

# Современная комбинированная таргетная и иммунотерапия метастатической меланомы кожи

**С.А. Проценко<sup>1</sup>✉, e-mail: s.protsenko@list.ru, Е.Н. Имянитов<sup>1</sup>, А.И. Семенова<sup>1</sup>, Д.Х. Латипова<sup>1</sup>, А.В. Новик<sup>1,2</sup>, Д.О. Юрлов<sup>1</sup>, А.П. Оганесян<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

## Резюме

Меланома кожи является одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований. Метастатическая меланома кожи обладает чрезвычайно неблагоприятным клиническим прогнозом с высоким процентом смертности, что составляет 80% всех смертей от злокачественных образований кожи. Подходы к терапии метастатической меланомы кожи динамично развиваются на протяжении последнего десятилетия. Новые лекарственные препараты и их комбинации становятся доступнее. В связи с достижениями молекулярной генетики и разработкой новых таргетных препаратов значительно улучшились результаты лечения, в первую очередь общая выживаемость и время до прогрессирования заболевания, что определило новые задачи для продолжения исследований в этой области. Разработка новых вариантов терапии пациентов с неоперабельной и/или метастатической меланомой с мутацией в гене BRAFV600 по-прежнему остается крайне востребованной. Появляющиеся данные клинических и доклинических исследований подтверждают, что между ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и ингибиторами BRAF и MEK может наблюдаться синергия. Несмотря на то что ингибиторы сигнального пути BRAF имеют высокую частоту объективных ответов, в большинстве случаев длительность их невелика. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа обеспечивают более длительный эффект, однако частота ответов относительно низкая. Комбинирование двух типов терапии может повысить показатели выживаемости в течение длительного периода. Представленный обзор демонстрирует результаты рандомизированных исследований III фазы, позволивших определить современные стандарты в лечении метастатической меланомы кожи. Также продемонстрирован собственный опыт применения тройной комбинации таргетной терапии BRAF/MEK-ингибиторами в сочетании с ингибиторами PD-1.

**Ключевые слова:** серин-треониновая киназа BRAF, vemurafenib, таргетная терапия, метастатическая меланома кожи, атезолизумаб, комбинированная терапия

**Для цитирования:** Проценко С.А., Имянитов Е.Н., Семенова А.И., Латипова Д.Х., Новик А.В., Юрлов Д.О., Оганесян А.П. Современная комбинированная таргетная и иммунотерапия метастатической меланомы кожи. *Медицинский совет*. 2020;(20):54–61. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-54-61.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Modern combined targeted and immunotherapy of metastatic skin melanoma

**Svetlana A. Protsenko<sup>1</sup>✉, e-mail: s.protsenko@list.ru, Evgeny N. Imyanitov<sup>1</sup>, Anna I. Semenova<sup>1</sup>, Dilorom Kh. Latipova<sup>1</sup>, Aleksei V. Novik<sup>1,2</sup>, Dmitriy O. Yurlov<sup>1</sup>, Ani P. Oganesian<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

<sup>2</sup> St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

## Abstract

Melanoma of the skin is one of the most aggressive malignant neoplasms. Metastatic skin melanoma has an extremely poor clinical prognosis with a high mortality rate, accounting for 80% of all deaths from skin malignancies. The approaches to the treatment of metastatic skin melanoma have been dynamically developing over the past decade. New drugs and their combinations are becoming more affordable. In connection with the advances in molecular genetics and the development of new targeted drugs, treatment outcomes have significantly improved: first of all, overall survival and the time to progression of the disease, which has set new challenges for continuing research in this area. The development of new treatment options for patients with inoperable and/or metastatic melanoma with a mutation in the BRAFV600 gene is still in high demand. Emerging data from clinical and preclinical studies suggest that synergies can be observed between inhibitors of immune checkpoints and inhibitors of BRAF and MEK. Despite the fact that inhibitors of the BRAF signaling pathway have a high frequency of objective responses, in most cases their duration is short. Inhibitors of immune checkpoints provide a longer lasting effect, but the response rate is relatively low. Combining the two types of therapy can improve survival rates over the long term. This review demonstrates the results of phase III randomized trials that have allowed to determine the current standards in the treatment of metastatic skin melanoma. We also demonstrated our own experience of using a triple combination of targeted therapy with BRAF/MEK inhibitors in combination with PD-1 inhibitors.

**Keywords:** serine-threonine kinase BRAF, vemurafenib, targeted therapy, metastatic skin melanoma, atezolizumab, combination therapy

**For citation:** Protsenko S.A., Imyanitov E.N., Semenova A.I., Latipova D.Kh., Novik A.V., Yurlov D.O., Oganesian A.P. Modern combined targeted and immunotherapy of metastatic skin melanoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):54–61. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-54-61.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Меланома кожи является одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований. Метастатическая меланома кожи (мМК) обладает чрезвычайно неблагоприятным клиническим прогнозом с высоким процентом смертности, что составляет 80% всех смертей от злокачественных образований кожи.

Всемирная заболеваемость и смертность от данного онкологического заболевания увеличилась за последние десятилетия. По данным The Global Cancer Observatory (GCO), в 2018 г. в мире было зарегистрировано 287 723 новых случаев меланомы кожи.

