



¹ Санкт-Петербургский
государственный
университет

² Городской
клинический
онкологический
диспансер,
Санкт-Петербург

Место и время повторному назначению BRAF/MEK-ингибиторов в лечении диссеминированной меланомы кожи

А.В. Пудина^{1,2}, Р.В. Орлова, д.м.н.^{1,2}, Н.В. Жукова, к.м.н.¹, В.В. Овсяников²

Адрес для переписки: Анастасия Васильевна Пудина, Nastya.pudina@bk.ru

Для цитирования: Пудина А.В., Орлова Р.В., Жукова Н.В., Овсяников В.В. Место и время повторному назначению BRAF/MEK-ингибиторов в лечении диссеминированной меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 62–67.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-62-67

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость меланомой кожи за последние 50 лет возросла в семь раз со смертельным исходом в половине всех случаев. По данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, в 2020 г. частота заболеваемости меланомой женского и мужского населения составила 2,0 и 1,6% соответственно. В России прирост заболеваемости меланомой кожи с 2010 по 2020 г. составил 15,79%.

Таргетная терапия – направление лекарственной терапии, избирательно воздействующей на конкретную мишень, которой обладает опухоль отдельного пациента, что является принципиальным отличием от традиционной химиотерапии, когда препараты оказывают супрессорное действие на все быстро делящиеся клетки организма, в том числе здоровые. Побочными эффектами химиотерапии могут быть фотосенсибилизация, кожная токсичность, пирексия и др.

Появление препаратов таргетного действия в онкологии стало возможным в конце XX века в связи с эволюционными достижениями молекулярной онкологии. В 2011 г. для лечения метастатической формы меланомы кожи был зарегистрирован первый анти-BRAF-препарат вемурафениб. Определение мутаций меланомы, осуществляемое с помощью молекулярно-генетического исследования, стало остроактуальным вопросом диагностики в онкологии.

Целью данной работы является проведение систематического литературного обзора исследований, связанных с изучением повторного использования таргетной терапии в лечении метастатической меланомы кожи. Проведен анализ современной зарубежной и российской литературы, рассматривающей вопросы применения таргетной терапии в лечении метастатической меланомы кожи. Данные получены в научных онлайн-библиотеках: Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), Oxford Medicine Online (<https://academic.oup.com/>), Springer (<https://link.springer.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), eLibrary (<https://www.elibrary.ru/defaultx.asp>).

Ключевые слова: таргетная терапия при лечении метастатической меланомы кожи, метастатическая меланома кожи



Введение

Меланома кожи (МК) в России в 2018 г. составила 1,82% всех злокачественных новообразований у взрослого населения и 12,65% всех опухолей кожи, при этом на ее долю приходится 70,3% смертей от всех кожных онкологических заболеваний. В России за последние 10 лет число взятых на учет больных с впервые в жизни установленным диагнозом МК увеличилось на 37,5% (с 7420 случаев в 2008 г. до 10 205 в 2018 г.) [1]. В конце 2018 г. на учете находилось 94 153 больных, или 64,1 случая на 100 тыс. населения против 42,6 случая в 2008 г. МК занимает 15-е место среди онкологических заболеваний [2].

МК развивается в результате множественных аномалий в генетических процессах меланоцитов, которые инициируют пролиферацию клеток и прекращение апоптоза как нормальный ответ на повреждение ДНК клетки. Соответственно, мутации в различных генах являются основным фактором в развитии данной патологии. Геном, который специфически изменен в 15–20% случаев, является *NRAS* (сигнальный белок, представитель семейства белков RAS). Мутация обнаруживается в основном при меланоммах, вызванных длительным воздействием ультрафиолетового излучения, при узловой форме и при меланоммах большей толщины (> 1 мм) [1].

Мутация в гене *BRAF* (белок B-Raf) является мутацией, часто встречающейся при МК, частота которой составляет около 50% случаев. Киназа *BRAF* играет роль в регуляции сигнального пути между митоген-активируемой протеинкиназой и киназой, регулируемой внеклеточными сигналами (MAP/ERK), которая контролирует деление и дифференцировку клеток. В результате происходит неконтролируемое деление меланоцитов, что приводит к развитию меланомы. Эта мутация часто встречается в диспластических невусах, что еще раз демонстрирует ее роль в злокачественном преобразовании. Она также обнаружена в клетках меланомы, которые подвергаются длительному воздействию ультрафиолетового излучения [3].

