

Симптомные метастазы меланомы в головном мозге: все ли опции терапии мы используем?

К.В. Орлова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>, krisman03@gmail.com

А.Е. Ахметьянова, a.e.akhmetianova@gmail.com

Е.В. Когай, katarina.shahray@gmail.com

Л.В. Демидов, <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>, demidov.lev@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

За последние годы были достигнуты значительные успехи в системной терапии пациентов с метастатической меланомой кожи, которые привели к увеличению одногодичной общей выживаемости (ОВ) с 25 до 85% и 5-летней ОВ с менее чем 10 до 60% в определенных подгруппах пациентов. Примерно у 50% пациентов с метастатической меланомой кожи диагностируется метастатическое поражение головного мозга в течении болезни. Современная лекарственная терапия при метастатическом поражении головного мозга медленно, но верно доказывает свою эффективность. Так, при наличии мутации в гене *BRAF* монотерапия *BRAF*-ингибиторами обеспечивает частоту объективных интракраниальных ответов (ЧОО) от 25 до 40%, тогда как комбинированная таргетная терапия (кТТ) *BRAF*i + *MEK*i позволяет добиться уже 58% ЧОО, в т. ч. и у пациентов с симптомными метастазами в головной мозг. Однако длительность ответов, достигнутых на таргетной терапии (ТТ), короче, чем при экстракраниальной распространенности болезни. С другой стороны, вне зависимости от наличия мутации *BRAF* иммунотерапия (монотерапия *PD-1*) позволяет достичь ответа примерно у 20–22% пациентов, но эти ответы более стойкие, хотя их меньше, чем на ТТ. Комбинация ингибиторов контрольных точек *CTLA-4* + *PD-1* вызывает продолжительные ответы с ЧОО 51–54%. Однако достижение этих результатов и в целом увеличение продолжительности жизни при использовании иммунотерапии возможно в основном у пациентов без симптомов и у больных, получающих низкие дозы глюкокортикостероидов (10 мг или менее по преднизолону) или вовсе не получающих таковых. Поэтому для пациентов с симптомами, особенно для тех, в опухоли которых была выявлена мутация *BRAF*, перспективным выглядит использование комбинации таргетной терапии, которая позволит быстро достичь объективного ответа у 58%, и иммунотерапии анти-*PD1/PDL1*, которая, вероятно, позволит увеличить продолжительность достигнутого ответа и дать шанс на стойкую ремиссию. В данной статье предоставлен обзор ключевых исследований и собственный опыт использования тройной комбинации при метастатическом поражении головного мозга.

Ключевые слова: метастатическая меланома, *BRAF*-мутация, метастазы в головном мозге, комбинация таргетной и иммунотерапии (тройная комбинация), атезолизумаб

Для цитирования: Орлова К.В., Ахметьянова А.Е., Когай Е.В., Демидов Л.В. Симптомные метастазы меланомы в головном мозге: все ли опции терапии мы используем? *Медицинский совет*. 2022;16(9):66–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-66-74>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Symptomatic melanoma metastases in the brain: are we using all therapy options?

Kristina V. Orlova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>, krisman03@gmail.com

Angelina E. Akhmetianova, a.e.akhmetianova@gmail.com

Ekaterina V. Kogay, katarina.shahray@gmail.com

Lev V. Demidov, <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>, demidov.lev@gmail.com

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

In recent years, significant advances have been made in systemic therapy for patients with metastatic melanoma of the skin, resulting in an increase in one-year overall survival (OS) from 25 to 85% and 5-year OS from less than 10 to 60% in certain patient subgroups. Approximately 50% of patients with metastatic skin melanoma are diagnosed with metastatic brain lesions in the course of the disease. Modern drug therapy for metastatic brain lesions is slowly but surely proving to be effective. Thus, in the presence of a mutation in the *BRAF* gene, *BRAF* inhibitor monotherapy provides an intracranial objective response rate (iORR) of 25 to 40%, whereas *BRAF*i + *MEK*i combined targeted therapy (CTT) achieves already 58% iORR, including in patients with symptomatic metastases to the brain. However, the duration of responses achieved on targeted therapy (TT) is shorter than for extracranial disease prevalence. On the other hand, regardless of the presence of a *BRAF* mutation, immunotherapy (*PD-1* monotherapy) achieves a response in approximately 20–22% of patients, but these

responses are more durable, although fewer than on TT. The combination of CTLA-4 + PD-1 checkpoint inhibitors produces long-lasting responses with a iORR of 51–54%. However, the achievement of these results and an overall increase in life expectancy with immunotherapy is mostly possible in symptom-free patients and in patients receiving low or no doses of glucocorticosteroids (10 mg or less on prednisolone). Therefore, for symptomatic patients, especially those whose tumors have been identified with a *BRAF* mutation, a combination of targeted therapy, which would quickly achieve an objective response in 58%, and anti-PD1/PDL1 immunotherapy, which is likely to increase the duration of the response achieved and give a chance for a sustained remission, looks promising. This article provides an overview of key studies and our own experience with the triple combination in metastatic brain lesions.