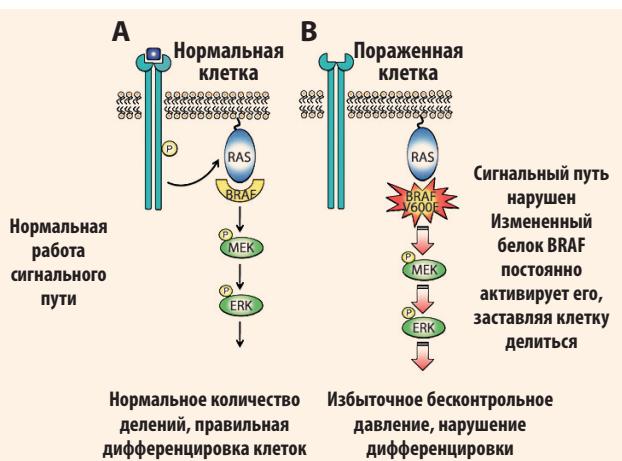
В настоящее время, основываясь на достижениях молекулярной генетики и изучении молекулярного патогенеза меланомы, были выделены четыре геномных подтипа: BRAF-мутант, NRAS-мутант, NF1-потеря и трижды негативный дикий тип [1, 2].

Наиболее важным событием в патогенезе данного злокачественного новообразования следует считать идентификацию активирующей мутации в гене BRAF [3].

Ген BRAF кодирует серин-треониновую киназу, которая участвует в передаче пролиферативного каскада (рис. 1). В норме активация белков семейства RAF наблюдается при поступлении к клетке сигнала к делению: при этом фактор роста (лиганд) взаимодействует с расположенным на мембране тирозинкиназными рецепторами, вызывая димеризацию последних. Данные рецепторы фосфорилируют друг друга по тирозину, что увеличивает их аффинность к молекулам-мишениям. В результате этого происходит передача сигнала на белок семейства RAS, от него – на RAF, а затем на киназы MEK и ERK (MAPK). В случае меланоцитов, изменение которых приводит к формированию меланомы, в роли вовлеченного в заболевание рецептора выступает тирозинкиназа KIT. Из трех белков семейства RAS – HRAS, KRAS и NRAS – наибольшая часть активирующих мутаций приходится на NRAS [4, 5].

● **Рисунок 1.** Мутация вprotoонкогене белка BRAF приводит к неконтролируемому росту опухоли

● **Figure 1.** A mutation in the BRAF proto-oncogene leads to uncontrollable growth of a tumour



В свою очередь, для генов семейства RAF (ARAF, BRAF и Craf) меланома-ассоциированные мутационные повреждения характерны исключительно для BRAF. Мутации BRAF наблюдаются более чем в 60% меланом и наиболее часто встречаются у молодой когорты пациентов, демонстрируя, в свою очередь, тенденцию к корреляции с более агрессивным течением заболевания [6, 7].

## ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ

Появление первого специфического ингибитора мутированного BRAF – препарата vemурафениб – пробудило интерес к более систематическому определению данной мутации [8].

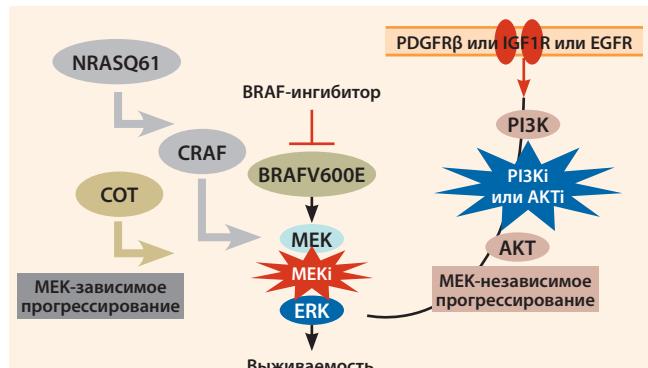
На основании данных исследований был разработан второй BRAF-ингибитор дабрафениб, также блокирующий повышенную тирозинкиназную активность белка – передатчика сигнала BRAF.

Регистрационное исследование BRIM-3 продемонстрировало однозначные преимущества препарата перед стандартной химиотерапией дакарбазином: отмечено увеличение общей выживаемости (ОВ) (13,6 против 9,7 мес.,  $p < 0,001$ ), выживаемости без прогрессирования (ВБП) (6,9 против 1,6 мес.,  $p < 0,001$ ). Частота объективных ответов на терапии vemурафенибом была в 9 раз выше, чем у дакарбазина (57 и 9% соответственно) [9]. В соответствии с финальными данными исследования BRIM-3 17% пациентов с метастатической меланомой кожи живы в течение 4 лет и более на фоне терапии vemурафенибом [10]. Подобные результаты были получены при сравнении другого ингибитора BRAF дабрафениба с дакарбазином [11].

Несмотря на начальный выраженный клинический эффект, у половины больных через относительно короткий промежуток времени наступает бурное прогрессирование. Невзирая на высокую эффективность таргетной терапии в монорежиме, рано или поздно развивается резистентность опухоли. В ходе изучения механизма развития резистентности был обнаружен феномен независимой активации нижележащего белка – передатчика сигнала MEK (рис. 2). Ингибиция BRAF приводит к прерыванию фосфори-

● **Рисунок 2.** Механизм приобретенной резистентности к BRAF-ингибиторам

● **Figure 2.** A mechanism of acquired resistance to BRAF inhibitors



лирования белка – передатчика MEK и фактора транскрипции ERK. Недостаточная активность ERK активирует белок с тирозин-киназной активностью MAP3K8, который способен напрямую фосфорилировать MEK и, таким образом, обойти блок ингибиоров BRAF [12]. Понимание этого механизма резистентности сделало целесообразным использование комбинации BRAF/MEK-ингибиоров, что позволило предотвратить развитие резистентности за счет вертикального ингибиорования двух молекул передатчиков в одном сигнальном пути (рис. 3).