Мутация гена *BRAF* в экзоне V600E является наиболее распространенной и встречается примерно в 70–80% случаев. Мутация в экзоне V600K встречается реже, примерно в 10–20% случаев. Существуют также более редкие мутации *BRAF*, отличные от V600, на долю которых приходится всего 3–14% меланом [4, 5].

Повторное применение таргетной терапии при меланоме кожи

Терапия *BRAF*/*MEK*-ингибиторами вызывает гибель опухолевых клеток с мутацией гена *BRAF*, что приводит к ответу на лечение. Через некоторое время может появиться или активироваться клон клеток, резистентный к действию таргетной терапии (ТТ), и произойти прогрессирование заболевания. Однако после завершения двойной таргетной блока-

ды рост чувствительных к ТТ опухолевых клеток может возобновиться на фоне и цитостатической, и иммунной терапии.

ТТ – это класс лекарств, которые воздействуют на функционирование аномальных молекул в раковых клетках. При меланоме они блокируют активность мутировавшего белка *BRAF* и родственного ему белка под названием *MEK*. Цель ТТ состоит в том, чтобы отключить мутировавшие молекулы и замедлить рост клеток меланомы, не нанося вреда здоровым тканям. Таким образом, препараты замедляют или останавливают рост и распространение меланомы. Препараты, ингибирующие молекулы *BRAF* и *MEK*, могут обеспечить значительную клиническую пользу пациентам с *BRAF*-мутантной меланомой. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило ингибиторы *BRAF* вемурафениб и дабрафениб, а также ингибиторы *MEK* траметиниб и кобиметиниб для лечения пациентов на поздних стадиях меланомы, определяемых как неоперабельные стадии III или IV. Основываясь на успехе самостоятельного применения этих препаратов, комбинации других ингибиторов *BRAF* и *MEK* также были протестированы и позже одобрены. Поскольку каждый препарат действует по-разному, их комбинированное применение может быть эффективно в борьбе с МК [6].

В работе С. Ascierto и соавт. (2020) группа медицинских экспертов разработала согласованные определения видов возобновления ТТ для улучшения понимания, согласованности и последующих исследований в этой области [7].

Термин «ретритмент» следует определять как повторное применение препаратов того же класса при рецидиве заболевания после завершения адъювантной терапии.

В исследовании COMBI-AD изучалось влияние продолжительности интервала без получения таргетной противоопухолевой терапии между завершением адъювантной терапии и началом повторного лечения на эффективность ретритмента. В последнем анализе медиана наблюдения составила 60 месяцев в группе комбинации и 59 месяцев в группе плацебо. На момент окончания сбора данных (08.11.2019) у 190 из 438 пациентов группы комбинированной терапии и у 262 из 432 пациентов группы плацебо было зафиксировано прогрессирование болезни. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) не достигнута (НД) (95% доверительный интервал (ДИ) 47,9 месяца – НД) в группе дабрафениба с траметинибом и составила 16,6 месяца (95% ДИ 12,7–22,1) в группе плацебо (отношение рисков (ОР) 0,51). Показатели четырех- и пятилетней БРВ составили 55 и 52% в группе ТТ по сравнению с 38 и 36% в группе плацебо [8].

Таким образом, результаты пятилетнего наблюдения подтверждают долгосрочное преимущество адъювантной терапии по схеме дабрафениб + траме-



тинибу у больных меланомой III стадии с мутацией V600E/K гена *BRAF* после хирургического лечения. Понятие «речеллендж» определяется как повторное применение препаратов того же класса после наступления прогрессирования заболевания у пациентов, у которых имело место клиническое улучшение на фоне предшествующего лечения неоперабельного или метастатического заболевания [9].

Впервые эффективность этой тактики лечения изучали D.B. Johnson и соавт. [10]. В данном исследовании II фазы участвовали 45 человек, все пациенты получали комбинацию ингибиторов *BRAF* и *MEK* после прогрессирования на фоне приема дабрафениба по 150 мг два раза в сутки. Частота объективного ответа (ЧОО) на комбинацию составила 13%, частота стабилизации заболевания более восьми недель – 44%. Пациенты без признаков прогрессирования заболевания, принимавшие дабрафениб более шести месяцев, получили большую пользу, чем пациенты без признаков прогрессирования заболевания, принимавшие дабрафениб менее шести месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 3,9 против 1,8 месяца соответственно. Схожие данные были получены в исследовании II фазы BRIM7, в которое были включены 129 пациентов, получавших различные дозы *BRAF*- и *MEK*-ингибиторов, у 66 из них на фоне приема вемурафениба ранее прогрессировало заболевание [11]. ЧОО в этой подгруппе составила 15% (10 из 66 ответили на терапию) против 87% (55 из 63 ответили на терапию) в подгруппе пациентов, не принимавших ранее *BRAF*-ингибиторов. Медиана ВБП составила 2,8 и 13,7 месяца соответственно.

