

Повторное применение ингибиторов BRAF и MEK при лечении метастатической меланомы: клинический случай и мини-обзор

И.В. Самойленко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>, i.samoylenko@ronc.ru

А.Р. Зарецкий², <https://orcid.org/0000-0002-7778-6617>, a-zaretsky@yandex.ru

Е.В. Прозоренко³, <https://orcid.org/0000-0001-8880-1758>, prozorenko1984@mail.ru

Л.В. Демидов¹, <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>, demdiov.lev@gmail.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Лечение пациентов с метастатической меланомой по-прежнему представляет собой сложную клиническую задачу. Реальная практика лечения пациента энкорафенибом и биниметинибом после прогрессирования на комбинированной иммунотерапии и комбинированной таргетной терапии демонстрирует хорошую переносимость и достижение контроля над болезнью, в том числе в ЦНС. У пациента после прогрессирования на фоне химиотерапии, комбинированной таргетной терапии, комбинированной иммунотерапии развилось распространенное поражение оболочек головного и спинного мозга, пациент испытывал неврологические симптомы (головную боль, боль в шее, боль в спине, судорожные припадки). Повторное назначение ингибиторов BRAFi + MEKi с переключением на лекарственные препараты нового поколения позволило добиться контроля над заболеванием, регресса неврологической симптоматики и хорошего качества жизни на протяжении более 12 мес. Данный клинический случай демонстрирует потенциальную эффективность повторного применения комбинированной таргетной терапии с переключением на препараты более нового класса, что может позволить добиться контроля над заболеванием в течение длительного времени и обеспечить пациенту хорошее качество жизни. В публикации также приводится обсуждение возможных стратегий ведения пациентов после прогрессирования на ингибиторах BRAFi + MEKi, доступных в настоящее время.

Ключевые слова: меланома кожи, метастазы в головной мозг, лептоменингеальные метастазы, поздние линии лекарственного лечения, таргетная терапия, BRAF-ингибиторы, MEK-ингибиторы, энкорафениб, биниметиниб, повторное назначение терапии (rechallenge), переключение классов таргетных препаратов

Благодарности: Авторы выражают искреннюю благодарность пациенту и его близким за помощь в подготовке этой публикации. Их невероятные усилия по организации лечения и ухода для пациента стали примером самоотверженной борьбы против тяжелого недуга, достойной глубокого уважения, но также неоценима и их поддержка в предоставлении информации о лечении заболевания вне нашей клиники. Особую благодарность выражаем Е. Волковой, сотруднице компании Pierre Fabre на момент подготовки публикации, за возможность получать актуальную научную информацию с крупных онкологических конгрессов из первых уст.

Для цитирования: Самойленко ИВ, Зарецкий АР, Прозоренко ЕВ, Демидов ЛВ. Повторное применение ингибиторов BRAF и MEK при лечении метастатической меланомы: клинический случай и мини-обзор. *Медицинский совет.* 2025;19(10):74–82. <https://doi.org/10.21518/ms2025-296>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rechallenge with BRAF and MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma: A case report with a mini-review

Igor V. Samoylenko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>, i.samoylenko@ronc.ru

Andrew R. Zaretsky², <https://orcid.org/0000-0002-7778-6617>, a-zaretsky@yandex.ru

Evgeny V. Prozorenko³, <https://orcid.org/0000-0001-8880-1758>, prozorenko1984@mail.ru

Lev V. Demidov¹, <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>, demdiov.lev@gmail.com

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The management of patients with metastatic melanoma remains a difficult clinical problem. Real-world practice of treating patients with encorafenib and binimetinib after progression on combination immunotherapy and combination targeted therapy demonstrates good tolerability and achievements in disease control, including the central nervous system. After progression on chemotherapy, combination targeted therapy, and combination immunotherapy, the patient developed extensive brain and spinal cord lesions and suffered from neurological symptoms (headache, neck pain, back pain, seizures). Rechallenge with BRAFi+MEKi inhibitors and switching to new generation drugs allowed us to achieve disease control, regression of neurological symptoms and a good quality of life for more than 12 months. This clinical case demonstrates the potential efficacy of rechallenge with combination targeted therapy and switching to newer class drugs, which helps achieve a long-term disease control and improve the patient's quality of life. The article also provides a discussion of possible management strategies for patients who have progressed on currently available BRAFi + MEKi inhibitors.

Keywords: skin melanoma, brain metastases, leptomeningeal metastases, late-line drug therapy, targeted therapy, BRAF inhibitors, MEK inhibitors, encorafenib, binimetinib, rechallenge, targeted drug class switching

Acknowledgements: The authors would like to express their sincere gratitude to the patient and his relatives for their assistance in preparing this article. Their incredible efforts in organizing treatment and care for the patient were an example of how to fight a serious illness, which deserves deep respect, and their support in providing information about the treatment of the disease outside our clinic is also invaluable. We would like to express special gratitude to E. Volkova, Pierre Fabre's employee, for the opportunity to receive first-hand up-to-date scientific information from major oncology congresses at the time of preparation of this article.

For citation: Samoylenko IV, Zaretsky AR, Prozorenko EV, Demidov LV. Rechallenge with BRAF and MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma: A case report with a mini-review. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(10):74–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-296>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы BRAF и MEK заняли прочное место в терапии пациентов с метастатической меланомой кожи, в том числе в ситуациях, ранее не поддававшихся сколь угодно эффективному лечению (в частности, при метастазах в головном мозге, большой распространенности опухолевого процесса и ярких клинических симптомах диссеминации заболевания). К настоящему времени в профессиональном сообществе сложилось более или менее устойчивое представление, что эффект ингибирования BRAF и MEK оказывается преходящим и большинство пациентов испытывают возврат симптомов и рост метастатических узлов через 8–14 мес. от начала терапии. Как правило, этот срок сильно зависит от степени распространенности заболевания и оказывается намного короче у больных с большей опухолевой нагрузкой в сравнении с теми, у кого имеются минимальные проявления заболевания. Тем не менее, более половины пациентов, начинающих свой лекарственный путь с комбинированной таргетной терапии, будут нуждаться в проведении терапии второй линии, а для некоторых из тех, кто попробует тот или иной вариант иммунотерапии во вторую линию, вновь станет вопрос о лечебной тактике. В отсутствие большого разнообразия клинических исследований для пациентов, резистентных к основным видам терапии, в рутинной клинической практике таким пациентам обычно предлагается симптоматическое лечение, паллиативная химиотерапия или повторное назначение таргетных препаратов.