Keywords: metastatic melanoma, *BRAF*-mutation, brain metastases, combination of targeted and immunotherapy (triple combination), atezolizumab

For citation: Orlova K.V., Akhmetianova A.E., Kogay E.V., Demidov L.V. Symptomatic melanoma metastases in the brain: are we using all therapy options? *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):66–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-66-74>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

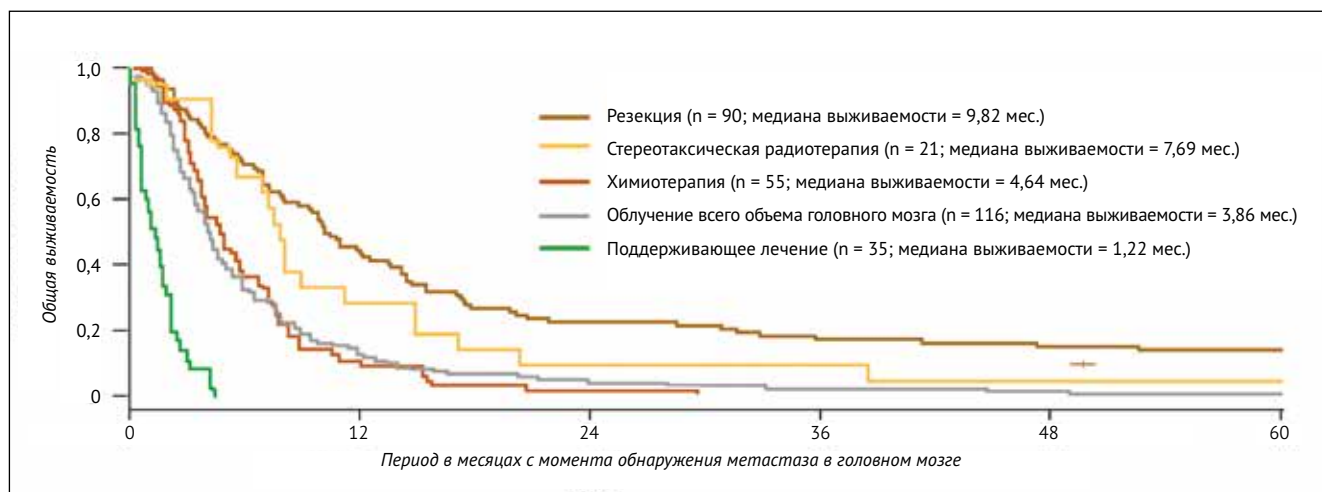
Заболеваемость меланомой увеличивается во всем мире [1–3]. В США меланома занимает 5-е место в структуре заболеваемости среди мужчин и 6-е место среди женщин, но при этом входит в тройку лидеров по источнику возникновения метастатического поражения головного мозга. По прогнозам американских онкологов к 2040 г. меланома кожа займет первое место в структуре заболеваемости среди мужчин и четвертое место среди женщин, уступая лишь раку молочной железы, раку легкого и раку тела матки [4]. Метастатическое поражение головного мозга (мГМ) при меланоме кожи диагностируется по разным данным до 10% случаев при локальных стадиях меланомы и до 40–50% случаев при метастатической меланоме. В 2019 г. D. Zhang et al. опубликовали результаты популяционного исследования, куда вошли данные 121 255 пациентов, у которых была диагностирована меланома в период с 2010 по 2015 гг. по данным базы «Выживаемость, эпидемиология и конечные результаты» (SEER). Было показано, что у 35,4% пациентов с метаста-

тической меланомой было выявлено мГМ на момент постановки диагноза. Характеристики, связанные с более высокой частотой мГМ, включали мужской пол, возраст 40–60 лет, локализацию меланомы в области лица/головы/шеи, узловой гистологический тип, более высокую T-стадию, изъязвление первичной опухоли и экстракраниальные метастазы. Медиана общей выживаемости и медиана меланома-специфичной выживаемости у пациентов с мГМ составила 5 и 6 мес. соответственно [5].

В 2011 г. до появления эффективной системной терапии M.A. Davies et al. провели и опубликовали анализ институтской базы данных эффективности существовавших в то время подходов (хирургическая резекция метастаза, проведение стереотаксической радиохирургии, цитостатическая химиотерапия, облучение всего головного мозга или поддерживающая терапия) [6]. Наиболее эффективным являлось проведение хирургического удаления либо стереотаксической радиохирургии (рис. 1). Другие опции существенно не влияли на течение заболевания с медианой общей выживаемости лишь 3–5 мес. от диагностики мГМ.

● **Рисунок 1.** Общая выживаемость пациентов с метастатическим поражением головного мозга до появления эффективной системной терапии

● **Figure 1.** Overall survival of patients with metastatic brain lesions before effective systemic therapy



В течении последних 10 лет были достигнуты значительные успехи в лечении пациентов с метастатической меланомой кожи без мГМ, которые привели к увеличению одногодичной общей выживаемости (ОВ) с 25 до 85% и 5-летней ОВ с менее чем 10 до 60% в определенных подгруппах пациентов [7]. Однако подобных результатов в настоящее время пока не удалось добиться для пациентов с метастатическим поражением головного мозга, и эта категория пациентов нуждается в персонализированном подходе.

При выборе тактики лечения пациентов с мГМ необходимо учитывать факторы со стороны центральной нервной системы, которые влияют на выбор терапии у пациентов с мГМ: размер и количество метастазов (более или менее 3 см, солитарные метастазы или множественные), наличие или отсутствие неврологической симптоматики, необходимость назначения терапии глюкокортикостероидами, расположение в функциональных частях мозга.