Так, в рандомизированном исследовании COMBI-d проведено сравнение дабрафениба и комбинации дабрафениба и траметиниба у больных с ММК в первой линии лечения. Комбинация показала явные преимуще-

ства по сравнению с монотерапией, уменьшив относи-

тельный риск смерти на 29% (25,1 и 18,7 мес.) [13]. Схожие результаты были получены для другой комбинации – вемурафениба и кобиметиниба [14]. На основании результатов данных исследований комбинация ингибиоров BRAF и MEK стала стандартом первой линии системной лекарственной противоопухолевой терапии у больных диссеминированной меланомой с мутацией V600 гена BRAF [15, 16].

## НОВОЕ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ

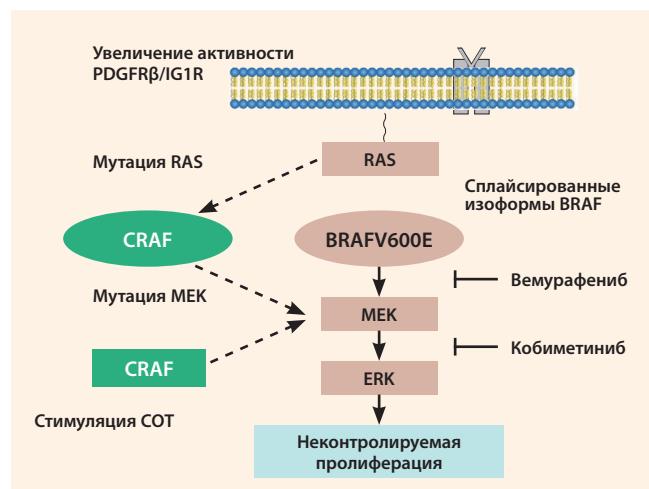
В последние годы проводится активное изучение применения тройной комбинации ингибиоров BRAF и MEK в сочетании с иммуноонкологическими препаратаами. Полученные результаты ряда клинических исследований, проходящих в т. ч. и в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, демонстрируют впечатляющие результаты.

Известно, что пациенты с меланомой с наличием мутации в гене BRAF демонстрируют высокую частоту объективного ответа (ЧОО) при применении ингибиоров BRAF и MEK. Однако у большинства пациентов ответы на терапию недостаточно продолжительные [17]. Ингибиоры контрольных точек иммунного ответа обеспечивают более длительный ответ, однако частота их развития относительно низкая [18].

Доклинические и трансляционные данные демонстрируют иммунологические эффекты ингибиоров BRAF и MEK, включая следующие [19–22]: инфильтрацию CD4+ и CD8+-T-клеток в опухоли, снижение количества регуляторных T-клеток и супрессорных клеток миелоидного происхождения, повышение количества меланома-ассоциированных антигенов (рис. 4). В связи с этим комбинирование ингибиоров BRAF и MEK в сочетании с ингиби-

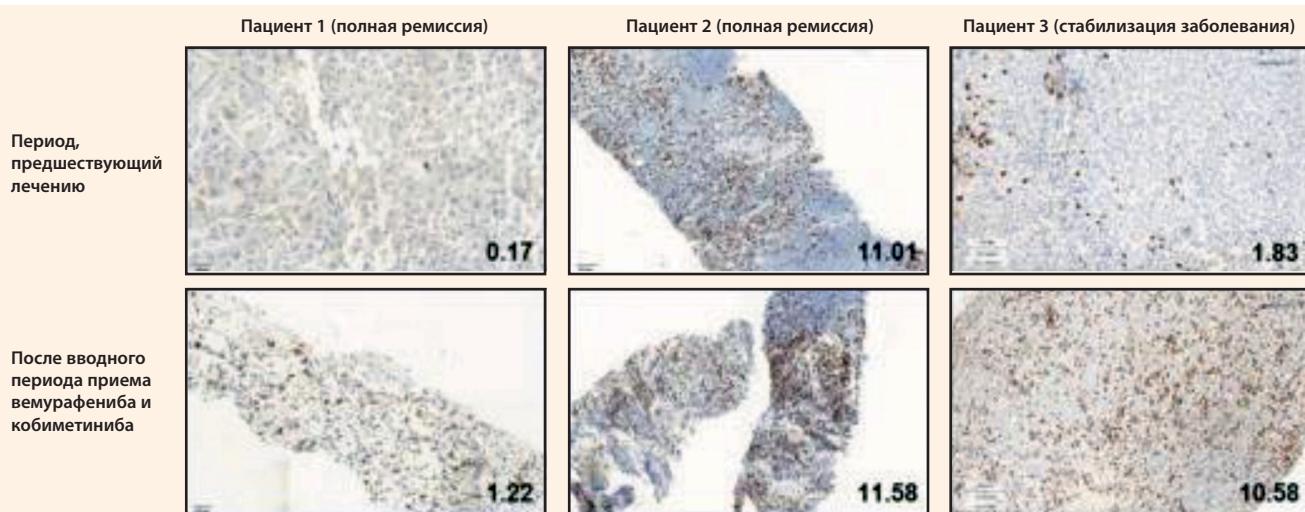
блока MAPK-киназного пути

**Figure 3.** Combined BRAF and MEK inhibition: dual blockade of the MAP kinase pathway



**Рисунок 4.** Пролиферация опухолевых CD8+-T-клеток до и после монотерапии вемурафенибом или комбинацией «вемурафениб + кобиметиниб» с последующим добавлением атезолизумаба [23]

**Figure 4.** Proliferation of tumour CD8+-T cells before and after vemurafenib monotherapy or combination therapy with vemurafenib + cobimetinib followed by addition of atezolizumab [23]



рованием контрольных точек иммунного ответа может преодолеть клинические ограничения отдельных классов терапии и обеспечить более длительные ответы.

