



Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Блохина

Возможности химиотерапии в эру таргетной терапии и иммунотерапии у пациентов с распространенной меланомой кожи

А.Е. Ахметьянова, К.В. Орлова, к.м.н., Л.В. Демидов, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ангелина Евгеньевна Ахметьянова, a.e.akhmetianova@gmail.com

Для цитирования: Ахметьянова А.Е., Орлова К.В., Демидов Л.В. Возможности химиотерапии в эру таргетной терапии и иммунотерапии у пациентов с распространенной меланомой кожи. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (17): 22–25.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-17-22-25

Современная лекарственная терапия радикальным образом изменила подходы к лечению распространенной меланомы кожи. К сожалению, у части пациентов ответ на эту терапию отсутствует либо заболевание прогрессирует спустя время. В такой ситуации мы возвращаемся к химиотерапии. Несмотря на резистентность меланомы к химиопрепаратам, последние исследования показывают, что после прогрессирования заболевания на фоне иммунотерапии использование химиотерапии в поздних линиях позволяет добиться результатов, не уступающих тем, которые были достигнуты ранее, в первой линии лечения. Данный обзор посвящен сравнению результатов химиотерапии у пациентов с меланомой кожи в поздних линиях с результатами, полученными до эры современной лекарственной терапии.

Ключевые слова: меланома, иммунотерапия, таргетная терапия, химиотерапия, BRAF, MEK

Введение

Прогноз пациентов с распространенной меланомой кожи существенно изменился с появлением таргетных препаратов и иммунотерапии, однако в конечном итоге у части пациентов заболевание прогрессирует, что требует назначения химиотерапии. Накопленные за последние годы данные позволяют предположить, что у ряда пациентов после прогрессирования заболевания на фоне иммунотерапии и/или таргетной терапии может развиваться длительный устойчивый ответ при использовании химиотерапии.

Обсуждение

Меланома кожи считается опухолью, не чувствительной к химиотерапии. При меланоме кожи в основном используются такие химиопрепараты, как дакарбазин [1, 2], темозоломид [2] (в комбинации с цисплатином или без него) и паклитаксел с карбоплатином [3, 4]. Независимо от выбранного режима химиотерапии медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляет 2–4 месяца, медиана общей выживаемости (ОВ) – около 9–11 месяцев (табл. 1). Частота объективного ответа (ЧОО) не превышает 18%. Контроль заболевания, по разным данным, достигает 33–57%. Максимальный контроль отмечается при использовании высокодозной химиотерапии паклитакселом 225 мг/м² с карбоплатином АУС6, но токсичность 3–4-й степени на фоне применения этого режима развивается у 78% пациентов.

Появление новых препаратов, сначала таргетных ингибиторов BRAF/MEK, затем ингибиторов контрольных точек

иммунитета, радикальным образом изменило подходы к лечению пациентов с распространенной меланомой, отодвинув химиотерапию на более поздние линии. Медиана ОВ возросла с 9 до 24 месяцев при использовании комбинации дабрафениба и траметиниба [5] и 36,9 месяца на фоне применения ниволумаба [6]. Кроме того, результаты 6,5-летнего наблюдения в исследовании Checkmate 067, представленные на ASCO-2021, продемонстрировали медиану ОВ 72,1 месяца у пациентов, получавших комбинированную иммунотерапию ипилимумабом и ниволумабом [7].

Учитывая такие достижения, а также отсутствие в настоящий момент стандарта второй линии терапии, многие врачи стараются избежать назначения цитостатической химиотерапии, неоднократно предпринимая попытки вернуться к ранее использовавшимся препаратам. Тем не менее, несмотря на успехи в лечении меланомы, часть пациентов не отвечает на иммунотерапию. Если для пациентов с мутацией в гене BRAF возможна опция таргетной терапии ингибиторами BRAF/MEK, то для пациентов без каких-либо мутаций другие эффективные опции отсутствуют. В такой ситуации врачи назначают химиотерапию. В настоящее время разрабатываются и исследуются новые иммунные препараты для лечения меланомы: Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в марте 2022 г. зарегистрировало комбинацию релатлимаба и ниволумаба в первой линии лечения распространенной меланомы кожи [8]. Но в нашей стране она пока недоступна. Ранее были представлены результаты