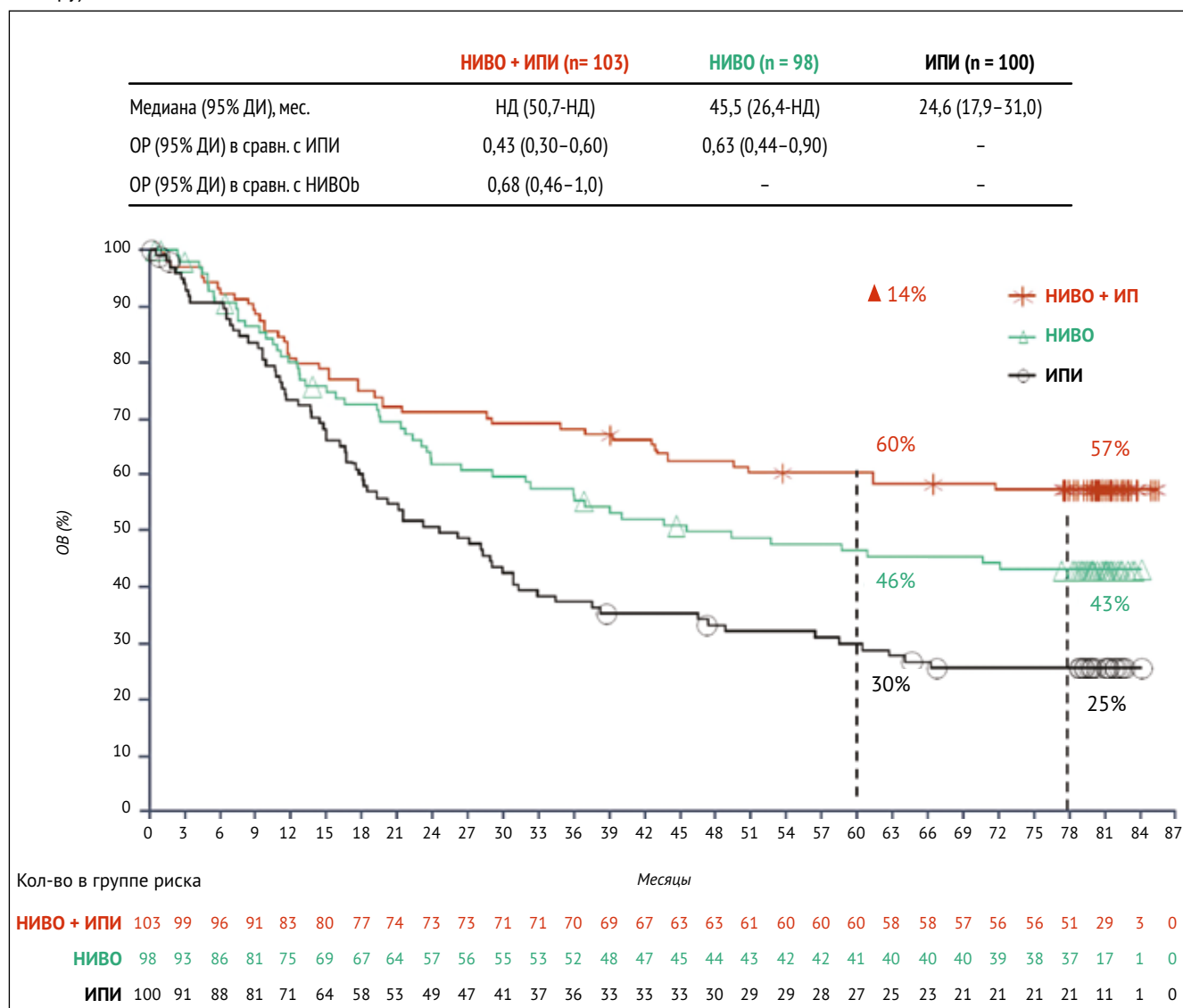
ВОЗМОЖНОСТИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Метастазы в головном мозге выделены в отдельную подстадию IV стадии (M1d) по последней версии классификации TNM 8 и ассоциированы с особенно плохим прогнозом. Несмотря на то, что около трети пациентов с метастатической меланомой исходно имеют мГМ [5], эти пациенты практически не включались в крупные рандомизированные исследования III фазы, на которых основаны последние рекомендации по лечению метастатической меланомы.

В исследовании Checkmate 067 только 5% включенных пациентов имели мГМ, и результаты эффективности комбинированной и монотерапии анти-PD1 не представлены в данной подгруппе больных [7]. Тем не менее накапливающиеся данные небольших исследований свидетельствуют об эффективности современной лекарственной терапии

● **Рисунок 2.** CheckMate 067 (общая выживаемость пациентов с метастатической BRAF+ меланомой, получающих иммунотерапию в качестве терапии первой линии)

● **Figure 2.** CheckMate 067 (overall survival of patients with metastatic BRAF+ melanoma receiving immunotherapy as first-line therapy)



у этой категории пациентов с сочетанием или без локальных методов лечения (хирургическая резекция или радиохирургия). Опциями современной лекарственной терапии могут являться иммунотерапия вне зависимости от мутации и таргетная терапия для пациентов с мутацией в гене *BRAF*.

Иммунотерапия

Иммунотерапия улучшает выживаемость пациентов с метастатической меланомой кожи как с мутацией в гене *BRAF*, так и без нее. Наилучшими вариантами для пациентов могут являться комбинированная иммунотерапия и моноиммунотерапия ингибиторами PD-1 и CTLA-4. Иммунотерапия ингибитором CTLA-4 исследовалась одной из самых первых [8, 9] и сейчас применяется редко в связи с появлением более эффективных ингибиторов PD-1 и их комбинаций. Наиболее эффективной опцией при мГМ среди иммунотерапевтических агентов является комбинированная иммунотерапия ипилимумабом и ниволумабом. Эффективность данного режима у бессимптомных пациентов была показана в нескольких исследованиях: CheckMate-204, CheckMate 170 (ABC).

