ИТОГИ ВТОРОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ» С. 3

ОДОБРЕНА ПЕРВАЯ КОМБИНАЦИЯ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ МПКР С. 4

ЧЕКПОИНТ-ИНГИБИТОРЫ В ТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ С.5

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ И ИНГИБИТОРЫ BRAF С.9

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ BRAF И МЕК С. 10

5 ЛЕТ РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ * RUSSCO *

RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 6 • 2016

МЕМОРАНДУМ О СОТРУДНИЧЕСТВЕ RUSSCO С РОССИЙСКИМ ОБЩЕСТВОМ ПАТОЛОГОАНАТОМОВ И КОМПАНИЕЙ «РОШ»

15 июня 2016 года состоялась торжественная церемония подписания меморандума о взаимопонимании между тремя организациями - Российским обществом клинической онкологии, Российским обществом патологоанатомов и компанией «Рош», результатом которого станет разработка стандартов тестирования пациентов на необходимость применения инновационной иммунотерапии.

За последние годы иммунотерапия совершила настоящий прорыв в лечении онкологических заболеваний. Многочисленные исследования в этой области позволили обнаружить существование в организме человека чекпоинт-рецепторов, в том числе PD-1 и лиганда к нему PD-L1, который блокирует механизм распознавания раковых клеток иммунной системой организма – вследствие чего опухоль «прячется» от иммунной системы и активно развивается. С помощью новейших мировых разработок и создания чекпоинт-ингибиторов был найден способ нейтрализовать этот рецептор и сделать клетки опухоли уязвимыми для иммунной системы, что многократно повышает эффективность лечения.

Однако для применения данной терапии необходимо проводить тестирование каждого пациента для определения наличия PD-L1. Важно отметить, что сами диагностические тест системы и требования к ним существенно разнятся, и это значительно осложняет подбор пациентов для лечения. Разработка единых стандартов тестирования – это важнейшая часть внедрения персонализированного подхода к лечению пациентов, который требует совместной работы профессиональных сообществ и фармкомпаний. Подписание меморандума станет первым этапом в развитии проекта по стандартизации диагностики экспрессии PD-L1, что облегчит врачам процесс подбора терапии и значительно повысит шансы пациентов на успешное лечение и качество оказания медицинской помощи.

На данный момент иммунотерапия с использованием анти-PD-L1 препаратов показала высокую эффективность в клинических исследованиях при различных опухолях, в том числе при немелкоклеточном раке легкого и раке мочевого пузыря. Планируется, что в последствии новейшая методика лечения будет применима и ко многим другим видам рака (рак молочной железы, печени, почки, кожи, желудка, яичников, глиобластома и др.). Российское общество клинической онкологии ведет переговоры о проектах диагностики с другими компаниями, специализирующимися на разработке анти-PD-L1 антител. Совместные усилия профессионального сообщества и фармацевтических компаний приведут к повышению эффективности терапии.

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ * RUSSCO *

СВЕТЛОГОРСК

Калининградская область побережье Балтийского моря гостиница «Русь»

1-2 ИЮЛЯ 2016

КОНФЕРЕНЦИЯ «ЗАПАД»

ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ МЕЖДУНАРОДНЫХ СИМПОЗИУМОВ И КОНГРЕССОВ 2016

Организатор:
Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)
Регистрация на сайте www.rosoncoweb.ru

FDA ОДОБРИЛО АТЕЗОЛИЗУМАБ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ УРОТЕЛИАЛЬНЫМ РАКОМ

18 мая 2016 г. Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) был одобрен новый препарат атезолизумаб для лечения больных уротелиальным раком – наиболее распространенной формой рака мочевого пузыря. Атезолизумаб является первым лекарственным средством в классе ингибиторов PD-1/PD-L1, одобренным для лечения данного типа рака.

Атезолизумаб (Atezolizumab), также известный как Тецентрик (Tecentriq), – препарат швейцарской фармацевтической компании Roche, представляет собой моноклональное антитело, специфичное к белку PD-L1, экспрессируемому опухолевыми клетками. Связываясь с PD-L1, препарат предотвращает взаимодействие белков PD-1 и PD-L1, что приводит к сокращению опухоли. В марте этого года препарату было предоставлено право на приоритетное рассмотрение FDA.

Применение атезолизумаба одобрено для терапии больных местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком с прогрессированием заболевания на фоне/после проведения химиотерапии с включением препаратов платины или в течение 12 месяцев после получения химиотерапии с включением препаратов платины с неадъювантной или адъювантной целью. Уротелиальный рак является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований мочевого пузыря, которая развивается в мочевыводящих путях и может затрагивать как сам мочевой пузырь, так и близлежащие органы. По данным Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI) в 2016 г. диагноз рака мочевого пузыря будет установлен у 76 960 пациентов, из которых 16 390 больных умрут от данной патологии.

Настоящее одобрение FDA основано на результатах открытого многоцентрового несравнительного клинического исследования 2 фазы IMvigor 210, куда вошли 310 больных местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком. Пациенты в исследовании были разделены на 2 группы. Группа 1 включала пациентов, которые ранее не получали лечение по поводу местно-распространенного или метастатического уротелиального рака и не имели показаний к терапии первой линии на основе цисплатина; результаты для этой группы еще не достигли статистической значимости. Группа 2 включала пациентов с прогрессированием заболевания во время или после предшествующей химиотерапии на основе платины – 41% пациентов в этом исследовании уже получили 2 или более линии терапии по поводу метастатического заболевания. Участникам исследования внутривенно вводили атезолизумаб в дозе 1200 мг в первый день 21-дневного цикла. Терапия продолжалась до появления признаков прогрессирования заболевания.

Основным критерием эффективности была оценка частоты объективного ответа (ЧОО). Помимо этого оценивались продолжительность ответа, общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП), профиль безопасности препарата, а также роль экспрессии PD-L1 в выраженности ответа.

По результатам данного исследования у 14,8% был достигнут частичный ответ, который сохранялся в течение 2,1-13,8 мес. При медиане наблюдения 11,7 (0,2-15,2) мес. медиана ВБП и ОВ во всей группе больных составили 2,1 мес. и 7,9 мес. соответственно. У 26% больных с высоким или средним уровнем экспрессии PD-L1 был достигнут объективный ответ (по сравнению с 9,5% пациентов, у которых не было выявлено данной экспрессии или она была низкой).

Тот факт, что у тех больных, у которых была выявлена экспрессия PD-L1, была выше ЧОО, позволяет предположить, что терапия атезолизумабом может быть более эффективной у пациентов с экспрессией данного белка. В связи с этим одновременно с атезолизумабом FDA одобрило диагностический тест Ventana PD-L1 (SP142), позволяющий определить уровень экспрессии PD-L1 у данных больных и идентифицировать тех пациентов, кому терапия атезолизумабом будет более эффективна.

Среди нежелательных явлений чаще всего встречались усталость, снижение аппетита, тошнота, инфекции мочевыводящих путей, лихорадка, запор. Помимо этого, применение препарата может привести к развитию ряда иммуноопосредованных нежелательных явлений.

В настоящее время помимо IMvigor 210 продолжается рандомизированное исследование III фазы IMvigor 211, в котором атезолизумаб сравнивается со стандартной химиотерапией у пациентов с прогрессированием метастатической уротелиальной карциномы после первоначального лечения.

Источник: *website FDA*

СОВМЕСТНАЯ АКЦИЯ RUSSCO – UNIM:

«МЕСЯЦ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ»

Российское общество клинической онкологии и компания UNIM, специализирующаяся на морфологической диагностике онкологических заболеваний, представляют вашему вниманию совместную акцию «Месяц морфологической поддержки RUSSCO – UNIM».

С 1 июня по 1 июля 2016 года RUSSCO и компания UNIM предлагают каждому онкологу, члену RUSSCO, из любого региона России получить быстрое, качественное и точное патоморфологическое исследование по одному спорному клиническому случаю из своей практики.

В исследование входит:

доставка биологического материала в обе стороны, пробоподготовка и оцифровка препаратов, создание случая в системе Digital Pathology©, где консилиум патоморфологов, специализирующихся по данному виду злокачественного новообразования, выскажет свое мнение, изготовление новых гистологических препаратов в случае необходимости, а также проведение иммуногистохимического исследования.

Диагностика проводится с использованием программного обеспечения Digital Pathology®.

Для участия в программе или уточнения информации достаточно отправить запрос по электронной почте info@unim.su или связаться по бесплатному телефону: **8-800 333-05-34**.

19 МАЯ 2016 ГОДА В РАМКАХ ВТОРОЙ РОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ПО ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ ПРОШЕЛ ПРЕСС-ЗАВТРАК

19 мая 2016 года в рамках второй конференции Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), посвященной поддерживающей терапии в онкологии, прошел пресс-завтрак. В данном мероприятии приняли участие:

- председатель RUSSCO, заместитель директора по научной работе Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина, профессор **Сергей Алексеевич Тюляндин;**

- ведущий мировой эксперт в области лечения злокачественных новообразований и проведения поддерживающей терапии у онкологических больных, член правления Мультинациональной ассоциации по поддерживающей терапии в онкологии (MASCC), профессор **Matti Aapro**;

- председатель рабочих групп по разработке клинических рекомендаций RUSSCO к.м.н. **Антон Владимирович Снеговой.**

Поддерживающая терапия – одна из важнейших составляющих лечения онкологических пациентов. Она направлена не на лечение опухолевого процесса, но на сохранение и поддержание качества жизни больного. Такие симптомы, как тошнота и рвота, боль, невозможность приема пищи, одышка, возникающие на фоне болезни или как побочные эффекты лечения, могут оказывать поистине разрушающее действие на жизнь пациента, отнимая у больного желание продолжать бороться со своей болезнью и проходить лечение. Поддерживающая терапия, иногда также называемая «паллиативным лечением» направлена именно на устранение этих симптомов.

Последние годы ознаменовались значительными достижениями в этой области. Появились новые эффективные препараты и методы, позволяющие эффективно предотвращать развитие тошноты и рвоты, купировать боль и так далее. В то же время, российские пациенты и специалисты здравоохранения зачастую недостаточно информированы об этих достижениях. Некоторые разработки и препараты и вовсе становятся недоступными для больных, иногда – вследствие высокой стоимости, чаще – по причине долгих бюрократических процедур. Одним из наиболее ярких примеров этого являются сложности с получением опиоидных обезболивающих препаратов. Ассоциацией онкологических пациентов «ЗДРАВСТВУЙ!» был поднят вопрос о доступности дорогостоящих препаратов, чья стоимость не покрывается в условиях действующих стандартов системы обязательного медицинского страхования (ОМС).

На сегодняшний день также остро стоит вопрос квалификации медицинских кадров в области поддерживающей терапии. Это лечение зачастую требует мультидисциплинарного и индивидуализированного подхода к проблемам пациентов. Эксперты обратили внимание на целесообразность выделения данного вида медицинской помощи в отдельную специальность и её внедрения в систему последипломного медицинского образования, в том числе – в программы ординатуры и интернатуры.

Во время проведения пресс-завтрака представители СМИ получили возможность пообщаться с ведущими российскими и мировыми экспертами, узнать о последних мировых достижениях в области поддерживающей терапии. В ходе мероприятия были обсуждены наиболее актуальные для российского здравоохранения темы, а также трудности, с которыми сталкиваются врачи и пациенты на пути к качественной медицинской помощи.

Отдельное внимание эксперты уделили ситуации с лекарственным обеспечением больных в Российской Федерации. Современные препараты, которые применяются для лечения рака, во многих случаях являются дорогостоящими, что в текущих экономических условиях затрудняет доступ пациентов к эффективному лечению.

В конце мероприятия эксперты рассказали представителям прессы про последние достижения в области лечения злокачественных опухолей и выразили надежду, что в ближайшее время они станут доступны и для российских пациентов.

Онкология – одна из самых быстро развивающихся областей медицины. За последние годы в России произошли значительные изменения, позволившие значительно улучшить результаты лечения пациентов. Тем не менее, многие больные по-прежнему не могут получить медицинскую помощь в необходимом объеме. Привлечение внимания общества к проблемам онкологических пациентов – одна из важнейших задач, которую ставит перед собой Ассоциация «ЗДРАВСТУЙ!». Активное участие организаций пациентов в подобных мероприятиях крайне важно. Это является свидетельством того, что российские пациенты становятся более информированы о своих заболеваниях, возможностях лечения, а также своих правах на доступную и качественную медицинскую помощь. Последние научные изыскания становятся более доступны для больных, что снижает дистанцию между врачами и пациентами, позволяет им «говорить на одном языке». Только совместные усилия врачей и общества приведут к увеличению эффективности лечения и повышению качества жизни больных.

ПРОФЕССОР МАТТИ ААПРО НАГРАЖДЕН ДИПЛОМОМ ПОЧЕТНОГО ЧЛЕНА RUSSCO

На открытии конференции «Поддерживающая терапия» 19 мая 2016 года председатель Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) профессор Тюляндин Сергей Алексеевич вручил первый Диплом почетного члена RUSSCO профессору Матти Аапро (Швейцария).

Профессор Матти Аапро является ведущим экспертом в области лечения злокачественных новообразований и проведения поддерживающей терапии у онкологических больных, членом правления Мультинациональной ассоциации по поддерживающей терапии в онкологии (MASCC).

Профессор Аапро на протяжении многих лет участвует в образовательных и научных проектах, проходящих в России, курирует несколько областей поддерживающей терапии и лекарственного лечения.

Российское общество клинической онкологии учредило награду RUSSCO Honorary Member Award за личный вклад иностранного ученого в развитие российской онкологической науки и практической медицины. Первую награду заслуженно получил профессор Матти Аапро.

FDA ОДОБРИЛО КОМБИНАЦИЮ ЛЕНВАТИНИБА И ЭВЕРОЛИМУСА В ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ

Тимофеев Илья Валерьевич
Российское общество клинической онкологии, Бюро по изучению рака почки, Москва

18 мая 2016 года Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) по результатам клинического исследования 2 фазы одобрило комбинацию ленватиниба и эверолимуса для применения у пациентов с метастатическим почечноклеточным раком (мПКР), которые прогрессировали на предшествующей таргетной терапии, направленной против семейства фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Одобрение FDA после исследования 2 фазы уже свидетельствует о чем-то неординарном. Действительно, впервые у больных с устойчивым к таргетной терапии мПКР была достигнута выживаемость без прогрессирования более года, медиана общей выживаемости превысила 2 года, а частота объективных ответов составила 43%. Впервые для рака почки была зарегистрирована комбинация двух таргетных препаратов, оказавшаяся более эффективной, чем каждый препарат в отдельности. И, главное, впервые использование двух препаратов привело к блокированию ключевых, известных на данный момент механизмов резистентности рака почки к ингибиторам VEGF/VEGFR, которые включают активацию альтернативных путей, недостаточное ингибирование рецептора VEGF и активацию внутриклеточных киназ.

Ленватиниб является селективным ингибитором VEGFR1-3. Следовательно, при развитии устойчивости к препаратам предшествующей терапии, связанной с недостаточным ингибированием VEGFR1-3 на клетках опухоли или на клетках сосудов, целесообразно использовать более селективный ингибитор, подавляющий активность рецепторов.

Кроме того, ленватиниб в наномолярной концентрации блокирует рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) и, прежде всего, FGFR1.

Большинство авторов объясняет резистентность рака почки активацией параллельных патогенетических путей в клетках ПКР и эндотелиоцитах или появлением активирующих мутаций [1-3]. Патогенетический путь фактора роста фибробластов (FGF) и его рецепторов представляется альтернативным в проведении сигнала в клетку и играет важную роль в устойчивости ПКР к лекарственному лечению.

Экспрессия FGFR1 была выявлена в 98% случаев на клетках первичной опухоли почки и в 82,5% случаев на клетках метастазов ПКР в лимфатические узлы [4]. Во всех случаях интенсивность окрашивания при иммуногистохимическом анализе была высокой (3+), что свидетельствует о сильной экспрессии рецептора. Экспрессия FGFR1 на клетках неизмененной ткани почки была выявлена только в 1 случае (2,5%). Отличия с ПКР оказались высоко достоверными (P=0,001).

В многофакторном анализе изучалось влияние экспрессии FGFR1 на выживаемость без прогрессирования пациентов с мПКР, получающих таргетную терапию сорафенибом [5]. В исследование было включено 40 пациентов. У пациентов с экспрессией FGFR1 отмечено снижение показателей выживаемости без прогрессирования (P=0,04).

Установлено, что в крови здоровых людей уровни FGF-1 и FGF-2 были достоверно ниже по сравнению с больными мПКР. Наибольшие различия были продемонстрированы для FGF-2 (P=0,00033) [6]. Повышение концентрации FGF-2 более чем в 2 раза в крови больных мПКР отмечается перед прогрессированием на сунитинибе [7].

