

Больница израильской онкологии LISOD, Киевская обл., Обуховский р-н, с. Плюты

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С МЕЛАНОМОЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЧЕКПОЙНТ-ИНГИБИТОРА ПЕМБРОЛИЗУМАБА (АНТИ-PD-1 МОНОКЛОНАЛЬНОЕ АНТИТЕЛО)



В.Г. Косинова, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии

Адрес:
Киевская обл., Обуховский р-н, с. Плюты
Больница израильской онкологии LISOD

Ключевые слова: ингибиторы иммунных чекпойнтов, меланома, пембролизумаб.

В статье мы представляем клинический случай пациента с метастатической меланомой. Пациент получал лечение иммунным чекпойнт-ингибитором пембролизумабом. Доза препарата Китруда® составляла 2 мг/кг (общая доза 200 мг) каждые 3 нед. В публикации мы обсуждаем тактику наблюдения и лечения этого пациента. Мы продолжаем лечение пембролизумабом и предлагаем стереотаксическую лучевую терапию единичных метастазов в лопатке.

Две терапевтические стратегии значительно улучшили показатели выживаемости пациентов с прогрессирующей меланомой за последние годы: иммунотерапия ингибиторами чекпойнтов и таргетная терапия, блокирующая BRAF и MEK. BRAF- и MEK-ингибиторы показаны 40–50% пациентов, у которых выявляют *BRAF*V600 мутацию, в то время как иммунотерапия эффективна независимо от *BRAF*-статуса [1].

Иммунотерапевтические препараты, а именно ингибиторы чекпойнтов, стали революционными в лечении многих видов рака, но первый прорыв был достигнут у пациентов с меланомой. Речь идет о так называемых ингибиторах чекпойнтов. Чекпойнт-механизмы, включая CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 — цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4), подавляющий раннюю Т-клеточную функцию, и механизм PD-1 (programmed death-1 — программированной смерти-1), регулирующий Т-клеточную активность в эффекторную фазу, могут использоваться опухолями для уклонения от иммунного ответа [2].

Ингибиторы чекпойнтов восстанавливают антиопухолевый иммунный ответ и стали основой в лечении рака. Несколько ингибиторов чекпойнтов широко исследуются, включая анти-CTLA-4 моноклональное антитело ипилимумаб и анти-PD-1 моноклональные антитела пембролизумаб и ниволумаб; все они одобрены для лечения прогрессирующей меланомы, демонстрируют

клиническую активность и открывают новые возможности лечения [3].

Ипилимумаб — первый одобренный FDA в 2011 г. чекпойнт-ингибитор. С того времени клинический опыт показал, что только у около 20% пациентов с поздними стадиями меланомы наблюдается длительный ответ на ипилимумаб и за это можно заплатить высокой ценой с точки зрения побочных эффектов, потому что ипилимумаб ассоциируется с такими побочными явлениями, как колиты, требующие отмены препарата [4].

В 2014 г. FDA одобрен первый препарат из группы ингибиторов чекпойнтов анти-PD-1 для лечения нерезектабельной и метастатической меланомы — пембролизумаб — высокоселективное гуманизированное моноклональное IgG 4 антитело против PD-1. Блокада PD-1 рецептора препятствует связыванию с лигандами PD-L1/PD-L2 и позволяет сохранить эффекторные функции Т-клеток [5].

В исследовании III фазы KEYNOTE-006 пембролизумаб продемонстрировал значительное превосходство в общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и объективных ответах по сравнению с ипилимумабом (рис. 1) [3].

Обновленные данные KEYNOTE-006 представлены Каролин Роберт на ASCO 2017 [6]. В целом, в исследовании приняли участие 834 пациента из 16 стран; 279 из них получали пембролизумаб каждые 2 нед, 277 — пембролизумаб каждые 3 нед, а 278 —