В однорукавном исследовании II фазы Checkmate-204 [10, 11] все пациенты получали ипилимумаб с ниволумабом. Пациенты были распределены в 2 когорты. Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- метастазы в головном мозге диаметром 0,5–3 см;
- когорта А: бессимптомные пациенты, не получающие стероиды, ECOG 0–1;
- когорта В: симптомные пациенты со стабильной неврологической симптоматикой, ECOG 0–2 (допускалось использование стероидов в низких дозах – до 4 мг дексаметазона в сутки);
- ранее леченные пациенты, получавшие адъювантную терапию и/или локальное лечение по поводу метастазов в головной мозг (хирургическое или лучевое).

Всего в исследование вошли 119 пациентов (из них 101 пациент составил когорту А и 18 пациентов – когорту В). Частота объективного ответа интракраниально была достигнута в 53,5% [43,3–63,5] случаев в когорте А и лишь в 16,7% [3,6–41,4] случаев в когорте В. Трехлетняя общая выживаемость составила 71,9% [61,8–79,8] для когорты А и 36,6% [14,0–59,8] для когорты В. Такая разница в результатах, вероятнее всего, обусловлена более неблагоприятной характеристикой пациентов когорты В (симптомные пациенты со стабильной неврологической симптоматикой, допускалось использование стероидов в низких дозах).

В другом исследовании II фазы [10, 11] сравнивалась комбинированная иммунотерапия с ниволумабом в монорежиме. 60 пациентов были рандомизированы на когорту А (ипилимумаб + ниволумаб) и когорту В (ниволумаб). Критериями включения являлись:

- возраст старше 18 лет;
- ECOG 0–2;
- метастазы в головной мозг диаметром 0,5–4 см;
- когорты А и В: бессимптомные пациенты, ранее не получавшие локальное лечение по поводу метастазов в головной мозг;

■ когорта С (ниволумаб, дополнительная когорта из 16 пациентов): пациенты с симптомными метастазами или пациенты, получавшие локальную терапию по поводу метастазов в головной мозг, которая оказалась неэффективной.

Всего в исследование было набрано 76 пациентов, из них 35 пациентов составили когорту А, 25 пациентов вошли в когорту В и 16 пациентов – в когорту С. Частота объективного ответа интракраниально была достигнута в 46% [29–63] случаев в когорте А, в 20% [7–41] в когорте В и в 6% [0–30] случаев в когорте С. Пятилетняя общая выживаемость составила 51% для когорты А, 34% для когорты В и 13% для когорты С.

Таким образом, сегодня для пациентов с метастазами в головном мозге размерами до 3–4 см без симптомов со стороны ЦНС стоит рассматривать комбинированную иммунотерапию как наиболее эффективную опцию в качестве первой линии терапии. В то время как для пациентов с наличием симптомов и любыми размерами метастазов, которые нуждаются в терапии ГКС, вопрос не решен однозначно в пользу назначения комбинированной иммунотерапии и требует дальнейшего изучения.

Таргетная терапия (BRAF/MEK-ингибиторы)

Терапия BRAF/MEK-ингибиторами позволяет добиться быстрого клинического и рентгенологического эффекта и может применяться с большей распространенностью заболевания, а также симптомными метастазами, требующими приема стероидов. Наиболее изученной комбинацией для данных пациентов является дабрафениб с траметинибом. Другие комбинации (энкорафениб с биминитенибом, вемурафениб с кобиметинибом) менее изучены, но, вероятно, имеют схожую эффективность [12, 13].

Монотерапия BRAF-ингибиторами в настоящее время не применяется в связи с большей эффективностью комбинации BRAFi и MEKi и их лучшей переносимостью.

Дабрафениб

Исследование II фазы BREAK-MB изучало эффективность дабрафениба у пациентов с меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF V600E* и *V600K* с метастазами в головной мозг [14]. Пациенты были распределены в 2 когорты. Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- ECOG 0–1;
- метастазы в головной мозг диаметром 0,5–4 см;
- когорта А: пациенты, ранее не получавшие локальное лечение по поводу метастазов в головной мозг;
- когорта В: пациенты с выявленным прогрессирующим в головном мозге, получившие локальную терапию (хирургическое лечение, полное облучение головного мозга, стереотаксическая радиохирургия), также допускался прием стероидов и профилактическое противосудорожное лечение;
- допускалось предыдущее системное лечение (исключая лечение BRAF/MEK-ингибиторами) в обеих когортах по поводу экстракраниальных метастазов.

Всего в исследование было включено 172 пациента, из них 89 чел. составили когорту А (74 из них имели мутацию *V600E* и 15 – мутацию *V600K*) и 83 чел. составили когорту

В (65 чел. с мутацией *V600E* и 18 – с мутацией *V600K*). Для пациентов с мутацией *V600E* ЧООи составила 39,2% (28,0–51,2), 30,8% (19,9–43,4) для когорты А и когорты В соответственно. Для пациентов с мутацией *V600K* ЧООи составила 6,7% (0–31,9) в когорте А и 22,2% (6,4–47,6) в когорте В. Медиана общей выживаемости для пациентов с мутацией *V600E* составила 33,1 месяц (25,6–НД) для когорты А и 31,4 месяца (25,7–NR) для когорты В. Для пациентов с мутацией *V600K* медиана ОВ составила 16,3 месяца (6,9–22,4) в когорте А и 21,9 месяцев (15,3–НД) в когорте В.

Дабрафениб + траметиниб

В исследовании II фазы COMBI-MB изучалась эффективность комбинированной таргетной терапии дабрафенибом с траметинибом у пациентов с меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF* с мГМ [15]. Пациенты были распределены в 4 когорты. Критериями включения являлись:

- возраст старше 18 лет;
- ECOG 0–2 (с ECOG 2 был 1 пациент в когорте А и 2 пациента в когорте D);
- метастазы в головном мозге диаметром 0,5–4 см;
- когорта А: пациенты с бессимптомными метастазами, ранее не получавшие локальное лечение по поводу метастазов в головной мозг;
- когорта В: пациенты с бессимптомными метастазами, ранее получавшие локальное лечение по поводу метастазов в головной мозг;
- когорта С: пациенты с бессимптомными метастазами, ранее получавшие/не получавшие локальное лечение по поводу метастазов в головной мозг;
- когорта D: пациенты с симптомными метастазами, ранее получавшие/не получавшие локальное лечение по поводу метастазов в головной мозг.

