

Подходы к терапии метастатической меланомы кожи в 2020 году: динамичное движение вперед

И.В. Самойленко✉, ORCID: 0000-0001-7150-5071, e-mail: i.samoylenko@ronc.ru

Л.В. Демидов, ORCID: 0000-0002-8562-6082, e-mail: l.demidov@ronc.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Выбор терапии первой линии метастатической меланомы кожи в последние несколько лет стал довольно непростой задачей: у практикующего онколога появились лекарственные препараты различных классов с различным механизмом действия – блокаторы иммунных чек-пойнтов и ингибиторы тирозинкиназ BRAF/MEK. В данной работе авторы постарались систематизировать собственный опыт и текущие научные сведения о лечении больных метастатической меланомой кожи в первой и последующих линиях терапии. В работе обсуждается важность правильной исходной оценки состояния пациента и распространенности процесса, роль доступных в настоящее время биомаркеров при метастатической меланоме кожи, а также эффективность и безопасность возможных вариантов первой линии терапии данного заболевания. Ввиду отсутствия данных прямого сравнения комбинированной иммунотерапии, комбинированной таргетной терапии, тройной комбинации блокаторов BRAFi + MEKi + aPD1 и монотерапии aPD1, полученных в результате рандомизированных исследований, нам приходится проводить параллели между исследованиями с различными диагнозами и различными популяциями пациентов. Поскольку практикующему онкологу в своей ежедневной работе приходится выполнять те же действия, мы полагаем, что наш обзор будет для этих врачей весьма полезен. В статье также обсуждаются возможности применения лекарственной терапии во второй и последующих линиях и успешная в ряде случаев стратегия возврата к предыдущему лечению. В качестве иллюстрации успеха тактики последовательной терапии различными препаратами приводится клиническое наблюдение пациентки с метастатической меланомой кожи стопы, которая наблюдается в нашем отделении с 2010 г. Клиническое наблюдение демонстрирует успех возврата к некоторым, ранее уже применяемым линиям терапии, в т. ч. после развития прогрессирования на них.

Ключевые слова: метастатическая меланوما, прогноз, биомаркеры, первая линия терапии, комбинированная иммунотерапия, монотерапия блокаторами иммунных чек-пойнтов, комбинированная таргетная терапия, тройная комбинация BRAFi + MEKi + aPD1, возврат к предыдущей терапии (ре-челлендж)

Для цитирования: Самойленко И.В., Демидов Л.В. Подходы к терапии метастатической меланомы кожи в 2020 году: динамичное движение вперед. *Медицинский совет*. 2020;(9):80–93. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-80-93.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Approaches to metastatic skin melanoma therapy in 2020: a dynamic way forward

Igor V. Samoylenko✉, ORCID: 0000-0001-7150-5071, e-mail: i.samoylenko@ronc.ru

Lev V. Demidov, ORCID: 0000-0002-8562-6082, e-mail: l.demidov@ronc.ru

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

The choice of first-line therapy for metastatic skin melanoma has become quite a difficult task in the last few years: a practicing oncologist has got drugs of different classes with different mechanisms of action – immune checkpoint blockers and BRAF/MEK tyrosine kinase inhibitors. In this study, the authors have tried to systematize their own experience and current scientific information about the treatment of patients with metastatic skin melanoma in the first and subsequent lines of therapy. The paper discusses the importance of correct initial assessment of the patient's condition and prevalence of the process, the role of currently available biomarkers in metastatic skin melanoma, as well as the effectiveness and safety of possible first-line therapy options for this disease. Due to the lack of data for direct comparison of combined immunotherapy, combined targeted therapy, triple combination of BRAFi + MEKi + aPD1 blockers and aPD1 monotherapy obtained from randomized studies, we have to draw parallels between studies with different diagnoses and different patient populations. Since the practicing oncologist has to do the same thing in his or her daily work, we believe that our review will be very useful for these doctors. The article also discusses the possibility of using drug therapy in the second and subsequent lines and a successful strategy to return to previous treatment in some cases. The clinical observation of a patient with metastatic foot skin melanoma, which has been observed in our department since 2010, is given as an illustration of the success of sequential treatment tactics with different drugs. Clinical observation shows the success of returning to some previously used therapy lines, including after the progression on them.

Keywords: metastatic melanoma, prognosis, biomarkers, first line of therapy, combined immunotherapy, monotherapy with immune checkpoints blockers, combined targeting therapy, triple combination of BRAFi + MEKi + aPD1, reversion to previous therapy (re-challenge)

For citation: Samoylenko I.V., Demidov L.V. Approaches to treatment of metastatic skin melanoma in 2020: a dynamic way forward. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):80–93. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-80-93.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Подходы к терапии метастатической меланомы кожи динамично развиваются на протяжении последнего десятилетия. Новые лекарственные препараты и их комбинации, а также возможности лучевой терапии становятся доступнее, в т. ч. благодаря их включению в программу государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи. В арсенале врача-онколога появляется все большее количество средств и возможностей для лечения пациентов с метастатической меланомой, но новые знания трудно поддаются систематизации. На помощь приходят клинические рекомендации профессиональных сообществ, однако часто их формат (от которого практически невозможно будет отказаться в ближайшей перспективе из-за регуляторных аспектов) затрудняет восприятие излагаемой в них информации. В настоящем обзоре мы решили суммировать имеющийся собственный опыт работы с пациентами с метастатической меланомой кожи и обсудить новые данные клинических исследований, которые могут повлиять на выбор тактики лечения ваших больных.

Данная работа представляет собой не систематический обзор или метаанализ имеющихся исследований (таких работ, и очень качественно выполненных, в зарубежной литературе предостаточно, и мы на них непременно сошлемся), а скорее собственную интерпретацию научных сведений, полученных к настоящему времени.

МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ МЕЛАНОМА КАК БОЛЕЗНЬ С РАЗЛИЧНЫМ ПРОГНОЗОМ

Давно известно, что больные метастатической меланомой кожи могут иметь чрезвычайно разнообразный прогноз: от стремительного прогрессирования и смерти в течение нескольких месяцев с момента выявления болезни до вялого и торпидного течения заболевания в течение многих лет (и даже десятилетий) [1]. Тем не менее на протяжении последних десятилетий медицинское сообщество научилось достаточно надежно прогнозировать течение болезни, учитывая распространенность процесса (вовлечение разных органов) и биохимический показатель – уровень лактатдегидрогеназы [2, 3]. В настоящее время изучаются также различные молекулярно-генетические классификации (т. н. экспрессионные профили генов – не путать с наличием активирующих мутаций, которые по большому счету мало влияют на прогноз течения болезни), помогающие не менее, а может быть, и более точно прогнозировать течение болезни, чем имеющаяся в настоящее время анатомическая классификация [4].

На наш взгляд, для стратификации (распределения) по риску обратившегося к вам пациента с метастатической (или нерезектабельной) меланомой кожи чрезвычайно полезным будет отнесение его к той или иной группе в соответствии с действующей классификацией TNM 8 (табл. 1).

В целом отмечается ухудшение общей выживаемости у пациентов: поражение только мягких тканей/лимфоузлов – поражение легких – поражение других внутренних

органов – поражение ЦНС. Также дополнительное ухудшение выживаемости дает наличие повышенного уровня ЛДГ (при этом уровень ЛДГ не сильно коррелирует или вовсе не коррелирует с распространенностью процесса, потому и вынесен как самостоятельный негативный прогностический фактор).

Несмотря на то что данные по общей выживаемости для больных с IV стадией меланомы в новой классификации TNM 8 не представлены, хорошо известны различия в такой выживаемости из предыдущих наблюдений (рис. 1) [5]. Таким образом, несмотря на то, что до появления современной лекарственной терапии половина пациентов с метастатической меланомой IV (M1c) стадии не переживала 1 года, около 10% больных имели шансы прожить 10 лет и более!

Эти цифры всегда следует держать в голове при анализе эффективности современных лекарственных препаратов.

Второй чрезвычайно важный показатель агрессивности течения болезни – ее кинетика (стремительность течения), он весьма субъективен и трудно поддается какому-то количественному измерению (скорость удвоения размеров опухоли в неделях, скорость миграции стадии на следующую ступень, например с M1a до M1b) [6–8]. Поэтому оценка этого показателя всегда остается прерогативой онколога, и, по нашему опыту, мнения знающих онкологов в отношении этого показателя,

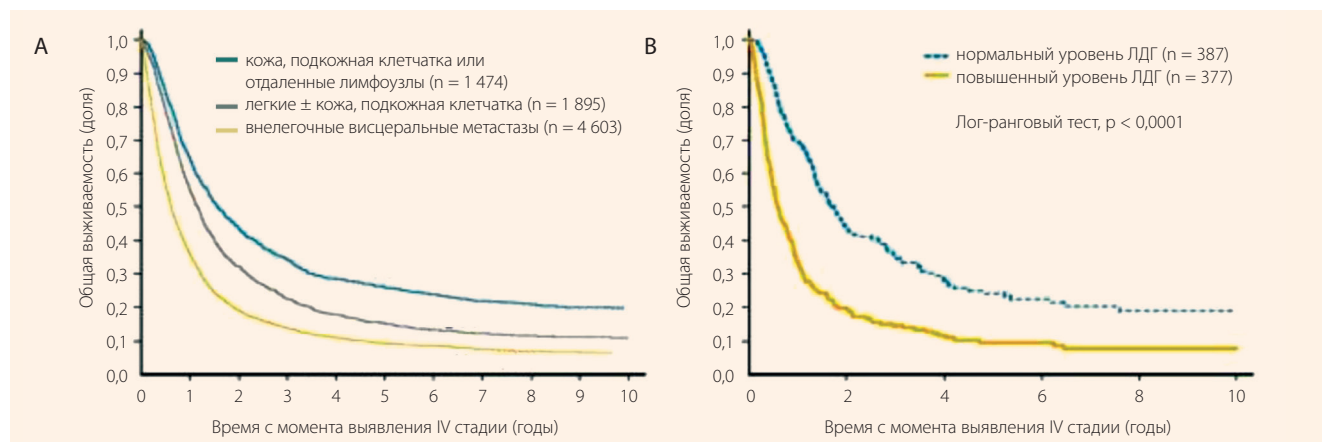
● **Таблица 1.** Классификация TNM для пациентов с метастатической меланомой кожи [3]