Повторное назначение таргетных препаратов обосновывается концепцией адаптивной эволюции опухоли. Согласно этой концепции, опухоли с мутацией в гене *BRAF* (или с любой другой драйверной «поломкой») представляют собой гетерогенную популяцию клеток – в ней есть

как чувствительные, так и резистентные к конкретным таргетным препаратам клоны. В ходе таргетной терапии меняется их относительная численность: резистентные клоны постепенно начинают преобладать, что и обуславливает прогрессирование заболевания – однако чувствительные клоны практически никогда не элиминируются до нуля. При этом резистентные клоны, как правило, оказываются недостаточно приспособлены к обычным условиям, поэтому через какое-то время после прекращения соответствующей терапии опухоль может оказаться репопулирована чувствительными клонами. В такой ситуации повторное назначение таргетной терапии после перерыва (rechallenge) может приводить к возобновлению контроля над опухолевым процессом (рис. 1).

В настоящей статье мы приводим клинический случай, который, на наш взгляд, является достаточно яркой иллюстрацией данной гипотезы. У пациента с метастатической меланомой кожи и крайне неблагоприятным прогнозом после прогрессирования на 3 линиях лекарственного лечения была повторно применена комбинированная таргетная терапия (кТТ), в результате чего удалось добиться выживаемости более 12 мес. с контролем симптомов и удовлетворительным качеством жизни.

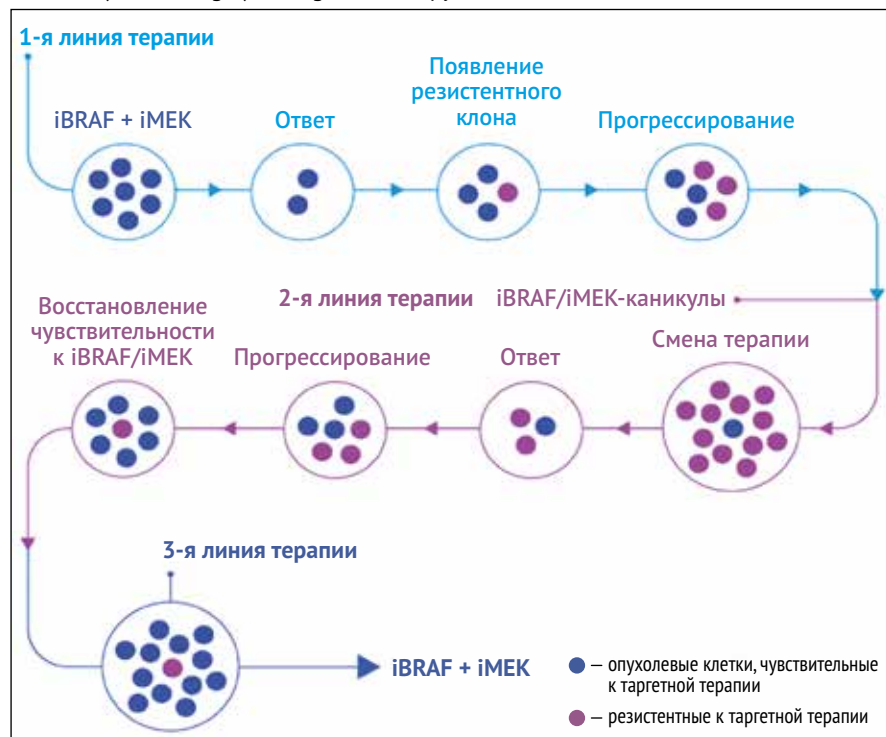
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, белый мужчина, обратился к врачу в возрасте 21 года с жалобой на растущее новообразование на коже спины.

На момент обращения учился в вузе. Вредных привычек не имел, питался регулярно, имел избыток массы тела (ИМТ 29 кг/м²), профосмотры и диспансеризацию не проходил. Из семейного анамнеза известно, что отец болел раком желудка в возрасте около 50 лет. На коже

● **Рисунок 1.** Предполагаемый механизм противоопухолевого эффекта при повторном назначении ("rechallenge") таргетной терапии

● **Figure 1.** The proposed mechanism of the antitumor effect during repeated administration ("rechallenge") of targeted therapy



умеренное количество пограничных и комбинированных невусов (менее 100) размерами от 3 до 6–7 мм.

Новообразование было удалено с эстетической целью методом лазерной фотокоагуляции, по данным гистологического исследования – меланома кожи толщиной 1,5 мм без изъязвления. Для достижения хирургического клиренса через 4 нед. было выполнено иссечение послеоперационного рубца. Дополнительного лечения не получал. В 28 лет (декабрь 2016 г.) отметил головную боль, эпизод кратковременной потери сознания.

При дообследовании в объеме МРТ головного мозга и КТ грудной, брюшной полости и малого таза выявлен метастаз в левой лобной доле до 3,0 см с кровоизлиянием.

С учетом того, что метастаз на момент диагноза вызывал клинические симптомы, пациенту было предложено хирургическое лечение, которое и было выполнено. При контрольном МРТ через 1 мес. после операции (январь 2017 г.) отмечено появление новых метастазов в головном мозге (не менее 7), а также появление симптомного метастаза в левой большеберцовой кости. Пациенту выполнена стереотаксическая радиохирургия на аппарате «Гамма-нож» на метастазы в головном мозге (январь 2017 г., СОД 24 Гр) и начат курс химиотерапии первой линии по схеме: темозоломид 200 мг/м² в день 1–5 внутрь.

Внеплановое контрольное обследование показало дальнейшее прогрессирование болезни: новые метастазы в головном мозге. К февралю 2017 г. стало известно о наличии у пациента мутации в гене *BRAF* V600E, и пациент был переключен на КТ дабрафенибом 150 мг 2 р/сут внутрь и траметинибом 2 мг 1 р/сут утром. Из-за

сложностей в лекарственном обеспечении на старте терапии пациент получал монотерапию дабрафенибом в течение приблизительно 6 нед.

По данным исследований уже через 2 мес. терапии (май 2017 г.) контрольные очаги уменьшились с 1,0 до 0,6 см (в правой теменной доле) и с 0,5 до 0,3 см (в левой лобной доле), очаг в левой большеберцовой кости уменьшился с 5,0 до 0,5 см. Пациент продолжал прием КТТ без больших перерывов. Из нежелательных явлений обращали на себя внимание приступы пирексии, однако они быстро купировались кратковременным перерывом в приеме обоих препаратов (1–2 дня). При контрольном обследовании в мае 2019 г. (26 мес. от начала терапии) выявлено локальное олигопрогрессирование опухолевого процесса в головном мозге (по данным МРТ и ПЭТ/КТ головного мозга с метионином 2019 г.: ИН макс. = 1,85, размеры – 11 × 12 × 15 мм). Выполнен повторный сеанс стереотаксической радиохирургии «Гамма-нож»

(СОД = 24 Гр, май 2019 г.) на область продолженного роста метастаза в правой лобной доле головного мозга.