В другом исследовании у 38 больных мПКР была проанализирована концентрация в плазме FGF-2 и VEGF-A, как основных факторов, обладающих проангиогенной активностью, до начала и в процессе терапии сунитинибом [8]. У пациентов с прогрессированием болезни после двух циклов лечения сунитинибом было выявлено достоверное повышение концентрации FGF-2 в плазме (P=0,001), при этом у пациентов, которые имели ответ на лечение или стабилизацию болезни, изменений в уровне FGF-2 не было (P=0,2). Концентрация VEGF-A достоверно увеличилась у пациентов с ответом на лечение сунитинибом (P=0,033), что является известным благоприятным фактором. Изменений в уровне VEGF-A у пациентов с прогрессированием не выявлено (P=0,8). Таким образом, результаты этого исследования свидетельствуют о том, что увеличение концентрации FGF-2 возможно является предиктором прогрессирования болезни у пациентов, получающих анти-VEGF терапию (в частности, сунитиниб), а повышение уровня VEGF-A может указывать на благоприятное течение болезни.

Еще в одной работе методом Вестерн-блот оценивалось содержание FGF-2 в ткани здоровой почки, в почечноклеточном раке, а также в сальнике [9]. Наибольшее содержание FGF-2 было обнаружено в опухоли почки по сравнению со здоровой тканью почки (p<0,05). Кроме того, FGF-2 ткани сальника и рака почки имел большую митогенную (96%, 68%, 38%, p<0,05) и ангиогенную (5,5, 2,7 и 1,6 сосудов, p<0,05) активность. Авторы предполагают, что FGF-2 может обладать аутокринным действием при развитии рака почки.

Негативная роль FGF в развитии метастазов ПКР в костях (через активацию васкуляризации) описывалась в нескольких публикациях [10, 11].

FGFR1 в отличие от других рецепторов FGF сильно экспрессирован на эндотелиальных клетках [12, 13]. Экспериментальные данные свидетельствуют о значении пути FGF/FGFR1 в развитии сосудов в опухоли [14, 15]. FGFR1, лиганды FGF-1,2,4,8,10 корецепторы FGFR1 (например, синдекан-4) играют одну из важнейших ролей на всех этапах формирования сосуда: активации эндотелиальных клеток, миграции эндотелиальных клеток в опухоль, пролиферации эндотелиоцитов в опухоли через активацию внутриклеточных путей MAPK и PKC, образовании тубулярных структур и затем зрелых сосудов [16-20]. Более того, существуют сведения, что FGF-2 оказывает перекрестное действие и повышает экспрессию VEGFR и VEGF на эндотелиальных клетках [21, 22].

В моделях стимуляции ангиогенеза фактором роста фибробластов (FGF) сунитиниб и бевацизумаб не смогли подавить рост новых сосудов (P=0,2 и P=0,85 соответственно) [23]. В моделях стимуляции ангиогенеза фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) сунитиниб и бевацизумаб достоверно ингибировали рост новых сосудов (P=0,001 и P=0,001). Отличий между препаратами не было. Результаты настоящего исследования демонстрируют, что анти-VEGF терапия достоверно влияет на VEGF-индуцированный ангиогенез и не влияет на FGF-индуцированный рост сосудов.

Основываясь на результатах фундаментальных исследований, демонстрирующих значимость пути FGF/FGFR1 в развитии ПКР и других опухолей, несколько компаний приступили к разработке препаратов, блокирующих этот путь. Ленватиниб – первый зарегистрированный препарат для лечения мПКР, ингибирующий тирозинкиназу FGFR1 и тем самым блокирующий проведение сигнала через путь FGF/FGFR1 в клетках рака почки [24].

Хорошо известно, что активация внутриклеточных киназ может не зависеть от активности клеточного рецептора. Другими словами, рецепторы на поверхности клетки заблокированы, но это не приводит к подавлению сигнала внутри клетки. В связи с этим представляется целесообразным использовать ингибиторы внутриклеточных киназ, одним из которых является эверолимус. Эверолимус ингибирует белок mTOR, который близко расположен к ядру. Ранее было показано, что mTOR активирован в клетках рака почки [25]. Ингбирование mTOR препятствует распространению сигнала в ядро.

Таким образом, применение комбинации ленватиниба и эверолимуса приводит к дезактивации патогенетически значимых путей – VEGFR, FGFR и mTOR.

Одобрение FDA было основано на результатах рандомизированного исследования 2 фазы [26,27], в котором 153 пациента с мПКР и прогрессированием на предшествующей таргетной анти-VEGF терапии были распределены в соотношении 1:1:1 в группы:

- ленватиниба (18 мг/день) в комбинации с эверолимусом (5 мг/день), n=51;
- ленватиниба (24 мг/день), n=52;
- эверолимуса (10 мг/день), n=50.

Главным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Оценка ответа проводилась каждые 8 недель на основании критериев RECIST 1.1.

Количество пациентов с плохим прогнозом согласно модели MSKCC составляло 20%, 23% и 38% в группах комбинации, ленватиниба и эверолимуса. 86%, 83% и 96% пациентов имели нефрэктомию в анамнезе соответственно. В исследовании принимали участие пациенты со светлоклеточным ПКР.

Применение ленватиниба в комбинации с эверолимусом достоверно увеличивало ВБП по сравнению с эверолимусом в монотерапии – 14,5 мес. (95% ДИ 5,9–20,1) против 5,5 мес. (95% ДИ 3,5–7,1; HR=0,40, p=0,0005). Статистически значимых различий в медиане ВБП между комбинацией и ленватинибом (7,4 мес., 95% ДИ 5,6–10,2) не было (HR=0,66, p=0,12).

Наилучшая частота объективных ответов была достигнута в группе комбинации (43%) по сравнению с группой ленватиниба (27%, P=0,0067) и группой эверолимуса (6%, P<0,0001).

Медиана общей выживаемости составила 25,5 мес. в группе левнатиниб+эверолимус и была достоверно лучше, чем в группе эверолимуса (15,4 мес., P=0,024). Достоверных отличий в общей выживаемости между группой ленватиниба (19,1 мес.) и группой эверолимуса не было (P=0,12).

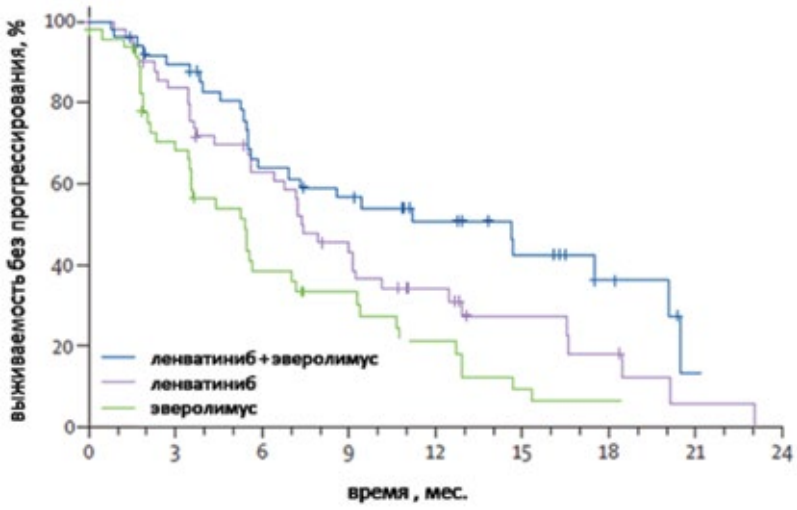

Рисунок 1. *Выживаемость без прогрессирования.*

Частота всех нежелательных явлений 3/4 степени токсичности в группе комбинации была 57%/14%, в группе монотерапии ленватинибом – 73%/6% и в группе монотерапии эверолимусом – 42%/8%. Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов, получающих комбинацию препаратов, были диарея, снижение аппетита и утомляемость. Отмена терапии из-за токсичности происходила у 24% больных, получающих комбинацию, 25% больных на ленватинибе и 12% – на эверолимусе.

Применение эффективной комбинации ленватиниба и эверолимуса в практике приведет к расширению арсенала онколога в борьбе с мПКР, позволит планировать еще одну линию терапии при прогрессировании на стандартных препаратах, блокирующих путь VEGF/VEGFR, и отразится на показателях продолжительности жизни пациентов в реальной жизни.

Литература:

1. Kluger HM, Siddiqui SF, Angeletti C, et al. Classification of renal cell carcinoma based on expression of VEGF and VEGF receptors in both tumor cells and endothelial cells. Laboratory Investigation 2008. 88, 962-972.

2. Rini BI, Atkins MB. Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma. Lancet Oncol 2009; 10: 992-1000.

3. Saylor PJ, Escudier B, Michaelson MD. Importance of Fibroblast Growth Factor Receptor in Neovascularization and Tumor Escape from Antiangiogenic Therapy. Clin Genitourin Cancer. 2012 Jun; 10(2): 77-83.

4. Tsimafeyeu I., Demidov L, Stepanova E, Wynn N and Ta H. Overexpression of fibroblast growth factor receptors FGFR1 and FGFR2 in renal cell carcinoma. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. 2011; 3: 190-195.

5. Ho T, et al. The role of FGF signaling in VEGF-pathway targeted therapy resistance: Data from patients and model systems. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl 6; abstr 386).

6. Тимофеев И.В., Демидов Л.В., Степанова Е.В., Та Н., Wynn N. Роль фактора роста фибробластов и его рецептора в патогенезе почечно-клеточного рака. Журнал «Онкоурология», 2011, с.247-248.

7. Porto C, et al. Changes in circulating pro-angiogenic cytokines, other than VEGF, before progression to sunitinib therapy in advanced renal cell carcinoma patients. Oncology. 2013; 84(2): 115-22. doi: 10.1159/000342099.

8. Tsimafeyeu I, Demidov L, Ta H, Stepanova E, Wynn N. Fibroblast growth factor pathway in renal cell carcinoma. J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4621).

9. Mydlo JH, Kral JG, Macchia RJ. Preliminary results comparing the recovery of basic fibroblast growth factor (FGF-2) in adipose tissue and benign and malignant renal tissue. J Urol. 1998 Jun; 159(6): 2159-63.

10. Avnet S, et al. Interferon-alpha inhibits in vitro osteoclast differentiation and renal cell carcinoma-induced angiogenesis. Int J

Oncol. 2007 Feb; 30(2): 469-76.
11. Cenni E, et al. Inhibition of angiogenesis via FGF-2 blockage in primitive and bone metastatic renal cell carcinoma. Anticancer Res. 2007 Jan-Feb; 27(1A): 315-9.
12. Murakami M, Nguyen LT, Hatanaka K, Schachterle W, et al. FGF-dependent regulation of VEGF receptor 2 expression in mice. J Clin Invest. 2011 Jul; 121(7): 2668-78.
13. Lee SH, Schloss DJ, Swain JL. Maintenance of vascular integrity in the embryo requires signaling through the fibroblast growth factor receptor. J Biol Chem. 2000 Oct 27; 275(43): 33679-87.
14. Dell'Era P, Belleri M, Stabile H, et al. Paracrine and autocrine effects of fibroblast growth factor-4 in endothelial cells. Oncogene. 2001 May 10; 20(21): 2655-63.
15. Wang Y, Becker D. Antisense targeting of basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptor-1 in human melanomas blocks intratumoral angiogenesis and tumor growth. Nat Med. 1997 Aug; 3(8): 887-93.
16. Presta M, Dell'Era P, Mitola S, et al. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis. Cytokine Growth Factor Rev. 2005 Apr; 16(2): 159-78.
17. Underwood PA, Bean PA, Gamble JR. Rate of endothelial expansion is controlled by cell:cell adhesion. Int J Biochem Cell Biol. 2002 Jan; 34(1): 55-69.
18. El-Hariry I, Pignatelli M, Lemoine NR. FGF-1 and FGF-2 modulate the E-cadherin/catenin system in pancreatic adenocarcinoma cell lines. Br J Cancer. 2001 Jun 15; 84(12): 1656-63.
19. Elfenbein A, Simons M. Syndecan-4 signaling at a glance. J Cell Sci. 2013 Sep 1;126(Pt 17):3799-804.
20. Mori S, Tran V, Nishikawa K, Kaneda T, et al. A dominant-negative FGF1 mutant (the R50E mutant) suppresses tumorigenesis and angiogenesis. PLoS One. 2013; 8(2): e57927.
21. Seghezzi G, Patel S, Ren CJ, et al. Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in the endothelial cells of forming capillaries: an autocrine mechanism contributing to angiogenesis. J Cell Biol. 1998 Jun 29; 141(7): 1659-73.
22. Tsunoda S, Nakamura T, Sakurai H, Saiki I. Fibroblast growth factor-2-induced host stroma reaction during initial tumor growth promotes progression of mouse melanoma via vascular endothelial growth factor A-dependent neovascularization. Cancer Sci. 2007 Apr; 98(4): 541-8.
23. Tsimafeyeu I, Demidov L, Wynn N. A role of the FGF-pathway in the VEGF/VEGFR targeting. Cancer Research, 2011; 71: 8-5157.
24. Molina A, Hutson T, Larkin J, Gold A, Andresen C, Wood K, et al. A phase Ib clinical trial of the multitargeted kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2013, 31 (Suppl.6): abstract 358.
25. Robb VA, Karbowniczek M, Klein-Szanto AJ, et al. Activation of the mTOR signaling pathway in renal clear cell carcinoma. J Urol. 2007; 177: 346–52.
26. http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm501070.htm
27. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015 Nov; 16(15): 1473-82.

ФОКУС НА МЕЛАНОМУ

ТРИ ПОКОЛЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ИММУНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Начав с одобрения ипилимумаба в 2011 г., иммунотерапия злокачественных новообразований вступила в период интенсивного развития. В одной из статей, опубликованных недавно в the Nature Reviews Drug Discovery, авторы акцентируют внимание на изменении подходов в противоопухолевой терапии, применении на практике новых данных, появлении широкого спектра иммунотерапевтических препаратов, а также изменении стандартов проводимого лечения. Помимо всего прочего, в статье рассмотрены вопросы, касающиеся оценки эффективности терапии, особенностей проведения клинических исследований, направленных на изучение новых препаратов, поиска маркеров иммунного ответа и развития стратегий сочетанной терапии.

Благодаря тому, что данная область медицины обладает неоспоримым преимуществом в отношении выживаемости больных, она стремительно развивается не только в сфере онкологии, но и во всей фармацевтической промышленности. Несмотря на это, направление иммунотерапии злокачественных новообразований остается молодой отраслью науки, для которой существует потенциал дальнейшего роста и развития. В настоящее время можно выделить 3 поколения препаратов, используемых в иммунотерапии больных злокачественными новообразованиями.

Поколение 1 включает в себя ипилимумаб и sipuleucel-T, клиническое использование которых было одобрено в 2010 (sipuleucel-T) и 2011 годах (ипилимумаб) на основании положительных результатов рандомизированных исследований 3 фазы. В связи с определенными сложностями производства и распространения применение sipuleucel-T не стало широкомасштабным. Таким образом, трудности, возникшие с данным лекарственным средством, показали то, с какими сложностями придется столкнуться при выходе на рынок нового поколения препаратов.

В центре второго поколения иммунотерапевтических препаратов стоят анти-PD-1/PD-L1 антитела. Первые анти-PD-1 моноклональные антитела (пембролизумаб и ниволумаб) были одобрены к клиническому использованию Управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMEA) в 2014 (пембролизумаб) и 2015 годах (ниволумаб). Одобрение пембролизумаба произошло за рекордный промежуток времени – спустя лишь 4 года после начала проведения клинических исследований с ним. Совсем недавно, 18 мая 2016 г., был одобрен для клинического использования атезолизумаб, первый анти-PD-L1 препарат. Еще одному анти-PD-L1 препарату дурвалумабу FDA предоставило статус принципиально нового лекарственного средства. Подобный статус предназначен для того, чтобы ускорить разработку препаратов, предназначенных для лечения тяжелых или угрожающих жизни заболеваний или состояний в том случае, когда клинические данные свидетельствуют о высокой эффективности препарата. Блинатумомаб, BiTE-антитело (Bi-specific T-cell engagers), специфичное к ко-рецептору CD19, был одобрен в 2015 г. для лечения больных В-клеточным лимфоцитарным лейкозом. Талимоген лагерпарепвек (T-vec) – первый препарат онколитической вирусной терапии, одобренный для местного лечения нерезектабельной рецидивирующей меланомы у пациентов после первичного хирургического вмешательства.

Следующее, третье поколение иммунопрепаратов, возможно, будет наиболее конкурентноспособным среди всех существующих иммунопрепаратов. Его появление связывают с многочисленными механизмами становления иммунного ответа.

На сегодняшний день развитие новых препаратов в иммуноонкологии сосредоточено вокруг Т-клеточного иммунитета, тогда как особенности В-клеточного иммунитета и связанные с ним возможности появления новых препаратов до сих пор активно не исследовались. Тем не менее, эффективность В-клеточного иммунитета широко изучена, например, при проведении профилактической вакцинации против инфекционных заболеваний. Такие лекарственные средства, как таргетные препараты, действующие на клетки-киллеры, вызывают не только большой интерес, но и способствуют появлению новых подходов в иммунотерапии. В настоящее время активно изучаются цитокины, терапия генетически модифицированными клетками, ингибиторы иммунных контрольных точек, противоопухолевые вакцины, BiTE-антитела, антитела, объединяющие 2 таргетные молекулы в одну, а также малые молекулы и онколитические вирусы.