Регистрационное исследование BRIM-3 продемонстрировало однозначные преимущества препарата перед стандартной химиотерапией дакарбазином: отмечено увеличение общей выживаемости (ОВ) (13,6 против 9,7 месяца, $p < 0,001$), ВБП (6,9 против 1,6 месяца, $p < 0,001$). ЧОО на терапию вемурафенибом была в девять раз выше, чем при приеме дакарбазина (57 и 9% соответственно) [12]. В соответствии с финальными данными исследования BRIM-3, 17% пациентов с метастатической МК живы на протяжении четырех лет и более на фоне терапии вемурафенибом [13]. Подобные результаты были получены при сравнении другого ингибитора *BRAF* – дабрафениба с дакарбазином [14].

Согласно исследованию S. Valpione и соавт. (2018) [15], повторное введение терапии на основе ингибиторов *BRAF* у пациентов, которые уже получали противоопухолевое лечение ингибиторами тирозинкиназ, имело показатель ответа 43%, с 37% у пациентов, прервавших лечение из-за прогрессирования заболевания. Медиана ОВ составила 9,8 месяца, а ВБП – пять месяцев. Хорошими прогностическими факторами являлись менее трех сайтов метастазирования, нормальный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и повторное использо-

вание ТТ с двойным ингибированием *BRAF* + *MEK* (по сравнению с монотерапией ингибитором *BRAF*). Таким образом, речеллендж ингибиторов тирозинкиназ ассоциировался с увеличением ОВ в сравнении с монотерапией *BRAF*i.

Рандомизированное исследование III фазы COLUMBUS анализировало пятилетние результаты лечения и сравнивало эффективность комбинации энкорафениб + биниметиниб против энкорафениба или вемурафениба у пациентов с метастатической *BRAF* V600-мутированной меланомой [16]. В первую часть исследования включены 577 пациентов, не получавших ранее лечения или с прогрессированием опухоли после иммунотерапии первой линии. Рандомизация проводилась в соотношении 1:1:1: энкорафениб 450 мг один раз в день + биниметиниб 45 мг два раза в день, энкорафениб 300 мг один раз в день или вемурафениб 960 мг два раза в день. Обновленный анализ проведен после минимального наблюдения за пациентами в течение 65 месяцев. В группе, получавшей энкорафениб + биниметиниб, показатели пятилетней ОВ (95% ДИ) у всех пациентов ($n = 192$) с уровнем ЛДГ, меньшим или равным верхней границе нормы на исходном уровне ($n = 137$), и низкой опухолевой нагрузкой ($n = 88$) составили 35% (28–42), 45% (36–53) и 48% (37–58) соответственно.

В обзорном исследовании A. Russo и соавт. (2014) уделяется внимание клиническому применению ингибиторов пути Raf/MEK/ERK и P13K/AKT/mTOR в качестве новой стратегии лечения меланомы. Описаны изменения молекулярных путей, принимающих участие в развитии меланомы, взаимодействующих друг с другом и приводящих к формированию ответа на терапию и/или химиорезистентности [17]. Авторы констатируют, что применение ингибиторов *BRAF* и *MEK* для лечения меланомы указывает на то, что частота ответа этих новых молекулярно-таргетных агентов выше по сравнению со стандартной химиотерапией. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше определить механизмы резистентности к этим новым биологическим методам лечения [17].

Согласно данным международной литературы, сигнальный каскад RAS/Raf/MEK/ERK (MAPK) необходим для межклеточной и внутриклеточной коммуникации, которая регулирует ключевые клеточные функции, такие как рост, выживание и дифференцировка. Путь MAPK также объединяет сигналы от сложноструктурных внутриклеточных сетей при выполнении клеточных функций. Несмотря на первоначальное открытие главных элементов путей MAPK почти четыре десятилетия назад, дополнительные открытия продолжают затруднять полное понимание молекулярных механизмов, участвующих в регуляции этого пути. Значительные усилия были направлены на регуляцию RAF, особенно после открытия лекарственной устойчивости и парадоксальной активации при связывании ингибитора с киназой. Активность RAF регулируется



фосфорилированием и зависимой от конформации регуляцией, включая аутоингибирование и димеризацию [18].

