

И.В. САМОЙЛЕНКО<sup>1</sup>, к.м.н., Я.А. ЖУЛИКОВ<sup>2</sup>, Л.В. ДЕМИДОВ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# ПОВТОРНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ BRAF И MEK У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ ПОСЛЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НА ИНГИБИТОРАХ BRAF И MEK

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Появление новых эффективных лекарственных препаратов для лечения метастатической меланомы (ингибиторов BRAF/MEK, блокаторов PD1/CTLA4) требует дополнительных исследований относительно оптимальной последовательности их применения. Однако в значительной части случаев длительность эффекта этих лекарственных препаратов оказывается ограниченной во времени даже при их последовательном применении. В настоящем обзоре литературы рассматривается возможность повторного назначения ингибиторов BRAF/MEK после прогрессирования на них в различных клинических ситуациях. Потенциальная польза от такого подхода проиллюстрирована двумя собственными клиническими наблюдениями.

**Ключевые слова:** ингибиторы BRAF, ингибиторы MEK, повторное назначение.

I.V. SAMOYLENKO<sup>1</sup>, PhD in medicine, Y.A. ZHULIKOV<sup>2</sup>, L.V. DEMIDOV<sup>1</sup>, MD, Prof.<sup>1</sup> Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

### REPEATED USE OF BRAF AND MEK INHIBITORS IN METASTATIC MELANOMA PATIENTS AFTER PROGRESSION ON BRAF AND MEK INHIBITORS. LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATION

Development of new effective drugs for therapy of metastatic melanoma (BRAF/MEK inhibitors, PD1/CTLA4 blockers) requires additional studies of the optimal sequence of their use. But in many cases the duration of the effect of these medicinal products is limited by time even in their sequential use. This literature review considers a possibility of repeated indication of BRAF/MEK inhibitors after progression on them in various clinical settings. The potential use of such approach is illustrated by two own clinical observations.

**Keywords:** BRAF inhibitors, MEK inhibitors, repeated indication.

## ВВЕДЕНИЕ

Исторически пациенты с диагнозом «метастатическая меланома кожи» имели плохой прогноз, медиана общей выживаемости составляла всего 8–10 мес. [1]. Однако за последние 5–10 лет появилось много новых терапевтических опций для таких пациентов: ингибиторы BRAF (BRAFi) и MEK (MEKi) при обнаружении мутации в 15 экзоне гена BRAF, модуляторы иммунных синапсов (анти-CTLA-4, анти-PD-1). В настоящее время вопрос о последовательности использования этих препаратов, а также возможности их комбинировать является наиболее обсуждаемым профессиональным сообществом в рамках крупных международных конференций: оба класса лекарственных препаратов при своевременном назначении демонстрируют прекрасные результаты, и, по всей видимости, до окончания соответствующих исследований у нас не будет прямого ответа на этот вопрос. Интересно, что на данный момент нет убедительных данных об эффективности ингибиторов

BRAF/MEK и модуляторов иммунных синапсов в третьей и последующих линиях терапии (рис. 1).

Повторное использование BRAFi и MEKi вместо химиотерапии у ранее прогрессировавших на данной терапии может увеличить общую выживаемость и улучшить качество жизни этой группы пациентов. На данный момент имеются сведения об успехе такого подхода к лечению аденокарциномы легкого с активирующими мутациями в EGFR [2]. В этом обзоре мы рассмотрим целесообразность такого подхода, а также опишем собственные клинические случаи его применения.

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИОБРЕТЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К BRAFi И MEKi

Применение таргетных препаратов в лечении различных злокачественных новообразований повышает общую выживаемость пациентов, но практически всегда заканчивается развитием резистентности. Согласно гипотезе

Goldie – Coldman, это происходит из-за накопления в процессе лечения спорадических мутаций в опухолевых клетках, что ведет к образованию клонов, резистентных к проводимой терапии. Однако назначение препаратов, отличающихся по механизму действия, в т. ч. химиопрепаратов, впоследствии может вернуть чувствительность к таргетной терапии [3, 4]. С. Sun et al. показали восстановление чувствительности к ингибиторам BRAF или MEK после «лечебного отпуска» [5]. Для использования данной стратегии лечения необходимо хорошо понимать механизмы приобретенной резистентности к используемым препаратам.