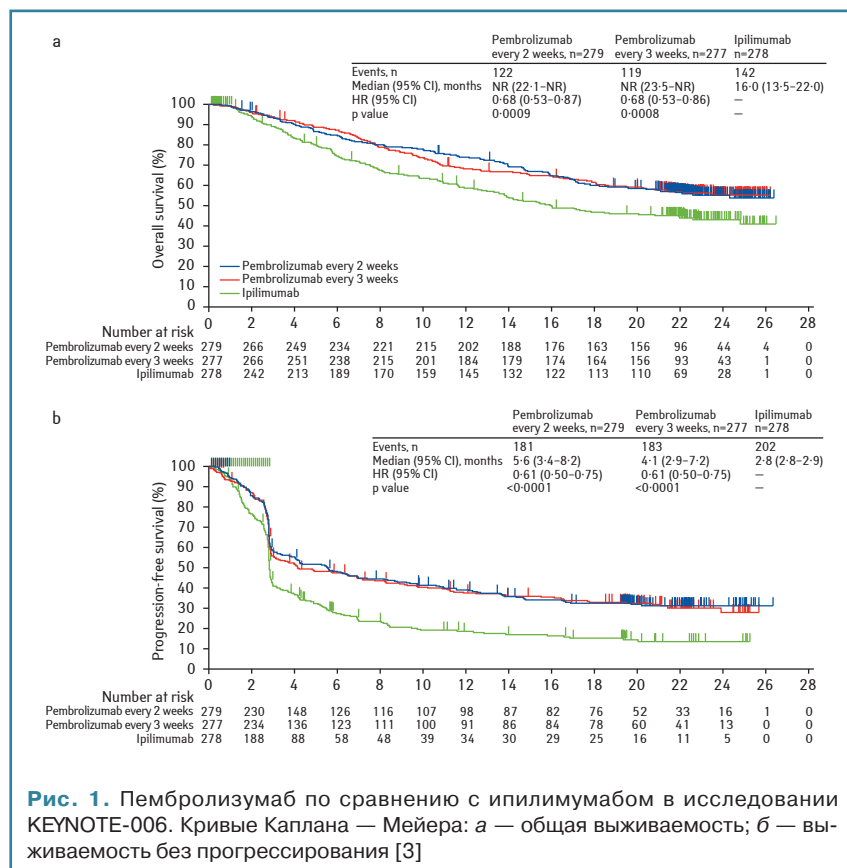


Рис. 1. Пембролизумаб по сравнению с ипилимумабом в исследовании KEYNOTE-006. Кривые Каплана — Мейера: а — общая выживаемость; б — выживаемость без прогрессирования [3]

ипилимумаб, 80,5% пациентов имели PD-L1-позитивный статус.

Медиана наблюдения на момент анализа составила 33,9 мес.

Медиана общей выживаемости в группе пембролизумаба была в 2 раза выше по сравнению с ипилимумабом, составив 32,3 vs 15,9 мес, медиана без прогрессирования — 8,3 vs 3,3 мес соответственно.

Отдельно стоит отметить, что у 91% пациентов, прекративших лечение пембролизумабом по истечении 2 лет, в рамках дизайна протокола достигнутый частичный или полный ответ сохранялся после прекращения приема пембролизумаба. На момент анализа медиана наблюдения этой когорты пациентов составила 9,7 мес.

Безусловно, большой интерес для клинического онколога с практической точки зрения представляют данные выживаемости пациентов в долгосрочной перспективе.

На EADO 2017 К. Роберт представила данные исследования KEYNOTE-001, I фазы мультикогортного открытого исследования пембролизумаба, в которое были включены 655 пациентов. Целью представленного анализа была оценка выживаемости через 4 года у пациентов, получавших пембролизумаб. Медиана наблюдения на момент анализа составила 43 мес.

4-летняя общая выживаемость составила 37%, а у пациентов, получавших пембролизумаб в первой линии, — 48% [7]. Можно сделать вывод, что

почти половина пациентов, лечившихся пембролизумабом, живы через 4 года. Отдельно была проанализирована когорта пациентов (67 человек), достигших полного ответа и прекративших прием пембролизумаба. Медиана достижения полного ответа — 13 мес (от 3 до 36 мес), медиана времени после прекращения приема пембролизумаба — 16 мес. У 91% пациентов ответ сохранился [7].

Пристальное внимание во всех исследованиях, посвященных эффективности ингибиторов чекпойнтов, уделялось побочным эффектам данных препаратов, так как их воздействие на все системы организма коренным образом отличается от известных побочных эффектов традиционных цитостатических препаратов.