● **Table 1.** TNM classification for patients with metastatic skin melanoma [3]

Критерий M	Анатомическая локализация метастазов	Уровень активности лактатдегидрогеназы в крови
M0	Нет признаков отдаленных метастазов	Неприменимо
M1	Есть отдаленные метастазы	–
M1a	Отдаленные метастазы в кожу, мягкие ткани (включая мышечную) и/или нерегионарные лимфатические узлы	Не указан или не определен
M1a(0)		Не повышен
M1a(1)		Повышен
M1b	Отдаленные метастазы в легкие с метастазами, соответствующими локализациям M1a, или без них	Не указан или не определен
M1b(0)		Не повышен
M1b(1)		Повышен
M1c	Отдаленные метастазы во внутренние органы, за исключением центральной нервной системы, с метастазами, соответствующими локализациям M1a и M1b, или без них	Не указан или не определен
M1c(0)		Не повышен
M1c(1)		Повышен
M1d	Отдаленные метастазы в центральную нервную систему	Не указан или не определен
M1d(0)		Не повышен
M1d(1)		Повышен

● **Рисунок 1.** Общая выживаемость больных метастатической меланомой в зависимости от распространенности процесса (А) и уровня ЛДГ (В) (данные TNM 7) [5]

● **Figure 1.** Total survival rate of metastatic melanoma patients as a function of process prevalence (А) and LDH level (В) (TNM 7 data) [5]



как правило, совпадают. Естественно, чем выше кинетика болезни, тем более агрессивных и действенных мер требует ситуация.

БИОМАРКЕРЫ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЕ: ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРЕДИКТИВНЫЕ

В настоящее время набор биомаркеров для клинического применения при метастатической меланоме довольно ограничен. Мы уже обсудили уровень ЛДГ, который рутинно необходимо определять у больных метастатической меланомой для стратификации их по прогностическим группам (высокий ЛДГ = плохой прогноз), т. е. уровень ЛДГ является прогностическим биомаркером: чем он выше, тем хуже прогноз. Существует также немало спекуляций на тему, является ли он предиктивным маркером (способен предсказывать эффект лечебного воздействия). По всей видимости, да: практически для всех классов лекарственных препаратов, применяющихся для лечения меланомы кожи, частота ответов на лечение хуже при повышенном ЛДГ, чем при нормальном.

Активирующие мутации в гене BRAF предсказывают наличие или отсутствие ответа на ингибиторы BRAF/MEK. По всей видимости, имеет значение и вариант мутации в гене BRAF (наиболее частый – V600E, K), поскольку при наличии в них редких мутаций (V600D, V600R, L597P,

K601E и др.) ответ на лечение встречается, как правило, реже, а длительность этого ответа обычно меньше [9, 10]. Прогностическое значение мутаций в гене BRAF весьма спорно, тем не менее имеются слабого уровня доказательства о негативном прогностическом влиянии мутации в гене BRAF на течение болезни [11].

Другие активирующие мутации также могут быть выявлены у пациента с метастатической меланомой: мутации в гене NRAS, CKIT. С практической точки зрения имеет смысл определять эти мутации у пациентов без мутации в гене BRAF, поскольку может существовать польза от назначения ингибиторов KIT у больных с мутациями в гене KIT и весьма пограничная польза от применения ингибитора MEK при наличии мутации в гене NRAS [12, 13].

Экспрессия PDL1 в опухоли – широко изучаемый и в то же время трудноуловимый биомаркер, роль которого при меланоме кожи все еще не очевидна. Высокая экспрессия PDL1 в опухоли, по всей видимости, связана с лучшим прогнозом течения заболевания, а блокаторы PD1 более эффективны у пациентов с более высокой экспрессией PDL1 в опухоли [14–18]. Серьезные проблемы в лабораторной воспроизводимости теста и интерпретации его результатов не позволяют широко использовать его для отбора больных меланомой кожи на терапию блокаторами aPD1.

Мы суммировали рекомендуемые к определению биомаркеры у больного с метастатической меланомой в табл. 2.

● **Таблица 2.** Биомаркеры при меланоме кожи

● **Table 2.** Biomarkers in skin melanoma

Биомаркер	ЛДГ	Мутация в гене BRAF	Мутация в гене NRAS	Мутация в гене CKIT	Экспрессия PDL1 в опухоли
Требуется для принятия решения о тактике лечения?	Обязательно	Обязательно	Полезно (при BRAF WT)	Полезно (при BRAF WT)	Может быть полезно (в условиях лаборатории с поставленной методикой)
Материал для исследования	Сыворотка крови	Парафиновый блок с опухолью	Парафиновый блок с опухолью	Парафиновый блок с опухолью	Парафиновый блок с опухолью
Срок давности	Дни или недели	Наиболее свежий к моменту выявления метастатической болезни (не надо повторять биопсию, если выявлена раньше). Лучше повторить биопсию, если раньше не выявлена			Наиболее свежий к моменту выявления метастатической болезни

- **Таблица 3.** Доступные варианты лекарственного (и комбинированного) лечения метастатической меланомы кожи (май 2020)
 ● **Table 3.** Available drug (and combined) treatment options of metastatic skin melanoma (May 2020)

Таргетная терапия (при наличии мишени)	Иммуноонкологические препараты	Химиотерапия	Другие опции
Дабрафениб ± траметиниб	Пембролизумаб (aPD1)	Дакарбазин	Изолированная перфузия конечности
Вемурафениб ± кобиметиниб	Ниволумаб (aPD1)	Темозоломид	Стереотаксическая радиохирургия
Энкорафениб* + биниметиниб*	Ипилимумаб (aCTLA4)	Паклитаксел	Химеоэмболизация
Иматиниб	Ниволумаб + ипилимумаб (aPD1 + aCTLA4)	Карбоплатин	Электрохимиотерапия*
	Пролголимаб (aPD1)	Ломустин	Талимоген лагерпарепвек*
	Атезолизумаб* (aPDL1, изучался в комбинации с вемурафенибом и кобиметинибом)	Полихимиотерапия	Клинические исследования

* Незарегистрированные методы лечения, препараты или их комбинации в России.

ВЫБОР ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНОГО С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

В настоящее время у пациентов с метастатической меланомой кожи в качестве первой линии терапии целесообразно рассматривать три (у больных с мутацией в гене BRAF) или две (у больных без мутации в гене BRAF) лечебные опции: комбинированную иммунотерапию (блокатор PD1 в комбинации с блокатором CTLA4), монотерапию блокатором PD1 и (только у больных с активирующей мутацией в гене BRAF) комбинированную таргетную терапию (табл. 3). К сожалению, ни один из трех режимов не сравнивался в рандомизированных исследованиях напрямую друг с другом, а в единственном исследовании, где комбинированная иммунотерапия и монотерапия aPD1 могли быть сопоставлены между собой, дизайн исследования не позволял сделать прямые сравнения.

Комбинированная иммунотерапия

В настоящее время в России и других странах мира зарегистрирован только один режим применения комбинированной иммунотерапии: ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг в/в кап., в день 1, максимум 4 введения с интервалом 21 день с последующим переходом на стандартный режим дозирования ниволумаба.

Данный режим был изучен в исследовании III фазы Checkmate-067 (NCT01844505). В него включали больных с метастатической меланомой, ранее не получавших лечение. Пациенты были рандомизированы на 3 группы, в одной из которых проводилось лечение комбинацией «aPD1 + aCTLA4», в двух других – монотерапия каждым из препаратов по отдельности. В 2019-м были опубликованы результаты долгосрочного наблюдения: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) в группе комбинации составила 52% против 44% в группе монотерапии ниволумабом и 26% в группе монотерапии ипилимумабом. Комбинация ипилимумаба и ниволумаба, а также монотерапия ниволумабом имели статистические преимущества в отношении как общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования по сравнению с ипилимумабом, но обе группы с включением aPD1 между собой не различались.

Специальный поданализ был проведен и в подгруппе пациентов с мутацией в гене BRAF: в этом случае показатели ОВ были еще лучше (по всей видимости, в т. ч. и за счет терапии 2-й линии ингибиторами BRAF/MEK): 60% против 46% в группе монотерапии ниволумабом и 30% в группе монотерапии ипилимумабом – вновь статистические различия между группами с включением aPD1 не были выявлены (судя по утверждению авторов исследования, такая задача и не ставилась).

Тем не менее в неблагоприятных прогностических группах «PD-L1 < 5%», «ЛДГ > 2 × ВГН», «ECOG PS > 0» комбинированная терапия aPD1 + aCTLA4, по всей видимости, имеет преимущества перед монотерапией aPD1 (и уж тем более перед монотерапией aCTLA4) [14].

Существенным недостатком комбинированной иммунотерапии следует считать высокую частоту развития иммуноопосредованных нежелательных реакций, которые требуют большого внимания со стороны врача-онколога, проводящего такую терапию. По данным исследования III фазы, приблизительно 40% больных прекратили лечение раньше срока из-за развития иммуноопосредованных нежелательных реакций [14]. Потребность в тщательном мониторинге состояния пациента, его лабораторных тестов и возможность своевременно начать иммуносупрессивную терапию – залог безопасного применения комбинированной иммунотерапии.