Однако при краткосрочном контроле через 1 мес. отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания: появление нового очага в головном мозге до 0,3 см (в левой лобной доле головного мозга). При этом пациент не нуждался в поддержке глюкокортикостероидами, а симптомы заболевания отсутствовали.

Пациент переведен на 3-ю линию лекарственной терапии – комбинированную иммунотерапию ниволумаб + ипилимумаб, которую получил с июля по сентябрь 2019 г. После 3-го цикла комбинированной иммунотерапии у пациента возник иммуноопосредованный нефрит и острая почечная недостаточность, потребовавшая лечения в стационаре и применения ГКС (1 мг/кг в пересчете на преднизолон). Иммуноопосредованная токсичность разрешилась в течение 4 нед. По данным обследования в сентябре 2019 г. – без убедительных признаков прогрессирования заболевания, однако, стали нарастать явления постлучевого некроза с выраженным перифокальным отеком в правой лобной доле головного мозга. Продолжена терапия ниволумабом 240 мг в/в кап. каждые 14 дней в монорежиме, к терапии присоединен бевацизумаб 5 мг/кг каждые 14 дней. В декабре 2019 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения очага постлучевого некроза и перифокального отека. По другим органам – полный эффект, без признаков метастазов (ПЭТ-КТ всего тела от ноября 2017 г., февраля, мая, августа 2018 г., марта, июля и декабря 2019 г.). По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением от 10 января 2020 г. – выраженная частичная регрессия

постлучевого некроза и перифокального отека в правой лобной доле головного мозга, стабилизация очага в правой теменной доле (размер до 0,7 см), уровень ЛДГ снизился до нормы. Клинически также наступило улучшение. Пациент продолжал терапию ниволумабом до лета 2020 г., когда отметил появление неврологической симптоматики: появление и нарастание левостороннего гемипареза. По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением от 03 июня 2020 г. обнаружено увеличение размеров постлучевого некроза и перифокального отека, при краткосрочном контроле МРТ – увеличение размеров метастазов в правой теменной доле головного мозга (до 13 мм), в правой лобной доле (до 31 мм) головного мозга, также стал определяться метастаз в мягких тканях спины (до 19 мм).

В июле 2020 г. была прекращена иммунотерапия ниволумабом и выполнен еще один сеанс стереотаксической радиохирургии на аппарате «Гамма-нож» на опухолевый очаг в правой теменной доле головного мозга (СОД = 22 Гр), а опухолевый узел из правой лобной доли головного мозга удален хирургически в августе 2020 г. в НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, морфологически – метастаз меланомы (смешанные изменения, лечебный патоморфоз II степени) (рис. 2).

В послеоперационном периоде отмечена клиника бурного прогрессирования заболевания: выраженный болевой синдром в пояснице, с трудом купирующийся опиатами, левосторонний гемипарез, головные боли, боли в области крестца и левого тазобедренного сустава. По клинко-рентгенологическим данным установлен канцероматоз оболочек головного и спинного мозга (вплоть до L4-S1). Планировалось переключение на препараты нового поколения (энкорафениб, биниметиниб) с учетом данных о потенциальной более высокой эффективности энкорафениба, однако пациент ввиду тяжести состояния не мог получить доступ к данным препаратам в тот момент времени. В связи с этим 20 августа 2020 г. был начат курс комбинированной таргетной терапии (IV линия лечения) дабрафенибом и траметинибом.

Перерыв между окончанием предыдущего курса данных препаратов и возобновлением их приема составил 390 дней. На фоне лечения был отмечен выраженный быстрый клинический эффект: неврологические симптомы регрессировали в течение 5–7 дней, а спустя 3 нед. после операции удалось выполнить стереотаксическую радиохирургию на область ложа удаленного метастаза в правой лобной доле головного мозга (сентябрь 2020 г., РОД = 10 Гр). Краткосрочный МРТ-контроль продемонстрировал полный регресс ранее выявленных изменений на уровне L4-S1 (в сравнении с данными МРТ от августа 2020 г.). По данным ПЭТ/КТ с 18-ФДГ в октябре 2020 г. отмечен частичный эффект в виде

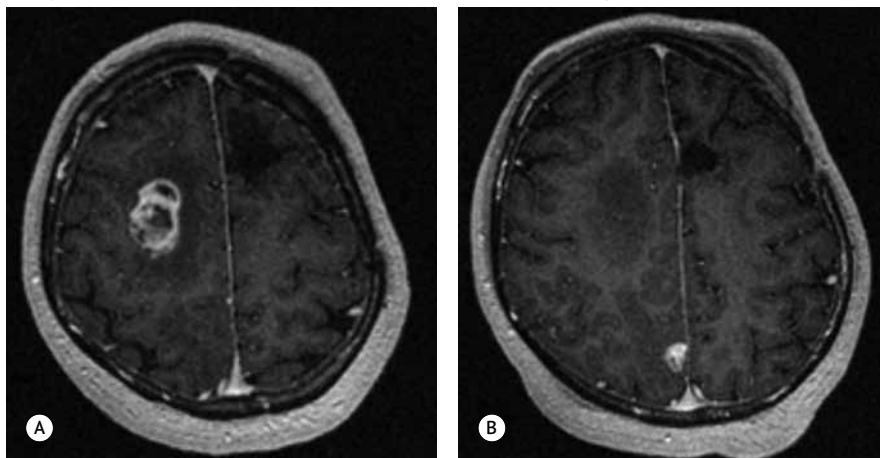
уменьшения размеров и метаболической активности образования в мягких тканях спины с 19 (SUV = 3,13) до 1 мм (SUV = 1,78), в сравнении с данными ПЭТ / КТ июня 2020 г. По другим органам – без убедительных признаков опухолевого поражения. Клинически – значительное улучшение.

