

Обновлённые данные по иммунотерапии метастатической меланомы (Овчинникова Е.Г.)

Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. Lancet. 2014 Mar 1;383(9919):816-27

Исторически 5-летняя общая выживаемость (ОВ) при метастатической меланоме была крайне низкой (медиана ОВ – 9 мес.).

Schadendorf D, Hodi FS 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 Jun 10;33(17):1889-94

Ипилимумаб (Ервой®) – 1-й системный препарат, показавший длительную выживаемость у большого числа пациентов с нерезектабельной метастатической меланомой: 3-летняя ОВ составила 26% и 10-летняя ОВ – 20% (n=1861).

В 2016 г. комбинация ниволумаб (Опдиво®) + ипилимумаб (Ервой®) одобрены для лечения распространенной (неоперабельной и метастатической) меланомы.

Эффективность двойной иммунотерапии (ИТ): длительная выживаемость

Исследование CheckMate 067

В данном РКИ III фазы пациенты с неоперабельной или метастатической меланомой без предшествующей

терапии (n=945) были рандомизированы на 3 группы для получения:

- НИВО 1 мг/кг + ИПИ 3 мг/кг 1 р/3 нед. 4 введения, затем НИВО 3 мг/кг 1 р/2 нед.;
- НИВО 3 мг/кг 1 р/2 нед. + ИПИ-плацебо 1 р/3 нед. 4 введения;
- ИПИ 3 мг/кг 1 р/3 нед. 4 введения + НИВО-плацебо 1 р/2 нед.

Среди всех рандомизированных пациентов мутация BRAF имела у 32%, ЛДГ > ВГН у 36%, PD-L1 < 5% у

66%, стадия M1c у 58%.

Период наблюдения: 6,5 лет.

НИВО – ниволумаб, ИПИ – ипилимумаб, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ВГН – верхняя граница нормы

Результаты

- 50% пациентов живы за 6,5 лет, двойная ИТ продолжает обеспечивать прочную долгосрочную выживаемость.
- Двойная ИТ ↑ ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) независимо от мутации в гене BRAF: через 6,5 лет наблюдения ОВ составила 57% у пациентов с мутацией в гене BRAF и 46% у пациентов с геном BRAF дикого типа, ВБП – 37% и 33% соответственно.

- 5-летняя ОВ пациентов, получавших ИТ, составила 42% при наличии мтс в печени и 56% при отсутствии мтс в печени.
- За 6,5 лет двойная ИТ продолжает демонстрировать высокую частоту объективных ответов (ЧОО) в 58% в сравнении с монотерапией НИВО (45%) и ИПИ (19%).
- С каждым годом частота полного ответа для НИВО + ИПИ продолжает ↑, тогда как ЧОО остается стабильной.
- В случае прекращения терапия, двойная ИТ обеспечивает более длительный период без лечения.
- На исходы выживаемости не повлияло преждевременное прекращение терапии НИВО + ИПИ по причине нежелательных явлений (НЯ), связанных с лечением.

Выводы

Результаты исследования CheckMate 067 за период продолжительностью 6,5 лет, полученные в результате анализа данных о применении комбинации НИВО + ИПИ, показали наиболее длительное время медианы ОВ (72,1 мес./6 лет) с участием пациентов с распространенной меланомой.

- Медиана ОВ в группе лечения НИВО 36,9 мес., в группе ИПИ – 19,9 мес.
- Длительное клиническое улучшение наблюдали в подгруппах, сформированных по таким клинически значимым критериям, как мутационный статус гена BRAF и исходное наличие мтс в печени.
- 77% пациентов из группы НИВО + ИПИ, переживших 6,5-летний рубеж, были без лечения и не получали последующую терапию.
- Новых сигналов, связанных с безопасностью терапии, а также дополнительных случаев смерти, связанных с применением исследуемых препаратов, не отмечалось.

Эффективность двойной ИТ при метастазах в ЦНС

Исследование CheckMate 170

В данном многоцентровом открытом исследовании II фазы пациенты (n=76) с мтс меланомы в головной мозг, ранее не получавшие анти-CTLA-4, анти-PD-1 или анти-PD-L1 терапию (допускалась предшествующая терапия ингибиторами BRAF/MEK) были разделены на 3 когорты:

- когорта А: НИВО + ИПИ (бессимптомные мтс, без предшествующей локальной ЛТ);
- когорта В: НИВО (бессимптомные мтс, без предшествующей локальной ЛТ);
- когорта С: НИВО (предлеченные и/или лептоменингеальные мтс и/или мтс с симптомами).