Весь представленный спектр возможных препаратов может воздействовать на различные звенья иммунной системы, что в конечном итоге усиливает противоопухолевый иммунитет. Вполне возможно, что дальнейшее интенсивное развитие иммунотерапии будет способствовать совершенствованию существующих 1 и 2 поколений иммунотерапевтических препаратов. Ярким примером этого является то, как терапия ингибиторами иммунных контрольных точек стала менять имеющиеся подходы к терапии больных злокачественными новообразованиями. Подобные изменения наблюдались при применении первых двух поколений и, вполне возможно, будут и при третьем поколении.

Интенсивное развитие иммуноонкологии коренным образом изменило подход к терапии злокачественных новообразований. То, что новые препараты дают возможность превратить ранее считавшееся смертельное заболевание в полностью контролируемую хроническую болезнь или полностью от нее излечиться, вселяет надежду в миллионы больных. Несмотря на то, что есть еще многое, что предстоит узнать для достижения данной цели, то, какими темпами развивается современная иммуноонкология, позволяет думать, что они реальны.

ДИСКУССИОННЫЕ КЛУБЫ RUSSCO
«НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ»

20 июня	Волгоград
22 сентября	Новосибирск
8 декабря	Нижний Новогород

Конференции
«ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ»

23 сентября	Омск
14 октября	Красноярск
28 октября	Санкт-Петербург
25 ноября	Ростов-на-Дону

В следующем номере Газеты RUSSCO:
Обзор главных событий конгресса Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2016

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ

Несмотря на быстрый рост заболеваемости меланомой во всем мире, у большинства больных диагностика процесса происходит на ранней стадии болезни. В этом случае основным методом лечения является хирургическое вмешательство, сопровождаемое проведением адъювантной иммунотерапии у пациентов, входящих в группу высокого риска диссеминации болезни.

Лечение больных с отдаленными метастазами до недавнего времени вызывало большие сложности. В настоящее время определенные успехи в терапии метастатической меланомы достигнуты в связи с интенсивным развитием иммунотерапии (в частности, с появлением ингибиторов иммунных контрольных точек, ИИКТ) и таргетных препаратов, действующих через MAP-киназный сигнальный путь. На сегодняшний день в клинических исследованиях все больше внимания уделяется активному изучению эффективности таких специфичных иммунотерапевтических подходов, как анти-CTLA-4, анти-PD1-моноклональные антитела и вакцинотерапия.

Активация клеточного иммунитета начинается тогда, когда Т-лимфоциты распознают пептидные фрагменты внутриклеточных белков, находящихся на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК), в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). Для осуществления подобного взаимодействия необходимо наличие костимуляторной молекулы (B7), которая приводит к дизрегуляции цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4). Рецептор CTLA-4, находящийся на поверхности Т-лимфоцитов, является важным негативным регулятором активации Т-клеток. В отличие от рецептора CD28, который также экспрессируется Т-лимфоцитами, CTLA-4 обладает большей специфичностью к костимуляторным молекулам, связывается с ними и подавляет цитотоксический ответ. Результатом этого процесса является устойчивое угнетение антигенспецифического иммунного ответа.

PD-1 (белок запрограммированной гибели клеток/programmed cell death-1) является регуляторным рецептором, который экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов. При контакте данного рецептора с соответствующими лигандами (PD-L1, PD-L2) подавляется активация Т-клеток и индуцируется их апоптоз. Применение моноклональных антител, действующих против PD-1 рецептора (ниволумаб, пембролизумаб) или его лигандов (PD-L1, PD-L2), способствует развитию противоопухолевого ответа у больных метастатической меланомой.

В многочисленных исследованиях было показано, что в тканях больных меланомой имеется большое разнообразие соматических мутаций, которые включают в себя как генные, так и хромосомные изменения [1]. Наличие/отсутствие данных мутаций может являться показанием для проведения иммунотерапии ИИКТ. Более того, они могут быть предикторами ответа на иммунотерапию.

На сегодняшний день критерии оценки ответа на терапию ипилимумабом и другими ИИКТ остаются предметом оживленных дискуссий. В большей степени они связаны с тем разнообразием ответов, которые не наблюдались ранее при терапии другими таргетными препаратами или цитостатиками [2]:

- До стабилизации или регрессии болезни возможно развитие псевдопрогрессии заболевания и появление новых нетаргетных очагов. В связи с этим при терапии ИИКТ не следует торопиться с отменой препаратов.
- Отсроченный ответ, нередко развивающийся после прекращения лечения.
- Ответ на терапию, в частности стабилизация заболевания, может сохраняться длительное время.

Для больных, получающих ипилимумаб, был предложен ряд особенностей, касающихся оценки иммунного ответа [2]:

- Полный иммунный ответ – отсутствие всех измеряемых и неизмеряемых очагов заболевания, отсутствие новых очагов. Ответ должен быть подтвержден при повторном исследовании, проведенном не менее чем через 4 недели от первого.
- Частичный иммунный ответ – сокращение общего объема опухоли ≥50% по сравнению с началом лечения, с подтверждением ответа на повторном исследовании, проведенном не менее чем через 4 недели от первого. Возможно увеличение в размере нескольких очагов или появление новых очагов.
- Стабилизация заболевания – при отсутствии соответствия критериям частичного или полного ответа или прогрессирования заболевания.
- Прогрессирование заболевания – увеличение общего объема опухоли ≥25% по сравнению с минимальным объемом. Ответ должен быть подтвержден при повторном исследовании, проведенном не менее через 4 недели от первого.

Клиническая значимость оценки иммунного ответа была доказана у 655 больных метастатической меланомой, получавших пембролизумаб [3].

- У 84/592 (14%) больных, оставшихся в исследовании спустя 12 недель терапии, было выявлено прогрессирование заболевание в соответствии с критериями RECIST 1.1, но не в соответствии с критериями оценки иммунного ответа. Показатель 2-летней общей выживаемости (ОВ) у больных с прогрессированием болезни, оцененной только по критериям RECIST, составил 37,5%, тогда как у больных, оценка лечения которых проходила с использованием обоих критериев, он составил 17,3%.
- У 24/327 (7%) больных, наблюдавшихся не менее 28 недель от момента начала терапии, была выявлена псевдопрогрессия заболевания (увеличение общего объема опухоли ≥25% по сравнению с минимальным объемом, не подтвержденное при повторном исследовании).

В связи с этим с целью того, чтобы избежать преждевременного прекращения терапии у больных, получающих ипилимумаб или анти-PD-1 препараты, необходимо оценивать ответ с использованием критериев оценки иммунного ответа.

PD-1 – регуляторный рецептор, который экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов [4, 5]. Связывание PD-1 с лигандами PD-L1 (B7-H1) и PD-L2(B7-DC), находящимися на поверхности злокачественных клеток, способствует подавлению активации Т-клеток и их апоптозу.

Анти-PD-1 моноклональные антитела

ПЕМБРОЛИЗУМАБ – анти-PD-1 моноклональное антитело, активно изучавшееся как у больных, не получавших ипилимумаб, так и находившихся ранее на терапии им [6-10].

В исследовании 1 фазы приняли участие 655 больных метастатической меланомой, получавших лечение пембролизумабом в одном из 3 дозовых режимов (10 мг/кг каждые 2 недели, 10 мг/кг каждые 3 недели или 2 мг/кг каждые 3 недели) [10]. Около 75% больных получали предшествующую системную терапию по поводу метастатического процесса, включая 52% больных, находившихся на предшествующей терапии ипилимумабом. Помимо этого, 78% участников исследования имели M1c стадию заболевания и у 38% больных уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови превосходил верхнюю границу нормы.

- Частота объективного ответа (ЧОО) с использованием критериев RECIST и критериев оценки иммунного ответа составила 33%.
- Медиана ОВ составила 23 мес. Показатели однолетней и 2-летней ОВ составили 73% и 60% соответственно. Показатель однолетней выживаемости без прогрессирования (ВБП) был 35%.
- При проведении многофакторного анализа не было выявлено значимой разницы в выживаемости больных, получавших различные дозы препарата [7]. Аналогичным образом не было выявлено разницы в ЧОО между группами больных, получавших пембролизумаб в дозе 2 мг/кг каждые 3 недели или 10 мг/кг каждые 3 недели [11].
- Был проведен предварительный анализ с целью оценки значимости уровня экспрессии PD-L1 в качестве предиктора ответа на терапию пембролизумабом [12]. Несмотря на то, что по результатам данного анализа оказалось, что экспрессия PD-L1 коррелирует с уровнем ответа, ее отсутствие не влияло на развитие клинического ответа.
- При проведении подгруппового анализа значимых различий между выживаемостью больных, имевших «дикий» или «мутированный» тип гена BRAF V600, не было.
- Токсичность была управляемой; у 83% больных развилось как минимум 1 нежелательное явление, связанное с проводимой терапией. Чаще всего встречались усталость, кожный зуд, сыпь, диарея и артралгия (36%, 24%, 20%, 16% и 16% соответственно). В общей сложности у 14% больных развились нежелательные явления 3 или 4 степени, среди которых чаще всего встречалась усталость (2%). Летальных исходов, связанных с проводимым лечением, зарегистрировано не было. Спектр нежелательных явлений, так же как их выраженность, не зависел от предшествующей терапии ипилимумабом.
- Разницы в ЧОО при анализе данных 173 больных, не ответивших на терапию ипилимумабом (≥2 курсов терапии) и получавших терапию пембролизумабом 2 мг/кг или 10 мг/кг каждые 3 недели, не было (26% для каждой группы) [8]. Значимых различий между токсичностью в сравниваемых группах больных также не было выявлено.

На основании полученных результатов были инициированы 2 исследования 3 фазы, в одном из которых приняли участие больные с заболеванием, резистентным к терапии ипилимумабом, а во втором – больные, не получавшие терапию по поводу метастатического процесса.

В исследовании KEYNOTE-002 приняли участие 540 больных с резистентным к терапии ипилимумабом заболеванием. Все больные были рандомизированы в 3 группы, одна из которых получала пембролизумаб (2 мг/кг каждые 3 недели), вторая – пембролизумаб (10 мг/кг каждые 3 недели), а третья – цитостатическую терапию (карбоплатин + паклитаксел, монотерапия паклитакселом, дакарбазин или темозоломид) в соответствии со стандартами, принятыми в данной клинике [13]. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания.

- Показатель ВБП был выше в группах больных, получавших пембролизумаб, независимо от его дозы. Показатель 6-месячной ВБП составил 34%, 38% и 16% в группах больных, получавших пембролизумаб 2 мг/кг, пембролизумаб 10 мг/кг и цитостатики соответственно. При сравнении между собой групп, получавших пембролизумаб 2 мг/кг и цитостатики: HR 0,57; 95% CI 0,45-0,73. При сравнении между собой групп, получавших пембролизумаб 10 мг/кг и цитостатики: HR 0,50; 95% CI 0,39-0,64.
- Показатель ЧОО (полный ответ + частичный ответ) составил 21%, 26% и 4% в группах больных, получавших пембролизумаб 2 мг/кг, пембролизумаб 10 мг/кг и цитостатики соответственно.
- У 19,2% больных, находившихся на терапии пембролизумабом, имевших мутацию гена BRAF и получавших ингибитор BRAF, был выявлен ответ на терапию (95% CI 6,6-39,4%). У 27,5% больных, находившихся на терапии пембролизумабом, имевших «дикий» тип гена BRAF, был выявлен ответ на терапию (95% CI 20-36%).
- Профиль безопасности сравниваемых режимов терапии был относительно благоприятным. Нежелательные явления 3-5 степени выявлены у 11% и 14% больных, получавших пембролизумаб, и 26% больных, находившихся на терапии цитостатиками. Среди нежелательных явлений, связанных с терапией пембролизумабом, чаще всего встречались усталость, кожный зуд и сыпь. Иммуноопосредованные нежелательные явления 3 степени были выявлены у 2 больных, получавших пембролизумаб в дозе 2 мг/кг (гепатит, гипофизит), и у 8 больных, получавших пембролизумаб в дозе 10 мг/кг (гепатит, колит, пульмонит, воспаление радужной или сосудистой оболочки глаза).

В трех последующих рандомизированных исследованиях 3 фазы, направленных на сравнение пембролизумаба с ипилимумабом, эффективность и профиль безопасности пембролизумаба в дозах 2 мг/кг и 10 мг/кг были сопоставимы [14].

НИВОЛУМАБ – моноклональное антитело, действующее против белка PD-1.

В исследовании 1-2 фазы, в котором приняли участие 107 больных метастатической меланомой, терапия ниволумабом проводилась с эскалацией дозы препарата с 0,1 до 10 мг/кг каждые 2 недели в течение 96 недель [4, 15-18]. Обновленные результаты данного исследования были представлены в 2016 г на конференции Американской ассоциации по изучению рака (American Association of Cancer Research) [18]:

- Медиана ОВ составила 17 мес. Показатель одно-, 2-, 3-,4-, и 5-летней ОВ составили 63%, 48%, 42%, 35% и 34% соответственно.
- Полный или частичный ответ был выявлен у 34/107 (32%) больных. У 21 пациента лечение было прекращено по причинам, не связанным с прогрессированием заболевания.

У больных, опухоли которых экспрессировали PD-L1, были выше показатели ЧОО, ВБП и ОВ по сравнению с больными, у которых не было выявлено экспрессии PD-L1.

На основании полученных результатов были инициированы 3 рандомизированных исследования 3 фазы:

- Ранее не леченные больные – Checkmate 066. В исследовании приняли участие 418 больных метастатической меланомой с «диким» типом BRAF. Одна группа больных получала ниволумаб (3 мг/кг каждые 2 недели), а вторая – дакарбазин (1000 мг/м2 каждые 3 недели) [19]. Показатель ОВ был значительно выше в группе больных, получавших ниволумаб (однолетняя ОВ составила 73% и 42%,

соответственно; HR, 0,42; 99,8% CI 0,25-0,73). Показатели ВБП и ЧОО были также выше в группе больных, получавших ниволумаб (5,1 мес. и 2,2 мес., соответственно; 40% и 14%, соответственно).

◆ Больные, ранее получавшие лечение, – Checkpoint 037. В исследовании все больные были рандомизированы в соотношении 2:1 в 2 группы, одна из которых получала ниволумаб, а вторая – химиотерапию (дакарбазин или карбоплатин + паклитаксел) [20]. Все участники исследования получали предшествующую анти-CTLA-4 терапию и ингибитор BRAF в том случае, если была выявлена мутация V600. В исследовании приняли участие 405 больных. Результаты промежуточного анализа были опубликованы на основании данных 167 пациентов (120 в группе, получившей ниволумаб, и 47 – в группе, получавшей химиотерапию) при минимальном времени наблюдения ≥6 мес. Показатель ЧОО был значительно выше в группе больных, получавшей ниволумаб, по сравнению с группой, находившейся на терапии цитостатиками (38/120 [32%; 95% CI 23,5-40,8] и 5/47 [10%; CI 3,5-23,1]). Медиана продолжительности ответа была также выше в группе больных, получавших ниволумаб (медиана не достигнута; 36 из 38 больных до сих пор находятся в ремиссии), по сравнению с больными, находившимися на терапии (3,5 мес.). Ответ на терапию был получен у больных с мутацией BRAF, находившихся на терапии ниволумабом и имевших прогрессирование заболевание на фоне проводимой ранее терапии ингибитором BRAF (6/26 [23%]). У последней группы больных ответ на терапию ниволумабом не зависел от эффективности ранее проводимой терапии ипилимумабом.

◆ В третьем исследовании 3 фазы больные были рандомизированы в 3 группы, одна из которых получала ипилимумаб, вторая – ниволумаб, а третья – ниволумаб + ипилимумаб [21]. Показатели ВБП и ЧОО в группе больных, получавших ниволумаб, значительно превосходили аналогичные показатели в группе, получавшей ипилимумаб. Результаты сравнения комбинированной терапии двумя препаратами и монотерапии приведены ниже.

По результатам анализа 4 нерандомизированных исследований, в котором приняли участие 440 больных, оказалось, что ЧОО и продолжительность ответа у больных, опухоли которых имели мутацию BRAF V600, были сопоставимы с таковыми у больных с «диким» типом BRAF (30% и 35% соответственно; 11 мес. и 15 мес. соответственно). Предшествующая терапия ингибитором BRAF не влияла на ЧОО [22].

Адъювантная терапия. Оба препарата (пембролизумаб и ниволумаб) изучались в адъювантной терапии больных меланомой.

Токсичность. Терапия анти-PD-1 моноклональными антителами сопровождается развитием широкого спектра нежелательных явлений. Среди них наиболее серьезными являются пульмонит, колит, гепатит, нефрит, нарушение функции почек, нарушение функции щитовидной железы. Помимо этого, одним из частых нежелательных явлений является кожная токсичность.

Экспериментальные препараты

В настоящее время проводится активное изучение следующих анти-PD-1/PD-L1 моноклональных антител.

Пидилизумаб (CT-011) – анти-PD-1 моноклональное антитело, терапия которым в двух дозовых режимах проводилась у 103 больных метастатической меланомой в клиническом исследовании 2 фазы [23]. Около половины больных получали предшествующую терапию ипилимумабом. Предварительные результаты исследования были представлены на съезде Американского общества клинических онкологов в 2014 г. Несмотря на то, что в исследуемой группе больных ЧОО составила всего 6%, показатель однолетней ОВ был 65%. Разницы в показателях ЧОО и однолетней ОВ между группами больных, получавших 2 разных дозы препарата, так же как между группами, получавшими или не получавшими предшествующую терапию ипилимумабом, не было.