**Повторное использование BRAFi и MEKi вместо химиотерапии у ранее прогрессировавших на данной терапии может увеличить общую выживаемость и улучшить качество жизни этой группы пациентов**

К настоящему времени механизмы резистентности к BRAFi и MEKi тщательно изучены. Johnson et al. изучили 132 образца опухолевой ткани, полученные от 100 пациентов, имевших прогрессирование на фоне терапии BRAFi. Авторы выявили предполагаемые механизмы резистентности в 58% образцов, они включали: мутации NRAS или KRAS (20%), варианты сплайсинга BRAF (16%), амплификации BRAF (V600E/K) (13%), мутации MEK1/2 (7%) и изменения, обусловленные включением других сигнальных путей (11%) [6]. Наблюдалась гетерогенность опухолевых образцов, полученных как от одного, так и от разных пациентов. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость были одинаковыми при развитии любых механизмов резистентности. Медиана выживаемости после прогрессирования заболевания составляла 6,9 мес., ответы на повторное назначение BRAFi и MEKi встречались редко (2 из 15; 13%). Результаты последующего лечения не коррелировали с конкретными приобретенными механизмами устойчивости к BRAFi [6]. В другой работе Romano et al. идентифицировали две соматические мутации: NRAS (Q61R и Q61K) и альтернативный сплайсинг BRAF с участием экзонов 4-10, которые приводили к резистентности к BRAFi [7].

Тем не менее имеются данные исследований *in vitro*, которые демонстрируют потенциальную опасность применения BRAFi после возникновения приобретенной резистентности. Так, Sanchez-Laorden et al. обнаружили, что BRAFi индуцирует инвазию и метастазирование

RAS-мутированных и резистентных к BRAFi клеток меланомы через реактивацию MEK-ERK-пути, повышением экспрессии и секреции интерлейкина-8 [8].

Таким образом, для принятия решения о назначении BRAFi и MEKi после прогрессирования необходимо знать механизмы приобретенной резистентности у данного пациента с учетом возможной гетерогенности, а также мутационный статус опухоли на данный момент.

**РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПОВТОРНОМУ ПРИМЕНЕНИЮ BRAFi И MEKi ПОСЛЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ**

Впервые эффективность этой тактики лечения изучали Johnson et al. [9]. В данном исследовании II фазы участвовали 45 человек, все пациенты получали комбинацию BRAFi и MEKi после прогрессирования на фоне приема дабрафениба по 150 мг 2 р/сут. Частота объективного ответа на комбинацию составила 13%, частота стабилизации заболевания >8 нед. – 44%. Пациенты, получавшие дабрафениб без признаков прогрессирования более 6 мес., получили большую пользу, чем пациенты, получавшие дабрафениб без прогрессии менее 6 мес., медианы выживаемости без прогрессирования составили 3,9 против 1,8 мес. соответственно.

Схожие данные были получены в исследовании II фазы BRIM7, в которое были включены 129 пациентов, получавшие различные дозы BRAFi и MEKi, 66 из них ранее прогрессировали на вемурафенибе [10]. Частота объективного ответа в этой подгруппе составила 15% (10 из 66 ответили на терапию) против 87% (55 из 63 ответили на терапию) в подгруппе пациентов, не принимавших ранее BRAFi. Медианы выживаемости без прогрессирования составили 2,8 мес. и 13,7 мес. соответственно.

**Применение таргетных препаратов в лечении различных злокачественных новообразований повышает общую выживаемость пациентов, но практически всегда заканчивается развитием резистентности**

Таким образом, на сегодняшний день можно уверенно сказать, что добавление MEKi сразу после прогрессирования на BRAFi дает скромную прибавку в медиане выживаемости без прогрессирования и может быть рассмотрено только у пациентов, имевших долгий ответ на BRAFi.

**Рисунок 1.** Возможная последовательность назначения лекарственных препаратов у больных метастатической BRAF-позитивной меланомой



С другой стороны, в последнее время появляются результаты исследований, говорящих о возможной пользе возврата к BRAFi и MEKi после проведения нескольких линий лекарственной терапии. Наиболее показательным является исследование II фазы по повторному применению BRAFi и MEKi у пациентов, ранее прогрессировавших на BRAFi. Все 25 пациентов, включенных в исследование, принимали комбинацию дабрафениб и траметиниб, с момента последнего приема BRAFi прошло более 12 нед. Частичный ответ был зарегистрирован у 8 (32%, 95% ДИ 15–54), стабилизация заболевания отмечалась у 10 пациентов (40%, 95% ДИ 21–61). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,9 мес. Наблюдалась хорошая переносимость терапии, нежелательные явления третьей степени развились только у 2 пациентов. Авторы сделали вывод о возможной обратимости резистентности к BRAFi, а также о пользе повторного назначения BRAFi и MEKi [11].