В качестве способа уменьшения токсичности была предложена идея снизить дозу ипилимумаба до 1 мг/кг. Было проведено несколько исследований, которые продемонстрировали снижение токсичности комбинированной терапии при сравнимой эффективности, однако их дизайн не позволяет уверенно делать выводы о равной или меньшей эффективности режима с низкими дозами ипилимумаба [19, 20].

Данные по эффективности лекарственных препаратов в первой линии терапии суммированы в табл. 4.

Монотерапия блокаторами PD1

В настоящее время в России зарегистрированы три блокатора PD1 для лечения метастатической и нерезектабельной меланомы кожи: ниволумаб, пембролизумаб и пролголимаб. Результаты исследования III фазы пролго-

● **Таблица 4.** Некоторые сводные данные по эффективности лекарственных препаратов в 1-й линии терапии метастатической меланомы кожи

● **Table 4.** Some summary data on drug efficacy in the 1st line of metastatic skin melanoma therapy

	V + C	D + T	NIVO	PEMBRO (1-я линия)	IPI + NIVO	Atezo + V + C*
Полные ответы, %	21%	16%	19%	17%	22%	15,7%
Объективные ответы, %	70%	69%	45%	47%	58%	66,3%
Длительность ПО, мес.	18,1 мес.	36,7 мес.	Не достигнута (более 5 лет)	Не достигнута (более 5 лет)	Не достигнута (более 5 лет)	Не приводится
ВБП, медиана, мес.	12,3 мес.	11 мес.	6,9 мес.	11,6 мес.	11,5 мес.	15,1 мес.
ОВ, медиана	22,3 мес.	25 мес.	36,9 мес.	38,7 мес.	Не достигнута (более 5 лет)	28,8 мес. (незрелые данные)
5-летняя ВБП, %	14%	19%	29%	27% (4-летняя)	36%	Не приводится
5-летняя ОВ, %	30,8%	28%	44%	43%	52%	Не приводится
Ссылка	McArthur G. et al., 2019 [32]	Robert C. et al., 2019 [31]	Larkin J. et al., 2019 [14]	Robert C., 2019 [25]	Larkin J. et al., 2019 [14]	McArthur G. et al., 2020 [38]

* Незарегистрированная комбинация в России.

лимаба в настоящее время не опубликованы, в связи с этим мы не будем рассматривать его данные вместе с данными ниволумаба и пембролизумаба.

Ниволумаб и пембролизумаб обладают весьма сходными показателями эффективности и безопасности (табл. 5).

По всей видимости, приблизительно 40–45% больных меланомой кожи имеют чувствительность к терапии блокаторами PD1, доля таких больных несколько выше в случае высокой экспрессии PDL1 в опухоли (частота объективных ответов у больных с экспрессией PDL1 > 5% может достигать 58%), однако все же следует помнить, что приблизительно у половины больных нет пользы от назначения блокаторов PD1 в первой линии, а, по некоторым данным, у части пациентов этот класс препаратов может стимулировать опухолевый рост [21–24].

Существенным преимуществом блокаторов PD1 является их хорошая переносимость – только 8–12% больных прекращают лечение из-за непереносимости

терапии [14, 25], что позволяет назначать такое лечение даже пациентам преклонного возраста и ослабленным пациентам. Преимуществом также следует считать длительные и стойкие ответы на терапию (в тех самых 40–45% случаев, когда они возникают). Длительность ответа может быть чрезвычайно долгой (5 лет и более), что позволяет надеяться на достижение излеченности у таких пациентов. И именно полный ответ на лечение (полные ответы случаются несколько реже – 17–19% случаев по данным исследований 3 фаз; табл. 4) может быть предиктором длительной выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [26].

Более того, прекращение терапии у пациентов, у которых удалось добиться ответа, по всей видимости, не приводит к рецидиву или прогрессированию болезни, судя по данным, которые были получены для пембролизумаба [25].

Из недостатков следует отметить невысокую скорость наступления ответа на терапию: медиана составляет около 2,8 мес. (диапазон от 0,5 до 12,5 мес.) [27, 28].

● **Таблица 5.** Некоторые данные о частоте нежелательных явлений на фоне терапии метастатической меланомы

● **Table 5.** Some data on the frequency of adverse events in the treatment of metastatic melanoma

	CheckMate-067 [14]						KN-006 [25]		COMBI-D/V[31]		CoBRIM [30]		IMSpire 150 [38]	
	NIVO + IPI (n = 313)		NIVO (n = 313)		IPI (n = 311)		PEMBRO		D + T		V + C		Atezo + VEM + COBI	
	Все степ.	Степ. 3/4	Все степ.	Степ. 3/4	Все степ.	Степ. 3/4	Все степ.	Степ. 3/4	Все степ.	Степ. 3/4	Все степ.	Степ. 3/4	Все степ.	Степ. 3/4
НЯ, связанные с терапией, %	95,8	59,1	86,3	22,4	86,2	27,7	79	17	98	59	98	60		
Прекращение терапии из-за НЯ, %	40,3	30,4	12,5	8,0	15,1	13,5	8		18		14		12,6	
Связанная с терапией смерть пациента, n (%)	2 (0,6)		1 (0,3)		1 (0,3)		0		0		2?		?	

Также следует отметить, что к настоящему времени нет надежных предикторов ответа на лечение блокаторами PD1, т. е. при выборе терапии мы только в 40–45% случаев делаем правильный выбор. Другой половине пациентов придется менять тактику лечения через 1–3 мес. Можно попытаться увеличить долю больных, которым назначение aPD1 будет полезно: из исследований становится известно, что экспрессия PD-L1 $\geq 5\%$, ЛДГ \leq ВГН и ECOG PS = 0 – это те благоприятные прогностические факторы, которые могут быть предиктивными в отношении и ответа на терапию aPD1, и длительной выживаемости больных, которые получают aPD1.

Комбинированная таргетная терапия BRAFi + MEKi

В настоящее время в России зарегистрированы две комбинации ингибиторов BRAF и MEK: дабрафениб/траметиниб и вемурафениб/кобиметиниб. С практической точки зрения различия между этими двумя комбинациями весьма незначительны: эффективность и переносимость двух режимов весьма близки (если не идентичны). Несмотря на отсутствие прямых сравнений, не прямые сравнения могут говорить о несколько более частых нежелательных явлениях в целом и нежелательных явлениях 3–4-й степени на фоне применения вемурафениба и кобиметиниба по сравнению с дабрафенибом и траметинибом при приблизительно одинаковой частоте отмены терапии из-за токсичности (табл. 4, 5) [29]. Однако следует отметить, что в профиле нежелательных реакций у этих двух комбинаций (в первую очередь за счет ингибитора BRAF) есть существенные различия: вемурафениб и кобиметиниб намного чаще вызывают высокую чувствительность к солнечному свету (фотосенсибилизацию) и кожные высыпания, а дабрафениб и траметиниб чаще вызывают лихорадку и подъем температуры тела (пирексию). В связи с этим при развитии какого-то некупируемого побочного эффекта на фоне одной комбинации есть основания для переключения на другую комбинацию в расчете на то, что перекрестно такой побочный эффект не возникнет.

Главным преимуществом комбинированной таргетной терапии у больных меланомой кожи является возможность выделить целевую популяцию: у пациентов с мутацией в гене BRAF в опухоли частота объективных ответов на лечение достигает 70%, а вместе со стабилизациями клиническая польза от применения комбинированной таргетной терапии доходит до 93–94% [30–32]. Вторая особенность состоит в том, что скорость наступления объективного ответа существенно выше: пациенты отмечают клиническое улучшение в течение 1–2 нед. после приема, а к моменту первого обследования изменения размеров опухоли, как правило, достигают критериев объективного ответа.

А что означает в клинической практике быстрый и глубокий ответ на лечение? Это означает, что можно быстро избавить пациента от тяжелых симптомов. И в этом безусловное преимущество данного класса препаратов.

Основная проблема при применении комбинированной таргетной терапии, как и при более старом подходе – монотерапии ингибиторами BRAF, состоит в развитии приобретенной резистентности. Практически у всех пациентов рано или поздно возникает резистентность к терапии ингибиторами BRAF/MEK. Скорость возникновения резистентности, по всей видимости, пропорциональна глубине ответа: пациенты, у которых не было объективного ответа (т. н. стабилизация заболевания), прогрессируют быстрее, пациенты же с полным ответом держатся без признаков прогрессирования дольше всех, однако и у них, очевидно, возникает приобретенная резистентность к терапии, которая манифестирует прогрессированием заболевания [30–32].

Тем не менее, как показало исследование Ib-фазы BRIM7, приблизительно 39% пациентов на фоне комбинированной терапии вемурафенибом и кобиметинибом могут жить 4 года и более, при этом дальнейшее наблюдение не показывает повышения шансов умереть (т. н. плато выживаемости) [33]. Данные исследования III фазы (coBRIM) также демонстрируют 5-летнюю общую выживаемость на уровне 30,8%, а 5-летнюю выживаемость без прогрессирования – на уровне 14%. Наилучшие результаты достигаются у пациентов без симптомов, с наименьшей распространенностью болезни, отсутствием метастазов в печень и нормальным уровнем ЛДГ. Аналогичные результаты были получены и для другой пары – дабрафениб/траметиниб (табл. 4) [31].

Однако, к сожалению, целевая популяция, где мы вынуждены применять комбинированную таргетную терапию, это именно пациенты с симптомами, с большой распространенностью и быстрой кинетикой болезни, и у врача попросту нет времени ждать ответа на лечение иммунотерапевтическими препаратами или нет права «не угадать» с чувствительностью к терапии.

