

Вемурафениб в лечении больных меланомой с метастазами в ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Д.Р. Насхлеташвили¹, В.А. Горбунова¹, А.Х. Бекашев¹, Л.В. Демидов¹, Г.Ю. Харкевич¹, С.М. Банов²,
И.В. Самойленко¹, К.А. Барышников¹, К.В. Орлова¹, И.А. Утяшев¹, Н.Н. Петенко¹, И.Г. Маркина¹,
Е.А. Москвина¹, С.В. Медведев¹

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГАУ «НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16

Контакты: Давид Романович Насхлеташвили nas-david@yandex.ru

Эффективность традиционной химиотерапии (темозолomid, фотемустин, ломустин) в монорежиме и ее комбинаций с лучевой терапией на весь головной мозг у больных меланомой с церебральными метастазами не превышает 7–10 %, без существенного влияния на общую выживаемость, которая составляет 2–4 мес. Таргетная терапия улучшила выживаемость больных диссеминированной меланомой с мутациями BRAF V600. У пациентов с метастазами в головной мозг таргетные препараты позволяют не только контролировать системный опухолевый процесс, но и достичь эффекта в лечении церебральных метастазов. Так, эффективность таргетной терапии препаратом вемурафениб у больных меланомой с мутациями BRAF V600 при метастатическом поражении головного мозга, по данным литературы, а также по результатам собственных исследований, достигает 18,0–44,5 % с медианой выживаемости больных от 5,3 до 8,0 мес. Представлены данные, свидетельствующие о том, что назначение вемурафениба больным меланомой с метастатическим поражением головного мозга обеспечивает контроль над болезнью у большинства пациентов и обладает существенным преимуществом по сравнению со стандартной химиотерапией и лучевой терапией на весь головной мозг. На основании данных этих исследований можно предложить проведение таргетной терапии вемурафенибом в качестве 1-й линии противоопухолевого лекарственного лечения больных меланомой с мутацией BRAF V600 и с метастатическим поражением головного мозга. Новые таргетные препараты показали обнадеживающие результаты в лечении метастазов в головной мозг, несмотря на наличие гематоэнцефалического барьера и эффлюкс-системы. За последние годы значительно улучшилось понимание биологии и механизмов метастатического поражения головного мозга, работы гематоэнцефалического барьера, проникновения противоопухолевых препаратов в центральную нервную систему. В будущем, с появлением новых мишеней, активно развивающаяся таргетная терапия будет играть все более возрастающую роль в лечении церебральных метастазов меланомы.

Ключевые слова: вемурафениб, меланома, метастатическое поражение головного мозга, таргетная терапия

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-30-34

Vemurafenib in treatment of melanoma with brain metastases

D.R. Naskhletashvili¹, V.A. Gorbunova¹, A.Kh. Bekyashev¹, L.V. Demidov¹, G.Yu. Kharkevich¹, S.M. Banov², I.V. Samoylenko¹,
K.A. Baryshnikov¹, K.V. Orlova¹, I.A. Utyashev¹, N.N. Petenko¹, I.G. Markina¹, E.A. Moskvina¹, S.V. Medvedev¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

The effectiveness of traditional chemotherapy (with temozolomide, fotemustine, lomustine) alone or in combination with whole brain radiotherapy in melanoma patients with cerebral metastases does not exceed 7–10 % with no significant impact on survival, which is around 2–4 months. Targeted therapy helped to improve survival of patients with disseminated melanoma and BRAF V600 mutations. The use of targeted drugs in patients with brain metastases allows to control the tumor process and to succeed in treatment of cerebral metastases. According to currently available research data and our own results, the effectiveness of targeted therapy with vemurafenib in melanoma patients positive for BRAF V600 mutations with brain metastases reaches 18.0–44.5 % with median survival of 5.3–8.0 months. Evidences suggest that the use of vemurafenib in melanoma patients with brain metastases ensure effective disease control in most of the cases and has a significant advantage comparing to conventional chemotherapy and whole brain radiotherapy. According to the results of these studies vemurafenib can be recommended as a 1st line targeted drug for treatment of melanoma patients with BRAF V600 mutations and brain metastases. Despite the existence of blood-brain barrier and efflux systems, new targeted drugs showed promising results in treatment of brain metastases. Over the last few years we have enhanced our understanding of brain metastasis mechanisms, principles of blood-brain barrier functioning, and ways of cancer drugs penetration into the central nervous system. Targeted therapy is constantly developing and will play an increasing role in treatment of melanoma cerebral metastases in the future with finding of new targets.