**Для принятия решения о назначении BRAFi и MEKi после прогрессирования необходимо знать механизмы приобретенной резистентности у данного пациента с учетом возможной гетерогенности, а также мутационный статус опухоли на данный момент**

Схожие данные были получены Roux et al. в ретроспективном исследовании, включавшем 10 человек, прогрессирующих на BRAFi и получавших другие препараты после прогрессии (5 пациентов имели 1 линию терапии после первого прогрессирования на BRAFi, 4 – 2 линии, 1 – 3 линии). Впоследствии 5 пациентов достигли объективного ответа по критериям RECIST, 3 имели смешанный ответ, у 1 отмечалась прогрессия заболевания. Длительность ответа в среднем составила 11 мес. (от 2 до 36), при этом длительность первого ответа на BRAFi составила 9,4 мес. Интересно, что 8 из 10 пациентов в этом исследовании получали ипилимумаб перед повторным назначением BRAFi. По мнению авторов данного исследования, это, возможно, является причиной получения длительных ответов у данных пациентов [12].

Несколько клинических случаев по данной теме было опубликовано Rogiers et al. Все 4 описанных ими пациента первоначально получали комбинацию дабрафениба с траметинибом, а затем вернулись к этой комбинации после «лекарственного отпуска». У 3 из них удалось добиться частичного ответа, и 1 пациент достиг полного ответа. Выживаемость без прогрессирования варьировала от 9,9 до 24,3 (в среднем 19,8) мес. Интервал без терапии варьировал от 2,3 до 11,7 (в среднем 8,8) мес. У всех 4 пациентов достигнут частичный ответ, время без прогрессирования – от 3,6 до 6,8 (медиана – 5,2) мес. [13].

На данный момент есть результаты многочисленных небольших ретроспективных исследований по применению BRAFi и MEKi повторно после прогрессирования. Данные этих исследований свидетельствуют о том, что повторное лечение ингибиторами BRAF может обеспе-

чить клиническую пользу и что последующие методы лечения следует дополнительно оценивать в клинических испытаниях. По нашему мнению, данный метод лечения может применяться у отдельных пациентов с хорошим соматическим статусом и длительным ответом на предшествующую терапию BRAFi. Остается открытым вопрос о влиянии терапии, назначенной после прогрессирования на BRAFi и MEKi, на эффективность повторного их назначения.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

*Пациент К., 65 лет, с диагнозом «меланома кожи», поставленным в 2015 г., обратился в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в ноябре 2015 г. после появления метастазов в мягкие ткани передней брюшной стенки. В опухоли была обнаружена мутация BRAF V600E. С января 2016 г. пациент получал вемурафениб 960 мг, а затем 720 мг 2 р/сут (доза была редуцирована из-за появления сыпи и зуда 2 степени). На первом обследовании выявлен частичный ответ на терапию. Спустя 7 мес. от начала приема вемурафениба у пациента наблюдалось прогрессирование заболевания (появление метастаза в области постоперационного рубца). Было принято решение выполнить хирургическое удаление всех опухолевых очагов. Пациент продолжил терапию вемурафенибом в «условно адьювантном» режиме. При контрольном обследовании в декабре 2016 г. через 11 мес. после начала приема вемурафениба обнаружено появление новых метастазов в мягких тканях грудной клетки справа, что стало причиной отмены вемурафениба. С января по февраль 2017 г. пациент принимал ниволумаб. При первом осмотре выявлено прогрессирование. С февраля по март 2017 г. пациент принимал комбинацию дабрафениба, траметиниба и ниволумаба. На фоне терапии отмечались повышение температуры тела и кожная токсичность, что стало причиной временной отмены терапии. На фоне отмены наблюдалось прогрессирование заболевания (увеличение опухолевых узлов в мягких тканях, появление метастазов в легкие и печень). Пациенту был назначен курс химиотерапии по схеме: паклитаксел и карбоплатин. На фоне лечения отмечалось ухудшение болевого синдрома.*

**На сегодняшний день можно уверенно сказать, что добавление MEKi сразу после прогрессирования на BRAFi дает скромную прибавку в медиане выживаемости без прогрессирования и может быть рассмотрено только у пациентов, имевших долгий ответ на BRAFi**