Наиболее часто возникающими побочными эффектами любой степени тяжести у пациентов, принимавших пембролизумаб, были усталость, зуд и сыпь. Побочные эффекты III–IV степени отмечали у 14% пациентов, наиболее частым нежелательным явлением была усталость (1,8% пациентов). Другие побочные эффекты серьезной степени тяжести наблюдались в менее 1% случаев: колиты (n=9; 1%), гипертермия (n=6; 1%) и пневмониты (n=5; 1%). Прекращение лечения в связи с побочными явлениями случилось у 27 пациентов (4%). Иммуноопосредованные побочные эффекты любой степени тяжести: гипотиреозит (n=49; 7%), пневмонит (n=18; 3%), гипер-

тиреоидит (n=15; 2%), колит (n=11; 2%), тяжелые кожные реакции (n=11; 2%), тиреоидит (n=8; 1%), увеит (n=6; 1%), гепатит (n=4; 1%), гипопизит (n=3; 0,5%), гипопитуитаризм (n=3; 0,5%), нефрит (n=3; 0,5%) и миозит (n=2; 0,3%). Все эти побочные эффекты были I или II степени тяжести, кроме 23 случаев III степени (у 9 пациентов — тяжелые кожные реакции, 7 — колит, 2 — гипертиреозит и пневмонит, у 1 — гепатит, гипотиреозит и нефрит) и 3 нежелательных явления IV степени (у 1 пациента — гепатит, гипопизит, нефрит) [5].

По результатам опубликованных данных, монотерапия пембролизумабом является стандартом выбора терапии для пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой [6, 8].

В свете изложенных данных мы хотим представить клинический случай лечения метастатической меланомы с использованием пембролизумаба.

Пациент Ш., 33 года, обратился в нашу клинику в хорошем состоянии, без активных жалоб на момент осмотра. В объективном статусе не отмечалось отклонений: кожные покровы пациента без видимых изменений, периферические лимфоузлы не увеличены ни в одной из групп. В области правой ушной раковины послеоперационный шов. Дыхание везикулярное, определяется над всей поверхностью легких, хрипы не выслушиваются. Живот обычной формы, мягкий, при пальпации безболезненный, увеличения печени или селезенки не отмечается. Периферических отеков нет. Физиологические показатели в норме.

Из анамнеза известно, что в октябре 2015 г. у пациента было удалено 2 образования кожи в области правой ушной раковины. В патогистологической лаборатории по месту жительства одно из образований было диагностировано как **эпителиоидный невус, а второе — папилломатозный эндодермальный невус.**

До февраля 2017 г. пациент находился в удовлетворительном состоянии, пока на компьютерной томограмме, выполненной по месту жительства, не была диагностирована и подтверждена правосторонняя шейная лимфаденопатия. В марте 2017 г. пациенту произведена эксцизионная биопсия лимфоузла из данного конгломерата. Гистологическое заключение, полученное в одной из лабораторий, свидетельствовало в пользу метастаза светлоклеточной опухоли.

Пациент обратился в нашу клинику для пересмотра гистологических препаратов и уточнения диагноза. Ревизия препаратов в референтной патогистологической лаборатории подтвердила следующий диагноз: первое образование представляло собой **полипоидный дермальный невус, а второе — полипоидную злокачественную меланому с инвазией более 1 мм. В удаленном лимфоузле (март**

2017 г.) также выявлен метастаз эпителиоидной злокачественной меланомы.

После подтверждения гистологического диагноза у пациента выполнено базовое ПЭТ-КТ-исследование.

При метаболической ПЭТ-КТ, произведенной для оценки распространенности поражения известной злокачественной меланомой, выявлено единичное поражение правой лопатки в виде метаболически активного литического очага (рис. 2). Других патологических изменений, которые бы свидетельствовали в пользу метаболически активного неопластического поражения, на момент базового сканирования не отмечено.

Согласно полученным данным гистологического исследования и данным ПЭТ-КТ-исследования установлен диагноз: меланомы правой ушной раковины T3N1M1 с метастазами в шейные лимфоузлы и в правую лопатку.

После исследования *BRAF* статуса у пациента выявлена *BRAF*-мутация экзона 15: p.V600E; c.1799T>A.

В соответствии с рекомендациями NCCN (NCCN Guidelines® Melanoma Version 1.2017), для пациента в первую очередь рассматривали 2 варианта лечения: комбинация *BRAF* + *MEK* ингибиторов vemurafenib + кобиметиниб либо пембролизумаб в монотерапии (рис. 3).