Согласно исследованию Ib-фазы у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене BRAFV600, предварительная терапия vemурафенибом и кобиметинибом за 4 нед. до начала терапии атезолизумабом хорошо переносилась и характеризовалась благоприятными изменениями в иммунном микроокружении опухоли [23, 24].

На ASCO и ESMO в 2020 г. были продемонстрированы результаты рандомизированного исследования III фазы IMspire150 об эффективности тройной комбинации [25].

В исследование были включены ранее не леченые пациенты с мМК с наличием мутации BRAF. Разрешалось включение больных с наличием бессимптомных метастазов в головной мозг. Все больные получали vemурафениб 960 мг 2 раза в день внутрь и кобиметиниб 60 мг внутрь ежедневно в течение 28 дней. Больные, рандомизированные в группу контроля, продолжали получать vemурафениб в прежней дозе 2 раза в день ежедневно, а кобиметиниб – в прежней дозе ежедневно 3 нед. с неделей перерыва и введением плацебо каждые 2 нед. Больные в экспериментальной группе после 28-го дня получали vemурафениб в дозе 720 мг внутрь 2 раза в день ежедневно и кобиметиниб в дозе 60 мг внутрь ежедневно 3 нед. с неделей перерыва и введением атезолизумаба в дозе 840 мг в/в каждые 2 нед. Лекарственная терапия проводилась до признаков прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности была ВБП, вторичными конечными точками были ЧОО, его продолжительность, общая продолжительность жизни и токсичность.

В исследование было включено 514 больных. Средний возраст составил 54 года. Диссеминированный характер заболевания был выявлен у 95% пациентов. При медиане наблюдения 19 мес. ВБП составило 15,1 мес. в группе атезолизумаба и 10,6 мес. в группе плацебо, что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 22% (HR = 0,78; p = 0,025). Позитивный эффект атезолизумаба отмечался во всех анализируемых подгруппах больных. ЧОО была примерно одинакова и составила 66,3 и 65,0% соответственно, однако он был достоверно продолжительнее в группе атезолизумаба (21,0 мес. и 12,6 мес.).

Обе сравниваемые комбинации обладали серьезной токсичностью, и нежелательные явления (НЯ) любой степени отмечались практически у всех больных (99%), частота НЯ 3–4-й степени зарегистрирована у 79 и 73% пациентов в группе атезолизумаба и контроля соответственно. Среди НЯ 3–4-й степени наиболее часто наблюдали повышение креатининфосфокиназы (20% в группе атезолизумаба и 15% в группе контроля), липазы (20 и 21% соответственно), АЛТ (13 и 9%), папулезную сыпь (13 и 10%). Побочные реакции с потенциальным иммуноопосредованным механизмом развития зарегистрированы у 63% больных в группе атезолизумаба и у 51% в группе контроля. Большинство из них были 1–2-й степе-

ни тяжести. В группе атезолизумаба назначение глюкокортикоидов для их купирования потребовалось 13% больным с повышением активности АЛТ, липазы (6%), проявлениями кожной сыпи (6%) и пневмонита (5%). Продолжительность назначения высоких доз глюкокортикоидов для купирования иммуноопосредованных реакций колебалась от 3 до 16 дней. Прекращение терапии в связи с токсичностью проведено у 13 и 16% больных в группе атезолизумаба и контроля соответственно.

Результаты исследования продемонстрировали, что использование тройной комбинации PD-L1-ингибитора атезолизумаба, BRAF-ингибитора vemурафениба и МЕК-ингибитора кобиметиниба увеличивает медиану ВБП по сравнению с двойной комбинаций BRAF-МЕК-ингибиторов у больных мМК с мутацией гена BRAF. Очевидно, что при равной непосредственной противоопухолевой эффективности выигрыш в увеличении ВБП происходит за счет большей продолжительности противоопухолевого ответа в группе атезолизумаба.

На сегодняшний день таргетная терапия с применением vemурафениба является стандартом лечения меланомы кожи. За десятилетний период в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова накоплен большой опыт в лечении пациентов с данной патологией. Нами в данной статье хотелось остановиться на некоторых клинических примерах, представляющих научно-практический интерес.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ И ТРОЙНОЙ КОМБИНАЦИИ В ФГБУ «НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