*С мая 2017 г. пациент возобновил прием дабрафениба и траметиниба с умеренной положительной динамикой (в рамках стабилизации заболевания). На данный момент продолжает прием дабрафениба и траметиниба с небольшой отрицательной динамикой. Этот клинический случай демонстрирует умеренную эффективность повторного применения BRAFi и MEKi после «лекарственного отпуска».*



# ПРЕВОСХОДЯ ОЖИДАНИЯ

ТАФИНЛАР® + МЕКИНИСТ®: 45% - БЕСПРЕЦЕДЕНТНАЯ  
3-ЛЕТНЯЯ ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ  
В 1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ  
И МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ  
С МУТАЦИЕЙ BRAF V600<sup>8,9</sup>

- Двойная блокада патологического сигнального пути<sup>2-5</sup>
- Увеличение медианы выживаемости без прогрессирования в 1,5 раза по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF<sup>1</sup>
- Увеличение 2-летней общей выживаемости до 53% и 3-летней до 45%<sup>8,9</sup>
- Увеличение частоты объективных ответов до 64% по сравнению с 51% ответов на монотерапии<sup>1,6,8</sup>
- Снижение частоты дерматологических осложнений, улучшение качества жизни по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF<sup>7</sup>

ГОДЫ

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

**ПРИМЕЧАНИЕ:** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по применению. При одновременном назначении дабрафениба с траметинибом ознакомьтесь с соответствующими инструкциями. ТАФИНЛАР® Дабрафениб, капсулы 50 мг; 75 мг. Регистрационный номер: ЛП-002274. МЕКИНИСТ® Траметиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,5 мг; 2,0 мг. Регистрационный номер: ЛП-002945. **ПОКАЗАНИЯ:** Нерезектабельная или метастатическая меланома: Тафинлар® и Мекинист® в монотерапии\* и/или их комбинация для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600. \*Препарат Мекинист® не эффективен в монотерапии у пациентов с прогрессированием на фоне предшествующей терапии ингибиторами BRAF. Распространенный немелкоклеточный рак легкого: препарат Тафинлар® в комбинации с препаратом Мекинист® показан для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена BRAF V600. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Взрослые: Тафинлар®: Рекомендуемая доза при применении в монотерапии или в комбинации с траметинибом составляет 150 мг 2 р/д. Мекинист®: Рекомендуемая доза при применении в виде монотерапии или в комбинации с дабрафенибом составляет 2 мг 1 р/д. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет. Только для препарата Тафинлар®: Повышенная чувствительность к дабрафенибу или другим компонентам, входящих в состав препарата. Противопоказано применение у пациентов с меланомой или немелкоклеточным раком легкого с «диким» типом гена BRAF в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. Только для препарата Мекинист®: Оклюзия вен сетчатки (ОВС). Повышенная чувствительность к траметинибу или другим компонентам препарата. **СПЕЦИАЛЬНЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** Лихорадка, возникающая на фоне терапии, может сопровождаться выраженной дрожью, обезвоживанием и артериальной гипотензией. Требуется мониторинг уровня креатинина сыворотки и функции почек при тяжелой лихорадке и непосредственно после ее разрешения. Кровотечение: отмечались геморрагические явления, в том числе, обширные кровоизлияния как при монотерапии, так и при комбинированном лечении. Только для препарата Тафинлар®: Плоскоклеточный рак кожи и первичная меланома: осмотр кожи до начала лечения, в период лечения и через 6 месяцев после его прекращения или до начала другой противоопухолевой терапии. Внеожожные вторичные/рецидивирующие злокачественные новообразования: контроль в соответствии с клинической необходимостью в течение 6 месяцев после прекращения лечения дабрафенибом или до начала другой противоопухолевой терапии. Панкреатит: боль в животе неясного генеза требует проведения обследования, включая измерение активности сывороточной амиллазы и липазы. Увечт: контроль офтальмологических симптомов в период лечения. Только для препарата Мекинист®: Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ)/Дисфункция левого желудочка: Всем пациентам должна проводиться оценка ФВЛЖ до начала и в период проведения лечения. Ухудшение зрения: Не рекомендуется применение у пациентов с окклюзией вен сетчатки (ОВС) в анамнезе. Необходима консультация офтальмолога перед началом лечения и периодически во время его проведения. При выявлении патологии сетчатки следует немедленно прекратить