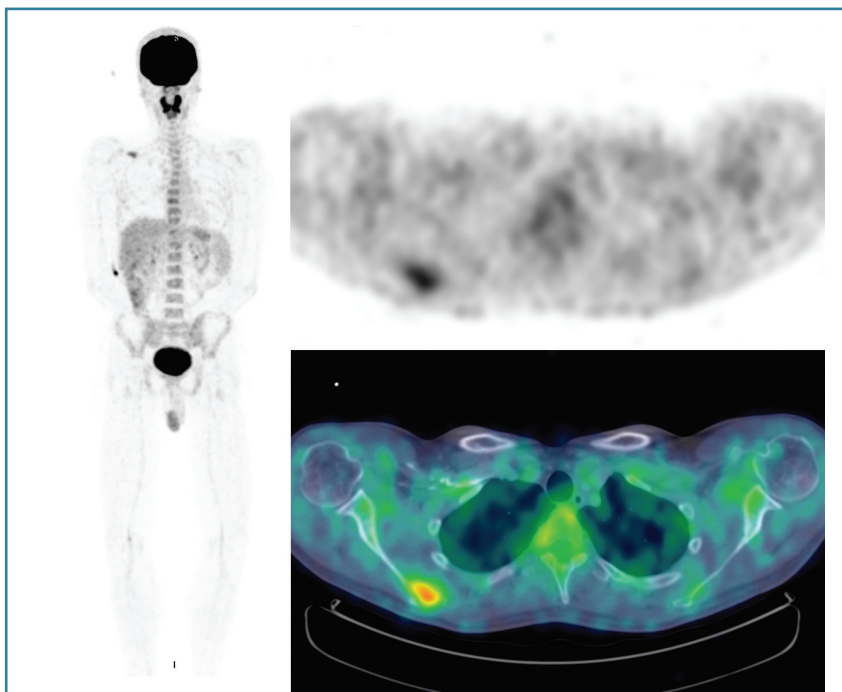
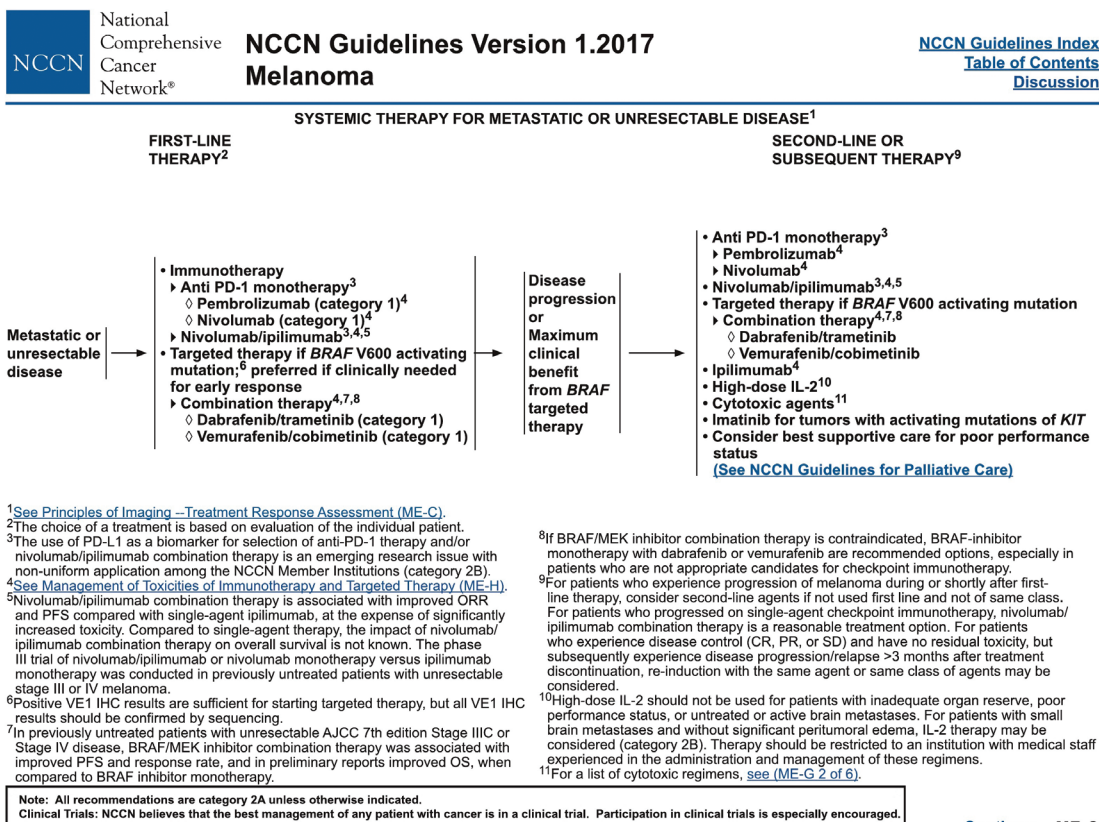