Разнообразные способы снизить вероятность наступления приобретенной резистентности были изучены. Наиболее популярный из них – интермиттирующий прием лекарственных препаратов. Идея состоит в том, что за то время, пока ингибитор BRAF/MEK не действует, чувствительные к нему клоны восстанавливают популяцию и будут подавлять резистентные клоны. Лабораторные подтверждения такой гипотезе были найдены в 2013 г. [34]. Другой проблемой непрерывного приема комбинированной таргетной терапии становятся нежелательные явления. Перерывы в приеме препарата позволяют уменьшить проявления токсичности. Многочисленные наблюдения и отдельные клинические случаи вроде бы свидетельствуют в пользу того, что прерывистый режим приема таргетных препаратов может быть безопасен [35]. Однако недавно опубликованные данные рандомизированного контролируемого исследования демонстрируют превосходство постоянного режима приема таргетной терапии над прерывистым: медиана ВБП в группе постоянного приема составила 9,0 мес., а в группе интермиттирующего приема – 5,5 мес. [36]. В связи с этим мы не рекомендуем запланированный интермиттирующий прием

комбинированной таргетной терапии, в т. ч. как способ снижения риска развития приобретенной резистентности.

Следует также отметить, что монотерапии ингибиторами BRAF следует избегать всегда, когда это только возможно: польза от комбинированной таргетной терапии во всех исследованиях была слишком очевидной [30–32].

Тройная комбинированная терапия BRAFi + MEKi + PDL1

В настоящее время в России не зарегистрирована ни одна из возможных комбинаций ингибиторов BRAF и MEK и блокаторов PD1 и PDL1. Ранее в исследованиях II фазы авторы допускали возможность пользы тройных комбинаций [37]. И вот совсем недавно были представлены результаты исследования III фазы IMSpire 150, в котором сравнивали эффективность и безопасность комбинации атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба со стандартной комбинированной таргетной терапией вемурафенибом и кобиметинибом [38].

В исследование были включены пациенты, не получавшие лечения, с неоперабельной меланомой стадии IIIC–IV и мутацией в гене BRAFV600 в опухоли.

Все пациенты были рандомизированы на две группы: 1) атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб (A + C + V) или 2) плацебо (Pbo) + C + V. A или Pbo вводили в дни 1 и 15 каждого 28-дневного цикла. Лечение продолжали до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой была выбрана выживаемость без прогрессирования (ВБП). Всего в исследование были включены 514 пациентов (A + C + V = 256; Pbo + C + V = 258), медиана наблюдения составила 18,9 мес. ВБП в группе тройной комбинации A + C + V оказалась значимо выше, чем в группе Pbo + C + V (15,1 против 10,6 мес. соответственно; отношение рисков: 0,78; доверительный интервал 95%: 0,63–0,97; $p = 0,025$). Данный эффект наблюдался во всех прогностических подгруппах. Хотя частота объективного ответа была одинаковой в группах «A + C + V» и «Pbo + C + V», медиана продолжительности ответа была больше при использовании A + C + V (21,0 мес.) по сравнению с Pbo + C + V (12,6 мес.). Данные общей выживаемости к настоящему моменту еще недостаточно зрелы. Распространенными побочными эффектами, связанными с лечением, в группах «A + C + V» и «Pbo + C + V» были повышение уровня креатининфосфокиназы (КФК) в крови (51,3% против 44,8%), диарея (42,2% против 46,6%), сыпь (40,9% в обеих группах), артралгия (39,1% против 28,1%), гипертермия (38,7% против 26,0%), увеличение аланинаминотрансферазы (ALT) (33,9% против 22,8%) и увеличение липазы (32,2% против 27,4%). Частые и тяжелые (3–4-й степени тяжести) побочные эффекты, обусловленные лечением, которые имели место в группах «A + C + V» и «Pbo + C + V», были связаны с увеличением липазы (20,4% против 20,6%), увеличением КФК в крови (20,0% против 14,9%), увеличением АЛТ (13,0% против 8,9%) и появлением макулопапулезной сыпи (12,6% против 9,6%). Частота связанных с

лечением серьезных НЯ была одинаковой в группах «A + C + V» (33,5%) и «Pbo + C + V» (28,8%). 12,6% пациентов в группе «A + C + V» и 15,7% в группе «Pbo + C + V» прекратили лечение из-за нежелательных явлений [38]. Авторы приходят к выводу, что тройная комбинация может быть использована для лечения больных метастатической меланомой кожи.

Мы также с нетерпением ждем результатов исследования IMSpire 150 относительно общей выживаемости, а также результатов еще одного исследования III фазы (COMBI-I, NCT02967692), в котором изучается комбинация дабрафениба, траметиниба и спартализумаба (нового ингибитора PD1), чтобы сделать окончательные выводы о пользе тройных комбинаций.

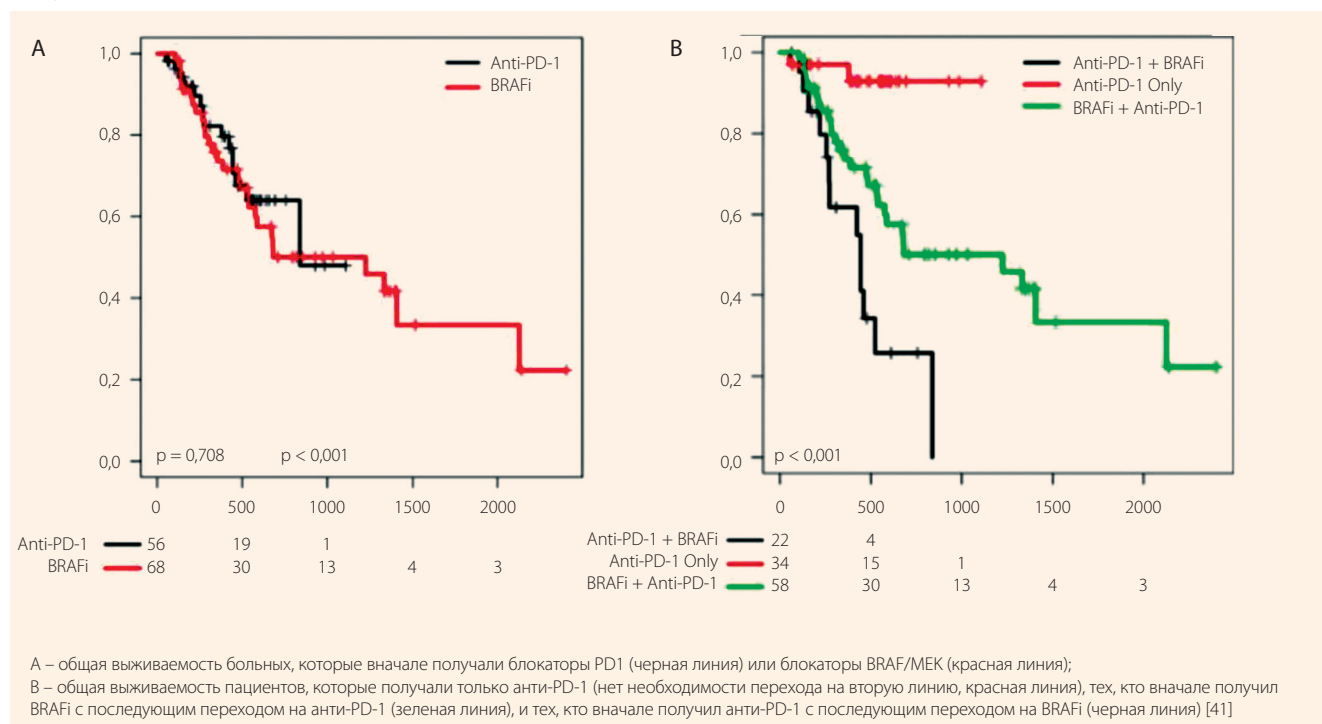
На наш взгляд, самый серьезный недостаток исследований IMSpire 150 и COMBI-I состоит в том, что тройная комбинация не сравнивается с комбинированной иммунотерапией (aPD1 + aCTLA4) – сегодняшним безусловным лидером в отношении улучшения общей выживаемости больных метастатической меланомой, а это означает, что даже после получения результатов исследований нам вновь придется выбирать исходя из непрямых, косвенных сравнений.

ВЫБОР ТЕРАПИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНОГО С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

В настоящее время имеется очень мало данных рандомизированных исследований, которые целенаправленно изучали бы эффективность лекарственной терапии во второй линии. К сожалению, все данные, которые мы имеем сегодня, носят отрывочный или ретроспективный характер. Часть пациентов в KN-006 получали пембролизумаб во второй линии после приема ингибитора BRAF, эффективность пембролизумаба в этой подгруппе пациентов ниже, однако трудно сказать, с чем именно это связано: с тем, что пембролизумаб применялся во второй линии, или с тем, что по условиям протокола ингибитор BRAF мог быть назначен пациентам с более агрессивным течением заболевания [25]. В нерандомизированных исследованиях KN-001 [28], BRIM-7 [33] лекарственные препараты, назначаемые предлеженным пациентам, работают хуже.

Недавно проведенный в Германии ретроспективный анализ реальной клинической практики с участием 99 пациентов показал, что во второй линии после прогрессирования на комбинированной таргетной терапии эффективность блокаторов PD1 и комбинированной терапии aPD1 + aCTLA4 а) существенно ниже, чем в первой, и б) практически не отличается [39]. Частота ответов на монотерапию aPD1 составила 18%, на комбинированную терапию – 15% [39]. Наш собственный опыт применения блокатора PD1 у пациентов во вторую и последующие линии также демонстрирует частоту объективных ответов 22,6% [40], это примерно вдвое ниже той, которую можно было бы получить в первой линии лечения.