В апреле 2021 г. при сохранении достигнутого ответа пациент получил доступ к терапии препаратами нового поколения и без какого-либо перерыва переключился на энкорафениб – 450 мг (6 табл. по 75 мг) 1 р/сут внутрь постоянно + биниметиниб 45 мг (3 табл. по 15 мг) внутрь 2 р/сут постоянно. В момент начала терапии данные ЛС не были зарегистрированы в России, и пациент получал их в другой стране. Лечение переносилось удовлетворительно, каких-либо жалоб или нежелательных явлений, связанных с препаратами, пациент не отмечал. Сохранялся минимальный неврологический дефицит в левой верхней конечности. По данным радиологических исследований (МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, ПЭТ-КТ с 18-ФДГ с/в контрастированием), выполняемых на регулярной основе, сохранялся полный ответ по экстракраниальным очагам и глубокий частичный ответ по очагам в головном мозге (трудно дифференцируемый с постлучевыми изменениями).

Локальное прогрессирование опухолевого процесса в головном мозге было отмечено только в январе 2022 г.: было выявлено нарастание перифокального отека в правой теменной доле, увеличение очага в левой лобной доле и новый очаг в левой лобной доле. В январе 2022 г. был выполнен сеанс стереотаксической радиохирургии на 3 очага в головном мозге, терапия энкорафенибом и биниметинибом продолжалась. С учетом явлений радионекроза было также проведено 4 курса монотерапии бевацизумабом (июль – сентябрь 2022 г.) с рентгенологическим эффектом. В октябре 2022 г. пациент отметил появление боли в левой руке, по данным МРТ – локальное прогрессирование опухолевого процесса в ЦНС в виде метастатического поражения оболочек спинного мозга на уровне С7 шейного отдела позвоночника (экстрамедулярно и интрадурально – 2 узловые опухоли: 17 × 7 × 6 мм, 12 × 6 × 4 мм), в головном мозге – без признаков прогрессирования

● **Рисунок 2.** МРТ головного мозга, режим T1 с контрастированием, аксиальная проекция

● **Figure 2.** Brain MRI, axial view of T1 MRI with contrast agent



Примечание. А – метастаз в правой лобной доле с перифокальным отеком и участками некроза в центре, послеоперационная полость в левой лобной доле без признаков рецидива; В – мелкий метастаз в медиальных отделах правой теменной доли.

опухолевого процесса. Проведен курс стереотаксической радиотерапии на лептоменингеальные метастазы на уровне C7 (3 фракции по 9 Гр, СОД = 27 Гр, или 60 изо Гр, в декабре 2023 г.). Продолжена терапия энкорафенибом и биниметинибом. При обследовании в мае 2023 г. выявлены новые метастазы в спинном мозге, при этом в головном мозге и по другим органам – без признаков прогрессирования. В июне 2023 г. пациент отметил появление боли в области копчика, тогда же было выполнено облучение лептоменингеальных метастазов на уровне Th9 и C7.

К КТТ с июня 2023 г. был присоединен пембролизумаб в дозировке 200 мг 1 р/21 день (V линия терапии). Терапию пембролизумабом пациент получал по август 2023 г. Осложнений отмечено не было, однако нарастали боль в спине и нижний парапарез (рис. 3).

С августа 2023 г. пациент прекратил прием энкорафениба и биниметиниба, поскольку не смог более посещать медицинский центр за рубежом и после этого получил 2 цикла химиотерапии: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 5 + бевацизумаб 5 мг/кг (VI линия терапии), которая была завершена в сентябре 2023 г. Неоожиданных нежелательных явлений не отмечено, тем не менее неврологические симптомы нарастали, усиливалась боль в спине и ногах, пациенту требовались опиаты для обезболивания, нарастал нижний парапарез, отмечено нарушение тазовых функций.

В связи с этим он был переведен на терапию: дабрафениб 150 мг 2 р/сут + траметиниб 2 мг 1 р/сут, на фоне которой было зафиксировано клиническое ухудшение. С октября 2023 г. схема изменена на дабрафениб 300 мг 2 р/сут + траметиниб 2 мг 2 р/сут (т.е. доза обоих препаратов была повышена в 2 раза относительно зарегистрированной). На этом фоне вновь была отмечена положительная динамика как по клинической картине, так и по данным МРТ. Переносимость лечения была относительно удовлетворительной в течение первого месяца терапии (в анализах крови без клинически значимых отклонений), однако пациент отмечал более частые эпизоды пирексии до 39,5 С, акнеформной сыпи и мышечной слабости, которые купировались снижением дозы дабрафениба

и траметиниба до стандартной. На фоне лечения была зафиксирована клиническая стабилизация заболевания. В начале марта 2024 г. пациент был госпитализирован в инфекционный стационар с положительным тестом на новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), где умер в день госпитализации от сепсиса в возрасте 35 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенный клинический случай является яркой демонстрацией пользы от повторного назначения таргетных препаратов, уже показавших клинический эффект на предыдущих линиях лечения. Пациент боролся с метастатической меланомой [эквивалент IVm1d(1) стадии] более 6,5 лет, и нет сомнений, что главную роль в контроле его заболевания сыграла именно комбинированная таргетная терапия.

Основные вопросы, которые встают перед практикующим врачом и его пациентами, можно свести к следующим:

1. Целесообразно ли проводить повторное назначение ингибиторов BRAFi + MEKi в случае, когда развилась приобретенная резистентность?
2. Целесообразно ли вообще отменять комбинированную таргетную терапию или можно просто присоединить к ней какое-либо третье лекарственное средство?
3. Целесообразно ли при повторном назначении менять лекарственные препараты внутри класса?
4. Целесообразно ли эскалировать дозы таргетных препаратов?

Поскольку наш клинический случай затронул почти все упомянутые здесь вопросы, мы попробуем также найти подходящие ответы в опубликованной литературе.

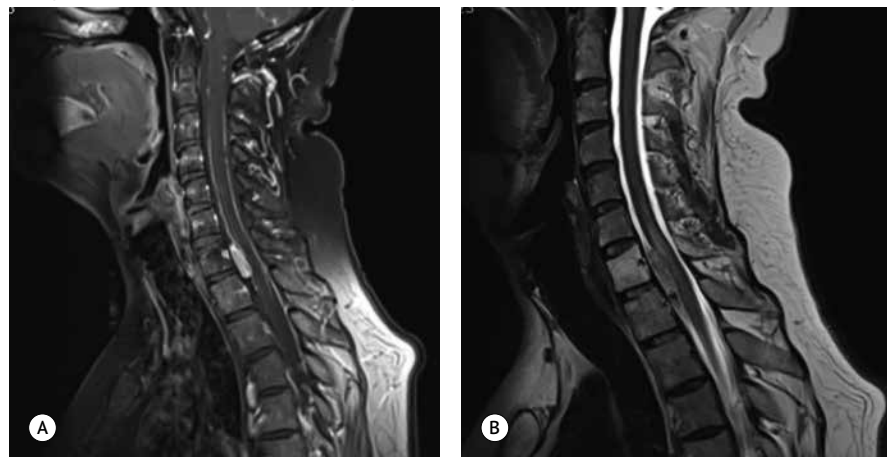
1. Обоснованность повторного назначения комбинированной таргетной терапии после прогрессирования