Рис. 2. Базовая ПЭТ-КТ, демонстрирующая солитарное метастатическое поражение известной злокачественной меланомы: проекция максимальной интенсивности ПЭТ-изображений (слева) с солитарным патологическим очагом накопления радифармпрепарата, а также аксиальная томограмма и объединенное ПЭТ-КТ-изображение (fusion) на соответствующем данному очагу уровне (справа), демонстрирующие гиперметаболическое литическое поражение правой лопатки



¹See Principles of Imaging –Treatment Response Assessment (ME-C).

²The choice of a treatment is based on evaluation of the individual patient.

³The use of PD-L1 as a biomarker for selection of anti-PD-1 therapy and/or nivolumab/ipilimumab combination therapy is an emerging research issue with non-uniform application among the NCCN Member Institutions (category 2B).

⁴See Management of Toxicities of Immunotherapy and Targeted Therapy (ME-H).

⁵Nivolumab/ipilimumab combination therapy is associated with improved ORR and PFS compared with single-agent ipilimumab, at the expense of significantly increased toxicity. Compared to single-agent therapy, the impact of nivolumab/ipilimumab combination therapy on overall survival is not known. The phase III trial of nivolumab/ipilimumab or nivolumab monotherapy versus ipilimumab monotherapy was conducted in previously untreated patients with unresectable stage III or IV melanoma.

⁶Positive VE1 IHC results are sufficient for starting targeted therapy, but all VE1 IHC results should be confirmed by sequencing.

⁷In previously untreated patients with unresectable AJCC 7th edition Stage IIIC or Stage IV disease, *BRAF*/MEK inhibitor combination therapy was associated with improved PFS and response rate, and in preliminary reports improved OS, when compared to *BRAF* inhibitor monotherapy.

⁸If *BRAF*/MEK inhibitor combination therapy is contraindicated, *BRAF*-inhibitor monotherapy with dabrafenib or vemurafenib are recommended options, especially in patients who are not appropriate candidates for checkpoint immunotherapy.

⁹For patients who experience progression of melanoma during or shortly after first-line therapy, consider second-line agents if not used first line and not of same class. For patients who progressed on single-agent checkpoint immunotherapy, nivolumab/ipilimumab combination therapy is a reasonable treatment option. For patients who experience disease control (CR, PR, or SD) and have no residual toxicity, but subsequently experience disease progression/relapse >3 months after treatment discontinuation, re-induction with the same agent or same class of agents may be considered.

¹⁰High-dose IL-2 should not be used for patients with inadequate organ reserve, poor performance status, or untreated or active brain metastases. For patients with small brain metastases and without significant peritumoral edema, IL-2 therapy may be considered (category 2B). Therapy should be restricted to an institution with medical staff experienced in the administration and management of these regimens.

¹¹For a list of cytotoxic regimens, see (ME-G 2 of 6).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continue](#) ME-G
(1 OF 6)

Рис. 3. NCCN Guidelines® Melanoma Version 1.2017. Системная терапия при нерезектабельной либо метастатической меланоме [8]

Пациенту было предложено начать лечение пембролизумабом **200 мг внутривенной инфузией в течение 30 мин каждые 3 нед.**

Таким образом, в апреле 2017 г. пациент получил 1-й цикл лечения пембролизумабом в суммарной дозе 200 мг, а также первую инфузию ибандроновой кислоты в связи с установленным метастатическим поражением лопатки. Лечение продолжалось до 4 введений пембролизумаба на фоне хорошего самочувствия пациента и отсутствия каких-либо отклонений в лабораторных показателях, включая уровень гормонов щитовидной железы (TSH, free T3, free T4).

После 4 циклов лечения пациенту проведено промежуточное ПЭТ-КТ-исследование: сохраняющийся единичный очаг метастатического поражения в правой лопатке, без существенной метаболической динамики, с частичной склеротизацией очага. Появления новых гиперметаболических очагов, которые бы свидетельствовали в пользу новых метастатических поражений или прогрессии заболевания, не выявлено.