BMS-936559 – связывается с PD-L1, препятствуя его взаимодействию с PD-1. Применение данного препарата изучалось в клиническом исследовании 1-2 фазы, в котором приняли участие больные с разными злокачественными новообразованиями [5]. В исследование было включено 207 больных, включая 55 пациентов с меланомой. В общей сложности иммуноопосредованные нежелательные явления были выявлены у 39% больных. У 52 больных меланомой можно было оценить проводимое лечение. У 9/52 (17%) больных меланомой был выявлен объективный ответ, который длился не менее 1 года у 5 пациентов, а у 6 человек стабилизация заболевания сохранялась не менее 24 недель.

Атезолизумаб (MPDL3280A) – другое моноклональное антитело, связывающее PD-L1. Предварительные результаты клинического исследования 1 фазы с данным препаратом были представлены на съезде Американского общества клинических онкологов в 2013 г [24]. В этом исследовании приняли участие 45 больных метастатической меланомой. Общий ответ составил 29%, у 43% больных не было выявлено признаков прогрессирования заболевания спустя 24 недели лечения. Клинические исследования, направленные на изучение данного препарата у больных меланомой, так же как другими злокачественными новообразованиями, продолжаются.

ИПИЛИМУМАБ – моноклональное антитело, действующее против цитотоксического антигена CTLA-4, находящегося на поверхности Т-лимфоцитов. Несмотря на то, что в клинических исследованиях 3 фазы терапия ипилимумабом способствовала увеличению показателя ОВ больных, с появлением анти-PD-1 антител его роль стала менее значимой. В настоящее время терапия анти-PD-1 антителами (пембролизумаб, ниволумаб) является наиболее предпочтительной в лечении больных метастатической меланомой в связи с большей эффективностью и меньшей токсичностью этих препаратов.

Эффективность. В 2-х крупных рандомизированных исследованиях 3 фазы терапия ипилимумабом способствовала значительному увеличению ОВ больных метастатической меланомой.

◆ Больные, получившие предшествующее лечение. В плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы приняли участие 676 больных метастатической меланомой, одна группа из которых получала ипилимумаб с вакциной на основе гликопротеина 100 (gp100), вторая – только ипилимумаб, а третья – только вакцину gp100 [25]. Все участники исследования получили предшествующую терапию цитостатиками или интерлейкином-2 по поводу метастатического процесса. Основные результаты данного исследования были следующие:

⊙ Показатель ОВ был значительно выше в группе больных, получавших ипилимумаб. Медиана ОВ в группе, получавшей ипилимумаб + gp100, составила 10,0 мес., тогда как в группе, получавшей только gp100, – 6,4 мес. (HR, 0,68). Медиана ОВ в группе, получавшей только ипилимумаб, составила 10,1 мес., тогда как в группе, получавшей только gp100, – 6,4 мес. (HR, 0,66). Показатель 2-летней ОВ в группах больных, получавших ипилимумаб + gp100, только ипилимумаб и только gp100, составили 22%, 24% и 14% соответственно.

⊙ Показатель ЧОО был значительно выше в обеих группах, получавших ипилимумаб (5,7% и 10,9%), по сравнению с группой, получавшей только gp100 (1,5%). Ответ на терапию ипилимумабом (монотерапия или в комбинации с gp100) продолжался в течение более 24 недель от начала лечения; у 5 пациентов со стабилизацией заболевания удалось достичь частичного ответа, а у 4 больных с частичным ответом – полного ответа.

◆ Больные, ранее не получавшие лечение. Во втором рандомизированном исследовании 3 фазы приняли участие 502 больных метастатической меланомой. Все участники исследования были рандомизированы в 2 группы, одна из которых получала ипилимумаб + дакарбазин, а вторая – плацебо + дакарбазин [26, 27]. Показатель ОВ был значительно выше в группе больных, получивших ипилимумаб + дакарбазин (медиана 11,2 мес. и 9,1 мес. соответственно). При оценке показателей однолетней и 5-летней ОВ было также выявлено явное превосходство двух препаратов (47% и 36% соответственно; 18% и 9% соответственно).

Несмотря на то, что лишь у незначительного числа пациентов был достигнут полный ответ, в большинстве случаев он сохранялся длительное время. Результатом этого является комбинированный анализ исследований (2 рандомизированных, 8 проспективных и 2 ретроспективных), в котором приняли участие 1861 больной метастатической меланомой, получавший ипилимумаб [28]. По результатам проведенного анализа медиана ОВ больных составила 11,4 мес. При наблюдении не менее 3 лет показатель 3-летней ОВ, оцененный у 254 больных, составил 22% (26% и 20% у ранее не леченных и ранее получавших лечение больных соответственно). При максимальном сроке наблюдения на кривой выживаемости было достигнуто плато, которое не зависело от предшествующей терапии или дозы ипилимумаба.

Дозы и режим введения. Терапия ипилимумабом изучалась в различных дозах и режимах введения препарат. На основании результатов исследования 3 фазы, проведенного у ранее леченных больных метастатической меланомой, общепринятой дозой ипилимумаба является 3 мг/кг внутривенная инфузия каждые 3 недели, 4 введения [25].

В двойном слепом исследовании 2 фазы приняли участие 217 больных метастатической меланомой. Все больные были рандомизированы в 3 группы, одна из которых получала ипилимумаб в дозе 0,3 мг/кг, вторая – ипилимумаб в дозе 3,0 мг/кг и третья – ипилимумаб в дозе 10 мг/кг [29]. Пациентам было проведено 4 курса терапии каждые 3 недели с последующим проведением поддерживающей 12-недельной терапии у тех больных, у кого был выявлен объективный ответ или стабилизация болезни. Показатель ЧОО (полный ответ + частичный ответ) составил 0%, 4,2% и 11,1% у больных, получавших ипилимумаб в дозах 0,3; 3 и 10 мг/мг соответственно (p=0,002). Показатель медианы ОВ составил 8,6; 8,7 и 11,4 мес. соответственно. Показатель однолетней ОВ составил 39,6; 39,3 и 48,6% соответственно; показатель 2-летней ОВ составил 18,4; 24,2 и 29,8% соответственно, но полученные различия были статистически не достоверными.

Частота нежелательных явлений между сравниваемыми группами была следующей:

◆ серьезные нежелательные явления (35%, 49% и 53% при дозах ипилимумаба 0,3; 3,0 и 10 мг/кг соответственно);

◆ иммуноопосредованные нежелательные явления (26%, 56% и 70% соответственно); серьезные (3 и 4 степени) иммуноопосредованные нежелательные явления (0, 7% и 25%, соответственно);

◆ нежелательные явления, которые привели к прекращению лечения (13%, 10% и 27%, соответственно).

Проводится исследование 3 фазы (NCT01515189), направленное на сравнение ипилимумаба в дозе 3 мг/кг и в дозе 10 мг/кг, результаты которого ожидаются.

Метастатическое поражение головного мозга. Пациенты с метастатическим поражением головного мозга не принимали участия в клиническом исследовании 3 фазы [25]. Предварительные результаты клинических исследований 2 фазы свидетельствуют о том, что терапия ипилимумабом эффективна у больных с метастатическим поражением головного мозга, а профиль безопасности данного препарата аналогичен таковому у больных, не имеющих поражение головного мозга.

Адъювантная терапия. Адъювантная терапия ипилимумабом является альтернативой адъювантной высокодозной терапии интерфероном у больных меланомой, имеющих высокий риск рецидива заболевания после выполненной операции.

Профиль безопасности. Терапия ипилимумабом сопровождается развитием широкого спектра иммуноопосредованных нежелательных явлений. Среди них чаще всего встречаются энтероколит, гепатит, дерматит и эндокринопатии, хотя не исключается поражение других органов и систем. Спектр токсичности широко отличается от других противоопухолевых препаратов и требует проведения специфической терапии.

Что лучше: анти-PD1 или анти-CTLA-4 антитела?

В клиническом исследовании 3 фазы KEYNOTE-006 показатели ВБП и ОВ больных метастатической меланомой, получавших пембролизумаб, были значительно выше таковых у больных, находившихся на терапии ипилимумабом [14].

В этом исследовании приняли участие 834 больных, которые были рандомизированы в 3 группы, одна из которых получала пембролизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели, вторая – пембролизумаб 10 мг/кг каждые 3 недели, и третья – ипилимумаб 3 мг/кг каждые 3 недели, 4 введения. Терапия пембролизумабом продолжалась в течение 2 лет. Около 35% имели мутацию гена BRAF V600. Треть больных получила предшествующую терапию таргетными препаратами, около 3% пациентов получили предшествующую иммунотерапию. Основными критериями эффективности были показатели ВБП и ОВ. На основании результатов промежуточного анализа те больные, у которых было выявлено прогрессирование заболевания на терапии ипилимумабом, были переведены на терапию пембролизумабом.

◆ Показатель ВБП был значительно выше в группах больных, получавших пембролизумаб (6-месячная ВБП 47,3% и 26,5%, HR 0,58, 95% CI 0,46-0,72 и 6-месячная ВБП 46,4% и 26,5%, HR 0,58, 95% CI 0,57-0,72 соответственно).

◆ При минимальном времени наблюдения 12 мес. показатель ОВ был значительно выше в группах больных, получавших пембролизумаб, по сравнению с ипилимумабом (однолетняя ОВ 74,1% и 58,2%, HR 0,63, 95% CI 0,47-0,83 и однолетняя ОВ 68,4% и 58,2%, HR 0,69, 95% CI 0,52-0,90). Медиана выживаемости не была достигнута ни в одной из групп.

◆ Показатель ЧОО был значительно выше в обеих группах больных, получавших пембролизумаб, по сравнению с группой получавшей

Продолжение на стр. 8

Начало на стр. 6

ипилимумаб (33,7%; 32,9% и 11,9% соответственно).

◆ В общей сложности серьезные нежелательные явления (3-5 степени) реже встречались в группах больных, получавших пембролизумаб, по сравнению с группой, находившейся на терапии ипилимумабом (13%, 10% и 20% соответственно). Среди нежелательных явлений у больных, получавших пембролизумаб, чаще встречалось нарушение функции щитовидной железы, тогда как у больных, находившихся на терапии ипилимумабом, – колит и гипофизит.

При проведении подгруппового анализа не было выявлено значимой разницы в показателях выживаемости между сравниваемыми группами, за исключением меньшей ОВ больных в группе пембролизумаба, опухоли которых не экспрессировали PD-L1.

Сочетанное проведение анти-CTLA-4 и анти-PD-1 иммунотерапии

Сочетанное проведение анти-CTLA-4 иммунотерапии ипилимумабом и анти-PD-1 иммунотерапии ниволумабом более эффективно, чем монотерапия ниволумабом или ипилимумабом, но сопровождается развитием большего спектра нежелательных явлений.

Положительные результаты исследования 1 фазы [30, 31] и рандомизированного исследования 2 фазы [32, 33] способствовали инициации исследования 3 фазы.

◆ В клиническом исследовании 1 фазы, в котором приняли участие 94 больных метастатической меланомой, получавших ниволумаб + ипилимумаб, показатель ЧОО составил 42% [31]. Показатель однолетней ОВ в группе 53 больных, получивших сочетанную терапию, составил 85%, 2-летней – 79% и 3-летней – 68%. У больных с нормальным уровнем ЛДГ показатель однолетней ОВ составил 93%, 2-летней – 80%. У больных с высоким уровнем ЛДГ оба показателя были одинаковыми и составили 61%.

◆ В рандомизированном исследовании 2 фазы приняли участие 142 больных. «Дикий» тип BRAF был выявлен у ¾ пациентов. Показатель ЧОО был значительно выше в группе больных, получивших ниволумаб + ипилимумаб, по сравнению с группой, находившейся только на терапии ипилимумабом (61% и 11% соответственно) [32]. Показатель ОВ был также выше в группе больных сочетанной терапии (однолетняя ОВ 73% и 65% соответственно; 2-летняя ОВ 64% и 54% соответственно) [33]. Эффективность комбинации не зависела от статуса PD-L1.

◆ Серьезные нежелательные явления (3-4 степени) чаще встречались в группе больных, получивших оба препарата, чем в группе, находившейся на монотерапии (54% и 20% соответственно). Среди них чаще всего встречались гастроинтестинальная токсичность (20% и 11% соответственно) и поражение печени (13% и 0% соответственно).

Наиболее значимые результаты по эффективности сочетанной анти-PD-1 и анти-CTLA-4 иммунотерапии получены в рандомизированном исследовании 3 фазы CheckMate 067 [21]. В этом исследовании приняли участие 945 больных меланомой, ранее не получавших лечение по поводу метастатического процесса. Все больные были рандомизированы в 3 группы, одна из которых получала ниволумаб (1 мг/кг каждые 3 недели) + ипилимумаб (3 мг/кг каждые 3 недели, 4 введения) с последующим проведением терапии ниволумабом (3 мг/кг каждые 2 недели), вторая – только монотерапию ниволумабом (3 мг/кг каждые 2 недели) и третья – монотерапию ипилимумабом (3 мг/кг каждые 3 недели, 4 введения). С целью сохранения двойного слепого статуса исследования во всех трех группах в течение первых 12 недель исследования проводилась терапия плацебо. После проведения 4 курсов терапии в качестве поддерживающей терапии назначался ниволумаб (в группах ниволумаб + ипилимумаб и монотерапии ниволумабом) или плацебо (в группе ипилимумаба). Основными критериями эффективности были показатели ВБП и ОВ. При медиане наблюдения 12 мес. результаты были следующие:

◆ Медиана ВБП в группах больных, получавших 2 препарата, и в группе, находившейся на монотерапии ниволумабом, была выше, чем в группе, находившейся на монотерапии ипилимумабом (11,5 мес. и 2,9 мес. соответственно, HR 0,42, 95% CI 0,31-0,57, и 6,9 мес. и 2,9 мес. соответственно, HR 0,57, 95% CI 0,43-0,76).

◆ В группе больных, получивших ниволумаб + ипилимумаб, показатель ВБП был выше, чем в группе больных, получивших только ниволумаб (медиана ВБП 11,5 мес. и 6,9 мес. соответственно, HR 0,74, 95% CI 0,60-0,92).

◆ Показатель ЧОО в группах, получивших оба препарата, только ниволумаб и только ипилимумаб, составил 58%, 44% и 19% соответственно. Полный ответ был выявлен у 11,5%; 8,9% и 2,2% больных соответственно.

◆ Серьезные нежелательные явления и связанное с ними прекращение лечения чаще встречались в группе больных, получивших оба препарата, чем в группах монотерапии. Нежелательные явления 3-4 степени в группах больных, получивших оба препарата, монотерапию ниволумабом и монотерапию ипилимумабом, составили 55%, 16% и 27% соответственно. Среди нежелательных явлений в группе больных, получивших оба препарата, чаще всего встречались диарея, усталость и кожный зуд (44%, 35% и 33% соответственно).

◆ Около 24% больных имели экспрессию PD-L1 (>5%). Медиана ВБП у больных с экспрессией PD-L1 в группах, получивших оба препарата, монотерапию ниволумабом и монотерапию ипилимумабом, составила 14 мес., 14 мес. и 4 мес. соответственно. Медиана ВБП у больных, у которых не было выявлено экспрессии PD-L1, составила 11 мес., 5 мес. и 3 мес. соответственно. Показатель ЧОО у больных с экспрессией PD-L1 составил 72%, 58% и 21% соответственно, тогда как у больных без экспрессии PD-L1 он был 55%, 44% и 18% соответственно.

Метастатическая увеальная и акральная меланома

Существует мало информации о роли ИИКТ в терапии больных данными вариантами меланомы.

◆ **Увеальная меланома.** Больные данным вариантом меланомы не включались в клинические исследования, направленные на изучение эффективности ипилимумаба. Как бы то ни было, на основании результатов ретроспективных данных можно говорить о том, что ипилимумаб проявляет некоторую эффективность в лечении больных данной патологией, хотя до конца его значимость остается неизвестной [34, 35]. Аналогичным образом лимитировано число исследований, направленных на изучение анти-PD-1 препаратов в лечении больных увеальной меланомой [36].

◆ **Акральная меланома**. По результатам ретроспективного анализа, в котором приняли участие 35 больных акральной меланомой, получившие лечение ипилимумабом в период с 2006 по 2013 гг., объективный ответ и стабилизация заболевания были выявлены у одинакового числа больных – 4 (11%) [37].

Другие ингибиторы иммунных контрольных точек

Ипилимумаб + ГМ-КСФ. В рандомизированном исследовании 2 фазы комбинация ипилимумаба + ГМ-КСФ способствовала увеличению ОВ и сопровождалась меньшим спектром нежелательных явлений по сравнению с монотерапией ипилимумабом. Как бы то ни было, в данном исследовании использовались более высокие дозы ипилимумаба и допускалось проведение поддерживающей терапии. Требуется инициация дополнительных исследований с целью подтверждения полученных результатов.