Несмотря на большой спрос на такие данные, проспективных рандомизированных исследований по терапии 3+ линии лекарственного лечения метастатической меланомы кожи в настоящее время нам найти не удалось. Проблема повторного назначения анализируется на основе данных реальной практики многих лечебных учреждений в раз-

ных странах, что накладывает определенный отпечаток на качество таких данных. Из ретроспективного анализа практически никогда невозможно выяснить, какова роль самого вмешательства, а какова роль фактора селекции пациентов, поэтому, несмотря на очевидно позитивные публикации, к ним все же следует относиться с осторожностью [1–3]. Так, коллеги из Голландии, Olivier J. Van Not et al. [4] приводят результаты анализа национального регистра. Данные обо всех пациентах с распространенной меланомой, получавших повторное лечение с помощью BRAFi/MEKi, были получены из Голландского регистра лечения меланомы. Авторы проанализировали частоту объективного ответа

● **Рисунок 3.** МРТ шейного отдела позвоночника, сагиттальная проекция

● **Figure 3.** Cervical spine MRI, sagittal view



Примечание. А – в режиме T1 с контрастированием определяется лептоменингеальное поражение оболочек спинного мозга с наибольшим узлом по вентральной поверхности спинного мозга на уровне C7–Th1 позвонков; В – в режиме T2 метастатический узел вызывает сдавление спинного мозга с развитием интрамедуллярного отека на уровне C7 позвонка.

(ORR), выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) и общую выживаемость (OS) как при первичном, так и при повторном назначении. В работу включено 468 пациентов (и это самая многочисленная на сегодняшний день когорта), которые прошли по крайней мере 2 этапа лечения BRAFi/MEKi. Частота ответа на лечение составила 43%, медиана PFS составила 4,6 мес. (95% доверительный интервал [ДИ] 4,1–5,2), а медиана OS составила 8,2 мес. (95% ДИ 7,2–9,4). Медиана PFS после повторного назначения у пациентов, которые прекратили лечение BRAFi/MEKi в связи с прогрессированием заболевания, составила 3,1 (95% ДИ 2,7–4,0) против 5,2 мес. (95% ДИ 4,5–5,9) у пациентов, которые прекратили лечение по другим причинам. Прекращение первого курса лечения из-за прогрессирования заболевания и повышения уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы было связано с более низкими шансами на ответ и ухудшением показателей PFS и OS. Симптоматические метастазы в головной мозг были связаны с худшей выживаемостью, в то время как более длительный интервал между первым лечением и повторным назначением был связан с лучшей выживаемостью. Ответ на первое лечение BRAFi/MEKi не был связан с ответом или выживаемостью при их повторном назначении [4]. Это исследование подтверждает, что повторное назначение может приносить пользу пациентам, вопрос только в том, большую или меньшую в сравнении с любой другой тактикой лечения.

Аналогичные сведения были получены и в другом наблюдательном / регистровом исследовании ADOREG, правда, в отношении адъювантной терапии. В этом исследовании оценивалась эффективность последующих методов лечения после рецидива меланомы III стадии после адъювантной таргетной терапии. Пациенты, получавшие повторно таргетную терапию в качестве «второго адъювантного» лечения при локорегионарном рецидиве, имели более длительный период безрецидивной выживаемости (БРВ-2) по сравнению со «вторым адъювантным» назначением антител к PD-1 (41 против 6 мес., $p = 0,009$) [5].

В небольшом проспективном открытом исследовании 2-й фазы, проведенном в Бельгии, 25 пациентов с меланомой с мутацией в кодоне 600 гена *BRAF*, которые ранее получали ингибиторы BRAF (с ингибиторами MEK или без них) и не получали лечения в течение как минимум 12 нед., получали КТТ. Частичный ответ был зафиксирован у 8 (32%) из 25 пациентов (95% ДИ 15–54; у 6 пациентов прогрессировал на фоне предыдущего лечения дабрафенибом в сочетании с траметинибом, а у 2 пациентов прогрессировал на фоне предыдущей монотерапии ингибиторами BRAF). Стабильное течение заболевания было отмечено у 10 пациентов (40%; 95% ДИ 21–61). Повторное назначение КТТ хорошо переносилось. Неожиданных побочных эффектов, связанных с лечением 4-й или 5-й степени, не наблюдалось. Авторы также приходят к выводу, что повторное применение КТТ представляет собой потенциально новый вариант лечения для этих пациентов [6].

Несмотря на сугубо клиническое, отчасти вынужденное происхождение таких данных во всех медицинских организациях (а что еще назначить пациенту после неудачи

КТТ и иммунотерапии?), имеются также и молекулярно-биологические обоснования подобного подхода. Так, например, M.L. Hartman et al. [7] продемонстрировали, что отмена / повторное назначение траметиниба вызывали обратимые изменения активности ERK1/2, влияющие на баланс между белками, обеспечивающими выживание, и белками, поддерживающими апоптоз. Были обнаружены обратимые изменения в уровнях MCL-1 и ингибиторах MCL-1, BIM и NOXA. Процентное содержание аннексин-V-позитивных клеток наиболее эффективно увеличивалось в резистентных к траметинибу клетках меланомы, проявляющих фенотип p-ERK1/2low/MCL-1low/BIMhigh/NOXAlow, со значениями EC50 при концентрациях всего 0,1 мкм. Более высокая активность ERK1/2, связанная с повышенным уровнем MCL-1 и сниженным уровнем BIM, ограничивала проапоптотическую активность S63845, на которую дополнительно влиял уровень NOXA и тем самым мог делать его чувствительным к траметинибу [7].

В целом недавно проведенный систематический обзор подобных ретроспективных исследований J.N. Priantti et al. может подытожить наши клинические знания о повторном назначении КТТ: в обзор были включены 7 исследований, в которых приняли участие 400 пациентов. Большинство пациентов получали иммунотерапию до исследования, а 79% – комбинацию BRAFi/MEKi. В этом исследовании было обнаружено, что медиана выживаемости без прогрессирования составила 5 мес., а общая выживаемость – 9,8 мес. Одногодичная выживаемость составила 42,63%, частота ответов на лечение составила 34%, а контроля над заболеванием – 65%. Новых или неожиданных опасений по поводу безопасности не возникало [8].