Key words: vemurafenib, melanoma, brain metastases, targeted therapy

В структуре метастатического поражения головного мозга 1-е место занимает рак легкого (48 %), далее следуют рак молочной железы (15 %) и меланома (9 %). Отмечается рост заболеваемости церебральными метастазами. При этом увеличение частоты клинически проявляемых метастазов в головной мозг связано как с совершенствованием методов диагностики, внедрением в клиническую практику рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), так и с увеличением продолжительности ремиссии и жизни больных при использовании более эффективных современных программ лечения [1, 2].

Меланома занимает 3-е место после рака легкого и молочной железы по частоте метастазирования в головной мозг. По данным разных авторов, церебральные метастазы определяются примерно у 20 % больных с меланомой при появлении первых отдаленных метастазов, в то время как частота их выявления в процессе лечения диссеминированного опухолевого процесса достигает 50–60 % [3]. Метастатическое поражение головного мозга является непосредственной причиной смерти 20–54 % больных диссеминированной меланомой [4]. До недавнего времени прогноз пациентов с диссеминированной меланомой, имеющих метастатическое поражение головного мозга, оставался крайне неблагоприятным с медианой продолжительности жизни, не превышающей 2–4 мес [4, 5].

Лучевая терапия (ЛТ) на весь головной мозг является общепринятым стандартом в лечении церебральных метастазов. Но эффективность ЛТ различна в зависимости от нозологической формы опухолевого заболевания и биологических характеристик опухоли. Так, если при раке молочной железы эффективность (частота полных и частичных регрессий метастазов в головной мозг) ЛТ на весь головной мозг при церебральных метастазах достигает 60 %, то при меланоме не превышает 10 %. При проведении ЛТ на весь головной мозг (без противоопухолевой лекарственной терапии) медиана выживаемости больных меланомой составляет 1,5–3,0 мес [6–8]. Роль каждого из используемых в настоящее время методов лечения метастатических опухолей головного мозга (хирургические вмешательства, ЛТ на весь головной мозг, стереотаксическая ЛТ/радиохирургия, противоопухолевая лекарственная терапия) и оптимальную последовательность их применения еще предстоит оценить. При этом очевидно, что группа пациентов с церебральными метастазами меланомы требует мультидисциплинарного подхода для выбора оптимальной лечебной тактики в каждом конкретном случае. Тот факт, что метастатическое поражение головного мозга при меланоме редко бывает изолированным и в большинстве случаев сочетается с наличием висцеральных метастазов, делает противоопухолевую лекарственную терапию основным компонентом лечения.

Известно, что традиционная химиотерапия с использованием классических препаратов, таких как темозоломид, фотемустин, ломустин, обладающих способностью проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), не давала обнадеживающих результатов при меланоме с метастазами в головной мозг. Эффективность химиотерапии в монорежиме и в комбинации с ЛТ не превышала 7–10 %, без существенного влияния на общую выживаемость, которая не превышала 2–4 мес [9–12]. Среди возможных причин, объясняющих низкую эффективность лечения, приводятся: недостаточная степень проникновения через ГЭБ, активное выведение препарата с помощью эффлюкс-системы, химиорезистентность. Таким образом, актуальным является поиск новых, более эффективных противоопухолевых лекарственных препаратов для лечения диссеминированной меланомы в целом и церебральных метастазов в частности.

В последние годы произошли существенные изменения в тактике лечения опухолевых заболеваний благодаря внедрению в клиническую практику таргетных препаратов, которые показали высокую эффективность в системном контроле опухолевого процесса. Так, при немелкоклеточном раке легкого применяют ингибиторы EGFR и ALK, при раке молочной железы – ингибиторы HER-2, при меланоме – ингибиторы BRAF и MEK. Однако при этом остаются не до конца решенными вопросы об эффективности противоопухолевой лекарственной терапии в лечении метастатического опухолевого процесса в головном мозге. Это связано с относительно небольшим количеством исследований с таргетными препаратами, в которые включаются пациенты с церебральными метастазами, так как метастатическое поражение головного мозга значительно ухудшает прогноз онкологического заболевания.

Чаще всего у больных меланомой выявляются мутации BRAF, SKYT и NRAS [13]. Наличие этих мутаций увеличивает риск метастатического поражения головного мозга у больных диссеминированной меланомой. В исследовании 2012 г. было отмечено повышение частоты возникновения церебральных метастазов меланомы у больных с мутациями BRAF и SKYT (24 и 23 % соответственно) по сравнению с подтипом меланомы без мутаций (12 %) [14]. Мутация BRAF выявляется примерно у 50 % больных метастатической меланомой кожи и играет важную роль в пути MAPK (RAS–RAF–MEK–ERK).