Всего в исследование было включено 125 пациентов, из них 76 вошли в когорту А, 16 – в когорту В, 16 – в когорту С и 17 – в когорту D. Для когорты А ЧООи составила 58% (46–69), для когорты В – 56% (30–80), для когорты С – 44% (20–70) и для когорты D – 59% (33–82). 12-месячная общая выживаемость составила 46% (33–58) для когорты А, 69% (40–86) для когорты В, 44% (20–66) для когорты С и 44% (20–66) для когорты D.

Следовательно, таргетная терапия позволяет достичь хороших результатов, в т. ч. у симптомных пациентов, когда важно получить объективный ответ быстро (когорта D, ЧООи – 59% и 12-месячная ОВ – 44%). Однако медиана длительности ответа в этой подгруппе симптомных пациентов (когорта D) самая низкая (4,5 мес.), что побуждает искать новые подходы к терапии этой наиболее неблагоприятной когорты пациентов.

В табл. 1 представлены данные трех основных исследований, на которые мы опираемся, принимая решение в отношении тактики лекарственной терапии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга при меланоме. Если для пациентов без симптомов вопрос, казалось бы, решен в пользу комбинированной иммунотерапии, то для пациентов с наличием симптомов со стороны ЦНС и наличием мутации в гене *BRAF* в опухоли все не столь однозначно. Таргетная терапия позволяет добиться очень высокой частоты объективного ответа интракраниально, в т. ч. и у симптомных пациентов (когорта D – 59%), но медиана длительности ответа составляет всего 4,5 мес. с медианой выживаемости без прогрессирования в 5,5 мес. и 12-месячной выживаемостью без прогрессирования лишь в 8% (табл. 1). В том время как для комбинированной иммунотерапии медиана длительности ответа не достигну-

● **Таблица 1.** Сводные данные эффективности существующих опций терапии при мГМ (данные непрямого сравнения)

● **Table 1.** Summary of effectiveness of existing therapy options in MGM (indirect comparison data)

Показатели		COMBI-MB (Д + Т)				CheckMate 209 (Nivo + Ipi)		CheckMate 170 (Nivo + Ipi vs Nivo)		
		Без симптомов			С симптомами	Без симптомов	С симптомами	Без симптомов	Без симптомов	С симптомами
		А (n = 76)	В (n = 16)	С (n = 16)	Д (n = 17)	А (n = 101)	В (n = 18)	А (n = 35) Nivo + Ipi	В (n = 25) Nivo	С (n = 16) Nivo
ЧОО, %	Интра	58	56	44	59	54,4	22,2	51	20	6
	Экстра	55	44	75	41			57	29	25
Медиана ВБП, мес.		5,6	7,2	4,2	5,5	НД	1,2	5,4	2,5	2,6
Медиана ДО, мес.		6,5	7,3	8,3	4,5	НД	НД			
12-мес. ВБП		19%	47%	16%	8%	57%				
36-мес. интра ВБП, %						54	19	46	15	6
5-летняя ВБП, %								46	15	6
Медиана ОВ, мес.		10,8	24,3	10,2	11,5	НД	8,7	НД	26,1	5,1
36-мес. интра ОВ, %						72	37	57	43	19
5-летняя ОВ, %								51	34	13

та, но ответили лишь 22% пациентов с медианой ВБП в 1,2 мес. При сравнении показателей выживаемости для этих подгрупп видно преимущество общей выживаемости для таргетной терапии (медиана ОВ составила 11,5 мес.), в то время как для комбинированной иммунотерапии – 8,7 мес. Однако иммунотерапия позволяет добиться длительных ответов (36-месячная ВБП составляет 19%), что характеризуется особенностями механизма действия сравниваемых групп препаратов, но кто из пациентов ответит на эту терапию, определить затруднительно. На сегодняшний день продолжается поиск маркеров чувствительности и резистентности к иммунотерапии.

Таким образом, пациенты с мГМ и симптомами со стороны ЦНС являются наиболее сложной для лечения категорией пациентов, у которых важно добиться быстрого ответа интракраниально, что позволяет сделать таргетная терапия. Затем необходимо постараться сохранить этот ответ максимально долгое время, возможно, за счет добавления иммунотерапии. В настоящее время проводятся несколько подобных по дизайну клинических исследований (сочетание BRAF/MEKi с иммунотерапией анти-PD1/PDL1). Однако в своей практике онкологи регулярно сталкиваются с клиническими ситуациями, когда необходимо принимать решение как можно скорее. Один из подобных случаев представлен ниже.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 1988 г. р., молодая женщина 34 лет, обратилась в августе 2021 г. У нее было выявлено прогрессирование после хирургического лечения меланомы кожи волосистой части головы с метастазами в лимфоузлах шеи справа в апреле 2021 г. После операции лечение (адъювантную терапию) пациентка не получала. На момент обращения при обследовании были выявлены множественные метастазы в подкожно-жировой клетчатке, легких, костях, почке, головном мозге, костном мозге. В августе 2021 г. было проведено микрохирургическое удаление опухоли левой лобной области в связи с большим размером, отеком, сдавлением и наличием симптомов. Пациентка получала терапию ГКС. При молекулярно-генетическом исследовании была выявлена мутация в гене *BRAF V600E*. Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ, независимый фактор неблагоприятного прогноза) на момент принятия решения в отношении лекарственной терапии был выше верхней границы нормы (1,6 ВГН). Сопутствующие состояния: анемия 3 ст. в связи с поражением костного мозга.