В работе И.В. Самойленко и соавт. рассматриваются необходимость исходной оценки состояния пациента, корректное проведение всех методов диагностики, а также значение доступных биомаркеров при данном заболевании. Авторы утверждают, что в литературе нет данных, связанных с определением корреляции между комбинированной иммунотерапией и комбинированной ТТ [19].

Выбор ТТ при повторном ее использовании в лечении метастатической МК становится все более острым вопросом в связи с расширением диапазона лекарственных средств. Особое значение в свете новых задач приобретает разработка эффективных путей составления протоколов и алгоритмов лечения [20]. Целью исследования DREAMseq было определение оптимальной последовательности системной терапии больных метастатической МК с мутацией в гене *BRAF V600*. Старт с двойной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом с последующим (при прогрессировании заболевания) назначением во второй линии терапии комбинации таргетных препаратов дабрафениб + траметиниб привел к значительному улучшению двухлетней ОВ по сравнению с ОВ только при двойной иммунотерапии и составил 20% (72 против 52%, $p = 0,0095$) [21].

В исследовании, выполненном Т.М. Grzywa и соавт. (2017), проанализированы результаты лечения 116 пациентов в 14 центрах Европы, США и Австралии. Все пациенты получали BRAFi+/MEKi, далее (по разным причинам) был промежуток отмены в лечении, а далее ТТ (комбинированная или монорежим BRAFi) назначалась вновь. Медиана времени первого этапа ТТ составила 9,4 месяца, следующего этапа (нетаргетная терапия: иммунотерапия – 72%, иная терапия – 17%, «лекарственный отпуск» – 11%) – 7,7 месяца (после прекращения первого этапа). На момент возобновления комбинированной ТТ у 44% больных были обнаружены метастазы в головном мозге. ЧОО на лечение составила 43%, при этом было отмечено 3% полных ответов (ПО) на лечение, 39% частичных ответов (ЧО) на лечение и в 24% случаев наблюдалась стабилизация заболевания. В 30% случаев было отмечено последующее прогрессирование заболевания (ПЗ). Следует отметить, что из 83 пациентов, у которых первый этап терапии был прекращен вследствие ПЗ, при повторном назначении у 31 (37,3%) был отмечен ЧО на лечение (при этом был зафиксирован ПО на лечение). Медиана ОВ от начала повторной терапии составила 9,8 месяца, а медиана времени до прогрессирования – пять месяцев. Повторное использование комбинированной ТТ было достоверно эффективнее в отношении ОВ, чем монотерапии BRAFi. Авторы приходят к выводу, что повторное назначение комбинированной ТТ

у пациентов, которым она была отменена по разным причинам, может иметь пользу [22].

В систематическом обзоре R. Reschke и соавт. (2019) продемонстрировано, что ЧОО на ретритмент комбинированной ТТ составляет 47%, а частота достижения контроля над заболеванием – 67%, при этом медиана ВВП составляет 6,4 месяца, что меньше, чем после первого этапа ТТ (медиана ВВП – 9,2 месяца). Исследователи полагают, что возврат к ранее успешной ТТ представляет собой еще один эффективный вариант лечения пациентов с меланомой. К похожим выводам пришла и исследовательская команда из Мадрида (D. Vinal и соавт.), которая проанализировала доступные публикации и идентифицировала девять публикаций, описывающих 188 пациентов. ЧОО варьировала между 28 и 43%, частота случаев контроля заболевания – между 57 и 72%. Авторы исследования полагают, что возврат к ТТ может быть хорошей альтернативой для пациентов [5].

В последние годы активно изучается применение тройной комбинации BRAF- и MEK-ингибиторов в сочетании с иммуноонкологическими препаратами. Известно, что пациенты с меланомой при наличии мутации в гене *BRAF* демонстрируют высокую ЧОО при применении ингибиторов BRAF и MEK. Однако у большинства пациентов ответы на терапию недостаточно продолжительные [23]. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа обеспечивают более длительные ответы, однако частота их развития относительно низкая [24]. Доклинические и трансляционные данные демонстрируют иммунологические эффекты ингибиторов BRAF и MEK, включая следующие [25]: инфильтрацию CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток в опухоли, снижение количества регуляторных Т-клеток и супрессорных клеток миелоидного происхождения, повышение количества меланома-ассоциированных антигенов. В связи с этим комбинирование ингибиторов BRAF и MEK в сочетании с ингибированием контрольных точек иммунного ответа может преодолеть клинические ограничения отдельных классов терапии и обеспечить более длительные ответы.