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость больных, получавших anti-PD1 до и после терапии BRAFi ± MEKi
 ● **Figure 2.** Total survival rate of patients treated with anti-PD1 before and after BRAFi ± MEKi therapy



К сожалению, по-видимому, эффективность ингибиторов BRAF/MEK также снижается во второй линии. Одно из наиболее крупных ретроспективных исследований, посвященных этому вопросу, было проведено в США. Ученые проанализировали эффективность комбинированной таргетной терапии у больных до и после назначения aPD1. Медиана ВБП и ОВ при применении BRAF-/MEK-ингибиторов в условиях «терапии спасения» была довольно низкой (5 и 10,6 мес. соответственно) по сравнению с пациентами, которым BRAF-/MEK-ингибиторы были назначены в первую линию (7,6 и 40,3 мес. соответственно) [41]. Интересно то, что, по данным ретроспективного анализа, проведенного Johnson et al., последовательность BRAFi/MEKi – aPD1 имеет преимущество в отношении общей выживаемости в сравнении с обратной последовательностью в том случае, если наблюдается прогрессирование на фоне aPD1. В случае если такого прогрессирования нет, пациенты, получающие aPD1, имеют наилучшую выживаемость (рис. 2).

Тем не менее очевидно, что в случае наступления прогрессирования на терапии первой линии при удовлетворительном общем состоянии врач предложит препараты другого класса.

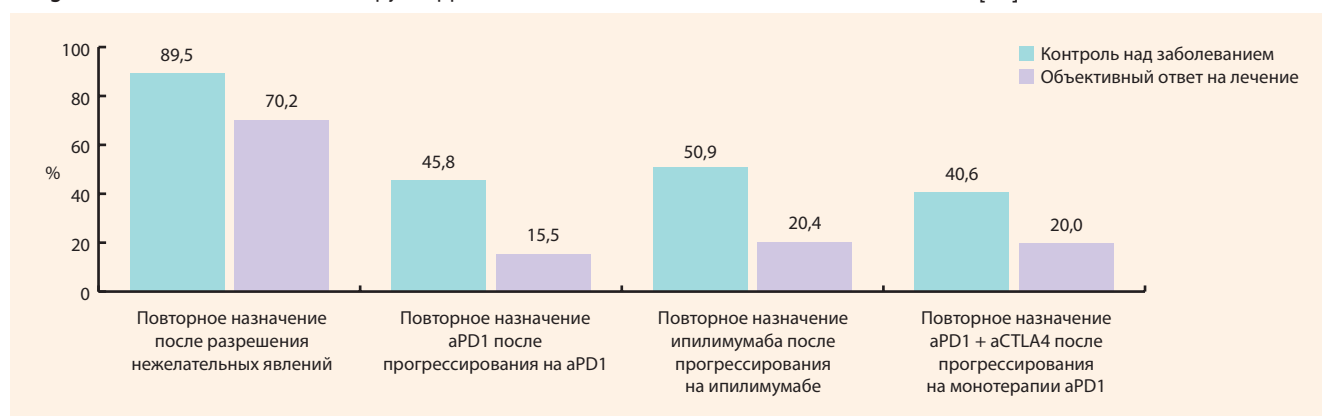
Но что делать в случае неудачи? Ведь шанс на неудачу при переходе на иммунотерапию (монотерапию aPD1 или комбинированную терапию aPD1 + aCTLA4) после прогрессирования на комбинированной таргетной терапии составляет от 75 до 85% (судя по ретроспективным данным), а шанс на прогрессирование на фоне таргетной терапии во второй линии – порядка 50% в течение 5 мес. [41].

ВОЗВРАТ К ПРЕДЫДУЩЕЙ ТЕРАПИИ (РЕ-ЧЕЛЛЕНДЖ)

Возврат к предыдущей терапии часто является безальтернативным способом ведения пациента. Альтернативой может стать цитостатическая химиотерапия [42] или наилучшая поддерживающая терапия – оба варианта будут отвергнуты пациентом при условии его хорошего общего самочувствия.

К настоящему времени наиболее крупной по числу включенных пациентов является работа, выполненная S. Valpione et al. [43]. В ней проанализированы результаты лечения 116 пациентов в 14 центрах Европы, США и Австралии. Все пациенты получали BRAFi+/MEKi, затем (по разным причинам) был перерыв в лечении, а далее таргетная терапия (комбинированная или монорежим BRAFi) назначалась вновь. Медиана времени первого этапа таргетной терапии составила 9,4 мес., второго этапа (нетаргетной терапии – иммунотерапия 72%, другая терапия – 17%, «лекарственный отпуск» 11%) – 7,7 мес. (после прекращения первого этапа). На момент возобновления комбинированной таргетной терапии метастазы в головном мозге были у 44% больных. Частота объективного ответа на лечение составила 43%, при этом было отмечено 3% полных ответов на лечение, 39% частичных ответов на лечение и в 24% случаев наблюдалась стабилизация заболевания. В 30% случаев было отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания. Интересно, что из 83 больных, у которых первый раунд терапии был прекращен из-за прогрессирования заболевания, при повторном назначении у 31 (37,3%) был отмечен частичный ответ на лечение (при этом был зафиксирован 1 полный ответ на лечение). Медиана общей выживаемости от

● **Рисунок 3.** Результаты повторного назначения иммунотерапии после ее отмены по разным причинам [53]
 ● **Figure 3.** Results of immunotherapy reappointment after its cancellation for various reasons [53]



момента начала повторной терапии составила 9,8 мес., а медиана времени до прогрессирования – 5 мес. Повторное назначение комбинированной таргетной терапии было достоверно лучше в отношении общей выживаемости, чем монотерапии BRAFi. Авторы приходят к выводу, что повторное назначение (возврат) комбинированной таргетной терапии у пациента, которому она была отменена по разным причинам, может быть весьма полезным [43].

Более раннее исследование II фазы по повторному применению BRAFi и MEKi у пациентов, прежде прогрессировавших на BRAFi, было опубликовано в 2017 г. Все 25 пациентов, включенных в исследование, принимали комбинацию «дабрафениб и траметиниб», а 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 3-й степени развились только у 2 пациентов. Авторы сделали вывод о возможной обратимости резистентности к BRAFi, а также о пользе повторного назначения BRAFi и MEKi [44].

В литературе также можно обнаружить описание серии случаев успешного возврата к терапии. Так, V. Amann et al. приводят описание двух случаев повторного назначения комбинации BRAFi и MEKi. Оба пациента ответили на повторное лечение и при этом отметили значительное улучшение качества жизни. Однако ответ был ограничен 3 и 7 мес. соответственно [45]. Ранее мы также описывали два случая успешного возврата к комбинированной таргетной терапии [46].

Более того, были описаны случаи отмены таргетной терапии на фоне полного ответа на лечение [47–49]. В этом случае у части пациентов полный эффект сохранялся длительно без лечения (45 мес.), однако у большинства пациентов возникал рецидив болезни в течение первого года наблюдения [47–49]. При этом возврат к терапии в 62% случаев позволял добиться контроля над заболеванием [49].

В систематическом обзоре R. Reschke et al. показали, что частота общего ответа на повторное назначение комбинированной таргетной терапии составляет 47%, а частота достижения контроля над заболеванием – 67%, при этом медиана выживаемости без прогрессирования составляет 6,4 мес., что, конечно же, меньше, чем после первого раунда таргетной терапии (медиана выживаемости без прогрессирования при котором составляет 9,2 мес.). Авторы полагают, что возврат к ранее успешной таргетной терапии представляет собой еще один вариант лечения сильно предлеченных пациентов с меланомой [50]. К похожим выводам приходит и исследовательская команда из Мадрида (D. Viñal et al.), которая проанализировала доступные публикации и идентифицировала 9 публикаций, описывающих 188 пациентов. Частота объективных ответов варьировала между 28 и 43%, частота случаев контроля над заболеванием – между 57 и 72%, а ВБП – между 4,9 и 5 мес. Авторы приходят к выводу, что возврат к таргетной терапии может быть хорошим вариантом для предлеченных пациентов [51].

Интересно, что иногда возникает потребность возврата и к предыдущей иммунотерапии (aPD1 или комбинации «aPD1 + aCTLA4»). Здесь ситуация несколько сложнее, так как иммунотерапия часто отменяется из-за непереносимости, при этом возврат к иммунотерапии может сопровождаться и возвратом токсичности примерно в 55% случаев, при этом повторное нежелательное явление может выглядеть даже более тяжелым, чем первое [52]. Может ли возврат к иммунотерапии в случае ее отмены из-за прогрессирования заболевания принести пользу? В связи с этим необходимо отметить еще одну работу R. Reschke и M. Ziemer, опубликованную в апреле 2020 г. [53]. Авторы приходят к выводу, что эффективное повторное назначение ингибиторов контрольных точек у пациентов с меланомой возможно, в т. ч. у тех, у кого в анамнезе было прогрессирование заболевания на данных препаратах (рис. 3). Тем не менее ВБП в таком случае, вероятно, будет меньше. Повторное назначение ингибиторов контрольных точек иммунитета также может быть рекомендовано пациентам,

у которых ранее препараты были отменены из-за тяжелых побочных эффектов, правда, в этом случае требуется самое тщательное наблюдение за пациентами, чтобы вовремя заметить и выявить рецидивирующую токсичность. Кроме того, по мнению ряда авторов, для предотвращения таких рецидивов может потребоваться одновременное применение иммунодепрессантов, например кортикостероидов [54]. В любом случае повторное назначение, по мнению авторов, может привести к достижению контроля (хотя бы и временного) над заболеванием у большинства пациентов [53].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ДЛИТЕЛЬНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНОЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ТЕРАПИИ

В качестве иллюстрации приведенных выше результатов клинических исследований и логических выводов из них мы хотим продемонстрировать вклад современных лекарственных препаратов в увеличение продолжительности жизни наших пациентов.

Пациент Ш., 1945 г. р., женщина европеоидной расы, впервые обратилась в наше отделение осенью 2010 г. С 2008-го стала отмечать пигментное новообразование на коже правой стопы. При осмотре: на стопе пигментная опухоль, подозрительная в отношении меланомы.