С учетом распространенности болезни и наличия симптомного метастатического поражения головного мозга, возраста, мутации *BRAF V600E* предпочтение было отдано таргетной терапии для более быстрого и вероятного развития объективного ответа (ЧООи на таргетной терапии у симптомных пациентов составляет 59%). Понимая сложность клинической картины, на первом этапе стояла задача достичь объективного ответа с уменьшением симптомов болезни с последующим решением вопроса о добавлении иммунотерапии. Также у пациентки по данным

иммуногистохимического исследования была определена экспрессия PD-L1 (клон 22C3): мембранная экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках (TPS) составила 95%, что потенциально предполагает возможную чувствительность к терапии анти-PD1/PD-L1 антителами.

На сегодняшний день в России зарегистрирована тройная комбинация вемурафениба в сочетании с кобиметинибом и атезолизумабом, однако данные о ее эффективности при метастатическом поражении головного мозга пока не доступны (результаты исследования TRICOTEL, посвященного изучению данной схемы у пациентов с симптомными и бессимптомными метастазами в головной мозг, будут представлены на ASCO 2022).

С августа 2021 г. пациентка начала таргетную терапию по следующей схеме: прием вемурафениба в дозе 960 мг 2 раза в сутки р.о. длительно ежедневно с кобиметинибом в дозе 60 мг 1 раз в сутки р.о. с 1 по 21 дни с перерывом в 7 дней, цикл каждые 28 дней. Также была проведена коррекция анемии путем гемотрансфузии.

В течении первого месяца приема было отмечено появление пятнисто-папулезной сыпи сливного характера по всему телу 3-й степени и отечность лица 1-й степени, что привело к приостановкам в терапии и редукции дозы суммарно на две ступени до 480 мг вемурафениба 2 раза в сутки р.о. Отмечалось улучшение самочувствия больной и уменьшение узловых образований в мягких тканях, что явилось подтверждением клинической эффективности таргетной терапии у данной пациентки. Понимая важность дозового режима для таргетных препаратов, была проведена попытка увеличения дозы вемурафениба до 720 мг 2 раза в сутки с сентября 2021 г., что не привело к возобновлению кожной токсичности. С сентября 2021 г. пациентка получает таргетную терапию в следующих дозах по схеме: вемурафениб в дозе 720 мг 2 раза в сутки р.о. длительно непрерывно + кобиметиниб в дозе 60 мг 1 раз в сутки р.о. с 1 по 21 дни, цикл каждые 28 дней, также к терапии добавлен иммуноонкологический препарат (анти-PDL1) атезолизумаб в дозе 840 мг в/в капельно 1 раз в 14 дней. На момент добавления атезолизумаба у пациентки отмечалось улучшение клинического самочувствия и уменьшение симптомов, разрешение анемии 3-й ст., кожной токсичности 3-й ст., также пациентка не нуждалась в терапии ГКС.

В октябре 2021 г. по данным контрольного обследования был зарегистрирован частичный ответ на терапию (рис. 3А, Б). На рис. 3А, Б наглядно продемонстрирован быстрый и прогнозируемый в большинстве случаев эффект таргетной терапии: значительное уменьшение и исчезновение части метастатических образований, что и было первой задачей в лечении данной пациентки.

В табл. 2 представлены результаты обследования пациентки (данные МРТ головного мозга с в/в контрастированием и ПЭТ-КТ в режиме все тело с ФДГ и в/в контрастированием). Можно проследить, как таргетная терапия позволила быстро достичь объективный ответ у больной, привести к улучшению самочувствия, уменьшению и полному исчезновению большинства метастазов, в т. ч. пальпируемых в мягких тканях, повысить качество жизни,

восстановить уровень ЛДГ в крови. Добавление иммунотерапии атезолизумабом может привести к сохранению и улучшению достигнутого результата, для чего требуется дальнейшее наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Метастатическое поражение головного мозга при меланоме является частой проблемой клинической онкологии. Популяционное исследование базы данных «Выживаемость, эпидемиология и конечные результаты» (SEER) продемонстрировало, что у 35% пациентов с метастатической меланомой в момент диагностики обнаруживаются метастазы в головном мозге. Большое институтское исследование показывает историческую медиану ОВ от 3 до 6 мес. до появления эффективной лекарственной терапии [5, 6, 16]. Признавая этот исторически плохой прогноз, в системе стадирования Американского объединенного комитета для меланомы наличие метастазов в головном мозге выделено в отдельную категорию – подстадию IV стадии, M1d [17].

Выбор варианта лекарственной терапии у нашей пациентки с учетом всех факторов (высокий уровень ЛДГ, M1d подстадия IV стадии с наличием симптомов, наличие мутации *BRAF* и др.) на первом этапе был сделан в пользу комбинированной таргетной терапии *BRAF/MEK*.