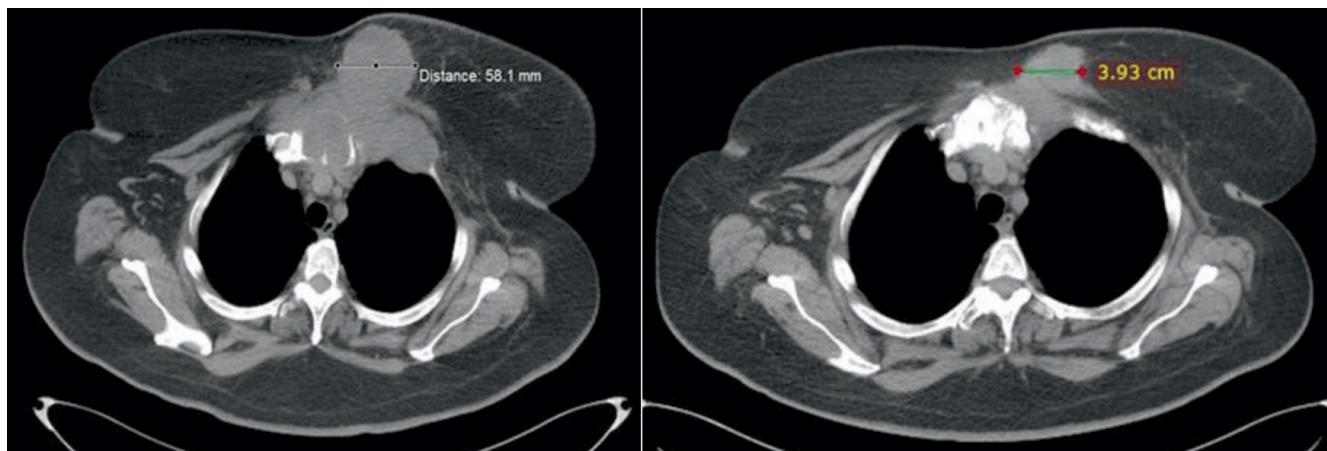
### Клинический случай №1

Больная Н., 56 лет. Из анамнеза известно, что в 1997 г. отметила увеличение аксилярных лимфатических узлов, в связи с чем обратилась к онкологу по месту жительства. Клинически был установлен диагноз меланомы кожи левого плеча. Выполнено оперативное вмешательство в объеме широкого иссечения образования кожи с подмышечной лимфаденэктомией. По данным патоморфологического исследования: поверхностно-распространяющаяся эпителиоидноклеточная меланома кожи, уровень инвазии по Кларку – III, метастатическое поражение 1-го лимфатического узла.

Далее больная находилась под динамическим наблюдением. Через 16 лет выявлено образование на передней грудной стенке размерами 10 x 15 см, выполнена его биопсия. По данным морфологического исследования верифицирован метастаз меланомы кожи. Проведено 2 цикла монохимиотерапии дакарбазином. По данным контрольного обследования (КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза) выявлено прогрессирование процесса в виде увеличения размера образования грудной стенки, метастатическое поражение легких. В результате молекулярно-генетического исследования биопсийного материала обнаружена мутация в гене BRAF V600E.

Учитывая прогрессирование опухолевого процесса и мутационный статус, больной назначена таргетная терапия

Рисунок 5. Данные КТ органов грудной клетки от 04.2014 г. и 07.2014 г., соответственно  
 Figure 5. Chest CT findings of April 2014 and July 2014, respectively



BRAF-ингибитором (вемурафениб по 960 мг 2 раза в день). После месяца лечения (по ошибке больная получала терапию в сниженных дозах по 480 мг 2 раза в день) отмечен выраженный частичный регресс опухоли передней грудной стенки с 10 × 15 до 5 см в диаметре (рис. 5). Лечение осложнилось кожной токсичностью 3-й ст., лихорадкой 3-й ст. Таргетная терапия приостановлена до купирования нежелательных явлений, назначена сопутствующая терапия. Перерыв в лечении составил 3 нед., прием вемурафениба возобновлен в редуцированных дозах (по 240 мг 2 раза в сутки). При на осмотре через 2 мес. отмечался дальнейший регресс образования на грудной стенке до 4 × 3 см. Однако спустя 12 нед. отмечалось значительное увеличение образования грудной стенки, зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса.

Таким образом, длительность терапии вемурафенибом, несмотря на редукцию доз препарата, составила 7 мес. с достижением максимального ответа на терапию – частичного регресса. Перерыв в лечении в связи с нежелательными явлениями не отразился негативным образом на эффективности, а адекватная терапия осложнений позволила продлить эффективное лечение пациента.

### Клинический случай №2

Пациентка М. 70 лет, по поводу гистологически верифицированной меланомы кожи, состояния после неоднократного хирургического лечения и прогрессирования процесса в легких, надпочечниках и тазовых лимфатических узлах, получала комбинированную терапию «вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб».

В первые дни таргетной терапии у пациентки развилось серьезное нежелательное явление – синдром Стивенса – Джонсона 3-й ст. (стоматит 2-й ст., сыпь 3-й ст., лихорадка 2-й ст.). Таргетная терапия была прервана и назначена корригирующая терапия. В течение месяца данное нежелательное явление разрешилось, и комбинированная терапия была возобновлена с редукцией дозы вемурафениба на 1 уровень. По данным контрольного обследования отмечен частичный ответ опухоли на терапию с регрессом мягкотканного метастаза и лимфатиче-

ских узлов более чем на 50%. Из нежелательных явлений сохранялась сыпь 2-й ст.

Больной суммарно проведено 9 циклов противоопухолевой терапии с эффектом «частичный регресс». В дальнейшем пациентка отказалась от продолжения терапии. Продолжено динамическое наблюдение. Нежелательные явления купированы. По настоящее время у больной сохраняется частичный регресс длительностью 41 мес. Данный клинический пример демонстрирует впечатляющую длительность эффекта от проводимой тройной терапии, несмотря на относительно короткий период лечения (рис. 6).