В клиническом исследовании 2 фазы приняли участие 245 больных метастатической меланомой. Все больные были рандомизированы в 2 группы, одна из которых получала ипилимумаб + ГМ-КСФ, а вторая – только монотерапию ипилимумабом [38]. Терапия ипилимумабом проводилась в дозе 10 мг/кг каждые 3 недели, 4 введения, с последующим проведением поддерживающей терапии каждые 12 недель. ГМ-КСФ (250 мкг/день подкожно) вводился с 1 по 14 дни, каждые 3 недели.

При медиане наблюдения 13 мес. показатель ОВ был значительно выше в группе больных, получивших ипилимумаб + ГМ-КСФ (медиана 17,5 мес. и 12,7 мес. соответственно; однолетняя ОВ 69% и 53% соответственно, HR 0,64, p=0,01). Разницы в ЧОО в ВБП выявлено не было (15% в каждой группе; 6-месячная ВБП 34% и 30% соответственно, HR=0,87). В группе больных, получившей оба препарата, значительно снизилась частота серьезных нежелательных явлений, в первую очередь связанных с легочной и гастроинтестинальной токсичностями).

4-1BB (CD137) – мембранный белок из семейства рецепторов фактора некроза опухоли, который обладает костимулирующим эффектом и способствует пролиферации Т-клеток. Гуманизированное моноклональное антитело BMS-663513 действует на CD137. По предварительным результатам клинических исследований 1 фазы, направленных на изучение данного препарата, у 3 из 54 больных меланомой был достигнут частичный ответ [39].

OX40 является еще одним мембранным белком из семейства рецепторов фактора некроза опухоли, который также обладает костимулирующим эффектом и способствует пролиферации Т-клеток. В настоящее время проводится клиническое исследование 1 фазы, целью которого является изучение моноклонального антитела, действующего на OX40.

Литература:

1. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. N Engl J Med 2014; 371:2189.

2. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res 2009; 15: 7412.

3. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. J Clin Oncol 2016; 34:1510.

4. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012; 366: 2443.

5. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med 2012; 366: 2455.

6. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med 2013; 369: 134.

7. Ribas A, Hodi FS, Kefford R, et al. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in 411 patients (pts) with melanoma (MEL) (Abstract LBA9000). 2014 American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting.

8. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. Lancet 2014; 384: 1109.

9. Duad A, Ribas A, Robert C, et al. Long-term efficacy of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in a pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE-001. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 9005).

10. Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. JAMA 2016; 315: 1600.

11. Hamid O, Robert C, Ribas A, et al. Randomized comparison of two doses of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 for ipilimumab-refractory (IPI-R) and IPI-naive (IPI-N) melanoma (MEL) (abstract 3000). 2014 American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting.

12. Kefford R, Ribas A, Hamid O, et al. Clinical efficacy and correlation with tumor PD-L1 expression in patients (pts) with melanoma (MEL) treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475, (abstract 3005). 2014 American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting.

13. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 908.

14. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015; 372: 2521.

15. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol 2014; 32: 1020.

16. Hodi FS, Sznol M, Kluger HM, et al. Long-term survival of ipilimumab-naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in a phase I trial (abstract 9002). 2014 American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting.

17. Hodi FS, Kluger HM, Sznol M, et al. Long-term Survival of ipilimumab-naïve patients with advanced melanoma treated with nivolumab in a phase 1 trial. Presented at the 2014 Society for Melanoma Research Congress.

18. Hodi FS, Kluger H, Sznol M, et al. Durable, long term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial (abstract CT001). 2016 American Association for Cancer Research meeting.

19. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015; 372: 320.

20. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 375.

21. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 373: 23.

22. Larkin J, Lao CD, Urba WJ, et al. Efficacy and safety of nivolumab in patients with BRAF V600 mutant and BRAF wild-type advanced melanoma: a pooled analysis of 4 clinical trials. JAMA Oncol 2015; 1: 433.

23. Atkins MB, Kudchadkar RR, Sznol M, et al. Phase 2, multicenter, safety and efficacy study of pidilizumab in patients with metastatic melanoma (abstract 9001). 2014 American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting.

24. Hamid O, et al. Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic melanoma (abstract #9010). American Society of Clinical Oncology 2013 meeting.

25. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab

in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363: 711.
26. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011; 364: 2517.
27. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. J Clin Oncol 2015; 33: 1191.
28. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. J Clin Oncol 2015; 33: 1889.
29. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol 2010; 11: 155.
30. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2013; 369: 122.
31. Sznol M, Kluger HM, Callahan MK, et al. Survival, response duration, and activity by BRAF mutation (MT) status of nivolumab (NIVO, anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab (IPI) concurrent therapy in advanced melanoma (MEL) (abstract LBA9003). 2014 American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting.
32. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 372: 2006.
33. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Initial report of overall survival rates from a randomized phase II trial evaluating the combination of nivolumab and ipilimumab in patients with advanced melanoma. Abstract, 2016 American Association of Cancer Research meeting.
34. Luke JJ, Callahan MK, Postow MA, et al. Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma: a retrospective review of the Dana-Farber Cancer Institute, Massachusetts General Hospital, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and University Hospital of Lausanne experience. Cancer 2013; 119: 3687.
35. Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pre-treated, uveal melanoma. Ann Oncol 2013; 24: 2911.
36. Kottschade LA et al. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma (abstract 9010). 2015 American Society of Clinical Oncology meeting.
37. Johnson DB, Peng C, Abramson RG, et al. Clinical Activity of Ipilimumab in Acral Melanoma: A Retrospective Review. Oncologist 2015; 20: 648.
38. Hodi FS, Lee S, McDermott DF, et al. Ipilimumab plus sargramostim vs ipilimumab alone for treatment of metastatic melanoma: a randomized clinical trial. JAMA 2014; 312: 1744.
39. Sznol M, Hodi FS, Margolin K, et al. Phase I study of BMS-663513, a fully human anti-CD137 agonist monoclonal antibody, in patients with advanced cancer (abstract #3007). J Clin Oncol 2008.
40. Curti B, Weinberg A, Morris N, et al. A phase I trial of monoclonal antibody to OX40 in patients with advanced cancer (abstract). International Society for Biological Therapy of Cancer Annual Meeting, 2007.

СОЧЕТАННОЕ ПРОВЕДЕНИЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ BRAF И СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОХИРУРГИИ СПОСОБСТВУЕТ УВЕЛИЧЕНИЮ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ, ИМЕЮЩИХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

По данным статистики частота метастатического поражения головного мозга у больных диссеминированной меланомой составляет от 25% до 50%. Прогноз заболевания в этом случае является крайне неблагоприятным. Общая выживаемость больных меланомой от момента диагностики метастазов в головной мозг составляет всего 3-6 мес. Причины летального исхода у 20-50% больных меланомой связаны с метастатическим поражением головного мозга.

По данным рандомизированных исследований проведение стереотаксической радиохирургии способствует увеличению общей выживаемости (ОВ) больных меланомой до 5-11 мес. Аналогичным образом проведение терапии ингибиторами BRAF у больных с наличием мутации BRAF V600E способствует увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ данных больных. Как бы то ни было, во всех ранее проводимых исследованиях не принимали участие больные меланомой, имеющие метастатическое поражение головного мозга.

По данным нового исследования, представленного в Чикаго, общая выживаемость (ОВ) больных меланомой с мутацией гена BRAF, которым по поводу метастатического поражения головного мозга проводится сочетанная стереотаксическая хирургия и терапия ингибиторами BRAF, значительно выше ОВ больных, у которых нет данной мутации. Подобный выигрыш был отмечен только при проведении таргетной терапии во время или после первого сеанса стереотаксической радиохирургии, но не до него. Результаты данного исследования были представлены на ежегодном (84-м) конгрессе Американского общества нейрохирургов (American Association of Neurological Surgeons) и опубликованы в the Journal of Neuro-Oncology.

Целью проведения данной работы была оценка эффективности терапии ингибиторами BRAF при одновременном проведении ее со стереотаксической радиохирургией у больных диссеминированной меланомой, имеющих метастазы в головной мозг.

В исследовании был выполнен проспективный анализ данных 80 больных метастатической меланомой, которым проводилась стереотаксическая хирургия в период с 2012 по 2015 гг. Тем участникам исследования, у которых была выявлена мутация гена BRAF (n=35), проводилась терапия ингибиторами BRAF (дабрафениб, вемурафениб или дабрафениб/траметиниб), в то время как больные с «диким» типом BRAF (n=45) получали терапию ингибиторами иммунных контрольных точек (ипилимумаб, ниволумаб или пембролизумаб).

Несмотря на то, что ОВ во всей когорте больных от момента проведения первого сеанса стереотаксической радиохирургии составила 6,7 мес., у больных с мутированным типом гена BRAF медиана ОВ была 11,2 мес., тогда как у больных с «диким» типом – всего 4,5 мес. В группе больных с мутацией BRAF показатели 6-месячной и однолетней ОВ составили 54% и 41% соответственно, тогда как в группе больных с «диким» типом BRAF они были 28% и 19% соответственно. Более того, у больных с мутированным типом BRAF имело значение время начала проведения терапии ингибиторами BRAF. Показатель ОВ больных, начавших получать ингибиторы BRAF одновременно или сразу же после первого курса стереотаксической хирургии, был выше, чем ОВ больных, находившихся на терапии ингибиторами BRAF до проведения стереотаксической хирургии (p=0,05). По результатам исследования ОВ больных, начавших получать ингибиторы BRAF до проведения стереотаксической хирургии, ничем не отличалась от ОВ больных, вообще не получавших терапию ингибиторами BRAF. Медиана времени до момента прогрессирования метастатических очагов в головном мозге составила 3,9 мес. у больных с мутацией BRAF и 1,7 мес. у больных с отсутствием мутации. Уровень локального контроля над опухолью составил 92,5% и не зависел от статуса гена BRAF.

По данным многофакторного анализа среди показателей, оказывающих влияние на ОВ больных, было количество метастатических очагов в головном мозге (HR 1.12; p<0,001), распространенность процесса (HR 0.30; p=0,04), статус по шкале Карновского (HR 96; p=0,04).

Больные с мутацией гена BRAF, как правило, были моложе и имели более высокий статус по шкале Карновского. Обе группы не отличались между собой по таким признакам, как ранее выполненная операция, облучение всего головного мозга или распространенность заболевания.

Таким образом, сочетанное проведение терапии ингибиторами BRAF и стереотаксической радиохирургии способствует увеличению ОВ больных диссеминированной меланомой с наличием мутации гена BRAF и имеющих метастатическое поражение головного мозга. Впервые в данном исследовании было показано, что в этой группе пациентов появилась возможность преодолеть порог ОВ сроком в 1 год.

Несмотря на то, что с целью подтверждения полученных результатов необходима инициация крупных исследований с участием большего числа пациентов, работа была высоко оценена на конгрессе. По словам одного из его участников, проф. Randy Jensen, MD, PhD (онкологический институт Huntsman при университете штата Юта, США), представленное исследование помимо всего прочего позволяет оценить значимость мутации BRAF у больных меланомой, имеющих метастатическое поражение головного мозга.

Источник: *Wolf A, Zia S, Verma R, et al. Impact on overall survival of the combination of BRAF inhibitors and stereotactic radiosurgery in patients with melanoma brain metastases. J Neurooncol. 2016 May;127(3):607-15; American Association of Neurological Surgeons (AANS) 84th Annual Meeting. Abstract 728. Presented May 3, 2016.*

ЛЕЧЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ТЕРАПИЕЙ ИНГИБИТОРАМИ BRAF И МЕК, У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ

Меланома является одним из самых агрессивных злокачественных заболеваний кожи, характеризующихся высокими показателями смертности. До недавнего времени самым эффективным методом терапии локализованной формы данной патологии оставалось хирургическое вмешательство, тогда как успехи в лечении больных, имеющих распространенное заболевание, оставались более чем скромными. Значительный прогресс в лечении метастатической формы меланомы связан с пониманием ее молекулярных механизмов, знание которых позволило коренным образом изменить подход к терапии больных. Сведения о нарушении регуляции MAP-киназного сигнального пути у больных меланомой, так же как выявление мутации в структуре гена BRAF V600 (у 50% пациентов) стали большим успехом в лечении больных распространенными стадиями этого заболевания [Chapman et al, 2011]. Появление информации о том, что опухоли больных с мутацией BRAF V600 зависят от RAF/MEK/ERK сигнального пути, способствовало дальнейшему изучению меланомы. [Ribas and Flaherty, 2011]. На основании положительных результатов международных мультицентровых рандомизированных клинических исследований 3 фазы два ингибитора BRAF (вемурафениб и дабрафениб) и один ингибитор MEK (траметиниб) были одобрены в терапии больных метастатической меланомой с наличием мутации BRAF.

Как бы то ни было, применение данных препаратов сопровождается развитием спектра нежелательных явлений (НЯ), которые будут представлены ниже. В связи с тем, что в ряде случаев данных о купировании тех или иных НЯ было недостаточно, некоторые из рекомендаций будут опираться на опыт авторов и результаты клинических исследований.

Наиболее часто встречающиеся НЯ, индуцированные терапией ингибиторами BRAF и МЕК

Вемурафениб (Зелбораф, Roche), зарегистрированный в США в августе 2011 г. и в Европе в марте 2012 г., является наиболее изученным препаратом среди всех ингибиторов BRAF. Стандартная доза вемурафениба составляет 960 мг × 2 р/д; препарат назначается на длительное время. В регистрационном исследовании BRIM-3, сравнивающем вемурафениб с дакарбазином, среди НЯ ≥2 степени, ассоциированных с терапией вемурафенибом, чаще всего встречались кожная токсичность (включая сыпь, кератоакантому, плоскоклеточный рак кожи и лекарственную фоточувствительность), артралгия, диарея и утомляемость [Chapman et al, 2011]. В этом исследовании у 38% больных, находившихся на терапии вемурафенибом, была выполнена редукция дозы препарата или сделан перерыв в лечении в связи с развитием тех или иных НЯ (табл. 1), по сравнению с 16% пациентов, получавших дакарбазин. Летальных исходов, связанных с терапией вемурафенибом, не было. У 19% больных, получавших вемурафениб, развился плоскоклеточный рак кожи. Появление последнего стало предметом оживленных дискуссий и явилось причиной инициации международного исследования, в котором приняли участие 3226 больных метастатической меланомой, получавших вемурафениб [Larkin et al, 2014]. Несмотря на то, что частота встречаемости отдельных НЯ была ниже, в целом результаты данного исследования подтвердили то, что было ранее известно об ассоциированной с терапией вемурафенибом токсичности. Среди НЯ чаще всего встречались кожная сыпь (49%), артралгия (39%), утомляемость (34%), фоточувствительность (31%), алопеция (26%) и тошнота (19%). Из НЯ 3 или 4 степени, которые развились у 46% больных, чаще всего наблюдались плоскоклеточный рак кожи (12%), сыпь (5%), нарушение функции печени (5%), артралгия (3%) и утомляемость (3%). Время возникновения НЯ, связанных с терапией вемурафенибом, так же как и их продолжительность, хорошо изучено. Фоточувствительность и кожная сыпь обычно развиваются в течение первых дней от начала терапии, тогда как на развитие артралгии, диареи, утомляемости, алопеции обычно требуются недели и месяцы. В то время как фоточувствительность сохраняется в течение всего периода лечения, другие НЯ становятся менее выраженными спустя первые несколько месяцев терапии.

Второй ингибитор BRAF – дабрафениб (Тафинлар), препарат компании ГлаксоСмитКляйн. Стандартная доза дабрафениба составляет 150 мг × 2 р/д. В регистрационном исследовании BREAK-3, сравнивающем дабрафениб с дакарбазином, у 53% больных, получавших дабрафениб, развились НЯ ≥2 степени (табл. 1), в отличие от 44% пациентов, получавших дакарбазин [Hauschild et al, 2012, 2013]. Среди НЯ, обусловленных терапией дабрафенибом, чаще всего встречались гиперкератоз (39%), головная боль (35%), артралгия (35%) и лихорадка (32%). Среди других проявлений кожной токсичности были выявлены кератоакантома и плоскоклеточный рак кожи (10%). В отличие от вемурафениба, реакции фоточувствительности наблюдались крайне редко. Нежелательные явления 3-5 степени были нехарактерны для больных, находившихся на терапии дабрафенибом. Несмотря на это, в отличие от вемурафениба, одним из серьезных НЯ (СНЯ), составивших угрозу для жизни 5% больных, получавших дабрафениб, была лихорадка. Редукция дозы дабрафениба в связи с токсичностью была выполнена у 28% больных, но лишь у 3% лечение препаратом было полностью прекращено.

Таким образом, несмотря на то, что ряд таких НЯ, как кожная токсичность, артралгия и лихорадка, являются характерными для терапии как вемурафенибом, так и дабрафенибом, выраженность их может быть разной, что в конечном счете определяет выбор того или иного препарата. Например, реакции фоточувствительности характерны для терапии вемурафенибом и реже встречаются после лечения дабрафенибом, тогда как лихорадка и озноб чаще возникают после дабрафениба, чем при приеме вемурафениба.