Таблица 1. Общие данные исследований системной химиотерапии у пациентов с распространенной меланомой кожи до появления ингибиторов контрольных точек иммунитета и ингибиторов BRAF/MEK

Препарат(ы)	Доза	Линия терапии	Медиана ОВ, мес.	Медиана ВВП, мес.	ЧОО, %	ЧКЗ, %	Ссылка на исследование
Дакарбазин	1000 мг/м ² , цикл – 21 день	1	9–11	2,2	10–14	33–36	[1, 2]
Темозоломид	150 мг/м ² /сут, 1–7-й день, цикл – 14 дней	1	9	2,3	15	38	[2]
Паклитаксел + карбоплатин	175 мг/м ² + AUC5, цикл – 21 день	1	9	4,4	16	–	[3]
Паклитаксел + карбоплатин	225 мг/м ² + AUC6, цикл – 21 день	1	11	4,2	18	57	[4]

Примечание. ЧКЗ – частота контроля заболевания.

Таблица 2. Общие данные исследований системной химиотерапии у пациентов с распространенной меланомой кожи после лечения ингибиторами контрольных точек иммунитета и/или ингибиторами BRAF/MEK

Исследование, авторы	Химиотерапия	Линия терапии	Медиана ОВ, мес.	Медиана ВВП, мес.	ЧОО, %	ЧКЗ, %	Ссылка на исследование
Keynote-002	По выбору исследователя	2 и последующие	–	–	4	22	[15]
CheckMate 037	По выбору исследователя	2 и последующие	–	–	11	45	[16]
Samoylenko I., Kharkevich G., Petenko N.N., et al.	Паклитаксел + карбоплатин (после ингибиторов BRAF/MEK)	2	–	3,75	40,9	44,5	[17]
	Паклитаксел + карбоплатин (без лечения ингибиторами BRAF/MEK)	1	–	1,75	3,4	13,5	
Mangin M., Boespflug A., Maucort Boulch D., et al.	По выбору исследователя (после иммунотерапии)	2	6,03	2,81	22	26,0	[18]
	По выбору исследователя (после ингибиторов BRAF/MEK)	2	4,44	2,4	7,9	10,5	
Saint-Jean M., Fronteau C., Peuvrel L., et al.	По выбору исследователя	2	12	5,4	19	25	[19]
Goldinger S., Buder-Bakhaya K., Lo S., et al.	По выбору исследователя	2–5	7,1	2,6	12,4	33,4	[20]
Hadash-Bengad R., Hajaj E., Klein S., et al.	По выбору исследователя (после иммунотерапии)	2–5	11,8	5,2	36,4	–	[21]
	По выбору исследователя	1–2	8,6	2,5	19,0	–	
LEAP-004	Пембролизумаб + левватиниб	2–3	13,9	4,2	21,4	65	[9]

Примечание. ЧКЗ – частота контроля заболевания.

LEAP-004 [9], нерандомизированного исследования фазы II, посвященного оценке эффективности комбинации пембролизумаба с левватинибом у пациентов с метастатической меланомой после прогрессирования заболевания на иммунотерапии и таргетной терапии в случае мутации в гене BRAF. Всего в исследование было включено 103 пациента. При медиане наблюдения 12 месяцев медиана ОВ составила 13,9 месяца, медиана ВВП – 4,2 месяца, ЧОО – 21,4%. Контроля заболевания удалось достичь у 65% пациентов. Данная опция включена в практические рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по лекарственному лечению меланомы кожи и применяется у пациентов в случае прогрессирования заболевания на фоне ранее проведенной иммунотерапии и/или таргетной терапии в отсутствие противопоказаний.