### ОБСУЖДЕНИЕ

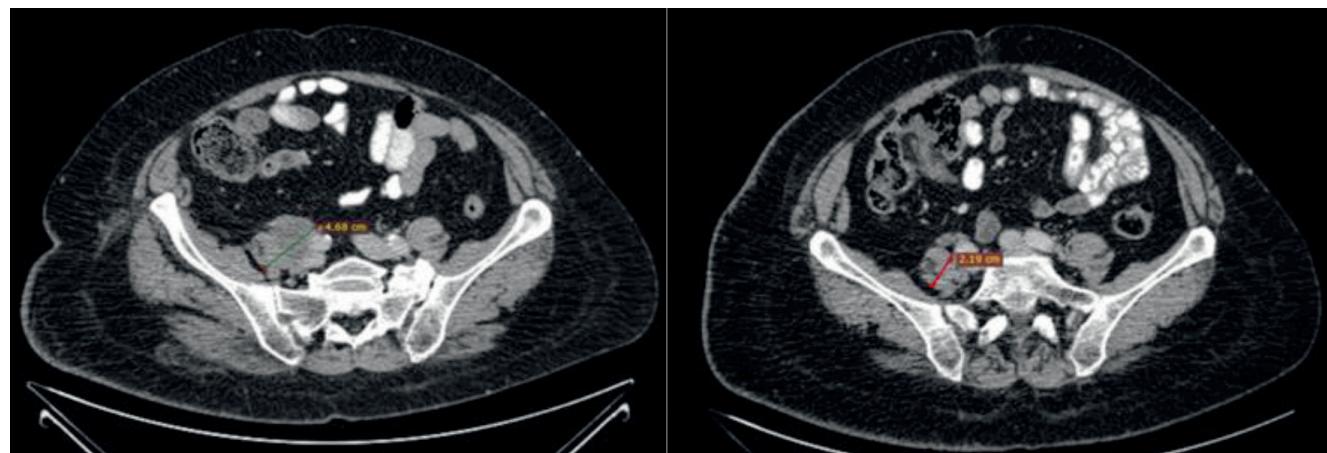
Несмотря на достигнутые результаты в лечении пациентов с ММК, продолжается поиск оптимальных режимов системной терапии, а также изучение оптимальной последовательности таргетной и иммунотерапии у пациентов с наличием мутации в гене BRAF V600.

Объединенный анализ трех крупных рандомизированных клинических исследований по применению пембролизумаба в терапии нерезектабельной и ММК (KEYNOTE-001, -002 и -006) позволяет оценить влияние статуса мутации BRAF на эффективность иммунотерапии ингибиторами контрольных точек [26–28]. Проведенный анализ способствует пониманию оптимальной последовательности назначения двух опций терапии ММК: BRAF/MEK-ингибиторами и иммунотерапии антиPD1-моноклональными антителами у пациентов с BRAF-позитивной меланомой.

Исследование демонстрирует, что наличие BRAF-мутации в опухоли не явилось отрицательным фактором и даже повлияло на незначительное увеличение эффективности иммунотерапии пембролизумабом у пациентов, не получавших ранее BRAF/MEK-ингибиторы (ЧОО у пациентов с BRAF-позитивной ММК 44,2% против 39,8% у пациентов без мутации в гене BRAF, 4-летняя выживаемость без прогрессирования 27,8% против 22,9% соответственно).

Рисунок 6. Данные КТ органов грудной клетки от 06.2017 г. и 10.2020 г. соответственно

Figure 6. Chest CT findings of June 2017 and October 2020, respectively



У пациентов с BRAF-мутацией, не получавших ранее BRAF/MEK-ингибиторы, разница в ОВ становится более значимой (4-летняя ОВ у пациентов с BRAF-позитивной мМК 49,3% против 37,5% у пациентов без мутации в гене BRAF). Определенный вклад в увеличение ОВ пациентов с BRAF-позитивной мМК вносит последующая таргетная терапия BRAF/MEK-ингибиторами.

При этом, если проанализировать эффективность иммунотерапии пембролизумабом у пациентов с BRAF-позитивной мМК, уже получивших BRAF/MEK-ингибиторы, становится очевидно, как сильно ухудшаются результаты лечения (ЧОО у пациентов с BRAF-позитивной мМК составляет 28,4% против 39,8% у пациентов без мутации в гене BRAF, 4-летняя выживаемость без прогрессирования – 15,2% против 22,9%, 4-летняя ОВ – 26,9% против 37,5% соответственно). Как таргетная терапия BRAF/MEK-ингибиторами, так и иммунотерапия антиPD-1-моноклональными антителами демонстрирует свою максимальную эффективность именно в первой линии терапии мМК. ЧОО на терапию пембролизумабом у пациентов с BRAF-положительной мМК, ранее получивших BRAF/MEK-ингибиторы, составила всего 28,4% против 44,2% у BRAF-позитивных пациентов с мМК, ранее не получавших BRAF/MEK-ингибиторы.

Таким образом, 4-летняя выживаемость без прогрессирования составила 15,2% против 27,8% (медиана – 3,4 мес. против 12,0 мес.; отношение рисков 1,64), а 4-летняя ОВ – 26,9% против 49,3% (медиана – 13,8 мес. против 45,4 мес. соответственно).

Выявленное негативное влияние предшествующей таргетной терапии BRAF/MEK-ингибиторами на эффективность последующей терапии антиPD1-моноклональными антителами вызывает вполне закономерный вопрос, какой из этих вариантов терапии следует назначить конкретному пациенту с BRAF-позитивной меланомой в первую линию, а какой оставить на вторую в случае прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

В пользу назначения в первой линии терапии BRAF-позитивной мМК именно иммунотерапии антиPD1/антиCTLA4-моноклональными антителами свидетельству-

ют опубликованные результаты исследований Checkmate 067, COMBI-D/V и CO-BRIM [29–31]. Анализ результатов исследований позволяет судить о беспрецедентно долгих объективных ответах на иммунотерапию у пациентов, особенно у пациентов с BRAF-положительной мМК. При этом продолжительность объективных ответов на таргетную терапию BRAF/MEK-ингибиторами у пациентов с объективными ответами существенно ниже, хотя частота этих объективных ответов на таргетной терапии мМК BRAF/MEK-ингибиторами существенно выше, чем на иммунотерапии антиPD1/антиCTLA4-моноклональными антителами.