лечение и обратиться к специалисту. При выявлении ОВС лечение необходимо отменить. Тромбоз глубоких вен (ТГВ)/Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА): При возникновении ТГВ или ТЭЛА следует немедленно обратиться в соответствующее лечебное учреждение. Колит и перфорация органов желудочно-кишечного тракта: Следует с осторожностью проводить лечение препаратом Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом у пациентов с факторами риска развития перфорации органов желудочно-кишечного тракта. При появлении симптомов колита или перфорации органов желудочно-кишечного тракта пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью. **РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ:** Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом: Необходимо использовать эффективные методы контрацепции в период лечения и в течение 4 недель после прекращения терапии дабрафенибом и, по меньшей мере, в течение 4 месяцев после применения последней дозы траметиниба. Дабрафениб может снижать эффективность гормональных контрацептивов, следует пользоваться альтернативными методами контрацепции. Тафинлар®: Существует риск необратимого нарушения сперматогенеза. Мекинист®: Может оказывать неблагоприятное влияние. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Монотерапия дабрафенибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой. Очень часто: папиллома, снижение аппетита, головная боль, кашель, тошнота, диарея, проявления со стороны кожи (сыпь, гиперкератоз), алопеция, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, астения, озноб, утомляемость, лихорадка. Монотерапия траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: Очень часто: артериальная гипертензия, кровотечение, кашель, одышка, диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, сухость во рту, сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, кожный зуд, алопеция, утомляемость, периферические отеки, лихорадка. Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: Очень часто: назофарингит, снижение аппетита, головная боль, головокружение, артериальная гипертензия, кровотечение, кашель, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, сухость кожи, зуд, сыпь, акнеформный дерматит, артралгия, миалгия, боль в конечностях, утомляемость, периферический отек, лихорадка, озноб, астения. Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого: Очень часто: нейтропения, анемия, головная боль, головокружение, кровотечение, артериальная гипотензия, одышка, кашель, тошнота, рвота, диарея, ухудшение аппетита, запор, сухость кожных покровов, сыпь, зуд, артралгия, миалгия, лихорадка, астения, периферические отеки, повышенная утомляемость, озноб, увеличение активности ЩФ (щелочной фосфатазы), уменьшение массы тела. Полный список нежелательных реакций указан в полных инструкциях по применению. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Только для препарата Тафинлар®: Требуется осторожность при одновременном применении с мощными ингибиторами или индукторами CYP2C8 или CYP3A4, с препаратами, изменяющими pH желудка. Дабрафениб может индуцировать CYP3A4, CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT и P-гликопротеин. Только для препарата Мекинист®: Лекарственные взаимодействия неизвестны.

1. Robert C., Karaszewska B., Schachter J. et al. *New Engl J Med.* 2015. V. 372, № 1. P. 30–39. 2. Nazarian R. et al. *Nature.* 2010. V. 468, № 7326. P. 973–979. 3. Johannessen C.M. et al. *Nature.* 2010. V. 468, № 7326. P. 902–903. 4. Villanueva J. *Cancer Cell.* 2010. V. 18, № 6. P. 683–695. 5. Wagle N. et al. *J Clin Oncol.* 2011. V. 29, № 22. P. 3085–3096. 6. Schadendorf D. et al. *Eur J Cancer.* 2015. V. 51, № 7. P. 833–840. 7. Grob J.J. et al. *Lancet Oncol.* 2015. V. 16, № 13. P. 1389–1398. 8. Robert, Oral presentation LBA40, ESMO 2016. 9. Robert C. et al. *Ann Oncol.* 2015;26 (suppl 6) [abstract 3301].

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент Б., 62 года, диагноз «меланома кожи» был поставлен в 2010 г. В апреле 2011 г. обратился к нам за помощью из-за прогрессирования заболевания (появление метастазов в легкие). Получил 1 цикл полихимиотерапии по схеме: цисплатин, ломустин, винкристин. На этом фоне отмечалось прогрессирование – появление метастазов в мягкой ткани туловища. У пациента была выявлена активирующая мутация в гене BRAF V600E. С июня 2011 г. далее получал ИМЕК – траметиниб в монотерапии. Спустя 5 мес. от начала приема траметиниба наблюдалось прогрессирование заболевания – увеличение размеров метастатических очагов в легких. Было принято решение назначить пациенту химиотерапию по схеме: паклитаксел и карбоплатин. После 1 цикла мы были вынуждены отменить химиотерапию в связи с гематологической токсичностью, однако эффект терапии был оценен как частичная ремиссия. С декабря 2012 г. по февраль 2013 г. получил 4 введения ипилimumаба в рамках программы расширенного доступа к препарату. На этом фоне наблюдалась длительная стабилизация заболевания с положительной динамикой в течение 1 года. В марте 2014 г. было зафиксировано прогрессирование заболевания. Пациенту выполнена реиндукция ипилimumабом, на фоне которой также отмечалась положительная динамика. Однако в январе 2015 г. зафиксировано прогрессирование болезни (появление новых метастазов, в т. ч. в кости). С марта по июль 2015 г. получал ниволумаб. При первом контрольном обследовании: прогрессирование основного заболевания (увеличение размеров метастатических узлов в легких и нижней 1/3 грудины). С сентября по декабрь 2015 г. проведено 4 цикла ПХТ по схеме: паклитаксел и карбоплатин, в октябре 2015 г. проведен курс ДЛТ на метастаз в грудине РОД 4 Гр, СОД 28 Гр. По данным обследова-