Данные об увеличении эффективности химиотерапии у пациентов, получавших ранее иммунотерапию, сначала были описаны в нескольких ретроспективных работах, посвященных немелкоклеточному раку легкого и плоскоклеточному раку головы и шеи [10–12]. Во всех работах отмечалось увеличение ЧОО на фоне химиотерапии по сравнению с аналогичным показателем при использовании химиотерапии до появления ингибиторов контрольных точек иммунитета. Авторы небольшого когортного иссле-

дования с участием шести пациентов с различной морфологической структурой опухолей сделали вывод не только о возросшей частоте ответов, но и увеличении ВВП [13]. Примерно в то же время был опубликован клинический случай пациента с меланомой кожи с мутацией в гене BRAF, не ответившего на таргетную терапию ингибиторами BRAF/MEK и иммунотерапию [14]. При этом назначение химиотерапии дакарбазин и цисплатин в пятой линии лечения позволило добиться значительных результатов уже при первом контрольном обследовании: после трех циклов лечения размеры очагов уменьшились более чем на 80%. После подобных наблюдений появилось несколько ретроспективных исследований эффективности химиотерапии у пациентов с меланомой в поздних линиях лечения. Некоторые косвенные данные можно получить благодаря исследованиям анти-PD-1-терапии после применения ипилимумаба в первой линии.

В исследовании фазы II Keynote-002 сравнивали пембролизумаб с химиотерапией по выбору исследователя у пациентов с распространенной меланомой, рефрактерной к ипилимумабу [15]. ЧОО у пациентов, получавших химиотерапию, составила всего 4%, частота контроля заболевания – 22% (табл. 2). В схожем исследовании фазы III CheckMate 037 [16] сравнивали ниволумаб с химиотерапией



у пациентов с меланомой кожи после прогрессирования заболевания на фоне применения анти-CTLA-4. В группе пациентов, получавших химиотерапию, ЧОО составила 11%, а частота контроля заболевания – 45%. При этом необходимо отметить, что в обоих исследованиях половина пациентов группы химиотерапии уже получала ее ранее. С учетом того что во многих исследованиях пациенты с мутацией в гене BRAF до назначения химиотерапии получали ингибиторы BRAF/MEK, некоторые авторы более высокую эффективность химиотерапии объясняют предшествующей блокадой MAP-киназных путей.

В ретроспективном исследовании [17] пациенты, получавшие лечение комбинацией паклитаксела и карбоплатина, были распределены в две группы: 22 пациента первой группы получали лечение BRAF/MEK-ингибиторами до начала химиотерапии, 29 пациентов второй группы не получали ранее таргетной терапии. Медиана ВВП в первой группе составила 15 недель, во второй – 7 недель ($p=0,019$; относительный риск (ОР) 2,14 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,08–4,21), ЧОО – 40,9 и 3,4%, частота контроля заболевания – 44,5 и 13,5% соответственно.

Безусловно, с ростом доступности иммунотерапии пациенты с мутацией в гене BRAF сегодня получают в первую очередь лечение блокаторами анти-PD-1/CTLA-4 после прогрессирования заболевания на фоне таргетной терапии, а не химиотерапию. Оценить в таком случае, что именно позволяет химиотерапии действовать более эффективно, затруднительно. В данном аспекте интерес представляют данные другого ретроспективного исследования [18], в котором сравнивали эффективность химиотерапии после прогрессирования заболевания при использовании ингибиторов контрольных точек иммунитета либо таргетной терапии. 88 пациентов с распространенной меланомой, получивших химиотерапию во второй линии лечения на выбор исследователя, были распределены в две группы: 50 пациентов первой группы получили иммунотерапию в первой линии, 38 пациентов второй группы – таргетную терапию ингибиторами BRAF/MEK в первой линии. Результаты продемонстрировали снижение выживаемости пациентов, получавших химиотерапию после таргетной терапии: медиана ВВП в первой группе превышала таковую во второй группе – 2,81 (2,39–5,30) месяца против 2,40 (0,91–2,75) месяца ($p=0,023$). Медиана ОВ составила 6,03 (3,54–11,54) и 4,44 (1,54–8,59) месяца ($p=0,27$), частота контроля заболевания – 26,0 и 10,5% ($p=0,121$), ЧОО – 22,0 и 7,9% ($p=0,134$) соответственно. Авторы пришли к выводу, что предшествующее лечение только ингибиторами BRAF/MEK может ухудшать выживаемость пациентов. При этом отмечается, что результаты в группе пациентов, получавших в первой линии иммунотерапию, не ассоциируются с лучшим ответом на химиотерапию и сопоставимы с данными исследований по оценке эффективности химиотерапии в первой линии лечения меланомы.