При отсутствии противопоказаний вопрос о выборе первой линии противоопухолевой терапии мМК у пациента с BRAF-позитивной меланомой решается всегда индивидуально с учетом нескольких факторов, среди которых общее состояние пациента, объем опухолевого поражения, ожидаемая продолжительность жизни, уровень ЛДГ, наличие метастазов в головном мозге и др. Такой подход обусловлен, прежде всего, различием в противоопухолевых механизмах таргетной и иммунотерапии и, соответственно, существенным различием в скорости наступления объективных ответов [17].

Публикация отдаленных результатов применения в первой линии BRAF-позитивной мМК тройных комбинаций BRAF/MEK-ингибиторов + антиPD-1/антиPD-L1 и результатов рандомизированных исследований по сравнению эффективности тройных комбинаций с комбинированной иммунотерапией антиPD-1/антиCTLA-4-антителами, несомненно, дополнит возможности лечения пациентов с распространенной меланомой с учетом индивидуальных особенностей опухоли и организма.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Меланома является идеальным примером революции в клинической онкологии: еще недавно, будучи абсолютно некурабельным заболеванием, данная разновидность злокачественного новообразования уже обрела несколько зарегистрированных, беспрецедентно мощных таргетных и иммуноонкологических препаратов.

Современная лекарственная терапия мМК, включающая в себя BRAF/MEK-ингибиторы и новейшие иммуноонкологические препараты, демонстрирует значительную эффективность, а также значимую продолжительность объективного ответа. В первом представленном клиническом случае, несмотря на прием vemурафениба в монорежиме и в редуцированных дозах, эффект терапии сохранялся на протяжении 7 мес. Второй клинический пример

демонстрирует впечатляющую длительность эффекта от проводимой тройной терапии, невзирая на относительно короткий период лечения. Текущие и будущие клинические исследования в данной области однозначно откроют новые перспективы для лечения пациентов мМК.



Поступила / Received 14.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 29.10.2020

Принята в печать / Accepted 02.11.2020

## Список литературы / References

- Long G.V., Menzies A.M., Nagrial A.M., Lauren E.H., Hamilton A.L., Mann J.G. et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(12):1239–1246. doi: 10.1200/jco.2010.32.4327.
- Hayward N.K., Wilmott J.S., Waddell N., Johansson P.A., Field M.A., Nones K. et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature.* 2017;545:175–180. doi: 10.1038/nature22071.
- Davies H., Bignell G.R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949–954. doi: 10.1038/nature00766.
- Kelleher F.C., McArthur G.A. Targeting NRAS in melanoma. *Cancer J.* 2012;18(2):132–136. doi: 10.1097/ppo.0b013e31824ba4df.
- Colombino M., Capone M., Lissia A., Cossu A., Rubino C., De Giorgi V. et al. BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2522–2529. doi: 10.1200/jco.2011.41.2452.
- Mann J.G., Pupo G.M., Campain A.E., Carter C.D., Schramm S.J., Pianova S. et al. BRAF mutation, NRAS mutation, and the absence of an immune-related expressed gene profile predict poor outcome in patients with stage III melanoma. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):509–517. doi: 10.1038/jid.2012.283.
- Sclafani F., Gullo G., Sheahan K., Crown J. BRAF mutations in melanoma and colorectal cancer: a single oncogenic mutation with different tumour phenotypes and clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;87(1):55–68. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.11.003.
- Sosman J.A., Kim K.B., Schuchter L., Gonzalez R., Pavlick A.C., Weber J.S. et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med.* 2012;366(8):707–714. doi: 10.1056/nejmoa1112302.
- McArthur G.A., Chapman P.B., Robert C., Larkin J., Haanen J.B., Dummer R. et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):323–333. doi: 10.1016/s1470-2045(14)70012-9.
- Chapman P.B., Robert C., Larkin J., Haanen J.B., Ribas A., Hogg D. et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2581–2587. doi: 10.1093/annonc/mdx339.
- Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H., Levchenko E., Braud F., Larkin J. et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9992):444–451. doi: 10.1016/s0140-6736(15)60898-4.
- Kozar I., Margue C., Rothenegger S., Haan C., Kreis S. Many ways to resistance: How melanoma cells evade targeted therapies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Reviews on Cancer.* 2019;1871(2):313–322. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.02.002.
- Robert C., Karaszewska B., Schachter J., Rutkowski P., Mackiewicz A., Stroyakovskiy D. et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30–39. doi: 10.1056/nejmoa1412690.
- Larkin J., Ascierto P.A., Dréno B., Victoria Atkinson V., Liszkay G., Maio M. et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1867–1876. doi: 10.1056/nejmoa1408868.
- Moriceau G., Hugo W., Hong A., Shi H., Kong X., Yu C. et al. Tunable-combinatorial mechanisms of acquired resistance limit the efficacy of BRAF/MEK cotargeting but result in melanoma drug addiction. *Cancer Cell.* 2015;27(2):240–256. doi: 10.1016/j.ccr.2014.11.018.
- Long G.V., Grob JJ., Nathan P., Ribas A., Robert C., Schadendorf D. et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1743–1754. doi: 10.1016/s1470-2045(16)30578-2.
- Kakadia S., Yarlagadda N., Awad R., Kundranda M., Niu J., Naraev B. et al. Mechanisms of resistance to BRAF and MEK inhibitors and clinical update of US Food and Drug Administration-approved targeted therapy in advanced melanoma. *Oncotarget Ther.* 2018;11:7095–7107. doi: 10.2147/ott.s182721.
- Khair D., Bax H., Mele S., Crescioli S., Pellizzari G., Khiabany A., Nakamura M. et al. Combining Immune Checkpoint Inhibitors: Established and Emerging Targets and Strategies to Improve Outcomes in Melanoma. *Front Immunol.* 2019;10:453. doi: 10.3389/fimmu.2019.00453.
- Frederick D., Piris A., Cogdill A., Cooper Z., Lezcano C., Ferrone C. et al. BRAF Inhibition Is Associated with Enhanced Melanoma Antigen Expression and a More Favorable Tumor Microenvironment in Patients with Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(5):1225–1231. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1630.
- Pelster M., Amaria R. Combined targeted therapy and immunotherapy in melanoma: a review of the impact on the tumor microenvironment and outcomes of early clinical trials. *Ther Adv Med Oncol.* 2019;11:1758835919830826. doi: 10.1177/2F1758835919830826.
- Wilmott J., Long G., Howl J., Haydu L., Sharma R., Thompson J. et al. Selective BRAF Inhibitors Induce Marked T-cell Infiltration into Human Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(5):1386–1394. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-11-2479.
- Ascierto P., Dummer R. Immunological effects of BRAF+MEK inhibition. *Oncimmunology.* 2018;7(9):e1468955. doi: 10.1080/2162402x.2018.1468955.
- Sullivan R.J., Hamid O., Gonzalez R., Infante J.R., Patel M.R., Hodi F.S. et al. Atezolizumab plus cobimetinib and vemurafenib in BRAF-mutated melanoma patients. *Nat Med.* 2019;25(6):929–935. doi: 10.1038/s41591-019-0474-7.
- Rapisuwon S., Slingluff C., Wargo J., Sullivan R., Izar B., Maudlin I. et al. Analysis of the kinetics and effects of vemurafenib (V) plus cobimetinib (C) on intratumoral and host immunity in patients (pts) with BRAFV600 mutant melanoma (BRAFmM): implications for combination with immunotherapy. *J Clin Oncol.* 2018;36(15\_suppl):9559–9559. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.9559.
- Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H., Robert C., Lewis K., Protsenko S. et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10240):1835–1844. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30934-X.
- Puzanov I., Ribas A., Robert C., Schachter J., Nyakas M., Daud A. et al. Association of BRAF V600E/K Mutation Status and Prior BRAF/MEK Inhibition With Pembrolizumab Outcomes in Advanced Melanoma: Pooled Analysis of 3 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2020;6(8):1256–1264. doi: 10.1001/jamaonc.2020.2288.
- Schachter J., Ribas A., Long G.V., Arance A., Grob J., Mortier L. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017;390(10105):1853–1862. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X.
- Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J., Mortier L. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521–2532. doi: 10.1056/NEJMoa1503093.
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J., Rutkowski P., Lao C., M.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.
- Robert C., Grob J., Stroyakovskiy D., Karaszewska B., Hauschild A., Levchenko E., Chiarion-Sileni V., Schachter J. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626–636. doi: 10.1056/nejmoa1904059.
- Dreno B., Ascierto P., McArthur G., Atkinson V., Liszkay G., Di Giacomo A., Mandalà M. Efficacy and safety of cobimetinib (C) combined with vemurafenib (V) in patients (pts) with BRAFV600 mutation – positive metastatic melanoma: analysis from the 4-year extended follow-up of the phase 3 coBRIM study. *J Clin Oncol.* 2018;36(15\_suppl):9522. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.9522.