Таким образом, если мы хотим искать какую-либо стратегию для пациентов с мутацией в гене *BRAF*, прогрессирующих на КТТ и на ингибиторах контрольных точек иммунитета, то она должна быть не хуже повторного назначения КТТ.

Наш пациент после повторного назначения КТТ прожил 42,5 мес., что превышает описанные медианы более чем в 4 раза. Возможно, это связано в том числе и с другими стратегиями, которые мы применили.

2. Продолжение терапии с добавлением третьего агента

Продолжение таргетной терапии при прогрессировании не является такой уж редкой стратегией в лечении солидных опухолей. Несмотря на то что практически при любых локализациях опухолей такая тактика вызывает дискуссию, тем не менее (особенно при большой распространенности и не слишком глубоком ответе на инициальную терапию) терапия тем же самым агентом после прогрессирования может считаться оправданной практикой (например, при EGFR-позитивном раке легкого [9]). Но в случае с меланомой кожи всегда следует держать в голове эффективную комбинированную или моноиммунотерапию анти-PD1. Имеющиеся данные в настоящее время убедительно демонстрируют пользу от старта с иммунотерапии с последующим переключением на КТТ (исследование SECOMBIT [10], DREAMseq [11]) при прогрессировании. Однако пациенты, которым в качестве первой линии выбрана КТТ в реальной жизни, по всей видимости, не были кандидатами на проведение любого вида

иммунотерапии, и, если в такой клинической ситуации прогрессирование наступает, то отмена кТТ с переключением на иммунотерапию не всегда проходит совершенно безболезненно. В этой связи ограниченные данные по применению тройных комбинаций во 2+ линии терапии меланомы весьма ценны. L. Zimmer et al. [12] представили в 2023 г. ретроспективное исследование, в которое были включены 59 пациентов с распространенной меланомой, которые получали лечение ингибиторами BRAF и MEK в комбинации с ингибитором PD1 после неэффективности как минимум одной стандартной терапии. У 20 человек (33,9%) был ECOG PS 1, у 46 человек (78%) было 3 или более метастазов, у 40 человек (67,8%) были метастазы в головной мозг, а у 25 (42,2%) до начала тройной терапии уровень ЛДГ был выше верхней границы нормы. Среднее время наблюдения составило 16,2 мес. (межквартильный размах (IQR), 6,02–20,81). Среднее число предыдущих курсов лечения составило 2 (диапазон от 1 до 6); 40 пациентов (67,8%) предварительно прошли по крайней мере 1 курс ингибиторами контрольных точек иммунитета (ИКИ) и ТТ в любой последовательности. В результате лечения тройной комбинацией общая частота ответа на лечение составила 44,1% ($n = 26$), а контроль над заболеванием – 55,9% ($n = 33$) при средней продолжительности ответа 13,7 мес. (диапазон 5,4–33,2). Медиана PFS для всей когорты составила 6 мес. (95% ДИ 3,88–8,08), а 12-мес. PFS составила 29,4% (95% ДИ 17,8–42,1) и 24-мес. показатель PFS составил 20,2% (95% ДИ 11,0–32,8). Медиана OS составила 15,7 мес. (95% ДИ 8,1–23,3), при этом 12-мес. OS составила 52,7% (95% ДИ 39,1–65,7), а 24-мес. OS – 43,2% (95% ДИ 29,6–55,9). Авторы приходят к выводу, что тройная терапия может быть эффективна у пациентов с запущенной меланомой, прошедших интенсивное предварительное лечение, и может стать альтернативой лечения после неэффективности стандартной терапии с использованием ИКИ и ТТ [12]. Аналогичные результаты были получены нами (ISABELLA trial) [13].

У нашего пациента не было отмечено какой-либо клинической пользы от присоединения к комбинированной таргетной терапии пембролизумабом, и в связи с ухудшением общего состояния, возникновением потребности в стероидах на фоне прогрессирования метастазов в спинном мозге от такого плана лечения пришлось отказаться.

Тем не менее, добавление к терапии агентов, способных вернуть утраченную чувствительность к таргетным препаратам, изучается пока без крупных подвижек. Добавление к кТТ гидроксихлорохина в надежде задействовать механизмы резистентности, связанные с аутофагией, изучалось в исследовании 2-й фазы [14] и привело к восстановлению чувствительности к кТТ не менее чем у 20% пациентов, что в целом указывает на то, что такая стратегия как минимум заслуживает изучения.

Также в целом было показано, что другие весьма доступные препараты, такие как паклитаксел, так же задействующие механизмы аутофагии, могут быть эффективны после предварительного лечения кТТ [15]. Могут ли такие препараты быть применены в комбинации с кТТ для преодоления резистентности, требует изучения. Переключение

пациента на паклитаксел-содержащую терапию не привело к каким-либо значимым успехам.

Безусловно, все сообщество с нетерпением ждет результатов исследований разрабатываемых ингибиторов MET, AKT, ERK и других сигнальных молекул, а также метаболических механизмов, вовлеченных в формирование приобретенной резистентности к кТТ, которые пока, к сожалению, все еще очень не близки к клиническому применению [16–20].

3. Целесообразно ли при повторном назначении менять лекарственные препараты внутри класса?

С учетом того, что в настоящее время на рынке доступны 3 пары лекарственных препаратов, ингибирующих MAPK-каскад, совершенно справедливым будет вопрос о целесообразности переключения между ними. Можем ли ожидать большего эффекта, если будем пробовать новую комбинацию BRAFi + MEKi после прогрессирования на другой комбинации? Несколько исследований рассматривали возможность и целесообразность переключения между различными комбинациями BRAFi и MEKi.