ЛТ – лучевая терапия

Результаты

- ЧОО в интракраниальных очагах по RECIST: когорта А – 51%, когорта В – 20%, когорта С – 16%; частота полных ответов: 26%, 16% и 0% соответственно.
- 5-летняя ВБП пациентов с интракраниальными очагами: 46% в когорте А, 15% в когорте В, 6% в когорте С; 5-летняя ВБП у пациентов с интракраниальными мтс без предшествующего лечения: 52% в когорте А и 14% в когорте В.
- Медиана ОВ не была достигнута в группе двойной ИТ.
- Не зафиксировано новых или неожиданных НЯ или смертей от НЯ, обусловленных терапией.

Выводы

- Комбинация НИВО + ИПИ и монотерапия НИВО были эффективны у больных меланомой и с

бессимптомными мтс в головном мозге, ранее не получавших локальной терапии или терапии ингибиторами BRAF/MEK:

1. НИВО + ИПИ: ЧОО в интракраниальных очагах – 59%, 5-летняя ВБП – 52%, 5-летняя ОВ – 51%.
2. НИВО: ЧОО в интракраниальных очагах – 21%; 5-летняя ВБП – 14%, 5-летняя ОВ – 34%.

- Данные результаты аналогичны исследованиям ИПИ + НИВО у пациентов без активных мтс в головном мозге.*

- Среди выживших пациентов чаще наблюдали менее выраженный объем экстракраниальных мтс, нормальный уровень ЛДГ и ECOG 0.

- Новых видов токсичности не наблюдали, качество жизни сохранилось.

*Larkin J, Chiarion-Sileni V et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2019 Oct 17;381(16):1535-1546

Эффективность двойной ИТ при увеальной меланоме

Историческая ОВ и ВБП больных увеальной меланомой:

- медиана ОВ – 10,2 мес., 1-годовалая ОВ – 43%;
- медиана ВБП – 3,3 мес., 6-мес. ВБП – 27%.

Прогностические факторы для ОВ

Более высокий ECOG статус (1 vs 0), мужской пол, повышенный уровень ЛДГ и ЩФ, больший d самого большого мтс в печень (данные однофакторного и многофакторного анализов для более короткой ОВ)
Более старший возраст (65 лет vs <65 лет), мужской пол, повышенный уровень ЛДГ и ЩФ (данные многовариантного анализа для одногодичной ОВ)

Прогностические факторы для ВБП

Мужской пол, повышенный уровень ЛДГ и ЩФ и больший d самого крупного мтс в печень (данные однофакторного анализа для более короткой ВБП)
Мужской пол, повышенный уровень ЛДГ и ЩФ (данные многофакторного анализа для более короткой ВБП)
Повышенный уровень ЛДГ и ЩФ (данные многофакторного анализа для более низких показателей ВБП за 6 мес.)

ЩФ – щелочная фосфатаза

Исследование CheckMate 218

В данном исследовании (североамериканская программа расширенного доступа) пациенты с нерезектабельной или метастатической меланомой (n=754, из которых у 38 была увеальная меланома) получали НИВО 1 мг/кг + ИПИ 3 мг/кг 4 введения каждые 3 недели, затем НИВО 3 мг/кг 1 p/2 нед. до прогрессирования/непереносимой токсичности или 48 недель.

Результаты

Данная огромная программа раннего доступа показала 2-годовые данные по ОВ, соответствующие показателям КИ двойной ИТ ниволумаб + ипилимумаб у пациентов с меланомой.

- У пациентов с увеальной меланомой ОВ за 24 мес. составила 44%, а медиана ОВ – 14,5 мес.
- НЯ 3-4 ст. наблюдались у 50% пациентов, новых сигналов по безопасности получено не было.

Выводы

Двойная иммунотерапия ниволумаб (Опдиво®) + ипилимумаб (Ервой®) в реальной

клинической практике показала схожую эффективность и безопасность по сравнению с РКИ. Более раннее начало комбинированной иммунотерапии дает пациенту больше шансов, чем монотерапия.

Клинический разбор: Выбор терапии при меланоме (Орлова С.А.)

Больная, 46 лет.

Диагноз: Мтс меланомы из НПО в л/у правой околоушной области, шеи справа. Состояние после комбинированного лечения: оперативное лечение от января 2017 г. – операция Крайла справа, ДЛТ на правую околоушную область, шею справа. РОД 3 Гр, СОД 48 Гр (60иГр).

Состояние в процессе ИТ с апреля 2017 г.

Прогрессирование от октября 2019 г.: мтс в легкие, селезенку. Таргетная терапия (дабрафениб + мекинист).