Дабрафениб и вемурафениб – ингибиторы BRAF, эффективные в лечении больных метастатической меланомой с мутациями BRAF V600E или V600K. Результаты исследований ингибиторов BRAF, показавшие их высокую эффективность при метастатической меланоме и благоприятный профиль безопасности, позволили рассчитывать на преимущества этих препаратов

над стандартной химиотерапией и при церебральных метастазах. На сегодняшний день опубликованы данные нескольких исследований, подтверждающих эффективность вемурафениба при церебральных метастазах меланомы, имеющей активирующую мутацию BRAF V600.

Результаты мультицентрового исследования II фазы по оценке эффективности вемурафениба при метастазах меланомы в головной мозг были представлены R. Kefford и соавт. на 10-й Международной конференции Общества по изучению меланомы (Society for Melanoma Research) в 2013 г. [15]. В это исследование были включены 146 пациентов, имеющих метастатическое поражение головного мозга. Допускалось участие пациентов независимо от наличия или отсутствия неврологических симптомов заболевания, предшествующего системного или локального лечения. Эффективность вемурафениба при метастазах меланомы в головной мозг изучалась на 2 группах больных: 1-я группа включала 90 пациентов, не подвергавшихся ранее хирургическому или лучевому лечению по поводу метастатического поражения головного мозга, во 2-й группе локальное лечение проводилось (56 пациентов). Однако обязательным условием включения в исследование было прогрессирование заболевания в головном мозге. В обеих группах допускалась предшествующая системная терапия. Лечение вемурафенибом пациенты обеих групп получали по стандартной схеме: 960 мг внутрь 2 раза в день, постоянно. В обеих группах был достигнут примерно одинаковый эффект в головном мозге — 18 и 20 % соответственно. Медиана времени до прогрессирования и общая выживаемость составили 3,7 и 6,5 мес в 1-й группе и 4,0 и 6,4 мес во 2-й. Не было отмечено также существенных различий по частоте и степени выраженности основных побочных эффектов. К наиболее частым нежелательным явлениям, выявленным более чем у 20 % больных, отнесены: кожная сыпь, артралгия, гиперкератоз, увеличение интервала QT, слабость, тошнота, повышенная фоточувствительность кожи. Плоскоклеточный рак кожи зарегистрирован у 11 % больных. Авторами заключено, что вемурафениб проявляет клинически значимую активность при метастазах меланомы в головной мозг, причем эффективность и переносимость лечения не зависят от ранее проведенной локальной терапии.

В 2014 г. R. Dummer и соавт. [16] опубликовали результаты применения вемурафениба у 24 пациентов, имеющих симптомные метастазы меланомы в головной мозг, не подлежащие хирургическому удалению. Основной задачей исследования было изучение безопасности и переносимости лечения у этой крайне тяжелой категории пациентов. Оценивались также частота объективного ответа, его длительность, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Все больные

на момент включения в исследование кроме метастазов в головном мозге имели экстракраниальное поражение, получали предшествующую терапию по поводу церебральных метастазов (хирургическое лечение и/или ЛТ) и кортикостероиды, и более половины (58 %) пациентов нуждались для обезболивания в наркотических анальгетиках. Первые результаты исследования показали, что профиль безопасности вемурафениба у пациентов с симптомными метастазами меланомы в головной мозг не отличается от ранее описанного для пациентов без метастатического поражения головного мозга. Случаи плоскоклеточной карциномы кожи выявлены у 17 % больных. Степень выраженности остальных нежелательных явлений (артралгии, диарея, кожная сыпь, головокружение и др.) не превышала II по критериям СТСАЕ. Полученные данные показывают, что вемурафениб может использоваться в этой тяжелой группе больных без риска возникновения дополнительных осложнений. При оценке эффекта у 7 из 19 пациентов с измеряемыми церебральными метастазами отмечена регрессия опухоли более чем на 30 % и у 3 пациентов была достигнута частичная регрессия. Контроль над заболеванием был достигнут у большинства (80 %) больных. Медиана времени до прогрессирования и общая выживаемость составили 3,9 и 5,3 мес соответственно.