В ретроспективном исследовании J. Tietze с участием 60 пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой была оценена эффективность повторного лечения ингибитором BRAF (BRAF2) с ингибированием MEK или без него после прогрессирования заболевания после предыдущего лечения ингибитором BRAF (BRAF1) с ингибированием MEK или без него. Интересно, что была отмечена более низкая эффективность при повторном использовании того же ингибитора BRAF. Большинство проанализированных пациентов (53/60) получали 2 различных ингибитора BRAF, в то время как 7 пациентов получали идентичные препараты BRAF1 и BRAF2. Четверо из этих пациентов получали комбинацию BRAF1 с ингибитором MEK, а после повторного приема BRAF2 пятеро получали дополнительный ингибитор MEK. Все эти 7 пациентов хорошо ответили на BRAF1, получив 1 полный ответ, 5 частичных ответов и 1 стабилизацию. Но частота контроля над заболеванием у этих пациентов после повторного применения того же ингибитора BRAF, что и раньше, была низкой; только у 29% (2/7) пациентов, получавших одинаковые ингибиторы BRAF1 и BRAF2, была стабилизация после применения BRAF2 по сравнению с 60% (32/53) случаев контроля над заболеванием у пациентов, получавших различные ингибиторы BRAF1 и BRAF2. Медиана PFS также была короче и составила 5,4 мес. у пациентов с одинаковыми BRAF1 и BRAF2 по сравнению с 8,9 мес. у пациентов с разными BRAF1 и BRAF2. Однако из-за небольшого числа пациентов разница была незначительной [1].

В исследовании M. Salzmann et al. провели многоцентровой ретроспективный анализ результатов лечения пациентов из 6 немецких центров, которые получали 2 различные комбинации BRAFi и MEKi [21]. Всего в исследование было включено 94 пациента: 38 пациентам (40%) повторно назначена альтернативная комбинация из-за ранее имевшей место неприемлемой токсичности, а 51 (54%) – альтернативная комбинация повторно назначена из-за прогрессирования заболевания и 5 (5%) были включены по другим причинам. Из 44 пациентов, у которых развилась

дозолимитирующая токсичность (ДЛТ) на первой комбинации BRAFi + MEKi, только у 5 (11%) наблюдалась такая же ДЛТ на альтернативной комбинации, но новый вид ДЛТ был отмечен у 13 пациентов (30%). Шести пациентам (14%) пришлось прекратить второй курс лечения BRAFi из-за его токсичности. У большинства пациентов удалось избежать нежелательных явлений, связанных с приемом других препаратов, путем перехода на другую комбинацию. Данные об эффективности были аналогичны данным о повторном исследовании BRAFi + MEKi в предыдущих исследованиях, при этом общий показатель ответа составил 31% у пациентов, которые ранее переходили на лечение.

4. Целесообразно ли эскалировать дозы таргетных препаратов?

Наш пациент в течение приблизительно 6 мес. принимал эскалированные дозы дабрафениба и траметиниба, что позволило ему получить некоторое клиническое улучшение после прогрессирования на стандартной дозе терапии. По данным исследований I фазы BREAK-I, дозы дабрафениба были увеличены до 300 мг 2 раза в день, при этом максимальная переносимая доза не была зарегистрирована, тем не менее в последующие фазы, исходя из данных о безопасности, фармакокинетики и эффективности, была выбрана доза 150 мг 2 раза в день [22]. Что касается ингибитора MEK (траметиниба), то проявления центральной серозной ретинопатии в исследовании 1-й фазы были его дозолимитирующей токсичностью, которая не позволила увеличить дозу более 3 мг в день, которая была объявлена максимально переносимой при постоянном ежедневном приеме траметиниба. Изучались также и схемы приема траметиниба с нагрузочной дозой до 10 мг/сут с последующим переходом на 3 мг/сут. Однако после первого курса лечения 3 мг в день переносились плохо. Таким образом,

на основании данных о безопасности, длительной переносимости, фармакокинетики, фармакодинамике и клинической эффективности в качестве рекомендуемой дозы траметиниба для 2-й фазы лечения была выбрана суточная доза 2 мг [23]. Нам не встретилось в литературе описания такого способа преодоления резистентности к BRAF/MEK ингибиторам, как мы полагаем, в первую очередь из-за соображений безопасности. У нашего пациента была отмечена дозолимитирующая токсичность в виде пирексии, при этом отчетливо отмечался хоть и кратковременный, но клинически значимый эффект от терапии. Пожалуй, такой способ преодоления резистентности к BRAFi/MEKi является наименее предпочтительным и наиболее кратковременным и ухудшающим качество жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что не существует хорошо организованных клинических исследований в отсутствие явной эффективной терапии, преодолевающей резистентность к терапии BRAFi/MEKi, создается устойчивое впечатление, что повторное применение после прогрессирования, в том числе в комбинациях с различными потенциальными модификаторами, может давать дополнительные месяцы качественной жизни пациентам с BRAF-мутированной меланомой. Новые лекарственные стратегии, направленные на преодоление резистентности к BRAFi/MEKi, будь то rechallenge, новые комбинации или появление таргетных препаратов нового поколения являются крайне востребованными для данной непростой и нередкой клинической ситуации. 