Стабилизация. Прогрессирование: рост очага в легком. ИТ ниволумабом. 2 кл. гр.

Сопутствующие заболевания: нет.

НПО – невыявленный первичный очаг, РОД – разовая очаговая доза, СОД – суммарная очаговая доза

Анамнез заболевания

Пациентка считает себя больной с 2015 г.

Октябрь 2015 г.

↑ л/у на шее справа.

Прошла курс АБТ по месту жительства, без эффекта.

Декабрь 2015 г.

Проведена операция – вскрытие гнойного лимфаденита шеи справа.

ПГИ: персистирующая фолликулярная гиперплазия л/у.

Направлена на консультацию в АУ "РКОД" Минздрава Чувашской Республики.

Дообследована амбулаторно.

Декабрь 2016 г.

Выполнена биопсия л/у шеи справа.

Январь 2017 г.

Направлена на консультацию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Выполнена операция Крайла справа.

Диагноз: Мтс меланомы из НПО в л/у правой ушной области, шеи справа. Состояние после комбинированного лечения.

Февраль – март 2017 г.

ДЛТ на правую околоушную область, шею справа. РОД 3 Гр, СОД 48 Гр (60 иГр).

Апрель 2017г.

Решением врачебной комиссии назначена ИТ интерфероном в течение 12 мес. и динамическое наблюдение.

Апрель и сентябрь 2019 г.

УЗИ л/у: очаговой патологии не выявлено.

Прогрессирование заболевания через 1 год 6 мес.

Октябрь 2019 г.

КТ ОГП + ОБП: КТ-картина очаговых изменений легких (мтс), очагового образования селезенки (мтс характера).

МРТ ГМ: МР-признаки очага энцефаломалиции в лобной доле слева дисциркуляторного характера, полость

Верте, в динамике от 04.2017 г. ↑ кисты верхнечелюстной пазухи справа.

ОГП - органы грудной полости, ОБП - органы брюшной полости, ГМ - головной мозг

1-я линия терапии

Октябрь 2019 г.

Решением врачебной комиссии назначена таргетная терапия по схеме дабрафениб + мекинист → получен частичный ответ.

Оценка эффективности терапии

Февраль 2020 г.

КТ ОБП и ЗП: РКТ-картина (+) КТ-динамики, мтс в селезенке со значительным ↓ в размерах.

КТ ОГП: РКТ-картина (+) КТ-динамики в виде сохраняющихся единичном мтс-очагов в легких.

ЗП - забрюшинное пространство

Июнь 2020 г.

КТ ОБП и ЗП: РКТ-картина (+) КТ-динамики, мтс в селезенке в виде ↓ его размеров.

КТ ОГП: КТ-признаки очага в S10 правого легкого; без динамики от февраля 2020 г.

Прогрессирование заболевания через 12 мес.

Октябрь 2020 г.

КТ ОГП: КТ-признаки очага в S10 правого легкого, (-) динамика (+69%), очаг 1,3 см в d (ранее до 0,4 см).

КТ ОБП и ЗП: КТ-картина стабилизации онкопроцесса.

МРТ ГМ: МР-признаков патологических очаговых и диффузных изменений вещества ГМ не выявлено.

После консилиума рекомендовано продолжение таргетной терапии с оценкой эффекта от лечения через 2 мес.

Декабрь 2020 г.

КТ ОГП (контрольное обследование): КТ-признаки узла нижней доли правого легкого, стабилизация с тенденцией к (-) динамике (+15%).

2-я линия терапии

Решением врачебной комиссии назначена ИТ по схеме: ипилимумаб + ниволумаб 4 курса, далее ниволумаб в монорежиме → получен частичный ответ.

Оценка эффективности терапии

Март 2021 г.

КТ ОГП: ранее определяемый узел на границе S7-S10 правого легкого ↓ до 6-7 мм (ранее до 14 мм), (+) динамика в виде ↓ узла в правом легком на 50%.

КТ ОБП и ЗП: КТ-картина стабилизации онкопроцесса

Август 2021 г.

КТ ОБП И ЗП: КТ-картина стабилизации онкопроцесса.

КТ ОГП: КТ-картина стабилизации онкопроцесса.

НЯ: кожная токсичность 2-й ст. <30%.

Лечение и наблюдение совместно с дерматологом: антигистаминные средства, ГКС,

Заключение

В настоящее время пациентка продолжает терапию ниволумабом. Лечение переносит удовлетворительно, сохраняется хорошее качество жизни, ECOG 0-1. Время наблюдения – 10 мес.