Опыт использования вемурафениба у 283 больных с метастазами меланомы в головной мозг был представлен G. Gibney и соавт. [17] на конференции ASCO в 2014 г. Пациенты, включенные в этот анализ, получали вемурафениб вне рамок клинических исследований, поэтому представляют реальную популяцию больных, с которой встречаются онкологи в своей практике. По поводу церебральных метастазов 109 (38,5 %) пациентов ранее уже получали локальное лечение, 23 (8,1 %) — системное лечение. Таким образом, 82 % больных получали вемурафениб в качестве 1-й линии терапии после выявления у них метастатического поражения головного мозга. Частота объективного ответа со стороны интракраниальных и экстракраниальных метастазов составила 48,1 и 45,6 % соответственно, причем полные ответы были достигнуты у 14,1 и 11,3 % больных соответственно. На момент анализа данных медиана общей выживаемости не была достигнута, а 6-месячная общая выживаемость составила 85,6 %. Проведенный авторами анализ показал, что неблагоприятными статистически значимыми прогностическими факторами для пациентов с метастатическим поражением головного мозга, повышающими риск смерти, являются: прогрессирование экстракраниальных метастазов, 5 и более метастазов в головной мозг, 2 и более локализации экстракраниальных метастазов до начала лечения вемурафенибом.

Самый большой на сегодняшний день опыт использования вемурафениба при метастазах меланомы в головной мозг получен в ходе проведения междуна-

родной программы расширенного доступа, в которой участвовали 3226 пациентов с метастатической меланомой из 44 стран мира [18]. Основной задачей программы была оценка безопасности лечения у широкого круга пациентов из реальной клинической практики. Критерии отбора не ограничивали включение пациентов с такими факторами неблагоприятного прогноза, как метастазы в головной мозг, высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), низкий соматический статус (ECOG \geq 2), возраст старше 75 лет. Эффект лечения был оценен у 2708 пациентов, в том числе у 646 с церебральными метастазами меланомы. У 1 % больных была достигнута полная регрессия метастазов в головном мозге, у 23 % – частичная регрессия, у 58 % – стабилизация [7]. Было показано, что пациенты с факторами неблагоприятного прогноза, в том числе с метастатическим поражением головного мозга, имеют возможность достижения контроля над заболеванием (полная регрессия + частичная регрессия + стабилизация процесса), не уступающую прогностически более благоприятной популяции. Важно отметить, что наличие у пациентов метастатического поражения головного мозга и повышенного уровня ЛДГ, по данным этого исследования, не сопровождалось ухудшением переносимости лечения и увеличением частоты нежелательных явлений.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина в настоящее время также проводится исследование по изучению ингибитора BRAF вемурафениба у больных меланомой с мутацией BRAF V600 и с метастатическим поражением головного мозга. Таргетную терапию препаратом вемурафениб получили 25 пациентов с диссеминированной меланомой с метастазами в головной мозг, в том числе 7 пациентов, у которых вемурафениб применялся в комбинации с локальной терапией церебральных метастазов (ЛТ на весь головной мозг или стереотаксическая радиохирurgia (СРХ)).

Эффект лечения вемурафенибом в самостоятельном варианте оценен у 18 пациентов с церебральными метастазами меланомы. У всех 18 больных (100 %) выявлялись также метастазы в другие органы. В 1 (5,6 %) случае была достигнута полная регрессия церебральных метастазов, в 7 (38,9 %) – частичная регрессия, в 9 (50,0 %) – стабилизация процесса. При оценке эффекта лечения метастазов в другие органы зарегистрировано 12 (66,6 %) частичных регрессий и 6 (33,4 %) стабилизаций. Медиана времени до прогрессирования болезни составила 6,0 мес. Медиана общей выживаемости составила 8,0 мес.

У 7 пациентов с меланомой с метастазами в головной мозг вемурафениб сочетался с локальным воздействием на церебральные метастазы: ЛТ на весь головной мозг – у 4 больных, СРХ – у 3. Достигнуты 1 полная регрессия церебральных метастазов (в подгруппе вемурафениб + СРХ), 3 частичные регрессии

(2 – в подгруппе вемурафениб + ЛТ на весь головной мозг; 1 – в подгруппе вемурафениб + СРХ), 2 стабилизации (1 – в подгруппе вемурафениб + ЛТ на весь головной мозг; 1 – в подгруппе вемурафениб + СРХ). У 6 из 7 пациентов определялись также метастазы в другие органы. При оценке эффекта лечения экстрацеребральных очагов зарегистрированы 3 частичные регрессии и 2 стабилизации. Время до прогрессирования болезни варьировало в диапазоне от 3 до 11 мес, а выживаемость пациентов – от 6 до 18 мес.

Предварительные результаты исследования в РОНЦ им. Н.Н. Блохина показали высокую эффективность вемурафениба как в лечении церебральных метастазов меланомы, так и в системном контроле заболевания в целом. Необходимы дальнейшие исследования по изучению эффективности вемурафениба в лечении диссеминированной меланомы с метастатическим поражением головного мозга, в том числе и в сочетании с локальной терапией церебральных метастазов.