Поступила / Received 20.12.2024

Поступила после рецензирования / Revised 17.05.2025

Принята в печать / Accepted 10.06.2025

Список литературы / References

1. Tietze JK, Forschner A, Loquai C, Mitzel-Rink H, Zimmer L, Meiss F et al. The efficacy of re-challenge with BRAF inhibitors after previous progression to BRAF inhibitors in melanoma: A retrospective multicenter study. *Oncotarget*. 2018;9(76):34336–34346. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26149>.
2. Valpione S, Carlino MS, Mangana J, Mooradian MJ, 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.12.007>.
3. Amann VC, Hoffmann D, Mangana J, Dummer R, Goldinger SM. Successful retreatment with combined BRAF/MEK inhibition in metastatic BRAFV600-mutated melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1638–1640. <https://doi.org/10.1111/jdv.14268>.
4. Van Not OJ, van den Eertwegh AJM, Haanen JB, van Rijn RS, Aarts MJB, van den Berkmoortel F et al. BRAF/MEK inhibitor rechallenge in advanced melanoma patients. *Cancer*. 2024;130(9):1673–1683. <https://doi.org/10.1002/cncr.35178>.
5. Haist M, Stege H, Rogall F, Tan Y, von Wasielewski I, Klespe KC et al. Treatment management for BRAF-mutant melanoma patients with tumor recurrence on adjuvant therapy: a multicenter study from the prospective skin cancer registry ADOREG. *J Immunother Cancer*. 2023;11(9):e007630. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007630>.
6. Schreuer M, Jansen Y, Planken S, Chevolet I, Seremet T, Kruse V, Neyns B. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30171-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30171-7).
7. Hartman ML, Koziej P, Kluszczynska K, Czyz M. Pro-Apoptotic Activity of MCL-1 Inhibitor in Trametinib-Resistant Melanoma Cells Depends on Their Phenotypes and Is Modulated by Reversible Alterations Induced by Trametinib Withdrawal. *Cancers*. 2023;15(19):4799. <https://doi.org/10.3390/cancers15194799>.
8. Priantti JN, Vilbert M, Madeira T, Moraes FCA, Hein ECK, Saeed A, Cavalcante L. Efficacy and Safety of Rechallenge with BRAF/MEK Inhibitors in Advanced Melanoma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2023;15(15):3754. <https://doi.org/10.3390/cancers15153754>.
9. Mu Y, Hao X, Yang K, Ma D, Wang S, Xu Z, Li J, Xing P. Clinical Modality of Resistance and Subsequent Management of Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Failing Treatment with Osimertinib. *Target Oncol*. 2019;14(3):335–342. <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00644-6>.
10. Ascierto PA, Casula M, Bulgarelli J, Pisano M, Piccinini C, Piccin L et al. Sequential immunotherapy and targeted therapy for metastatic BRAF V600 mutated melanoma: 4-year survival and biomarkers evaluation from the phase II SECOMBIT trial. *Nat Commun*. 2024;15(1):146. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44475-6>.
11. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):186–197. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01763>.
12. Zimmer L, Dimitriou F, Grover P, Hassel JC, Erdmann M, Forschner A et al. Anti-PD1 plus BRAF/MEK inhibitors (triplet therapy) after failure of standard therapy in patients (pts) with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2023;41:9528–9528. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9528.
13. Samoylenko I, Kolonotareva Yu, Kogay E, Zhukova N, Utyashev I, Ivannikov M et al. Triple combination of vemurafenib, cobimetinib and atezolizumab in real clinical practice in Russian Federation: results of the A1 cohort of the ISABELLA study. *Front Oncol*. 2024;14:1395378. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1395378>.
14. Awada G, Schwarze JK, Tijtgat J, Fasolino G, Kruse V, Neyns B. A lead-in safety study followed by a phase 2 clinical trial of dabrafenib, trametinib and hydroxychloroquine in advanced BRAFV600 mutant melanoma patients previously treated with BRAF-/MEK-inhibitors and immune checkpoint inhibitors. *Melanoma Res*. 2022;32(3):183–191. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000821>.

15. Samoylenko I, Kharkevich G, Petenko NN, Orlova KV, Sineelnikov I, Utyashev IA et al. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy in patients with metastatic melanoma refractory to BRAF/MEK inhibitors. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):9552–9552. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9552.
16. Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, Yap KCH, Jacot W, Jones RH et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Mol Cancer*. 2023;22(1):138. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01827-6>.
17. White MG, Szczepaniak Sloane R, Witt RG, Reuben A, Gaudreau PO, Andrews MC et al. Short-term treatment with multi-drug regimens combining BRAF/MEK-targeted therapy and immunotherapy results in durable responses in BRAF-mutated melanoma. *Oncoimmunology*. 2021;10(1):1992880. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2021.1992880>.
18. Gao MZ, Wang HB, Chen XL, Cao WT, Fu L, Li Y et al. Aberrant modulation of ribosomal protein S6 phosphorylation confers acquired resistance to MAPK pathway inhibitors in BRAF-mutant melanoma. *Acta Pharmacol Sin*. 2019;40(2):268–278. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0020-z>.
19. Soumoy L, Schepkens C, Krayem M, Najem A, Tagliatti V, Ghanem GE et al. Metabolic Reprogramming in Metastatic Melanoma with Acquired Resistance to Targeted Therapies: Integrative Metabolomic and Proteomic Analysis. *Cancers*. 2020;12(5):1323. <https://doi.org/10.3390/cancers12051323>.
20. Salzmann M, Wald A, Stege H, Loquai C, Zimmer L, Hayani KM et al. Tolerability of BRAF and MEK Inhibitors for Metastasized Melanoma after Intra-Class Switch: A Multicenter, Retrospective Study. *Cancers*. 2023;15(5):1426. <https://doi.org/10.3390/cancers15051426>.
21. Rodriguez CI, Castro-Perez E, Prabhakar K, Block L, Longley BJ, Wisinski JA et al. EPAC-RAP1 Axis-Mediated Switch in the Response of Primary and Metastatic Melanoma to Cyclic AMP. *Mol Cancer Res*. 2017;15(12):1792–1802. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-17-0067>.
22. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2012;379(9829):1893–1901. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60398-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60398-5).
23. Infante JR, Fecher LA, Falchook GS, Nallapareddy S, Gordon MS, Becerra C et al. Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(8):773–781. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(12\)70270-X](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(12)70270-X).

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.В. Самойленко, Л.В. Демидов

Написание текста – И.В. Самойленко, А.Р. Зарецкий, Е.В. Проценко, Л.В. Демидов

Сбор и обработка материала – И.В. Самойленко, Е.В. Проценко

Обзор литературы – И.В. Самойленко, А.Р. Зарецкий

Редактирование – И.В. Самойленко, А.Р. Зарецкий, Е.В. Проценко

Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Самойленко, А.Р. Зарецкий, Е.В. Проценко, Л.В. Демидов

Contribution of authors:

Concept of the article – Igor V. Samoylenko, Lev V. Demidov

Text development – Igor V. Samoylenko, Andrew R Zaretsky, Evgeny V. Prozorenko, Lev V. Demidov

Collection and processing of material – Igor V. Samoylenko, Evgeny V. Prozorenko

Literature review – Igor V. Samoylenko, Andrew R. Zaretsky

Editing – Igor V. Samoylenko, Andrew R Zaretsky, Evgeny V. Prozorenko

Approval of the final version of the article – Igor V. Samoylenko, Andrew R Zaretsky, Evgeny V. Prozorenko, Lev V. Demidov

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку после одобрения ведущим исследователем.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Самойленко Игорь Вячеславович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей кожи отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; i.samoylenko@ronc.ru

Зарецкий Андрей Ростиславович, старший научный сотрудник отдела молекулярных технологий Научно-исследовательского института трансляционной медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; a-zaretsky@yandex.ru

Проценко Евгений Владимирович, к.м.н., доцент кафедры онкологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; prozorenko1984@mail.ru

Демидов Лев Вадимович, д.м.н., профессор, заведующий отделением опухолей кожи отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; demidov.lev@gmail.com

Information about the authors:

Igor V. Samoylenko, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Skin Tumour Department, Department of Medicinal Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; i.samoylenko@ronc.ru

Andrew R Zaretsky, Senior Research Associate, Development of Molecular Diagnostic Techniques, Institute of Translational Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; a-zaretsky@yandex.ru

Evgeny V. Prozorenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; prozorenko1984@mail.ru

Lev V. Demidov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Skin Tumour Department, Department of Medicinal Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; demidov.lev@gmail.com