На ASCO и ESMO в 2020 г. были продемонстрированы результаты рандомизированного исследования III фазы IMspire150 по эффективности тройной комбинации [26]. В исследование были включены ранее не леченные пациенты с метастатической МК с наличием мутации *BRAF*. Разрешалось включение больных с наличием бессимптомных метастазов в головной мозг. Все больные получали вемурафениб 960 мг два раза в день внутрь и кобиметиниб 60 мг внутрь ежедневно в течение 28 дней. Пациенты, рандомизированные в группу контроля, продолжали получать вемурафениб в прежней дозе два раза в день ежедневно, а кобиметиниб – в прежней дозе ежедневно в течение трех недель с недель перерыва и введением плацебо каждые две недели. Пациенты экспериментальной группы после 28-го дня



получали вемурафениб в дозе 720 мг внутрь два раза в день ежедневно и кобиметиниб в дозе 60 мг внутрь ежедневно в течение трех недель с недель перерыва и введением атезолизумаба в дозе 840 мг внутривенно каждые две недели. Лекарственная терапия проводилась до признаков ПЗ или непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности была ВБП, вторичными конечными точками – ЧОО, его продолжительность, общая продолжительность жизни и токсичность. При медиане наблюдения 19 месяцев ВБП составила 15,1 месяца в группе атезолизумаба и 10,6 месяца в группе плацебо, что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 22% (ОР 0,78; $p = 0,025$). Позитивный эффект атезолизумаба отмечался во всех анализируемых подгруппах больных. ЧОО была примерно одинаковой и составила 66,3 и 65,0% соответственно, однако ответ был достоверно продолжительнее в группе атезолизумаба (21,0 и 12,6 месяца). Несмотря на наличие исследований тройной комбинации иммунотаргетной терапии МК, до сегодняшнего дня остается неизученным вопрос эффективности проведения ТТ во второй и последующих линиях лечения.

Выводы

- Повторное использование *BRAF*- и *MEK*-ингибиторов вместо химиотерапии у ранее прогрессирувавших на данной терапии может увеличить ОВ и улучшить качество жизни этой группы пациентов.
- Применение таргетных препаратов в лечении МК повышает ОВ пациентов, но практически всегда заканчивается развитием резистентности.
- Добавление *MEK*-ингибиторов сразу после прогрессирования на *BRAF*-ингибиторах дает скромную прибавку в медиане ВБП и может быть рассмотрено только у пациентов, имевших долгий ответ на ингибиторах *BRAF*.
- Повторное назначение *BRAF*i и *MEK*i может представлять собой альтернативный вариант лечения при прогрессировании на химиотерапии или иммунотерапии, и это следует учитывать, когда все другие возможности лекарственного лечения исчерпаны.
- Несмотря на достигнутые результаты в лечении пациентов с метастатической МК, продолжается поиск оптимальных режимов системной терапии, а также изучение оптимальной последовательности таргетной и иммунотерапии у пациентов с наличием мутации в гене *BRAF V600*. 🌟

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
3. Синельников И.Е., Барышников К.А., Демидов Л.В. Клиническая диагностика меланомы кожи. Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». 2017; 28 (1–2): 68–73.
4. Vinal D., Martinez D., Espinosa E. Efficacy of rechallenge with BRAF inhibition therapy in patients with advanced BRAFV600 mutant melanoma. Clin. Transl. Oncol. 2019; 21 (8): 1061–1066.
5. Reschke R., Ziemer M. Rechallenge with checkpoint inhibitors in metastatic melanoma. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2020; 18 (5): 429–436.
6. Long G.V., Menzies A.M., Nagrial A.M., et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. J. Clin. Oncol. 2011; 29 (10): 1239–1246.
7. Gebhardt C., Ascierto P., Atkinson V., et al. The concepts of rechallenge and retreatment in melanoma: a proposal for consensus definitions. Eur. J. Cancer. 2020; 138: 68–76.
8. Hauschild A., Dummer R., Santinami M., et al. Long-term benefit of adjuvant dabrafenib + trametinib (D+T) in patients with resected stage III BRAF V600-mutant melanoma: five-year analysis of COMBI-AD. Presented at: 2020 ASCO Virtual Scientific Program; May 29–31. Abstract 10001.
9. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N. Engl. J. Med. 2017; 377: 1813e23.
10. Johnson D.B., Flaherty K.T., Weber J.S., et al. Combined BRAF (dabrafenib) and MEK inhibition (trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor. J. Clin. Oncol. 2014, 32 (33): 3697–3704.
11. McArthur G.A., Chapman P.B., Robert C., 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.
12. Chapman P.B., Robert C., Larkin J., 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.
13. Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, doubleblind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015; 386 (9992): 444–451.
14. Das Thakur M., Salangsang F., Landman A.S., et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. Nature. 2013; 494 (7436): 251–255.