Таблица 1. *Сравнение токсичности между вемурафенибом, дабрафенибом и траметинибом, представленной на основании результатов рандомизированных исследований.*

НЯ	Вемурафениб*$, %	Дабрафениб‡, %	Траметиниб§, %	Дабрафениб + траметиниб¶#, %
Сыпь	41 (9)	30 (0)	57 (8)	27 (0)
Плоскоклеточный рак кожи	19 (19)	10 (4)	0	7 (5)
Диарея	25 (<1)	Нет данных	43 (0)	36 (2)
Лихорадка	Нет данных	16 (3)	Нет данных	51 (6)
Артралгия	56 (6)	19 (<1)	Нет данных	24 (0)
Утомляемость	46 (3)	18 (1)	26 (4)	53 (4)
Кардиотоксичность	Нет данных	Нет данных	7 (1)	9 (0)
Интерстициальный отек легких/пневмония	Нет данных	Нет данных	2 (2)	1
Офтальмологическая токсичность	Нет данных	Нет данных	9 (<1)	2 (2)
Артериальная гипертензия	Нет данных	4 (0)	15 (12)	9 (2)
Гипергликемия	Нет данных	49 (2)#	Нет данных	58 (5)
Нарушение функции печени	36 (11)	26 (2)#	24 (2)	60 (2)
ЩФ↑		11 (0)#	39 (3)	42 (4)
АЛТ↑		0 (0)#	Нет данных	15 (0)
Билирубин↑		60 (2)#	60 (2)	60 (5)

Данные о выраженности тех или иных НЯ, независимо от степени тяжести, представлены без скобок.
В скобках содержится информация о нежелательных явлениях 3-4 степени.
Представленные данные основаны на результатах следующих рандомизированных исследований:
* *Chapman et al. [2011]*
$ *Larkin et al. [2014]*
‡ *Hauschild et al. [2012, 2013]*
§ *Flaherty et al. [2012b]*
↑ *Flaherty et al. [2012a]*
¶ *Long et al. [2014]*
\# *В связи с недостатком данных в исследованиях 3 фазы информация представлена на основании результатов исследований 1-2 и 3 фаз.*

Несмотря на явный прорыв в лечении меланомы, связанный с появлением ингибиторов BRAF, у большинства больных с течением времени развивается резистентность к ним, что связано с реактивацией сигнального пути MAPK посредством MEK [Sosman et al, 2012]. Появление препаратов, избирательно блокирующих активность белка MEK, является одним из возможных вариантов преодоления развития приобретенной резистентности. В исследовании METRIC [Flaherty et al, 2012 b] терапия ингибитором MEK-1 и MEK-2 траметинибом (Мекинист, Глаксо-СмитКляйн, рекомендуемая доза 2 мг × 1 р/д) оказалась более эффективной, чем терапия дакарбазином. Тем не менее, при проведении непрямого сравнительного анализа оказалось, что частота объективного ответа (ЧОО) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) у больных, получающих траметиниб, была ниже, чем у пациентов, находящихся на терапии ингибиторами BRAF. Спектр НЯ, обусловленных приемом траметиниба, отличается от ингибиторов BRAF (табл. 1). Среди них чаще всего встречаются сыпь, диарея, утомляемость, периферические отеки и акнеформные дерматозы. У 7%, 9% и 2% больных, принявших участие в исследовании METRIC, были зарегистрированы кардиотоксичность (снижение фракции выброса или дисфункция желудочков сердца), офтальмологическая токсичность и интерстициальный отек легких/пневмония соответственно. Перечисленные НЯ нехарактерны для терапии ингибиторами BRAF. Напротив, вторичные злокачественные новообразования нетипичны для терапии ингибиторами MEK.

Эффективность комбинации дабрафениба с траметинибом по сравнению с монотерапией дабрафенибом была впервые показана в исследовании 1-2 фазы [Flaherty et al, 2012 a]. Примечательно то, что при комбинации двух препа-

ратов и проведении лечения ими в полных дозах проявления кожной токсичности встречались реже, чем на монотерапии ингибиторами BRAF. Промежуточные результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 3 фазы COMBI-d, сравнивающего дабрафениб+траметиниб с монотерапией дабрафенибом, подтвердили эффективность комбинации ингибиторов BRAF и MEK [Long et al, 2014]. Проявления кожной токсичности также реже встречались у больных, получавших оба препарата (2% и 9% соответственно). Новых НЯ, связанных с проводимым лечением, зарегистрировано не было (табл. 1). Из НЯ, чаще всего встречавшихся в группе пациентов, получивших комбинацию ингибиторов BRAF и MEK, наблюдались лихорадка (51%), озноб (30%), утомляемость (35%), диарея (24%), артериальная гипертензия (22%) и рвота (20%). Алопеция наблюдалась реже в группе больных, находившейся на терапии двумя препаратами. Интересно, что в исследовании 1-2 фазы из НЯ 3-4 степени была зарегистрирована нейтропения (11%). Из СНЯ, выявленных у пациентов в исследовании COMBI-d, наблюдались лихорадка (31%), озноб (8%) и снижение фракции выброса левого желудочка (5%).

Феномен развития менее выраженной кожной токсичности на терапии двумя препаратами имеет свое объяснение. Высокая частота возникновения вторичных злокачественных новообразований кожи на монотерапии ингибиторами BRAF обусловлена тем, что данные препараты способствуют пролиферации клеток, несущих в себе вторичные мутации [Su et al, 2012]. Таким образом, ингибиторы BRAF не инициируют канцерогенез, но индуцируют рост и развитие предопухолевых очагов, связанных с сигнальным путем MAPK. Последний, в свою очередь, подавляется при комбинации ингибитора BRAF с ингибитором MEK. Известно, что у больных метастатической меланомой, получающих только ингибиторы BRAF, может развиться колоректальный рак с мутацией в гене K-Ras [Andrews et al, 2013]. Возникновение последнего связывают с теми же самыми механизмами реактивации MAPK сигнального пути.

Многие из НЯ, возникающих у пациентов на терапии ингибиторами BRAF или MEK, являются относительно новыми по сравнению со спектром НЯ, развивающихся у больных метастатической меланомой при проведении стандартной цитотоксической терапии. По сравнению с последней токсичность, обусловленная приемом таргетных препаратов, редко представляет угрозу для жизни больных. Тем не менее, с целью оптимального использования этих средств необходим тщательный контроль за состоянием больных с возможным своевременным прекращением лечения или редукцией дозы препарата, если это того потребуется. Алгоритмы по купированию кожной токсичности были опубликованы недавно [Sinha et al, 2012]. Данные рекомендации, созданные на основе результатов клинических исследований и практического опыта, содержат информацию о том, как справиться с теми или иными СНЯ, обусловленными терапией ингибиторами BRAF и MEK.

Купирование НЯ, возникающих при проведении терапии ингибиторами BRAF и MEK

Основные принципы

Нежелательные явления, связанные с терапией ингибиторами BRAF и MEK и представляющие угрозу для жизни пациентов, возникают крайне редко. По времени возникновения их можно разделить на две большие группы: острые реакции – возникшие в первые несколько дней от начала терапии, и хронические – для развития которых требуются месяцы приема препаратов. В связи с быстрым развитием острых НЯ до начала терапии ингибиторами BRAF и MEK, так же как в первые дни терапии ими, необходимо информировать пациентов об их возникновении. Как правило, при появлении НЯ легкой степени тяжести терапию таргетными препаратами продолжают, сопровождая ее проведением симптоматического лечения. При развитии НЯ средней или тяжелой степени терапию прекращают и могут возобновить ее только после их купирования. Рекомендуемая схема редукции доз препаратов представлена в таблице 2. В ряде клинических наблюдений описывались казуистические случаи, когда временный перерыв в терапии ингибиторами BRAF или MEK не способствовал прогрессированию заболевания, но возобновление их вызывало бурный рост опухоли [Koop et al, 2014; Seghers et al, 2012]. Напротив, в другом клиническом исследовании, проведенном на мышах, перерывы в терапии вемурафенибом способствовали увеличению общей выживаемости (ОВ) животных [Das Thakur et al, 2013]. Вполне возможно, что в недалеком будущем прерывистая терапия данными препаратами позволит не только максимально снизить токсичность, но и увеличить показатель ОВ больных.

Следует отметить, что такие НЯ, возникающие на терапии ингибиторами BRAF и MEK, как утомляемость, сыпь, диарея, нарушение функции печени, пневмония, часто наблюдаются при применении ингибиторов иммунных контрольных точек (анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1 препараты). В настоящее время использование последних двух классов препаратов происходит последовательно, но даже при этом при переходе от одного препарата к другому необходимо учитывать весь спектр НЯ, которые имеются у пациента.

Кожная токсичность

Кожная токсичность является самым распространенным вариантом НЯ, возникающим при применении ингибиторов BRAF (табл. 1). Такие проявления кожной токсичности, как сыпь, фоточувствительность, кожный зуд, сухость кожных покровов, алопеция, кератоакантома, являются прямым следствием предшествующей терапии ингибиторами BRAF с преимущественным развитием фоточувствительности на вемурафенибе. Важный практический совет по диагностике, профилактике и лечению основных проявлений кожной токсичности, индуцированных ингибиторами BRAF, был ранее опубликован Sinha с соавторами (2012) и суммирован в таблице 3 (а, б). Проявления кожной токсичности начинаются развиваться в течение нескольких дней от начала проведения терапии таргетными препаратами. Обусловленная при-

Продолжение на стр. 12

Таблица 3а. *Лечение кожной токсичности [Sinha et al, 2012].*

Вид кожной токсичности	Лечение
Узловатая эритема	◆ Местное применение гормональных средств и анальгетиков ◆ Таблетированный прием глюкокортикоидов (преднизолон 0,5 мг/кг в день вплоть до дозы 60 мг/кг/в день в течение 5-7 дней) [Sinha et al, 2012] ◆ Возможный перерыв в терапии ◆ Консультация дерматолога
Фоточувствительность	◆ Назначение солнцезащитных кремов с высокой (>30) степенью защиты
Плоскоклеточные папилломы/бородавки	◆ Возможная консультация дерматолога на предмет криотерапии и кюретажа
Кератоакантома/ плоскоклеточный рак кожи	◆ Срочная консультация дерматолога, особенно при быстром росте или появлении симптомов
Сухость кожи	◆ Назначение увлажняющих кремов
Фолликулит	◆ Назначение антибиотиков (местного и системного действия) ◆ Возможное удаление кист

Таблица 3б. *Алгоритм действий при развитии макулопапулезной или перифолликулярной сыпи (Sinha et al, 2012).*

Степень тяжести	Проявления	Лечение
1 степень	Отсутствие симптомов	◆ Наблюдение ◆ Назначение увлажняющих кремов
2 степень	Зуд и болезненность. Поражение <50% поверхности кожи	◆ Назначение антигистаминных препаратов ◆ Назначение увлажняющих кремов ◆ Консультация дерматолога и местное назначение гормональных средств при затяжном течении ◆ При отсутствии регрессии – снижение дозы препарата
3 степень	Зуд и болезненность. Поражение >50% поверхности кожи	◆ Прекращение лечения до разрешения токсичности, возобновление лечения в редуцированной дозе ◆ Назначение антигистаминных препаратов, увлажняющих кремов, местное применение гормональных препаратов ◆ Назначение таблетированных глюкокортикоидов (преднизолон 0,5 мг/кг в день вплоть до дозы 60 мг/кг/в день в течение 5-7 дней)
4 степень	Развитие токсического эпидермального некролиза. Вся поверхность кожных покровов красная, шелушится. Образуются волдыри. Возможно поражение слизистых	◆Прекращение терапии. При купировании токсичности в качестве альтернативы вемурафенибу возможно начать терапию дабрафенибом ◆ Госпитализация пациента ◆ Консультация дерматолога

Таблица 2. *Схема редукции доз ингибиторов BRAF и MEK.*

Препарат	Редукция дозы при возникновении НЯ в первый раз	Редукция дозы при возникновении НЯ во второй раз	Редукция дозы при возникновении НЯ в третий раз
Вемурафениб (960 мг×2 р/д)	Снижение дозы до 720 мг× р/д	Снижение дозы до 480 мг×2 р/д	Терапия препаратом в дозе < 480 мг×2 р/д неэффективна. Необходимо перейти на терапию дабрафенибом или дробное введение вемурафениба
Дабрафениб (150 мг×2 р/д)	Снижение дозы до 100 мг×2 р/д	Снижение дозы до 75 мг×2 р/д	Снижение дозы до 50 мг×2 р/д
Траметиниб (2 мг×1 р/д)	Снижение дозы до 1,5 мг×1 р/д	Снижение дозы до 1 мг×1 р/д	Прекращение терапии траметинибом

Начало на стр. 10

менением вемурафениба фоточувствительность требует использования пациентами солнцезащитных кремов с высокой (не менее 30) степенью защиты, которые назначаются пациентам. В связи с быстрым появлением сыпи в течение нескольких первых недель лечения пациенты должны оставаться на прямой связи с врачом, чтобы вовремя получить совет по коррекции дозы препарата или прекращению его приема. Только благодаря этому можно избежать развития СНЯ и подобрать дозу препарата, оптимальную для лечения. По сравнению с вемурафенибом на терапии дабрафенибом не развиваются реакции фоточувствительности, так же как и весь спектр проявлений кожной токсичности на нем значительно ниже. В связи с этим дабрафениб может быть альтернативой вемурафенибу у тех больных, которые не могут переносить его из-за кожной токсичности. Контроль за состоянием кожных покровов больных, получающих ингибиторы BRAF, должен осуществляться высококвалифицированными специалистами. Необязательно присутствие в команде врачей квалифицированного дерматолога, но клинические рекомендации должны быть разработаны индивидуально для каждого отдельно взятого больного. Появление кератоакантомы, а также очагов, подозрительных на озлокачествление, требует оказания неотложных мер помощи. Как правило, проявления кожной токсичности становятся менее выраженными спустя первые несколько месяцев терапии.

Диарея

Диарея является относительно частым НЯ, возникающим на терапии ингибиторами BRAF. Она встречается у 25% больных, получающих вемурафениб, 14% и 24% пациентов, находящихся на терапии дабрафенибом и комбинации дабрафениба с траметинибом соответственно [Chapman et al, 2011; Long et al, 2014]. В связи с тем, что выраженность диареи обычно незначительная (легкая или умеренная степень тяжести), для ее купирования, как правило, не требуется госпитализация больных. Достаточно назначение лоперамида, отмены таргетного препарата и последующего возобновления его в более низкой дозе (табл. 2). Если несмотря на проводимое лечение диарея сохраняется, то помимо принятия более серьезных мер, направленных на ее купирование, стоит подумать о других причинах ее развития. Пациентам, продолжающим получать ингибиторы BRAF, рекомендовано соблюдать диету: есть часто маленькими порциями, употреблять бананы, рис, яблоки, хлеб, ограничить употребление продуктов, содержащих лактозу, и пить достаточный объем жидкости, в том числе с содержанием электролитов (табл. 4).