Другие ретроспективные исследования демонстрируют более благоприятные исходы. В одной из работ показана эффективность химиотерапии во второй линии у 18 пациентов с распространенной меланомой, получавших в первой линии иммунотерапию [19]. Медиана ОВ от начала химиотерапии составила 12 месяцев, медиана ВВП – 5,4 месяца.

Частота контроля заболевания составила 25%: у 3 (19%) пациентов зафиксирован частичный ответ, у 1 (6%) – стабилизация болезни. Более того, у пациентов, достигших контроля заболевания, ответ был длительным: время до прогрессирования у трех пациентов с частичным ответом составило 10,0, 16,7 и 25,2 месяца соответственно, а у пациента со стабилизацией болезни – 20,7 месяца.

В более крупном исследовании оценили результаты химиотерапии у 463 пациентов после прогрессирования заболевания на иммунотерапии [20]. Необходимо отметить, что 67% пациентов до начала химиотерапии получили две и более линии лечения. Режимы химиотерапии включали паклитаксел с карбоплатином (32%), дакарбазин (25%), темозоломид (15%), таксань (9%), фотемустин (6%) и др. ЧОО достигла 12,4%, частота контроля заболевания – 33,4%. Медиана ВВП составила 2,6 месяца, а среди пациентов, ответивших на терапию, – 8,7 месяца. Медиана ОВ от начала химиотерапии составила 7,1 месяца. Авторы также проанализировали лечение после химиотерапии: 221 (48%) пациент получил следующую линию лечения, в том числе иммунотерапию. Ингибиторы PD-1 получили 110 пациентов в монотерапии либо в комбинации с ипилимумабом. При этом 45 (41%) пациентов уже получали ингибиторы PD-1 до начала химиотерапии. У 19 (16%) из 110 пациентов удалось добиться объективного ответа, а медиана ВВП на последующем лечении анти-PD-1 составила 19,1 месяца.

Наконец, в еще одном ретроспективном исследовании предприняли попытку не только оценить эффективность химиотерапии в поздних линиях лечения меланомы, но и понять механизмы, лежащие в основе подобного феномена [21]. Все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 11 пациентов, получивших до начала химиотерапии иммунотерапию, во вторую – 24 пациента, не получавших иммунотерапию. У пациента, чувствительного к химиотерапии, были проанализированы образцы крови с оценкой периферических мононуклеарных клеток крови и экспрессией CD8, PD-1 и CD69. Медиана ВВП в первой группе составила 5,2 месяца, во второй – 2,5 месяца (ОР 0,37 (95% ДИ 0,144–0,983); $p=0,046$), медиана ОВ – 11,8 и 8,6 месяца (ОР 0,78 95% (ДИ 0,335–1,821); $p=0,568$), ЧОО – 36,4 и 19,0% ($p=0,138$) соответственно. Иммунный мониторинг показал увеличение доли клеток CD8+ с повышенной экспрессией PD-1 и CD69 во время химиотерапии по сравнению со значениями за весь период применения иммунотерапии. Авторы исследования предполагают потенциальное усиление эффекта химиотерапии у пациентов, получавших ранее иммунотерапию, допуская возможность реализации данного механизма через активацию CD8+ Т-клеток.