В ноябре 2010-го выполнено иссечение меланомы кожи правой стопы – изъязвленная меланома из эпителиоидных клеток толщиной 3 мм по Бреслоу, уровень инвазии – 3. Опухоль была классифицирована как меланома кожи стопы, pT3b N0 M0 (TNM UICC 7). Дополнительного лечения не получала. В ходе регулярного наблюдения весной 2013 г. на УЗИ выявлены увеличенные лимфатические узлы в паховой области справа. В марте 2013 г. выполнена операция Дюкена справа: в 3 из 10 лимфоузлов метастазы меланомы. С мая 2013 по июнь 2014 г. получала адъювантную терапию низкими дозами интерферона-альфа. Переносила удовлетворительно.

В марте 2015 г. при обследовании выявлены множественные внутрикожные и мягкотканые метастазы в правом бедре и голени. Не было обнаружено мутации в гене BRAF в опухоли.

С 30.03.2015 по 26.05.2015 проведено 3 цикла МХТ по схеме «DTIC 1000 мг/м² в 1-й день, в/в». Лечение осложнилось нейтропенией 4-й степени и со 2-го цикла проводилось с поддержкой КСФ.

С июня по сентябрь 2015 г. в рамках программы расширенного доступа CA184-089EAP пациентка получала 4 введения ипилимумаба 3 мг/кг с интервалом 21 день. На фоне лечения отмечалось увеличение размеров и количества внутрикожных метастазов на правой голени и бедре, что подтверждалось серией инструментальных исследований на 12-й и 20-й нед. иммунотерапии (рис. 4).

С марта по июнь 2016 г. получала внутриопухолевую иммунотерапию TVEC в рамках КИ 20120325. На фоне лечения отмечается увеличение размеров и количества внутрикожных метастазов на правой голени и бедре. По данным повторного молекулярно-генетического исследования метастатического узла в опухоли обнаружена мутация в гене BRAF V600E. С августа 2016 г. принимает вемурафениб 960 мг 2 р/сут. По данным обследования от 29.08.2016 (КТ грудной, брюшной полости и малого таза) – без убедительных признаков прогрессирования. По данным клинического осмотра – выраженная положительная динамика (рис. 5).

Лечение переносит относительно удовлетворительно: беспокоят тошнота, снижение массы тела на 5 кг, подъемы температуры. В анализах крови – без клинически значимых отклонений.

С августа 2017 г. получает таргетную терапию: вемурафениб 960 мг 2 р/сут + кобиметиниб 60 мг 1–21 (7 дней перерыв) и иногда дабрафениб 150 мг 2 р/сут + траметиниб 2 мг 1 р/сут в зависимости от наличия лекарственных препаратов. На этом фоне развивался полный ответ, который длился до марта 2019 г.

По данным обследования (ПЭТ-КТ) в марте 2019 г. отмечено прогрессирование заболевания: метастазы в

● **Рисунок 4.** Динамика течения болезни на фоне монотерапии ипилимумабом

● **Figure 4.** Dynamics of the disease course against the background of ipilimumab monotherapy



● **Рисунок 5.** Динамика течения болезни на фоне различных видов противоопухолевой терапии
 ● **Figure 5.** Dynamics of the disease course against the background of different types of antitumor therapy



легкие, забрюшинные и подвздошные лимфоузлы, мягкие ткани правого бедра. Принято решение сменить терапию и вернуться к иммунотерапии.

С мая по август 2019 г. проведено 4 введения комбинации «ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг», без осложнений. По данным обследования в сентябре 2019 г. – разрешение метастазов в легких, подвздошных лимфоузлах; однако отмечалось увеличение мтс в мягких тканях правой голени и бедра. Продолжена монотерапия ниволумабом. По данным ПЭТ-КТ от 28.12.2019 – увеличение размеров и количества метастазов в мягких тканях правого бедра и голени. Очаги в легких и подвздошных лимфоузлах – без динамики (частичный ответ).

Пациентка стала отмечать боль в области мтс в мягких тканях с 10–15 января 2020 г. Продолжена терапия ниволумабом. В апреле 2020 г. выполнено иссечение всех мягкотканых узлов на правом бедре и голени, по данным гистологического заключения – метастазы меланомы в мягких тканях.

Планируется продолжить адъювантную терапию aPD1.

Данный случай демонстрирует важность использования всех лекарственных возможностей, которые имеются в медицинской организации. Возврат к комбинированной таргетной терапии после неудачи переключения на монотерапию aPD1 обеспечил длительную (более 20 мес.) безрецидивную выживаемость у предлеченной пациентки с диссеминированной меланомой. Возврат же к комбинированной иммунотерапии после наступления резистентности к ингибиторам BRAF и MEK позволил добиться элиминации висцеральных очагов, при этом существенной токсичности, которая могла быть ожидаемой, при применении комбинированной иммунотерапии не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный обзор литературы и собственное клиническое наблюдение демонстрируют, что современные возможности терапии метастатической меланомы позволяют обеспечить длительную выживаемость у пациентов с ранее практически неизлечимой болезнью. Проводимые клинические исследования снабжают нас информацией, главным образом об эффективности и безопасности терапии первой линии у больных, которые ранее не получали лечения. Результаты лечения любыми классами препаратов во второй и последующих линиях, по-видимому, существенно хуже, чем в первой, и именно поэтому так важно правильно выбрать для пациента терапию первой линии. Блокаторы иммунных чекпойнтов, очевидно, могут обеспечить более длительный контроль над заболеванием у пациентов, чувствительных к ним. В то же время у пациентов с симптомами и быстрой кинетикой болезни, вероятно, наименьший риск имеет назначение комбинированной таргетной терапии. Популяция пациентов, в наибольшей степени выигрывающих от комбинации «BRAFi + MEKi + aPD1», все еще требует уточнения. Интересно, что повторное применение лекарственных препаратов, как BRAFi/MEKi, так и aPD1 или aPD1 + aCTLA4, у пациентов в отдельных случаях может давать значительную пользу, а потому такой способ лечения практикующему врачу также следует иметь в виду.



Поступила / Received 10.05.2020
 Поступила после рецензирования / Revised 28.05.2020
 Принята в печать / Accepted 10.06.2020

- Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199–6206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799.
- Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (eds.). *TNM classification of malignant tumors*. 8th ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Inc; 2017.
- Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., Sondak V.K., Long G.V., Ross M.I. et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472–492. doi: 10.3322/caac.21409.
- Gastman B.R., Gerami P., Kurlay S.J., Cook R.W., Leachman S., Vetto J.T. Identification of patients at risk of metastasis using a prognostic 31-gene expression profile in subpopulations of melanoma patients with favorable outcomes by standard criteria. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):149–157. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.028.
- Dickson P.V., Gershenwald J.E. Staging and prognosis of cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2011;20(1):1–17. doi: 10.1016/j.soc.2010.09.007.
- Tejera-Vaquero A., Barrera-Vigo M.V., Lopez-Navarro N., Herrera-Ceballos E. Growth rate as a prognostic factor in localized invasive cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(2):147–154. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03367.x.
- Gualdi G., Panarese F., Meogrossi G., Marchioni M., De Tursi M., Di Marino P. et al. Speed Rate (SR) as a new dynamic index of melanoma behavior. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2020. doi: 10.1111/pcmr.12890.
- Giuffrida R., Conforti C., Schmid K., Deinlein T., Zalaudek I. Rate of growth—A novel surrogate marker for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma? A case report and review of the literature. *Dermatol Ther.* 2020;33(1):e13156. doi: 10.1111/dth.13156.
- Menzer C., Menzies A.M., Carlino M.S., Reijers I., Groen E.J., Eigentler T. et al. Targeted Therapy in Advanced Melanoma With Rare BRAF Mutations. *J Clin Oncol.* 2019;37(33):3142–3151. doi: 10.1200/JCO.19.00489.
- Richtig G., Hoeller C., Kashofer K., Agelstreiter A., Heinemann A., Kwong L.N. et al. Beyond the BRAF(V600E) hotspot: biology and clinical implications of rare BRAF gene mutations in melanoma patients. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):936–944. doi: 10.1111/bjd.15436.
- Long G.V., Menzies A.M., Nagrial A.M., Haydu L.E., Hamilton A.L., Mann G.J. et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1239–1246. doi: 10.1200/JCO.2010.32.4327.
- Hodi F.S., Corless C.L., Giobbie-Hurder A., Fletcher J.A., Zhu M., Marino-Enriquez A. et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3182–3190. doi: 10.1200/JCO.2012.47.7836.
- Dummer R., Schadendorf D., Ascierto P.A., Arance A., Dutriaux C., Di Giacomo A.M. et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):435–445. doi: 10.1016/S1473-0455(17)30180-8.
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Lao C.D. et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1535–1546. doi: 10.1056/NEJMoa1910836.
- Prat A., Navarro A., Pare L., Reguart N., Galvan P., Pascual T. et al. Immune-Related Gene Expression Profiling After PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Carcinoma, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, and Melanoma. *Cancer Res.* 2017;77(13):3540–3550. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3556.
- Patel S.P., Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther.* 2015;14(4):847–856. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983.
- Lee E.Y., Kulkarni R.P. Circulating biomarkers predictive of tumor response to cancer immunotherapy. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019;19(10):895–904. doi: 10.1080/14737159.2019.1659728.
- Carlino M.S., Long G.V., Schadendorf D., Robert C., Ribas A., Richtig E. et al. Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial. *Eur J Cancer.* 2018;101:236–243. doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.034.
- Lebbe C., Meyer N., Mortier L., Marquez-Rodas I., Robert C., Rutkowski P. et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(11):867–875. doi: 10.1200/JCO.18.01998.
- Long G.V., Atkinson V., Cebon J.S., Jameson M.B., Fitzharris B.M., McNeil C.M. et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1202–1210. doi: 10.1016/S1473-0455(17)30428-X.
- Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J.J., Cowey C.L. et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345–1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.
- Brower V. Hyperprogressive disease with anti-PD-1 and anti-PD-L1. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):e527. doi: 10.1016/S1473-0455(16)30590-3.
- Champiat S., Derle L., Ammari S., Massard C., Hollebecque A., Postel-Vinay S. et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res.* 2017;23(8):1920–1928. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
- Самойленко И.В., Жуликов Я.И., Демидов Л.В. Феномен гиперпрогрессирования опухолей на фоне применения блокаторов PD1: мифы или реальность? *Фарматека.* 2018;12(2):22–28. doi: 10.18565/pharmateca.2018.12.22-28.
- Robert C., Ribas A., Schachter J., Arance A., Grob J.J., Mortier L. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1239–1251. doi: 10.1016/S1473-0455(19)30388-2.
- Robert C., Larkin J., Ascierto P.A., Long G.V., Hassel J.C., Schadendorf D. et al. Characterization of complete responses (CRs) in patients with advanced melanoma (MEL) who received the combination of nivolumab (NIVO) and ipilimumab (IPI), NIVO or IPI alone. *Ann Oncol.* 2017;28:428–448. doi: 10.1093/annonc/mdx377.
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
- Hamid O., Robert C., Daud A., Hodi F.S., Hwu W.-J., Kefford R. et al. 5-year survival outcomes in patients (pts) with advanced melanoma treated with pembrolizumab (pembro) in KEYNOTE-001. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(15):9516. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9516.
- Daud A., Gill J., Kamra S., Chen L., Ahuja A. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):3. doi: 10.1186/s13045-016-0369-8.
- Ascierto P.A., McArthur G.A., Dreno B., Atkinson V., Liszkay G., Di Giacomo A.M. et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1248–1260. doi: 10.1016/S1473-0455(16)30122-X.
- Robert C., Grob J.J., Strydomskiy D., Karaszewska B., Hauschild A., Levchenko E. et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626–636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059.
- McArthur G.A., Dreno B., Larkin J., Ribas A., Liszkay G., Maio M. et al. (eds.). 5-year survival update of cobimetinib plus vemurafenib BRAF V600 mutation-positive advanced melanoma: final analysis of the coBRIM study. 16th International Congress of the Society for Melanoma Research. Salt Lake City, UT, USA. 2019 November 20–23.
- Ribas A., Daud A., Pavlick A.C., Gonzalez R., Lewis K.D., Hamid O. et al. Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2020;26(1):46–53. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4180.
- Das Thakur M., Salangsang F., Landman A.S., Sellers W.R., Pryer N.K., Levesque M.P. et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature.* 2013;494(7436):251–255. doi: 10.1038/nature11814.
- Dooley A.J., Gupta A., Bhattacharyya M., Middleton M.R. Intermittent dosing with vemurafenib in BRAF V600E-mutant melanoma: review of a case series. *Ther Adv Med Oncol.* 2014;6(6):262–266. doi: 10.1177/1758834014548187.
- Algazi A., Othus M., Daud A., Lo R., Mehnert J., Truong T.-G. et al. (eds.). SWOG S1320: Improved progression-free survival with continuous compared to intermittent dosing with dabrafenib and trametinib in patients with BRAF mutated melanoma. AACR Annual Meeting 2020. 2020 April 27. Virtual Meeting I.
- Ascierto P.A., Ferrucci P.F., Stephens R., Del Vecchio M., Atkinson V., Schmidt H. et al. Keynote-022 part 3: phase 2 randomized study of 1L dabrafenib (d) and trametinib (t) plus pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) for BRAF-mutant advanced melanoma. *Ann Oncol.* 2018;29:442–466. doi: 10.1093/annonc/mdy289.
- McArthur G., Strydomskiy D., Gogas H., Robert C., Lewis K., Protzenko S. et al. (eds.). Evaluation of atezolizumab (A), cobimetinib (C), and vemurafenib (V) in previously untreated patients with BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma: Primary results from the phase 3 IMspire150 trial. AACR Annual Meeting 2020. 2020 April 27. Virtual Annual Meeting I.
- Kreft S., Gesierich A., Eigentler T., Franklin C., Valpione S., Ugurel S. et al. Efficacy of PD-1-based immunotherapy after radiologic progression on targeted therapy in stage IV melanoma. *Eur J Cancer.* 2019;116:207–215. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.015.
- Самойленко И.В., Жуликов Я.А., Харкевич Г.Ю., Петенко Н.Н., Демидов Л.В. Опыт применения ниволумаба в терапии предлеченных пациентов с метастатической меланомой кожи. *Злокачественные опухоли.* 2018;8(3):78–85. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-78-85.
- Johnson D.B., Pectasides E., Feld E., Ye F., Zhao S., Johnpulle R. et al. Sequencing Treatment in BRAFV600 Mutant Melanoma: Anti-PD-1 Before

- and After BRAF Inhibition. *J Immunother*. 2017;40(1):31–35. doi: 10.1097/JI.0000000000000148.
42. Samoylenko I., Kharkevich G., Petenko N.N., Orlova K.V., Sinelnikov I., Utyashev I.A. et al. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy in patients with metastatic melanoma refractory to BRAF/MEK inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15):9552. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9552.
 43. Valpione S., Carlino M.S., Mangana J., Mooradian M.J., McArthur G., Schadendorf D. et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer*. 2018;91:116–124. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.007.
 44. Schreuer M., Jansen Y., Planken S., Chevolet I., Seremet T., Kruse V. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30171-7.
 45. Amann V.C., Hoffmann D., Mangana J., Dummer R., Goldinger S.M. Successful retreatment with combined BRAF/MEK inhibition in metastatic BRAFV600-mutated melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1638–1640. doi: 10.1111/jdv.14268.
 46. Самойленко И.В., Жуликов Я.А., Демидов Л.В. Повторное применение ингибиторов BRAF и MEK у больных метастатической меланомой после прогрессирования на ингибиторах BRAF и MEK. Обзор литературы и клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2017;14(6):6–10. doi: 10.21518/2079-701X-2017-14-6-10.
 47. Desvignes C., Abi Rached H., Templier C., Drumez E., Lepesant P., Desmedt E. et al. BRAF inhibitor discontinuation and rechallenge in advanced melanoma patients with a complete initial treatment response. *Melanoma Res*. 2017;27(3):281–287. doi: 10.1097/CMR.0000000000000350.
 48. Carlino M.S., Vanella V., Girgis C., Giannarelli D., Guminski A., Festino L. et al. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. *Br J Cancer*. 2016;115(11):1280–1284. doi: 10.1038/bjc.2016.321.
 49. Vanhaecke C., Deilhes F., Chanal J., Regnier-Rosencher E., Boitier F., Boulinguez S. et al. BRAF V600 inhibitor discontinuation after complete response in advanced melanoma: a retrospective analysis of 16 patients. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):94–95. doi: 10.1111/bjd.15345.
 50. Reschke R., Simon J.C., Ziemer M. Rechallenge of targeted therapy in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(5):483–486. doi: 10.1111/ddg.13766.
 51. Vinal D., Martinez D., Espinosa E. Efficacy of rechallenge with BRAF inhibition therapy in patients with advanced BRAFV600 mutant melanoma. *Clin Transl Oncol*. 2019;21(8):1061–1066. doi: 10.1007/s12094-018-02028-0.
 52. Simonaggio A., Michot J.M., Voisin A.L., Le Pavec J., Collins M., Lallart A. et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1022.
 53. Reschke R., Ziemer M. Rechallenge with checkpoint inhibitors in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(5):429–436. doi: 10.1111/ddg.14091.
 54. Tedbird B., De Pontville M., Branger P., Picard C., Baroudjian B., Lebbe C. et al. Rechallenge of immune checkpoint inhibitor after pembrolizumab-induced myasthenia gravis. *Eur J Cancer*. 2019;113:72–74. doi: 10.1016/j.ejca.2019.03.006.