**Информация об авторах:**

**Проценко Светлана Анатольевна**, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0001-8704-7669; e-mail: s.protsenko@list.ru

**Имянилов Евгений Наумович**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, врач-генетик, врач – лабораторный генетик, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0003-4529-7891; e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

**Семенова Анна Игоревна**, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии и инновационных технологий, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: mirannia@yandex.ru

**Латипова Дилором Хамидовна**, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии и инновационных технологий, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: dilat77@mail.ru

**Новик Алексей Викторович**, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии и инновационных технологий, старший научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; доцент кафедры онкологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-2430-4709; e-mail: anovik@list.ru

**Юрлов Дмитрий Олегович**, врач-онколог, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0001-8564-9199; e-mail: arschtritt95@mail.ru

**Оганесян Ани Погосова**, врач-онколог, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0001-5358-743X; e-mail: ani101192@mail.ru

**Information about the authors:**

**Svetlana A. Protsenko**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy and Innovative Technologies Department; Leading Research Associate, Scientific Department of Therapeutic Oncology and Rehabilitation Innovative Methods; Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochny Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0001-8704-7669; e-mail: s.protsenko@list.ru

**Evgeny N. Imyanitov**, Corr. Mem. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Tumour Growth Biology Scientific Department; Geneticist, Laboratory Geneticist, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochny Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0003-4529-7891; e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

**Anna I. Semenova**, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy and Innovative Technologies Department; Research Associate, Scientific Department of Therapeutic Oncology and Rehabilitation Innovative Methods; Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochny Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: mirannia@yandex.ru

**Dilorom Kh. Latipova**, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy and Innovative Technologies Department; Research Associate, Scientific Department of Therapeutic Oncology and Rehabilitation Innovative Methods; Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochny Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: dilat77@mail.ru

**Aleksei V. Novik**, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy and Innovative Technologies Department; Senior Research Associate, Scientific Department of Oncoimmunology; Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochny Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Associate Professor, Oncology Department; St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-2430-4709; e-mail: anovik@list.ru

**Dmitriy O. Yurlov**, Oncologist, Postgraduate Student, Scientific Department of Therapeutic Oncology and Rehabilitation Innovative Methods; Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochny Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0001-8564-9199; e-mail: arschtritt95@mail.ru

**Ani P. Oganesian**, Oncologist, Postgraduate Student, Scientific Department of Therapeutic Oncology and Rehabilitation Innovative Methods; Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochny Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0001-5358-743X; e-mail: ani101192@mail.ru