Лечение пембролизумабом было продолжено до 8 циклов. При этом у па-

циента не отмечалось никаких побочных явлений на фоне лечения. В объективном статусе пациента также не зафиксировано изменений. По-прежнему не наблюдалось отклонений от референтных значений гормонов щитовидной железы (TSH, free T3, free T4).

После 8 циклов лечения пациенту проведено второе промежуточное ПЭТ-КТ-исследование, на котором не выявлено изменений по сравнению с предыдущим.

На сегодня пациент получил 12 циклов лечения пембролизумабом. Отмечается минимальная кожная токсичность (I степень) в виде уртикарных высыпаний на коже левого плеча, не требующая применения дополнительных лекарственных препаратов, включая средства, содержащие кортикостероиды. Также пациент продолжает получать бисфосфонаты.

После 12 циклов лечения пембролизумабом пациенту проведено финальное ПЭТ-КТ-исследование: выявлено единичное поражение лопатки без выраженной динамики, по сравнению с базовым сканированием отсутствие новых очаговых изменений, харак-

терных для развития метастатической болезни.

Учитывая сохраняющийся солитарный метастаз в правой лопатке, пациенту было предложено провести стереотаксическое гипотракционное облучение данного очага на фоне продолжения лечения пембролизумабом.

На наш взгляд, результат лечения стоит рассценивать как стабилизацию заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. McArthur G.A., Ribas A. (2013) Targeting oncogenic drivers and the immune system in melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 31(4): 499–506.
2. Pardoll D.M. (2012) The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer*, 12: 252–264.
3. Schachter J., Ribas A., Long G.V. et al. (2017) Pembrolizumab versus Ipilimumab for Advanced Melanoma: final overall survival results of a multicenter, randomized, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet*, 390(10105): 1853–1862.
4. Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C. et al. (2015) Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 33: 1889–1894.
5. Ribas A., Hamid O., Daud A. et al. (2016) Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA*, 315(15): 1600–1609.
6. Robert C. ASCO June 2017.
7. Robert C. EADO June 2017.
8. NCCN Guidelines® Melanoma Version 1.2017.

Клінічний випадок лікування пацієнта з меланою з використанням чекпойнт-інгібітора пембролізумабу (анти-PD-1 моноклональних антитіл)

*В.Г. Косинова, кандидат медичних наук, завідувач відділу хіміотерапії
Лікарня ізраїльської онкології LISOD, Київська обл.,
Обухівський р-н, с. Плюти*

Резюме. У статті ми представляємо клінічний випадок пацієнта з метастатичною меланою. Пацієнт отримував лікування імунним чекпойнт-інгібітором пембролізумабом. Доза препарату Кітруда® становила 2 мг/кг (загальна доза 200 мг) кожні 3 тиж. У публікації ми обговорюємо тактику спостереження і лікування цього пацієнта. Ми продовжуємо лікування пембролізумабом і пропонуємо стереотаксичну променеву терапію одиночних метастазів в лопатці.

Ключові слова: інгібітори імунних чекпойнтів, меланома, пембролізумаб.

A clinical case of treating of a patient with melanoma using checkpoint inhibitor pembrolizumab (anti-PD-1 monoclonal antibody)

*V.G. Kosinova, MD, PhD, Head of Chemotherapy Department
Hospital of Israeli Oncology LISOD,
Pliuty, Obukhivskiy dist., Kyiv region*

Summary. In article we present clinical case of patient with metastatic melanoma. Patient was treated with immune checkpoint inhibitor pembrolizumab. Dosage of Keytruda® was 2 mg/kg (200 mg total dose) every 3 weeks. We discuss observation and treatment tactics of this patient. We continue pembrolizumab treatment and propose stereotactic radiation therapy of solitary metastasis in scapula.

Key words: immune checkpoint inhibitors, melanoma, pembrolizumab.

Настоящая информация предоставлена компанией MSD в качестве профессиональной поддержки специалистам здравоохранения. Информация, относящаяся к любому продукту(-ам), может не совпадать с инструкцией по применению препарата. Пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции для получения точной информации или данных по продуктам, рассматриваемым в настоящей публикации, до назначения.

ONCO-1242906-0000