References

1. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199–6206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799.
2. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (eds.). *TNM classification of malignant tumors*. 8th ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Inc; 2017.
3. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., Sondak V.K., Long G.V., Ross M.I. et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472–492. doi: 10.3322/caac.21409.
4. Gastman B.R., Gerami P., Kurlay S.J., Cook R.W., Leachman S., Vetto J.T. Identification of patients at risk of metastasis using a prognostic 31-gene expression profile in subpopulations of melanoma patients with favorable outcomes by standard criteria. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):149–157. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.028.
5. Dickson P.V., Gershenwald J.E. Staging and prognosis of cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011;20(1):1–17. doi: 10.1016/j.soc.2010.09.007.
6. Tejera-Vaquero A., Barrera-Vigo M.V., Lopez-Navarro N., Herrera-Ceballos E. Growth rate as a prognostic factor in localized invasive cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(2):147–154. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03367.x.
7. Gualdi G., Panarese F., Meogrossi G., Marchioni M., De Tursi M., Di Marino P. et al. Speed Rate (SR) as a new dynamic index of melanoma behavior. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2020. doi: 10.1111/pcmr.12890.
8. Giuffrida R., Conforti C., Schmid K., Deinlein T., Zalaudek I. Rate of growth – A novel surrogate marker for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma? A case report and review of the literature. *Dermatol Ther*. 2020;33(1):e13156. doi: 10.1111/dth.13156.
9. Menzer C., Menzies A.M., Carlino M.S., Reijers I., Groen E.J., Eigentler T. et al. Targeted Therapy in Advanced Melanoma With Rare BRAF Mutations. *J Clin Oncol*. 2019;37(33):3142–3151. doi: 10.1200/JCO.19.00489.
10. Richtig G., Hoeller C., Kashofer K., Aigelsreiter A., Heinemann A., Kwong L.N. et al. Beyond the BRAF(V600E) hotspot: biology and clinical implications of rare BRAF gene mutations in melanoma patients. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):936–944. doi: 10.1111/bjd.15436.
11. Long G.V., Menzies A.M., Nagrial A.M., Haydu L.E., Hamilton A.L., Mann G.J. et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1239–1246. doi: 10.1200/JCO.2010.32.4327.
12. Hodi F.S., Corless C.L., Giobbie-Hurder A., Fletcher J.A., Zhu M., Marino-Enriquez A. et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3182–3190. doi: 10.1200/JCO.2012.47836.
13. Dummer R., Schadendorf D., Ascierto P.A., Arance A., Dutriaux C., Di Giacomo A.M. et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):435–445. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30180-8.
14. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Lao C.D. et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535–1546. doi: 10.1056/NEJMoa1910836.
15. Prat A., Navarro A., Pare L., Reguart N., Galvan P., Pascual T. et al. Immune-Related Gene Expression Profiling After PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Carcinoma, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, and Melanoma. *Cancer Res*. 2017;77(13):3540–3550. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3556.
16. Patel S.P., Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(4):847–856. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983.
17. Lee E.Y., Kulkarni R.P. Circulating biomarkers predictive of tumor response to cancer immunotherapy. *Expert Rev Mol Diagn*. 2019;19(10):895–904. doi: 10.1080/14737159.2019.1659728.
18. Carlino M.S., Long G.V., Schadendorf D., Robert C., Ribas A., Richtig E. et al. Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial. *Eur J Cancer*. 2018;101:236–243. doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.034.
19. Lebbe C., Meyer N., Mortier L., Marquez-Rodas I., Robert C., Rutkowski P. et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(11):867–875. doi: 10.1200/JCO.18.01998.
20. Long G.V., Atkinson V., Cebon J.S., Jameson M.B., Fitzharris B.M., McNeil C.M. et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1202–1210. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30428-X.
21. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J.J., Cowey C.L. et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345–1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.
22. Brower V. Hyperprogressive disease with anti-PD-1 and anti-PD-L1. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):e527. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30590-3.
23. Champiat S., Dercle L., Ammari S., Massard C., Hollebecq A., Postel-Vinay S. et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017;23(8):1920–1928. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
24. Samoylenko I.V., Zhulikov Ya.I., Demidov L.V. Tumors hyperprogression phenomenon against the background of the use of PD1 blockers: myths or reality? *Farmateka*. 2018;12(2):22–28. (In Russ.) doi: 10.18565/farmateka.2018.12.22-28
25. Robert C., Ribas A., Schachter J., Arance A., Grob J.J., Mortier L. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(9):1239–1251. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30388-2.
26. Robert C., Larkin J., Ascierto P.A., Long G.V., Hassel J.C., Schadendorf D. et al. Characterization of complete responses (CRs) in patients with advanced melanoma (MEL) who received the combination of nivolumab (NIVO) and ipilimumab (IPI), NIVO or IPI alone. *Ann Oncol*. 2017;28:428–448. doi: 10.1093/annonc/mdx377.

27. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey C.L., Lao C.D. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
28. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi F.S., Hwu W.-J., Kefford R. et al. 5-year survival outcomes in patients (pts) with advanced melanoma treated with pembrolizumab (pembro) in KEYNOTE-001. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15):9516. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9516.
29. Daud A, Gill J, Kamra S, Chen L, Ahuja A. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):3. doi: 10.1186/s13045-016-0369-8.
30. Ascierto P.A., McArthur G.A., Dreno B, Atkinson V, Liszkay G, Di Giacomo A.M. et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1248–1260. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X.
31. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E. et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(7):626–636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059.
32. McArthur G.A., Dreno B, Larkin J, Ribas A, Liszkay G, Maio M. et al. (eds.). 5-year survival update of cobimetinib plus vemurafenib BRAF V600 mutation-positive advanced melanoma: final analysis of the coBRIM study. 16th International Congress of the Society for Melanoma Research. Salt Lake City, UT, USA. 2019 November 20–23.
33. Ribas A, Daud A, Pavlick A.C., Gonzalez R., Lewis K.D., Hamid O. et al. Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(1):46–53. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4180.
34. Das Thakur M., Salangsang F., Landman A.S., Sellers W.R., Pryer N.K., Levesque M.P. et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature*. 2013;494(7436):251–255. doi: 10.1038/nature11814.
35. Dooley A.J., Gupta A., Bhattacharyya M., Middleton M.R. Intermittent dosing with vemurafenib in BRAF V600E-mutant melanoma: review of a case series. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(6):262–266. doi: 10.1177/1758834014548187.
36. Algazi A., Othus M., Daud A., Lo R., Mehnert J., Truong T.-G. et al. (eds.). SWOG S1320: Improved progression-free survival with continuous compared to intermittent dosing with dabrafenib and trametinib in patients with BRAF mutated melanoma. AACR Annual Meeting 2020. 2020 April 27. Virtual Meeting I.
37. Ascierto P.A., Ferrucci P.F., Stephens R., Del Vecchio M., Atkinson V., Schmidt H. et al. Keynote-022 part 3: phase 2 randomized study of 11 dabrafenib (d) and trametinib (t) plus pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) for BRAF-mutant advanced melanoma. *Ann Oncol*. 2018;29:442–466. doi: 10.1093/annonc/mdy289.
38. McArthur G., Stroyakovskiy D., Gogas H., Robert C., Lewis K., Protsenko S. et al. (eds.). Evaluation of atezolizumab (A), cobimetinib (C), and vemurafenib (V) in previously untreated patients with BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma: Primary results from the phase 3 IMspire150 trial. AACR Annual Meeting 2020. 2020 April 27. Virtual Annual Meeting I.
39. Kreft S., Gesierich A., Eigentler T., Franklin C., Valpione S., Ugurel S. et al. Efficacy of PD-1-based immunotherapy after radiologic progression on targeted therapy in stage IV melanoma. *Eur J Cancer*. 2019;116:207–215. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.015.
40. Samoylenko I.V., Zhulikov Ya.I., Kharkevich G.Yu., Petenko N.N., Demidov L.V. Nivolumab experience in the treatment of pre-treated patients with metastatic skin melanoma. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours*. 2018;8(3):78–85. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-78-85.
41. Johnson D.B., Pectasides E., Feld E., Ye F., Zhao S., Johnpulle R. et al. Sequencing Treatment in BRAFV600 Mutant Melanoma: Anti-PD-1 Before and After BRAF Inhibition. *J Immunother*. 2017;40(1):31–35. doi: 10.1097/JCI.0000000000000148.
42. Samoylenko I., Kharkevich G., Petenko N.N., Orlova K.V., Sinelnikov I., Utyashev I.A. et al. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy in patients with metastatic melanoma refractory to BRAF/MEK inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15):9552. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9552.
43. Valpione S., Carlino M.S., Mangana J., Mooradian M.J., McArthur G., Schandendorf D. et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer*. 2018;91:116–124. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.007.
44. Schreuer M., Jansen Y., Planken S., Chevolet I., Seremet T., Kruse V. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30171-7.
45. Amann V.C., Hoffmann D., Mangana J., Dummer R., Goldinger S.M. Successful retreatment with combined BRAF/MEK inhibition in metastatic BRAFV600-mutated melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2017;31(10):1638–1640. doi: 10.1111/jdv.14268.
46. Samoylenko I.V., Zhulikov Ya.I., Demidov L.V. Repeated use of braf and mek inhibitors in metastatic melanoma patients after progression on braf and mek inhibitors. Literature review and clinical observation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(14):6–10. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-14-6-10.
47. Desvignes C., Abi Rached H., Templier C., Drumez E., Lepesant P., Desmedt E. et al. BRAF inhibitor discontinuation and rechallenge in advanced melanoma patients with a complete initial treatment response. *Melanoma Res*. 2017;27(3):281–287. doi: 10.1097/CMR.0000000000000350.
48. Carlino M.S., Vanella V., Girgis C., Giannarelli D., Guminski A., Festino L. et al. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. *Br J Cancer*. 2016;115(11):1280–1284. doi: 10.1038/bjc.2016.321.
49. Vanhaeche C., Deilhes F., Chanal J., Regnier-Rosenschner E., Boitier F., Boulinguez S. et al. BRAF V600 inhibitor discontinuation after complete response in advanced melanoma: a retrospective analysis of 16 patients. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):94–95. doi: 10.1111/bjd.15345.
50. Reschke R., Simon J.C., Ziemer M. Rechallenge of targeted therapy in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(5):483–486. doi: 10.1111/ddg.13766.
51. Vinal D., Martinez D., Espinosa E. Efficacy of rechallenge with BRAF inhibition therapy in patients with advanced BRAFV600 mutant melanoma. *Clin Transl Oncol*. 2019;21(8):1061–1066. doi: 10.1007/s12094-018-02028-0.
52. Simonaggio A., Michot J.M., Voisin A.L., Le Pavec J., Collins M., Lallart A. et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1022.
53. Reschke R., Ziemer M. Rechallenge with checkpoint inhibitors in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(5):429–436. doi: 10.1111/ddg.14091.
54. Tedbirt B., De Pontville M., Branger P., Picard C., Baroudjian B., Lebbe C. et al. Rechallenge of immune checkpoint inhibitor after pembrolizumab-induced myasthenia gravis. *Eur J Cancer*. 2019;113:72–74. doi: 10.1016/j.ejca.2019.03.006.

Информация об авторах:

Самойленко Игорь Вячеславович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкодерматологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: i.samoylenko@ronc.ru

Демидов Лев Вадимович, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкодерматологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: l.demidov@ronc.ru

Information about the authors:

Igor V. Samoylenko, Cand. of Sci. (Med.), senior researcher of the Department of Oncodermatology, Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: i.samoylenko@ronc.ru

Lev V. Demidov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, head of the Department of Oncodermatology, Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: l.demidov@ronc.ru