Заключение

Таргетная терапия улучшила выживаемость больных диссеминированной меланомой с мутациями BRAF V600. У пациентов с метастазами в головной мозг таргетные препараты позволяют не только контролировать системный опухолевый процесс, но и достичь эффекта в лечении церебральных метастазов. Так, эффективность таргетной терапии вемурафенибом у больных меланомой с мутациями BRAF V600 при метастатическом поражении головного мозга, по данным литературы, а также по результатам собственных исследований, достигает 18,0–44,5 %, с медианой выживаемости больных от 5,3 до 8,0 мес. Представлены данные, свидетельствующие о том, что назначение вемурафениба при метастатическом поражении головного мозга обеспечивает контроль над болезнью у большинства больных и обладает существенным преимуществом по сравнению со стандартной химиотерапией и ЛТ на весь головной мозг. На основании данных этих исследований можно предложить проведение таргетной терапии вемурафенибом в качестве 1-й линии противоопухолевого лекарственного лечения больных меланомой с мутацией BRAF V600 и метастатическим поражением головного мозга. Новые таргетные препараты показали обнадеживающие результаты в лечении церебральных метастазов, несмотря на наличие ГЭБ и эфлюкс-системы. За последние годы значительно улучшилось понимание биологии и механизмов метастатического поражения головного мозга, работы ГЭБ, проникновения противоопухолевых препаратов в центральную нервную систему. В будущем, с появлением новых мишеней, активно развивающаяся таргетная терапия будет играть все более возрастающую роль в лечении церебральных метастазов [19, 20].

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Schouten L.J., Rutten J., Huvneers H.A. et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002;94:2698–705.
- Tabouret E., Chinot O., Metellus P. et al. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res* 2012;32(11):4655–62.
- Fife K., Colman M., Stevens G. et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004;22:1293–300.
- Davies M., Liu P., McIntyre S. et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011;117(8):1687–96. DOI: 10.1002/cncr.25634.
- Eigentler T., Figl A., Krex D. et al. Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2011;117(8):1697–703. DOI: 10.1002/cncr.25631.
- Bezjak A., Adam J., Barton R. et al. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. *Eur J Cancer* 2002;38(4):487–96.
- Khuntia D., Brown P., Li J., Mehta M.P. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol* 2006;24(8):1295–304.
- Tsao M.N., Lloyd N., Wong R. et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3: CD003869.
- Agarwala S., Kirkwood J., Gore M. et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2101–7.
- Atkins M., Sosman J., Agarwala S. et al. Temozolomide, thalidomide and whole brain radiation therapy for patients with brain metastases from metastatic melanoma: a phase II Cytokine Working Group study. *Cancer* 2008;113(8):2139–45. DOI: 10.1002/cncr.23805.
- Margolin K., Atkins B., Thompson A. et al. Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: a phase II trial of the Cytokine Working Group. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:214–8.
- Mornex F., Thomas L., Mohr P. et al. A prospective randomized multicenter phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 2003;13(1): 97–103.
- Long G.V., Margolin K.A. Multidisciplinary approach to brain metastasis from melanoma: the emerging role of systemic therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013;393–8. DOI: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.393.
- Jakob J.A., Bassett R.L. Jr, Ng C.S. et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer* 2012;118(16):4014–23. DOI: 10.1002/cncr.26724.
- Kefford R., Malo M., Arance A. et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open label, single arm, phase 2, multicenter study. Paper presented at: 2013 Society for Melanoma Research Congress; November 17–20, 2013. Philadelphia, PA.
- Dummer R., Goldinger S., Turtshietal C. Vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: Final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer* 2014;50(3):611–21. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.11.002.
- Gibney G., Marynchenko M., Ayas C. et al. Treatment patterns and outcome in BRAF V600E mutant melanoma patients with brain metastases receiving vemurafenib in the real world setting. In: 2014 ASCO Annual Meeting.
- Larkin J., DelVecchio M., Ascierto P. et al. Vemurafenib in patients with BRAF V600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol* 2014;15(4):436–44. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70051-8.
- Berghoff A.S., Preusser M. The future of targeted therapies for brain metastases. *Future Oncol* 2015;11(16):2315–27. DOI: 10.2217/fon.15.127
- Venur V.A., Ahluwalia M.S. Targeted Therapy in Brain Metastases: Ready for Primetime? ASCO EDUCATIONAL BOOK. 2016.