ния (февраль 2016 г.) – положительная динамика. С февраля по октябрь 2016 г. лечения не получал, наблюдался. В октябре отмечен рост метастатического узла в области тела грудины. С октября по ноябрь 2016 г. получил 5 еженедельных введений паклитаксела без эффекта.

**На данный момент есть результаты многочисленных небольших ретроспективных исследований по применению BRAFi и MEKi повторно после прогрессирования. Данные этих исследований свидетельствуют о том, что повторное лечение ингибиторами BRAF может обеспечить клиническую пользу и что последующие методы лечения следует дополнительно оценивать в клинических испытаниях**

С ноября 2016 г. по данный момент получает дабрафениб 150 мг 2 р/сут. По результатам контрольного обследования от июля 2017 г. сохраняется стабилизация заболевания с тенденцией к уменьшению отдельных метастатических узлов.

Повторное назначение BRAFi после проведения нескольких линий системной терапии позволило добиться у этого пациента длительной (более 10 мес.) стабилизации заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повторное назначение BRAFi и MEKi может представлять собой альтернативный вариант лечения при прогрессировании на химиотерапии или иммунотерапии, и это следует учитывать, когда все другие возможности лекарственного лечения исчерпаны [14].



## ЛИТЕРАТУРА

- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 2009, 27(36): 6199-6206.
- Oda N, Ichihara E, Hotta K et al. Phase II Study of the EGFR-TKI Rechallenge With Afatinib in Patients With Advanced NSCLC Harboring Sensitive EGFR Mutation Without T790M: Okayama Lung Cancer Study Group Trial OLCSG 1403. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(2): 241-244.
- Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep*, 1979, 63(11-12): 1727-1733.
- Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature*, 2012, 481(7381): 306-313.
- Sun C, Wang L, Huang S et al. Reversible and adaptive resistance to BRAF(V600E) inhibition in melanoma. *Nature*, 2014, 508(7494): 118-122.
- Johnson DB, Menzies AM, Zimmer L et al. Acquired BRAF inhibitor resistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms. *Eur J Cancer*, 2015, 51(18): 2792-2799.
- Romano E, Pradervand S, Paillusson A et al. Identification of multiple mechanisms of resistance to vemurafenib in a patient with BRAFV600E-mutated cutaneous melanoma successfully rechallenged after progression. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(20): 5749-5757.
- Sanchez-Laorden B, Viros A, Girotti MR et al. BRAF inhibitors induce metastasis in RAS mutant or inhibitor-resistant melanoma cells by reactivating MEK and ERK signaling. *Sci Signal*, 2014, 7(318): ra30.
- Johnson DB, Flaherty KT, Weber JS et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK inhibition (Trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor. *J Clin Oncol*, 2014, 32(33): 3697-3704.
- Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, Hamid O, Gajewski TF, Daud A, Flaherty L, Logan T, Chmielowski B, Lewis K et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *The Lancet Oncology*, 2014, 15(9): 954-965.
- Schreuer M, Jansen Y, Planken S et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF(V600)-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*, 2017, 18(4): 464-472.
- Roux J, Pages C, Malouf D et al. BRAF inhibitor rechallenge in patients with advanced BRAF V600-mutant melanoma. *Melanoma Res*, 2015, 25(6): 559-563.
- Rogiers A, Wolter P, Bechter O. Dabrafenib plus trametinib rechallenge in four melanoma patients who previously progressed on this combination. *Melanoma Res*, 2017, 27(2): 164-167.
- Amann VC, Hoffmann D, Mangana J, Dummer R, Goldinger SM. Successful retreatment with combined BRAF/MEK inhibition in metastatic BRAFV600-mutated melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017.