Заключение

Имеющиеся данные указывают на возможное потенцирование эффекта химиотерапии после применения иммунотерапии и/или таргетной терапии у некоторых пациентов с распространенной меланомой. Результаты эффективности химиотерапии в более поздних линиях оказались схожими с результатами, полученными в первой линии. Отмечалась некоторая тенденция к увеличению ВВП, ОВ и ЧОО. ☺



Литература

1. Robert C., Long G.V., Brady B., et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (4): 320–330.
2. Patel P.M., Suci S., Mortier L., et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur. J. Cancer.* 2011; 47 (10): 1476–1483.
3. Kim K.B., Sosman J.A., Fruehauf J.P., et al. BEAM: a randomized phase II study evaluating the activity of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (1): 34–41.
4. Flaherty K.T., Lee S.J., Zhao F., et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (3): 373–379.
5. Long G.V., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D., et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann. Oncol.* 2017; 28: 1631–1639.
6. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (16): 1535–1546.
7. Wolchok J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39 (15_suppl): 9506–9506.
8. www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-opdualag-unresectable-or-metastatic-melanoma.
9. Fernandez A., O'Day S., Merino L., et al. LBA44 Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for advanced melanoma (MEL) that progressed on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: initial results of LEAP-004. *Ann. Oncol.* 2020; 31: S1173.
10. Schvartsman G., Peng S.A., Bis G., et al. Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2017; 112: 90–95.
11. Park S.E., Lee S.H., Ahn J.S., et al. Increased response rates to salvage chemotherapy administered after PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2018; 13: 106–111.
12. Saleh K., Daste A., Martin N., et al. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur. J. Cancer.* 2019; 121: 123–129.
13. Dwary A.D., Master S., Patel A., et al. Excellent response to chemotherapy post immunotherapy. *Oncotarget.* 2017; 8: 91795–91802.
14. Simon A., Kourie H., Kerger J. Is there still a role for cytotoxic chemotherapy after targeted therapy and immunotherapy in metastatic melanoma? A case report and literature review. *Chin. J. Cancer.* 2017; 36 (1): 10.
15. Ribas A., Puzanov I., Dummer R., et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase II trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (8): 908–918.
16. Weber J.S., D'Angelo S.P., 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 III trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (4): 375–384.
17. Samoylenko I., Kharkevich G., Petenko N.N., et al. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy in patients with metastatic melanoma refractory to BRAF/MEK inhibitors. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (15_suppl): 9552.
18. Mangin M., Boespflug A., Maucort Boulch D., et al. Decreased survival in patients treated by chemotherapy after targeted therapy compared to immunotherapy in metastatic melanoma. *Cancer Med.* 2021; 10 (10): 3155–3164.
19. Saint-Jean M., Fronteau C., Peuvrel L., et al. Chemotherapy efficacy after first-line immunotherapy in 18 advanced melanoma patients. *Medicine.* 2020; 99 (29): e21329.
20. Goldinger S., Buder-Bakhaya K., Lo S., et al. Chemotherapy after immune checkpoint inhibitor failure in metastatic melanoma: a retrospective multicentre analysis. *Eur. J. Cancer.* 2022; 162: 22–33.
21. Hadash-Bengad R., Hajaj E., Klein S., et al. Immunotherapy potentiates the effect of chemotherapy in metastatic melanoma – a retrospective study. *Front. Oncol.* 2020; 10: 70.

Possibilities of Chemotherapy in the Era of Targeted Therapy and Immunotherapy in Patients with Advanced Melanoma of the Skin

A.E. Akhmetianova, K.V. Orlova, PhD, L.V. Demidov, PhD, Prof.

N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology

Contact person: Angelina E. Akhmetianova, a.e.akhmetianova@gmail.com

Modern drug therapy has radically changed approaches to the treatment of common skin melanoma. Unfortunately, some patients have no response to this therapy or the disease progresses after a while. In such a situation, we return to chemotherapy. Despite the resistance of melanoma to chemotherapy drugs, recent studies show that after the progression of the disease against the background of immunotherapy, the use of chemotherapy in late lines allows you to achieve results that are not inferior to those that were achieved earlier in the first line of treatment. This review is devoted to comparing the results of chemotherapy in patients with skin melanoma in late lines with the results obtained before the era of modern drug therapy.

Key words: melanoma, immunotherapy, targeted therapy, chemotherapy, BRAF, MEK