Лихорадка

Лихорадка чаще всего возникает при терапии дабрафенибом, чем вемурафенибом. В клиническом исследовании BREAK-3 у 26% больных, получавших дабрафениб, развилась лихорадка, в то время как частота ее встречаемости в группе больных, получивших дабрафениб/траметиниб, составила 51% [Long et al, 2014]. Независимо от степени тяжести медиана времени до момента развития лихорадки составила 11 (1-202) дней, а медиана продолжительности лихорадки была 3 (1-129) дня. Неосложненное течение лихорадки обычно не требует госпитализации больных. В ряде случаев при развитии гипотензии или плохого общего состояния необходимо госпитализировать пациента. Несмотря на то, что при терапии ингибиторами BRAF/MEK риск миелосупрессии невелик, необходимо иметь его в виду и при развитии лихорадки в обязательном порядке взять у пациента общий анализ крови. Так, нейтропения 3 степени была заре-

Таблица 4. *Алгоритм действий при развитии диареи.*

Степень тяжести	Проявления	Лечение
1 степень	Стул становится жидким. Дефекация происходит до 4 раз в сутки. Незначительное увеличение отделяемого из стомы	◆ Продолжение терапии на фоне приема лоперамида ◆ Исключение инфекционной этиологии ◆ Соблюдение диеты
2 степень	Дефекация происходит до 4-6 раз в сутки. Умеренное увеличение отделяемого из стомы	◆ Прекращение лечения до разрешения токсичности, возобновление лечения в редуцированной дозе ◆ Назначение лоперамида ◆ Исключение инфекционной этиологии ◆ Соблюдение диеты
3 степень	Дефекация происходит до 7 раз в сутки. Недержание кала. Показана госпитализация. Значительное увеличение отделяемого из стомы. Выраженное ограничение повседневной деятельности	◆ Прекращение лечения, прием лоперамида ◆ Госпитализация с целью восстановления водно-электролитного баланса ◆ Исключение инфекционной этиологии ◆ При продолжительности диареи >24 ч, лихорадке или наличии нейтропении 3-4 ст. – назначение антибиотиков, в том числе фторхинолонов ◆ Возможное возобновление терапии в редуцированной дозе при разрешении токсичности
4 степень	Жизнеугрожающее состояние	◆ Отмена таргетных препаратов ◆ Госпитализация с целью восстановления водно-электролитного баланса ◆ Выполнение колоноскопии. Исключение инфекционной этиологии ◆ При продолжительности диареи >24 ч, лихорадке или наличии нейтропении 3-4 ст. – назначение антибиотиков, в том числе фторхинолонов

Таблица 5. *Алгоритм действий при развитии лихорадки.*

Степень тяжести	Проявления	Лечение
1 степень	Температура 38-39°C	◆ Исключить инфекционную этиологию. Взять общий анализ крови. Измерить артериальное давление ◆ При отсутствии признаков системного поражения – возобновить терапию ◆ Назначить парацетамол (1 г×4 р/д) ◆ При сохранении лихорадки назначить НПВС, прекратить терапию таргетными препаратами до ее разрешения и возобновить лечение в той же дозе препарата (при первом эпизоде лихорадки) или в редуцированной дозе (при повторном эпизоде лихорадки) ◆ Учитывайте лекарственные взаимодействия таргетных препаратов с антибиотиками
2 степень	Температура 39-40°C	◆ Прекратить терапию таргетными препаратами ◆ При необходимости госпитализировать пациента ◆ Исключить инфекционную этиологию. Взять общий анализ крови. Измерить артериальное давление ◆ Назначить парацетамол (1 г×4 р/д) ◆ При сохранении лихорадки назначить нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), возобновить лечение таргетными препаратами в редуцированной дозе при разрешении лихорадки ◆ При рецидивирующем или рефрактерном течении лихорадки назначить преднизолон в низких дозах ◆ При сохранении лихорадки на монотерапии дабрафенибом и исключении других причин ее возникновения – переход на терапию вемурафенибом ◆ Знать о лекарственных взаимодействиях таргетных препаратов с антибиотиками
3 и 4 степени	Температура > 40 °C в течение ≤ 24 ч (3 степень) или > 24 ч (4 степень)	◆ Прекратить терапию таргетными препаратами ◆ Госпитализировать пациента ◆ Исключить инфекционную этиологию. Взять общий анализ крови. Измерить артериальное давление ◆ Назначить парацетамол (1 г×4 р/д) ◆ При сохранении лихорадки назначить НПВС, возобновить лечение таргетными препаратами в редуцированной дозе при разрешении лихорадки ◆ При рецидивирующем или рефрактерном течении лихорадки назначить преднизолон в низких дозах ◆ При сохранении лихорадки на монотерапии дабрафенибом и исключении других причин ее возникновения перейти на терапию вемурафенибом ◆ Знать о лекарственных взаимодействиях таргетных препаратов с антибиотиками

гистрирована у 1 больного, получавшего дабрафениб в исследовании BREAK-3, и у 11% пациентов, получавших терапию двумя препаратами (включая 1 участника исследования, у которого развилась фебрильная нейтропения). В связи с этим у больных с лихорадкой, начавших получать терапию таргетными препаратами, или с развитием лихорадки на фоне длительного приема таргетных препаратов необходимо в обязательном порядке исключить сепсис. У тех пациентов, у которых есть лихорадка, но нет сепсиса, необходимо прекратить лечение, назначить парацетамол или гормональные препараты в низких дозах и возобновить прием таргетных препаратов при купировании лихорадки. У некоторых больных приступы лихорадки могут возникать на фоне длительной терапии. При отсутствии осложнений или развития сепсиса лечение лихорадки у данных больных заключается в приеме парацетамола, гормональных препаратов и/или временном прекращении лечения (табл. 5).

При назначении антибиотиков необходимо учитывать взаимодействие их с лекарственными препаратами. Метаболизм вемурафениба происходит преимущественно с участием субстратов фермента CYP-3A4 цитохрома P450, а дабрафениба – субстратов ферментов CYP2C8 и CYP-3A4. В связи с этим при терапии данными препаратами противопоказано назначение таких антибиотиков, как ципрофлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин, кларитромицин, азитромицин (и другие препараты из данного класса), а также таких противогрибковых препаратов, как флуконазол, кетоконазол, итраконазол и вориконазол (и другие препараты из данного класса).

Артралгия

Артралгия, проявляющаяся как дискомфорт в одном или нескольких суставах, является одним из наиболее часто встречающихся НЯ, развивающихся в первые несколько месяцев терапии ингибиторами BRAF. Она чаще возникает и более серьезно протекает у больных, получающих вемурафениб, чем дабрафениб. По результатам исследований BRIM-3 [Chapman et al, 2011] и BREAK-3 [Hauschild et al, 2012, 2013] артралгия была выявлена у 56% и 35% больных соответственно (независимо от степени тяжести); 21% и 6% соответственно (артралгия средней и тяжелой степени). Развитие этого НЯ нехарактерно для терапии ингибиторами МЕК. Следствием этого является одинаковая частота встречаемости артралгии в обеих группах больных в исследовании COMBI-d [Long et al, 2014]. При развитии артралгии, индуцированной ингибиторами BRAF, возможно поражение любого сустава. Характер боли при этом может быть как преходящий, так и постоянный. У двух больных, получавших ингибиторы BRAF [Zimmer et al, 2012], развитие артралгии сопровождалось возникновением панникулита. У обоих пациентов НЯ были купированы на фоне приема анальгетиков и противовоспалительных препаратов, что позволило им возобновить лечение ингибиторами BRAF (с редукцией дозы у одного больного). У одного больного меланомой после 7 дней приема вемурафениба развился тяжелый полиартрит [Babacan et al, 2014]. После прекращения лечения, назначения НПВС и гормональных препаратов в низких дозах полиартрит разрешился, и терапия вемурафенибом была возобновлена в редуцированной дозе. В ряде случаев после полного разрешения артралгии и лечения ингибиторами BRAF в редуцированных дозах возможно увеличение дозы препаратов до стандартной. Несмотря на то, что большинство пациентов отвечают на проводимую симптоматическую терапию, при отсутствии эффекта необходима консультация ревматолога (табл. 6).

Утомляемость

Повышенная утомляемость является одним из наиболее часто встречающихся НЯ, возникающих на фоне приема ингибиторов киназ. Механизм ее возникновения до конца не ясен. Зачастую ее наличие не принимается во внимание врачами. Тем не менее, хроническая усталость может оказывать отрицательное влияние на качество жизни пациентов. В некоторых случаях с ней можно справиться только при снижении дозы препарата или назначении гормонов в низких дозах. Необходимо учитывать, что причинами повышенной утомляемость может быть не только прием лекарственных препаратов, но и прогрессирование заболевание, инфекционный процесс, изменение лабораторных показателей (включая развитие анемии, водно-электролитные и эндокринные нарушения).

Кардиотоксичность

Нарушение фракции выброса левого желудочка

По результатам ранее проведенных исследований у 8% больных, получавших траметиниб, наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Данное НЯ менее специфично для терапии ингибиторами BRAF. Например, в исследовании COMBI-d снижение ФВЛЖ было зарегистрировано у 5% больных. У 31% пациентов, получавших комбинацию дабрафениба с траметинибом, были выявлены выраженные периферические отеки [Flaherty et al, 2012a]. Последние являются наиболее характерными для терапии ингибиторами МЕК, но в связи с тем, что выполнение ЭХО-КГ не являлось обязательным во время проведения исследования, сложно сказать, насколько их развитие связано со снижением ФВЛЖ. При отсутствии у пациента в анамнезе сердечно-сосудистой патологии нет надобности выполнять ЭХО-КГ в динамике. Но при появлении периферических отеков или других симптомов, свидетельствующих о сердечной недостаточности, необходимо выполнить не только ЭКГ и ЭХО-КГ, но и направить пациента на консультацию к кардиологу (табл. 7*а*).

Удлинение интервала QT

Удлинение интервала QT редко наблюдается на терапии ингибиторами BRAF [Chapman et al, 2011; Ascierto et al, 2013; Larkin et al, 2014]. У 52 (2%) больных, получавших вемурафениб, было выявлено удлинение интервала QT более чем на 60 мс с последующим развитием аритмии у 2 пациентов [Larkin et al, 2014]. В анамнезе обоих пациентов были такие факторы риска, как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Медиана времени до возникновения первого эпизода удлинения QT составила 1,9 мес. Данное НЯ было зарегистрировано у 3% больных, получавших дабрафениб [Ascierto et al, 2013]. Терапия траметинибом не связана с удлинением интервала QT, и риск его развития остается таким же (3%), как и при комбинации траметиниба с дабрафенибом [Flaherty et al, 2012a, 2012b].

Тем не менее, лечение дабрафенибом или вемурафенибом не рекомендуют проводить пациентам, имеющим нескорректированные электролитные нарушения (включая низкий уровень магния), синдром удлиненного интервала QT или принимающим препараты, способствующие его удлинению. Помимо этого не рекомендуется начинать терапию данными препаратами у больных с интервалом QT >500 мс. До начала терапии ингибиторами BRAF рекомендуется всем пациентам выполнить ЭКГ и сдать анализ крови на электролиты. Следует повторить данные исследования через месяц после начала терапии, а также в случае изменения дозы препарата, выполненной вследствие удлинения интервала QT (табл. 7*б*).

Продолжение на стр. 14

Таблица 6. *Алгоритм действий при развитии артралгии.*

Степень тяжести	Проявления	Лечение
1 степень	Легкий болевой синдром, не влияющий на повседневную деятельность	◆ Продолжать терапию ингибиторами BRAF ◆ Назначить анальгетики: парацетамол ± НПВС
2 степень	Умеренный болевой синдром, ограничивающий повседневную деятельность	◆ Прекратить терапию таргетными препаратами до разрешения артралгии до ≤1 степени. Назначить анальгетики ◆ При разрешении артралгии возобновить терапию в редуцированных дозах ◆ При повторном возобновлении симптомов прекратить терапию таргетными препаратами до разрешения артралгии до ≤1 степени, назначить кортикостероиды в низких дозах или еще больше редуцировать дозу ингибитора BRAF ◆ Если несмотря на двукратную редукцию дозы артралгия сохраняется, поменять ингибитор BRAF ◆ При полном разрешении артралгии дозы препаратов могут быть увеличены с редуцированных до стандартных
3 и 4 степени	Выраженный болевой синдром, существенно ограничивающий повседневную деятельность и самообслуживание	◆ Прекратить терапию таргетными препаратами до разрешения артралгии до ≤ 1 степени. Назначить анальгетики ◆ При разрешении артралгии возобновить терапию в редуцированных дозах ◆ При повторном возобновлении симптомов прекратить терапию таргетными препаратами до разрешения артралгии до ≤ 1 степени, назначить кортикостероиды в низких дозах и еще больше редуцировать дозу ингибитора BRAF ◆ Если несмотря на двукратную редукцию дозы артралгия сохраняется, поменять ингибитор BRAF ◆ При полном разрешении артралгии дозы препаратов могут быть увеличены с редуцированных до стандартных

Таблица 7а. *Алгоритм действий при снижении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ).*

Степень тяжести	Проявления	Лечение
1 или 2 степень	Бессимптомное, абсолютное снижение ФВЛЖ < 10% (1 степень) или ≥ 10% - < 20% (2 степень) от исходного уровня, но имеющее значение ниже нижней границы нормы	◆ Прекращение терапии максимум на 4 недели. Контроль ЭХО-КГ в динамике. ◆ При восстановлении ФВЛЖ продолжение терапии в редуцированной дозе. Если ФВЛЖ не восстанавливается после двукратной редукции дозы, прекратить лечение
3 степень	Появление симптомов заболевания в связи со снижением ФВЛЖ или абсолютное снижение ФВЛЖ > 20% от исходного уровня	◆ Прекращение терапии ◆ Коррекция симптомов
4 степень	Неконтролируемая или плохо контролируемая сердечная недостаточность. Требуются аппараты вспомогательного кровообращения, вазопрессорная поддержка или пересадка сердца	◆ Прекращение терапии ◆ Коррекция симптомов

Начало на стр. 10

Таблица 7б. *Алгоритм действий при удлинении интервала QT.*

Значение интервала QT	Лечение
Интервал QT >500 мс на момент начала лечения	◆ Не рекомендовано проводить терапию
Интервал QT >500 мс и увеличился >60 мс от исходного уровня	◆ Прекратить лечение ингибиторами BRAF
Интервал QT >500 мс, но увеличился <60 мс от исходного уровня	◆ Прекратить терапию ингибиторами BRAF до сокращения интервала QT <500 мс ◆ При наличии электролитных изменений выполнить их коррекцию ◆ Выявить факторы, вызвавшие удлинение интервала QT (закупорка коронарных сосудов, брадиаритмия) ◆ Возобновление терапии ингибиторами BRAF в редуцированной дозе ◆ При повторном развитии после двукратной редукции дозы прекратить терапию
Интервал QT <500 мс, но увеличился >60 мс от исходного уровня	◆ Прекратить терапию ингибиторами BRAF до сокращения интервала QT <60 мс ◆ При наличии электролитных изменений выполнить их коррекцию ◆ Выявить факторы, вызвавшие удлинение интервала QT (закупорка коронарных сосудов, брадиаритмия) ◆ Возобновление терапии ингибиторами BRAF в редуцированной дозе ◆ При повторном развитии после двукратной редукции дозы прекратить терапию

Перикардит

Развитие перикардита не является специфичным НЯ, обусловленным терапией дабрафенибом или траметинибом. Несмотря на это, известно 7 случаев возникновения перикардита, индуцированного приемом вемурафениба, два из которых были с массивным выпотом в полости перикарда и тампонадой сердца [Mahoney et al, 2013]. В связи с тем, что продолжение терапии вемурафенибом на фоне развития перикардита может представлять угрозу для жизни пациентов, актуальным является вопрос ранней диагностики этого редкого осложнения. Интересно, что у всех 7 пациентов с перикардитом после его разрешения терапия вемурафенибом была возобновлена с редукцией дозы препарата. Повторного развития перикардита при этом не было [Mahoney et al, 2013].

Интерстициальный отек легких или пневмония

Осложнения со стороны органов дыхания встречаются крайне редко у больных, получающих вемурафениб или монотерапию дабрафенибом. Тем не менее, интерстициальный отек или пневмония были выявлены у 5/211 (2,4%) пациентов, находившихся на монотерапии траметинибом [Flaherty et al, 2012b], и потребовали госпитализации у всех больных. Медиана времени до развития пневмонии составила 160 (60-172) дней. В исследовании 1-2 фазы кашель был выявлен у 29% пациентов, получавших дабрафениб/траметиниб, и у 21% больных, получавших только дабрафениб [Flaherty et al, 2012a]. В связи с этим с целью исключения пневмонии у больных, у которых на фоне приема траметиниба появился кашель или чувство нехватки воздуха, необходимо выполнить стандартную рентгенографию органов грудной клетки или компьютерную томографию органов грудной полости и прекратить терапию таргетными препаратами до постановки диагноза (табл. 8).

Офтальмологическая токсичность

При приеме ингибиторов BRAF и MEK может развиться офтальмологическая токсичность, которая чаще наблюдается на терапии последней группой препаратов. Весь спектр ее проявлений, а также их купирование были проанализированы Renouf совместно с коллегами в 2012 г. Из НЯ, индуцированных терапией ингибиторами BRAF, чаще всего возникает увеит (воспаление сосудистой оболочки глаза; в том числе ирит – воспаление радужной оболочки глаза), который наблюдался у 6/586 (1%) больных, получавших дабрафениб [Hauschild et al, 2012], и у 7/336 (2,1%) пациентов, находившихся на терапии вемурафенибом [Chapman et al, 2011]. При его развитии необходимо временно прервать терапию, проконсультировать больного у офтальмолога, назначить курс гормонов местного действия и в большинстве случаев редуцировать дозу таргетного препарата (табл. 9).

В клиническом исследовании 1 фазы у 15% больных, получавших траметиниб, развилась офтальмологическая токсичность, в том числе у 3 пациентов был выявлен преретинальный отек при дозе траметиниба >2 мг в день, а у 1 больного – окклюзия вены сетчатки при дозе траметиниба 2 мг в день [Infante et al, 2012]. Как бы то ни было, окклюзия вены сетчатки и отслойка пигментного эпителия сетчатки наблюдались у 4/1749 (0,2%) и 14/1749 (0,8%) больных, получавших траметиниб, соответственно. Отслойка пигментного эпителия сетчатки обычно возникает в макулярной области и является билатеральной и мультифокальной. Она приводила к снижению остроты зрения и разрешалась в течение 11,5 (3-71) дней после прекращения терапии траметинибом. Ни у одного пациента в исследовании COMBI-d не было выявлено окклюзии вены сетчатки [Long et al, 2014].

В то время как преретинальный отек разрешается после отмены препарата, окклюзия вены сетчатки не является обратимым процессом [Infante et al, 2012]. Преретинальный отек, окклюзия вены сетчатки и отслойка пигментного эпителия сетчатки наиболее часто возникают на терапии ингибиторами MEK. У тех пациентов, у которых появляются жалобы на нечеткое зрение, снижение остроты зрения или «появление разноцветных пятен перед глазами», необходимо прекратить терапию траметинибом, направить больного на консультацию к офтальмологу и при разрешении симптомов возобновить терапию в редуцированных дозах. Следует избегать назначения ингибиторов MEK у больных, имеющих глаукому.