Для лечения пациентов с метастатической меланомой с наличием мутации в гене *BRAF* в мире одобрены три комбинации таргетных препаратов: дабрафениб в сочетании с траметинибом (Д + Т, одобрено FDA в 2014 г.), вемурафениб в сочетании с кобиметинибом

● **Рисунок 3.** Результаты исследования ПЭТ-КТ: до начала терапии, август 2021 г. (А); в процессе терапии, значительное уменьшение количества и размеров метастазов, октябрь 2021 г., частичный ответ (Б)

● **Figure 3.** PET-CT results: before therapy, August 2021 (A); during therapy, significant reduction in number and size of metastases, October 2021, partial response (B)



● **Таблица 2.** Данные обследования пациентки в динамике на фоне тройной комбинации (вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб)

● **Table 2.** Patient follow-up data on triple combination (vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab)

Очаги/дата	Август 2021 г.	Октябрь 2021 г.	Декабрь 2021 г.	Февраль 2022 г.
Головной мозг: левая лобная доля и несколько по всему объему	52 x 51 мм с отеком и смещением срединных структур до 11 мм	п/о зона 44 x 20 x 28 мм до 5 мм	п/о зона 34 мм до 5 очагов – остаточные изменения	данные на момент подготовки статьи недоступны
Множественные очаги в легких и по плевре, контрольный – прикорневые отделы слева	множественные, контрольный – 36 x 28 мм	значительное уменьшение размеров, накопления РФП и количества очагов	очаги в легких и по плевре 5 мм без метаболической активности	очаги в легких без метаболической активности
Множественные внутригрудные л/у, контрольный – аортопюльмональное окно	множественные, контрольный – 30 x 20 мм	значительное уменьшение размеров, накопления РФП и количества очагов, контрольный – 10 x 8 мм	уменьшение размеров, накопления РФП и количества очагов, контрольный – 8 мм	уменьшение размеров, накопления РФП и количества очагов
Левая почка	16 x 9 мм	5 мм	не определяется	не определяется
Множественные забрюшные и внутрибрюшные л/у, контрольный – паранефрально	множественные, контрольный – 23 x 9 мм	не определяются	не определяются	не определяются
Множественные в мягких тканях, контрольные: • левое плечо • левая молочная железа	14 x 10 мм 11 x 7 мм	не определяются	не определяются	не определяются
Костномозговой канал н/3 диафиза левой бедренной кости	13 x 11 мм	не определяются	не определяются	не определяются

(В + К, одобрено FDA в 2015 г.), энкорафениб в сочетании с биниметинибом (Э + Б, одобрено FDA в 2018 г., комбинация в РФ не зарегистрирована) [18–20]. При метастатическом поражении головного мозга наиболее изучена комбинация Д + Т (COMBI-MB), где можно ожидать высокую ЧООи, в т. ч. у пациентов с симптомами со стороны ЦНС. Поскольку в этом исследовании принимали участие разные пациенты (с наличием симптомов со стороны ЦНС или без симптомов), можно увидеть примерно одинаковые непосредственные результаты для разных когорт пациентов, по безопасности новых данных получено не было. В настоящее время имеются ограниченные данные об эффективности двух других одобренных комбинаций BRAFi + MEKi у пациентов с метастатической меланомой и мГМ. Ретроспективное исследование, включающее пациентов (n = 24), получавших энкорафениб и биниметиниб, показало, что ЧООи составляет 33% [21]. Несмотря на то, что этот показатель ниже, чем для комбинации Д + Т, необходимо отметить, что большинство пациентов (n = 21) ранее получали BRAFi в монорежиме или в комбинации с MEKi. Эти данные согласуются с данными предыдущих исследований, демонстрирующих, что резистентность к ингибиторам BRAF/MEK не всегда является постоянной, и в ряде случаев это обосновывает повторное назначение таргетных препаратов у данной категории пациентов. Сравнить результаты исследования COMBI-MB напрямую с Э + Б нельзя, т. к. исследования имеют разные дизайны и включают различные категории пациентов, но в целом можно отметить, что кТТ вне зависимости от выбранной комбинации характеризуется примерно одинаковыми результатами 5-летней общей выживаемости. В настоящее время комбинация вемурафениб + кобиметиниб (NCT02537600) и энкорафениб + биниметиниб (NCT03911869) исследуются во вторых фазах клинических исследований для пациентов с меланомой и мГМ.

Многочисленные исследования показали целесообразность сочетания таргетной терапии и иммунотерапии [22]. В 2020 г. FDA одобрило первый такой режим (вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб (антитело ant-PD-L1), основанный на результатах исследования III фазы IMspire150 [23]. Добавление атезолизумаба не улучшало частоту объективного ответа, достигаемого только при таргетной терапии, но увеличивало продолжительность ответа. Таким образом, возможно, добавление иммунотерапии могло бы решить проблему короткой продолжительности интракраниальных ответов, наблюдаемых в исследовании COMBI-MB для таргетной терапии.

В настоящее время проводятся клинические исследования по сочетанию таргетной терапии с иммунотерапией при метастатическом поражении головного мозга при меланоме: II фаза исследования комбинации Д + Т в сочетании с ниволумабом (NCT02910700), II фаза исследования комбинации В + К в сочетании с атезолизумабом (NCT03625141), куда включена самая прогностически неблагоприятная группа симптомных пациентов с мГМ, получающих ГКС.

Принимая во внимание все данные доступных клинических исследований и учитывая клинический эффект от проводимой таргетной терапии, было принято решение о назначении нашей пациентке иммунотерапии анти-PDL1 для продления достигнутого результата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективными опциями лекарственной терапии для пациентов с метастатической меланомой являются таргетная терапия и иммунотерапия. У каждой из них есть свои преимущества и недостатки: таргетная терапия может быть использована только у тех пациентов, у которых есть мутация *BRAF* в опухоли. Считается, что наличие мутации *BRAF* делает опухоль более агрессивной, она быстрее метастазирует, что может привести и к поражению ЦНС. В нашем случае у пациентки есть мутация *BRAF*, локализация первичной опухоли в области головы и шеи и др. неблагоприятные факторы, такие как молодой возраст и III стадия на момент диагностики в 2021 г.