15. Valpione S., Carlino M.S., Mangana J., et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: a multi-institutional retrospective study. *Eur. J. Cancer.* 2018; 91: 116–124.
16. Dummer R., Flaherty K.T., Robert C., et al. 5-year update on COLUMBUS: a randomized phase III trial of encorafenib (enco) + binimetinib (bini) versus enco or vemurafenib (vem) in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. *Ann. Oncol.* 2021; 32 (suppl_5): S867–S905.
17. Russo A., Ficili B., Candido S., et al. Emerging targeted therapies for melanoma treatment (review). *Int. J. Oncol.* 2014; 45 (2): 516–524.
18. Dummer R., Schadendorf D., Ascierto P.A., et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (4): 435–445.
19. Самойленко И.В., Демидов Л.В. Подходы к терапии метастатической меланомы кожи в 2020 г.: динамичное движение вперед. *Медицинский совет.* 2020; 9: 80–93.
20. Das Thakur M., Salangsang F., Landman A.S., et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature.* 2013; 494 (7436): 251–255.
21. Killock D. DREAMseq of therapy for BRAF-mutant melanoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2023; 20 (1): 1.
22. Grzywa T.M., Paskal W., Włodarski P.K. Intratumor and intertumor heterogeneity in melanoma. *Transl. Oncol.* 2017; 10 (6): 956–975.
23. Kakadia S., Yarlagadda N., Awad R., 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. *Onco Targets Ther.* 2018; 11: 7095–7107.
24. Frederick D., Piris A., Cogdill A., 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.
25. Wilmott J., Long G., Howle J., et al. Selective BRAF inhibitors induce marked T-cell infiltration into human metastatic melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (5): 1386–1394.
26. Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF V600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 395 (10240): 1835–1844.

Place and Time of Re-Administration of RAF/MEK Inhibitors in the Treatment of Disseminated Melanoma of the Skin

A.V. Pudina^{1,2}, R.V. Orlova, PhD^{1,2}, N.V. Zhukova, PhD¹, V.V. Ovsyannikov²

¹ St. Petersburg State University

² City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg

Contact person: Anastasya V. Pudina, Nastya.pudina@bk.ru

According to the World Health Organization, the incidence of skin melanoma has increased sevenfold over the past 50 years, with a fatal outcome in half of all cases. According to the Herzen Moscow Research Institute of Oncology, in 2020, the incidence of melanoma in the female and male populations was 2.0% and 1.6%, respectively. In Russia, the increase in the incidence of skin melanoma from 2010 to 2020 amounted to 15.79%. Targeted therapy is a direction in drug therapy, as a result of which there is a selective effect on a specific target possessed by an individual patient's tumor, which is a fundamental difference from traditional chemotherapy, when drugs have a suppressive effect on all rapidly dividing cells of the body, including healthy ones. Side effects of chemotherapy may include photosensitization, skin toxicity, pyrexia, and others. The emergence of targeted drugs in oncology became possible at the end of the 20th century in connection with the evolutionary achievements of molecular oncology. In 2011, the first anti-BRAF drug vemurafenib was registered for the treatment of metastatic skin melanoma. The determination of melanoma mutations, carried out with the help of molecular genetic research, has become an acute issue of diagnosis in oncology. The purpose of this work is to conduct a systematic literary review of studies related to the study of the reuse of targeted therapy in the treatment of metastatic melanoma of the skin. The analysis of modern foreign and Russian literature considering the use of targeted therapy in the treatment of metastatic melanoma of the skin is carried out. The data is obtained in scientific online libraries: Sosgape Library (<https://www.cochranelibrary.com>), Oxford Medicine Online (<https://academic.oup.com>), Springer (<https://link.springer.com>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), elibrary (<https://www.elibrary.ru/defaultx.asp>).

Keywords: targeted therapy in the treatment of metastatic melanoma of the skin, metastatic melanoma of the skin