Таблица 8. *Алгоритм действий при развитии пневмонии.*

Степень тяжести	Проявления	Лечение
1 степень	Бессимптомное течение	◆ Клиническое наблюдение ◆ Снизить дозу ингибиторов MEK, контроль Rg ОГК* в динамике
2 степень	Появление симптомов пневмонии. Незначительное ограничение повседневной деятельности	◆ Прекратить терапию. Выполнить КТ ОГК**. Начать гормонотерапию в высоких дозах ◆ При разрешении пневмонии возобновить терапию в редуцированных дозах ◆ У больных, получающих комбинированную терапию, возобновить лечение ингибиторами BRAF в полных дозах ◆ При повторном развитии пневмонии прекратить терапию ингибиторами MEK
3 степень	Выраженные симптомы. Значительное ограничение повседневной деятельности. Требуется кислородотерапия	◆ Прекратить терапию ◆ Выполнить КТ ОГК, госпитализировать пациента ◆ Консультация реаниматолога ◆ До разрешения пневмонии назначить высокие дозы кортикостероидов ◆ У больных, получавших ингибиторы MEK, полностью прекратить терапию ими ◆ У больных, получающих комбинированную терапию, возобновить лечение ингибиторами BRAF в редуцированной дозе. При удовлетворительной переносимости возможно увеличение дозы до исходного уровня
4 степень	Жизнеугрожающее состояние, требующее выполнения трахеотомии или интубации трахеи	

**Rg ОГК – рентгенография органов грудной клетки; **КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки.*

Сосудистые осложнения

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия была одним из самых частых СНЯ, наблюдаемых у больных, получавших траметиниб: у 12% пациентов, принявших участие в исследовании METRIC, развилась гипертензия 3-4 степени [Flaherty et al, 2012b]. В исследовании COMBI-d частота развития гипертензии любой степени тяжести составила: 14% – у больных, получавших дабрафениб, 22% – у пациентов, находившихся на терапии дабрафенибом/траметинибом. В связи с этим всем больным, которым планируется проведение или уже проводится терапия ингибиторами BRAF или MEK, необходимо тщательно контролировать артериальное давление (табл. 10).

Гипергликемия

Случаи бессимптомной гипергликемии известны у больных, получающих ингибиторы BRAF и MEK. Частота встречаемости гипергликемии 3 степени обычно составляет 2-6%. Данное НЯ обычно является значимым у больных диабетом. Так, например, у 5 из 12 больных, принимавших участие в исследовании METRIC и имевших в анамнезе диабет, потребовалось проведение более серьезной гипогликемической терапии во время приема ими траметиниба. В связи с этим у больных диабетом необходимо тщательно контролировать уровень глюкозы в крови. До тех пор, пока гипергликемия не станет неконтролируемой, дозы ингибиторов BRAF или MEK снижать не нужно.

Нарушение функции печени

Нарушение функции печени было выявлено у 13% больных, получавших вемурафениб [Larkin et al, 2014]. Среди них чаще всего встречались повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина, трансаминаз, так же как и другие проявления печеночной недостаточности. У 5% пациентов они имели 3 или 4 степень тяжести. Не-

Таблица 9. *Алгоритм действий при развитии офтальмологической токсичности.*

Степень тяжести	Проявления	Лечение
1 степень	Бессимптомное течение. Показано только наблюдение. Повседневная деятельность не ограничена	◆ Прекратить терапию ◆ Консультация офтальмолога ◆ При выявлении окклюзии вены сетчатки полностью прекратить терапию ингибиторами MEK ◆ При выявлении увеита назначить гормоны местного действия, возобновить терапию ингибиторами BRAF в редуцированной дозе ◆ Если увеит сохраняется или возникает повторно, но протекает бессимптомно, продолжить терапию ингибиторами BRAF в редуцированной дозе или снизить ее до следующего уровня. При развитии других проявлений офтальмологической токсичности редуцировать дозу ингибиторов MEK
2 степень	Появление симптомов заболевания. Снижение остроты зрения до 20/40 или больше в пораженном глазу/глазах. Ограничение повседневной деятельности	◆ Прекратить терапию ◆ Консультация офтальмолога ◆ При выявлении окклюзии вены сетчатки полностью прекратить терапию ингибиторами MEK ◆ При выявлении увеита назначить гормоны местного действия, прекратить терапию ингибиторами BRAF, возобновить терапию ими в редуцированной дозе при разрешении увеита. При повторном возникновении увеита выполнить редукцию дозы BRAF до следующего уровня ◆ При развитии офтальмологической токсичности на вемурафенибе перевести пациента на дабрафениб ◆ При диагностике отслойки пигментного эпителия сетчатки прекратить терапию ингибиторами MEK максимум на 3 недели; при ее разрешении возобновить терапию ими в редуцированной дозе. В противном случае полностью прекратить терапию ингибиторами MEK
3 степень	Значимое снижение остроты зрения до 20/40 или больше в пораженном глазу/глазах. Значительное ограничение повседневной деятельности	◆ Полностью прекратить терапию ◆ Консультация офтальмолога
4 степень	Слепота. Снижение остроты зрения до 20/200 и больше в пораженном глазу/глазах	

Таблица 10. *Алгоритм действий при развитии артериальной гипертензии.*

Уровень артериального давления (А/Д)	Лечение
Систолическое А/Д 120-139 мм рт.ст. или диастолическое А/Д 80-89 мм рт.ст.	◆ Продолжать терапию ◆ Контроль А/Д во время каждого курса
1 степень (систолическое А/Д 140-159 мм рт.ст. или диастолическое А/Д 90-99 мм рт.ст), назначается антигипертензивная терапия, повышение периодическое или постоянное (≥24 ч); если ранее находилось в пределах нормы, то увеличение >20 мм рт.ст. (диастолическое) или >140/90 мм рт.ст. с появлением симптомов	◆ Прекратить терапию ◆ Лечение гипертензии в соответствии с местными стандартами ◆ Если несмотря на проводимую антигипертензивную терапию А/Д не снизилось ≤1 степени, редуцировать дозу ингибиторов MEK
2 степень (систолическое А/Д ≥160 мм рт.ст. или диастолическое А/Д ≥100 мм рт.ст), назначается более 1 препарата антигипертензивной терапии	◆ Прекратить терапию ингибиторами MEK ◆ Лечение гипертензии в соответствии с местными стандартами ◆ При снижении А/Д ≤1 степени возобновить терапию ингибиторами MEK в редуцированной дозе ◆ Если несмотря на проводимую антигипертензивную терапию и редукцию дозы ингибиторов MEK, А/Д не снизилось или повторно повысилось, повторно редуцировать дозу ингибиторов MEK. Прекратить лечение при подъеме А/Д в третий раз
Жизнеугрожающее состояние (злокачественная артериальная гипертензия, временный или постоянный неврологический дефицит, гипертонический криз), требующее экстренного вмешательства	◆ Полностью прекратить терапию ◆ Лечение гипертензии в соответствии с местными стандартами

смотря на то, что в большинстве случаев данное НЯ протекает бессимптомно, нельзя не принимать во внимание тот потенциальный вред, который оно может нанести здоровью пациента. Более того, известно, например, что исследование 1 фазы, проводимое с целью изучения эффективности комбинации вемурафениба с ипилимумабом, было прекращено в связи с развитием у больных гепатотоксичности [Ribas et al, 2013]. Случаи гепатотоксичности, закончившиеся летальным исходом, известны при проведении сочетанной терапии вемурафенибом и лучевой терапии [Anket et al, 2013]. В связи с этим до начала терапии вемурафенибом, а также во время ее проведения необходимо тщательно контролировать показатели биохимического анализа крови, изменение которых свидетельствовало бы о нарушении функции печени. Тем пациентам, которым рекомендовано проведение лучевой терапии, терапию таргетными препаратами возобновляют после ее окончания.

Изменение биохимических показателей крови было зарегистрировано у больных, получавших дабрафениб или траметиниб. В частности, подъем уровня ЩФ был выявлен у 26% больных, получавших дабрафениб в монорежиме, и у 60% пациентов, находившихся на терапии дабрафенибом с траметинибом [Flaherty et al, 2012a]. Ни одного случая развития НЯ 4 степени тяжести зарегистрировано не было. При возникновении изменений в биохимических анализах крови необходимо выполнить редукцию дозы препарата или прекратить лечение (временно или полностью). Помимо этого, в связи с тем, что изменение биохимических показателей редко возникает на терапии дабрафенибом, возможен перевод пациентов с вемурафениба на дабрафениб (табл. 11).

Другие возможные осложнения, индуцированные терапией ингибиторами BRAF и MEK

Среди других осложнений, обусловленных терапией ингибиторов BRAF или MEK, могут быть тромбоэмболии или кровотечения, но они встречаются крайне редко. Купирование их проводится в соответствии со стандартами, разработанными локально или национально. Необходимо отметить, что в связи с особенностями строения молекулы дабрафениба его применение может вызвать развитие гемолитической анемии у больных, имеющих дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. В связи с этим его не рекомендуется назначать больным с дефицитом данного фермента.

Группы риска

Пациенты старшей возрастной группы

Риск развития НЯ, индуцированных приемом вемурафениба, возрастает у больных старшей возрастной группы. Так, например, в одном из исследований, в котором приняли участие 257 больных ≥75 лет, получавших вемурафениб, нежелательные явления 3 и 4 степени

Продолжение на стр. 16

Таблица 11. *Алгоритм действий при при нарушении функции печени.*

Степень тяжести	Проявления	Лечение
1 степень	Наличие как минимум одного из следующих показателей при отсутствии признаков обструкции желчных путей или прогрессирования заболевания: ◆ ЩФ ≥ 2,5×ВГН* ◆ АЛТ или АСТ ≥ 3×ВГН ◆ Билирубин ≥ ВГН – 1,5×ВГН с ≥ 35% прямым билирубином	◆ Пересдать биохимический анализ крови в течение 48-72 часов ◆ Узнать о сопутствующей терапии и злоупотреблении алкоголем ◆ Если биохимические показатели восстановились и нет иных симптомов поражения печени продолжить терапию в прежних дозах ◆ Если биохимические показатели не восстановились продолжить терапию ингибиторами BRAF в редуцированных дозах
2 степень	Наличие как минимум одного из следующих показателей при отсутствии признаков обструкции желчных путей или прогрессирования заболевания: ◆ ЩФ ≥ 2,5×ВГН ◆ АЛТ или АСТ ≥ 3×ВГН ◆ Билирубин ≥ 1,5×ВГН с ≥ 35 % прямым билирубином ◆ МНО ≥ 1,5	◆ Прекратить терапию ингибиторами BRAF до разрешения токсичности. Продолжить терапию ингибиторами МЕК ◆Если биохимические показатели не восстановились прекратить терапию ингибиторами МЕК до ее разрешения ◆ Исключить другие причины изменения биохимических показателей (лекарственные препараты, прием алкоголя, вирусный гепатит, цитомегаловирусная инфекция, вирус Эпштейна-Барра, аутоиммунные заболевания печени) ◆ Контроль биохимический показателей крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин) не менее 1 раза в неделю или по показаниям ◆ При восстановлении биохимических показателей возобновить терапию ингибиторами МЕК в прежней дозе, но редуцировать дозу ингибиторов BRAF ◆ При возобновлении токсичности редуцировать дозу препарата на 2 порядка ◆ Замена вемурафениба на дабрафениб
3 и 4 степени	Наличие как минимум одного из следующих показателей при отсутствии признаков обструкции желчных путей или прогрессирования заболевания: ◆ ЩФ, АЛТ или АСТ ≥ 5×ВГН ◆ Билирубин ≥ 3×ВГН с ≥ 35 % прямым билирубином ◆ МНО ≥ 2,5 ◆ Клинические признаки печеночной недостаточности	◆ Прекратить терапию ◆ При наличии признаков печеночной недостаточности госпитализировать пациента ◆ Исключить другие причины изменения биохимических показателей (лекарственные препараты, прием алкоголя, вирусный гепатит, цитомегаловирусная инфекция, вирус Эпштейна-Барра, аутоиммунные заболевания печени) ◆ Консультация гепатолога ◆ Контроль биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин) каждые 24-72 часа ◆ При снижении токсичности <2 степени контроль биохимических показателей не менее 1 раза в неделю до их разрешения, стабилизации или восстановления до исходного уровня

**ВГН – верхняя граница нормы.*

Начало на стр. 10

развились у 59% и 3% пациентов соответственно. У участников исследования <75 лет они составили 43% и 3% соответственно [Larkin et al, 2014]. В связи с этим авторы исследования рекомендуют, чтобы стандартная доза вемурафениба у больных старшей возрастной группы была снижена до 720 мг × 2 р/д. При удовлетворительном самочувствии на проводимой терапии в течение 1-2 мес. она может быть увеличена.

Пациенты с нарушением функции почек или печени

У больных, имеющих нарушение функции почек или печени, рекомендовано начинать терапию ингибиторами BRAF или МЕК в редуцированных дозах (табл. 2).

Таким образом, появление ингибиторов BRAF вемурафениба и дабрафениба, а также ингибитора МЕК траметиниба коренным образом изменило отношение к терапии больных метастатической меланомой. Как бы то ни было, более высокие показатели выживаемости, с одной стороны, достигаются за счет развития тех или иных НЯ. Знание алгоритмов их купирования, созданных на основе данных клинических исследований и практического опыта, поможет не только избежать преждевременного прекращения лечения у этих больных, но и позволит как врачам, так и пациентам контролировать заболевание максимально длительное время.

Литература:

1. Andrews M, Behren A, Chionh F, et al. BRAF inhibitor-driven tumor proliferation in a KRAS-mutated colon carcinoma is not overcome by MEK1/2 inhibition. J Clin Oncol 2013. 31: e448-e451.

2. Anker C, Ribas A, Grossmann A, et al. Severe liver and skin toxicity after radiation and vemurafenib in metastatic melanoma. J Clin Oncol 2013. 31: e283-e287.

3. Ascierto P, Minor D, Ribas A, et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAFi dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 2013. 31: 3205-3211.

4. Babacan T, Türkbeyler I, Balakan O, et al. A case of vemurafenib-induced polyarthritis in a patient with melanoma: how to manage it? Int J Rheum Dis, 2014, 12 May.

5. Callahan M, Rampal R, Harding J, et al. Progression of RAS-mutant leukemia during RAF inhibitor treatment. N Engl J Med 2012. 367: 2316-2321.

6. Chapman P, Hauschild A, Robert C, et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011, 364: 2507-2516.

7. Das Thakur M, Salangsang F, Landman A, et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. Nature 2013. 494: 251-256.

8. Flaherty K, Infante J, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med 2012a .367: 1694-1703.

9. Flaherty K, Robert C, Hersey P, et al. METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2012b. 367: 107-114.

10. Hauschild A, Grob J, Demidov L, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012. 380: 358-365.

11. Hauschild A, Grob J, Demidov L, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). J Clin Oncol 2013. 31(Suppl.): abstract 9013.

12. Infante J, Fecher L, Falchook G, et al. Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEKi trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet Oncol 2012. 13: 773-781.

13. Koop A, Satzger I, Alter M, et al. Intermittent BRAF-inhibitor therapy is a feasible option: report of a patient with metastatic melanoma. Br J Dermatol 2014. 170: 220-222.

14. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto P, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. Lancet Oncol 2014. 15: 436-444.

15. Long G, Stroyakovsky D, Gogas H, et al. COMBI-d: a randomized, double-blinded, phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and trametinib placebo as first-line therapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2014. 32(Suppl.): abstract 9011.

16. Mahoney K, Ackerman A, Cho D, et al. Vemurafenib-induced cardiac tamponade: a rare but potentially life-threatening complication. J Clin Oncol 2013. 31: e364-e366.

17. Renouf D, Velazquez-Martin J, Simpson R, et al. Ocular toxicity of targeted therapies. J Clin Oncol 2012. 30: 3277-3288.

18. Ribas A, Flaherty K. BRAF targeted therapy changes the treatment paradigm in melanoma. Nat Rev Clin Oncol 2011. 8: 426-433.

19. Ribas A, Hodi F, Callahan M, et al. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. N Engl J Med 2013. 368: 1365-1366.

20. Seghers A, Wilgenhof S, Lebbé C, et al. Successful rechallenge in two patients with BRAF-V600-mutant melanoma who experienced previous progression during treatment with a selective BRAF inhibitor. Melanoma Res 2012. 22: 466-472.

21. Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop J, et al. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities. Br J Dermatol 2012. 167: 987-994.

22. Sosman J, Kim K, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med 2012. 366: 707-714.

23. Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. N Engl J Med 2012. 366: 207-215.

24. Zimmer L, Livingstone E, Hillen U, et al. Panniculitis with arthralgia in patients with melanoma treated with selective BRAF inhibitors and its management. Arch Dermatol 2012. 148: 357-361.

Газета
Российского общества
клинической онкологии

Адрес редакции:
127051, Москва,
Трубная ул.,
д.25, стр.1, 7 этаж
email: subscribe@rosoncoweb.ru

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 6. 2016 – тираж
2000 экз. Заказ 500.

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.