Значимым отличием между лекарственными подходами является наличие первичной резистентности (чаще всего встречается при проведении иммунотерапии) и приобретенной резистентности (развивается при проведении таргетной терапии), именно поэтому в большинстве случаев эффект таргетных препаратов, особенно при метастатическом поражении головного мозга, непродолжителен. Этот факт заставляет искать новые подходы к лекарственной терапии при мГМ, когда, с одной стороны, на таргетной терапии возможно будет получить быстрый и прогнозируемый эффект у большинства пациентов, а с другой стороны – продлить его как можно дольше, добавив иммунотерапию. Наряду с лабораторными обоснованиями клиническое обоснование отчасти обуславливает проводимые в настоящее время исследования по сочетанию иммунотерапии и таргетной терапии.



Поступила / Received 10.03.2022
Поступила после рецензирования / Revised 31.03.2022
Принята в печать / Accepted 21.04.2022

Список литературы / References

1. Ferlay J., Shin H.-R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893–2917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
3. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941–1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>.
4. Rahib L., Wehner M.R., Matrisian L.M., Nead K.T. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e214708. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.4708>.
5. Zhang D., Wang Z., Shang D., Yu J., Yuan S. Incidence and prognosis of brain metastases in cutaneous melanoma patients: a population-based study. *Melanoma Res*. 2019;29(1):77–84. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000538>.

6. Davies M.A., Liu P., McIntyre S., Kim K.B., Papadopoulos N., Hwu W.J. et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*. 2011;117(8):1687–1696. <https://doi.org/10.1002/cncr.25634>.
7. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Lao C.D. et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):9506–9506. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9506.
8. Tazi K., Hathaway A., Chiuza C., Shirai K. Survival of melanoma patients with brain metastases treated with ipilimumab and stereotactic radiosurgery. *Cancer Med*. 2015;4(1):1–6. <https://doi.org/10.1002/cam4.315>.
9. Silk A.W., Bassetti M.F., West B.T., Tsien C.I., Lao C.D. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med*. 2013;2(6):899–906. <https://doi.org/10.1002/cam4.140>.
10. Tawbi H.A., Forsyth P.A., Algazi A., Hamid O., Hodi F.S., Moschos S.J. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018;379(8):722–730. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805453>.
11. Tawbi H.A., Forsyth P.A., Hodi F.S., Algazi A.P., Hamid O., Lao C.D. et al. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;22(12):1692–1704. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(21\)00545-3](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(21)00545-3).
12. Drago J.Z., Lawrence D., Livingstone E., Zimmer L., Chen T., Giobbie-Hurder A. et al. Clinical experience with combination BRAF/MEK inhibitors for melanoma with brain metastases: a real-life multicenter study. *Melanoma Res*. 2019;29(1):65–69. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000527>.
13. Holbrook K., Lutzky J., Davies M.A., Davis J.M., Glitza I.C., Amaria R.N. et al. Intracranial antitumor activity with encorafenib plus binimetinib in patients with melanoma brain metastases: A case series. *Cancer*. 2020;126(3):523–530. <https://doi.org/10.1002/cncr.32547>.
14. Long G.V., Trefzer U., Davies M.A., Keeford R.F., Ascierto P.A., Chapman P.B. et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1087–1095. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(12\)70431-X](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(12)70431-X).
15. Davies M.A., Saiag P., Robert C., Grob J.-J., Flaherty K.T., Arance A. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF^{V600}-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):863–873. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(17\)30429-1](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(17)30429-1).
16. Sampson J.H., Carter J.H.Jr, Friedman A.H., Seigler H.F. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg*. 1998;88(1):11–20. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.88.1.0011>.
17. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., Sondak V.K., Long G.V., Ross M.I. et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472–492. <https://doi.org/10.3322/caac.21409>.
18. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., Rutkowski P., Mackiewicz A., Stroiakovski D. et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690>.
19. Larkin J., Ascierto P.A., Dréno B., Atkinson V., Liszkay G., Maio M. et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867–1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408868>.
20. Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J., Arance A., Mandalá M., Liszkay G. et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):603–615. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(18\)30142-6](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(18)30142-6).
21. Holbrook K., Lutzky J., Davies M.A., Davis J.M., Glitza I.C., Amaria R.N. et al. Intracranial antitumor activity with encorafenib plus binimetinib in patients with melanoma brain metastases: A case series. *Cancer*. 2020;126(3):523–530. <https://doi.org/10.1002/cncr.32547>.
22. Atkins M.B., Curiel-Lewandrowski C., Fisher D.E., Swetter S.M., Tsao H., Aguirre-Ghiso J.A. et al. The State of Melanoma: Emergent Challenges and Opportunities. *Clin Cancer Res*. 2021;27(10):2678–2697. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4092>.
23. Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H., Robert C., Lewis K., Protchenko S. 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;395(10240):1835–1844. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30934-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30934-X).

Информация об авторах:

Орлова Кристина Вячеславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкодерматологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; krisman03@gmail.com

Ахметьянова Ангелина Евгеньевна, врач-ординатор отделения онкодерматологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; a.e.akhmetianova@gmail.com

Когай Екатерина Вячеславовна, врач-онколог отделения онкодерматологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; katarina.shahray@gmail.com

Демидов Лев Вадимович, д.м.н., профессор, руководитель отделения онкодерматологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; demidov.lev@gmail.com

Information about the authors:

Kristina V. Orlova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Oncodermatology Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; krisman03@gmail.com

Angelina E. Akhmetianova, Resident of Oncodermatology Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; a.e.akhmetianova@gmail.com

Ekaterina V. Kogay, Oncologist of Oncodermatology Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; katarina.shahray@gmail.com

Lev V. Demidov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Oncodermatology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; demidov.lev@gmail.com