

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа

² Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Лечение метастатической меланомы кожи с мутацией в гене BRAF V600E

К.В. Меньшиков, к.м.н. 1,2 , А.В. Султанбаев, к.м.н. 1 , Ш.И. Мусин, к.м.н. 1 , К.Т. Ахметгареева 2 , И.А. Меньшикова, к.м.н. 2

Адрес для переписки: Константин Викторович Меньшиков, kmenshikov80@bk.ru

Для цитирования: *Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И. и др.* Лечение метастатической меланомы кожи с мутацией в гене BRAF V600E // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 33. С. 46–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-33-46-50

Меланома кожи (МК) является одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей. Во всем мире наблюдается рост заболеваемости меланомой. В настоящее время результаты фундаментальных исследований изменили понимание молекулярно-генетических механизмов развития заболевания. Наиболее изученная онкогенная мутация при МК – BRAF, кодирующая серин-треонин протеинкиназу, которая в свою очередь действует в MAPK-пути RAS – RAF – MEK – EPK. Мутация BRAF ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при МК. В настоящее время таргетная терапия генерализованной МК признана одним из эффективных методов лечения. Двойное ингибирование сигнального пути МАРК, которое достигается при одновременном использовании ингибиторов BRAF и МЕК, характеризуется более высокой эффективностью по сравнению с ингибитором BRAF в монорежиме. В статье приведен клинический случай лечения генерализованной МК. Пациентка неоднократно оперирована по поводу метастатической МК. Четырежды заболевание прогрессировало на фоне терапии дакарбазином и интерфероном. Выявлена активирующая мутация в экзоне гена BRAF типа V600E. После прогрессирования заболевания пациентке проводилась комбинированная терапия кобиметинибом и вемурафенибом. Частичный ответ сохраняется более 22 месяцев. Представленный клинический случай демонстрирует возможности таргетной терапии генерализованной меланомы.

Ключевые слова: меланома, BRAF-мутация, хирургическое лечение, таргетная терапия, BRAF-ингибиторы, МЕК-ингибиторы

Введение

Меланома кожи (МК) является одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей. На долю меланомы в структуре всех злокачественных новообразований приходится всего 4% [1, 2]. Однако в группе злокачественных опухолей кожи 90% смертей обусловлены меланомой [3]. Во всем мире наблюдается рост заболеваемости меланомой.

В настоящее время результаты фундаментальных исследований изменили понимание молекулярно-генетических механизмов развития заболевания. Самая изученная онкогенная мутация при МК – BRAF, кодирующая серин-треонин протеинкиназу, которая в свою очередь действует в MAPK-пути RAS – RAF – МЕК – ЕРК. BRAF – это человеческий ген, ответственный за производство белка B-Raf, участвующий в передаче сигналов о прямом

росте клеток [4]. Ген BRAF расположен на длинном плече 7-й хромосомы и состоит из 18 экзонов. Передача сигналов МАРК включает активацию RAS ГТФазы, которая позволяет RAS связывать и активизировать RAF сложной последовательностью событий. Сигнальный каскад завершается фосфорилированием MEK и активированием ERK1 и ERK2 MAPKs, которые затем перемещаются к ядру и регулируют транскрипционные факторы. Частота мутаций в гене BRAF при МК, по данным разных авторов, колеблется от 30-40 до 70%. Наиболее распространенной (69-94% случаев) разновидностью BRAF-мутаций является V600E - замена валина глутамином в 600-м кодоне. Эта мутация считается наиболее распространенной. Мутация V600К встречается в 5-10% случаев. Мутации V600D и V600R выявляются крайне редко [5].

Мутация BRAF у пациентов с МК ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. У таких пациентов заболевание характеризуется более агрессивным течением, чем у BRAF-негативных пациентов. Следует также отметить более молодой возраст пациентов, более высокий риск метастазирования в центральной нервной системе при наличии BRAF-мутации [6, 7]. Важным механизмом развития МК является сигнал МЕК. Путь RAS -RAF - MEK - EPK активируется широким спектром ростовых факторов и цитокинов, действующих через рецепторы тирозинкиназ. МЕК 1 и 2 относятся к типичным протеинам подсемейства МЕК [8]. Несмотря на то что мутации МЕК 1/2 обнаруживают редко, постоянно активный МЕК выявляется более чем в 30% клеток первичной опухоли [9].

В рандомизированных клинических исследованиях селективные ингибиторы BRAF вемурафениб и дабрафениб продемонстрировали клиническую эффективность у пациентов с метастатической МК с наличием BRAF-мутации по сравнению с химиотерапией [10]. Результаты последних исследований показали, что двойное ингибирование сигнального пути МАРК, которое достигается при одновременном использовании ингибиторов BRAF и МЕК, характеризуется более высокой эффективностью по сравнению с ингибитором BRAF в монорежиме. В исследовании BRIM7 применение комбинации кобиметиниба и вемурафениба предупреждало развитие резистентности опухоли к монотерапии BRAF-ингибиторами и обеспечивало длительный контроль заболевания [11, 12]. На фоне комбинированной терапии кобиметинибом и вемурафенибом отмечались улучшение общей выживаемости (ОВ) и выраженная противоопухолевая активность у BRAF-положительных пациентов без предшествующего применения ингибиторов BRAF (рис. 1).

Использование комбинации «кобиметиниб и вемурафениб» позволяет достигать длительного контроля заболевания и значительного увеличения ОВ (рис. 2). Медиана ОВ в группе комбинации кобиметиниба и вемурафениба составила 22,5 месяца, в группе вемурафениба в монорежиме – 17,4 месяца [13].

Длительное наблюдение за пациентами в исследовании 1b фазы BRIM7 показало, что у BRAF-положительных пациентов с метастатической меланомой, ранее не получавших монотерапию BRAF-ингибиторами, при старте терапии с комбинации вемурафениба и кобиметиниба показатель ОВ стабилизировался на уровне 39,2% на четвертом и пятом годах наблюдения [5]. При этом частота общего ответа (ЧОО) достигла 88%. Медиана ОВ составила 28,5 месяца по сравнению с 8,3 месяца в подгруппе пациентов, ранее получавших монотерапию BRAF-ингибиторами, выживаемость без прогрессирования (ВБП) - 13,7 и 2,8 месяца соответственно, что говорит о преимуществе комбинации на старте терапии.

В регистрационном исследовании III фазы соВгіт медиана ОВ в группе комбинированной терапии составила 22,5 (20,3–28,8) месяца, четырехлетняя Выживаемость – 34,2%, пятилетняя ОВ – 30,8% среди всех пациентов (n=247),

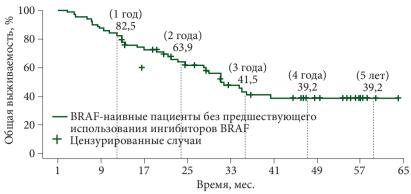


Рис. 1. Общая выживаемость в исследовании BRIM7

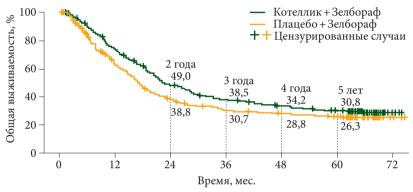


Рис. 2. OB в группах комбинаций «кобиметиниб + вемурафениб» и «вемурафениб + плацебо»

включенных в исследование [6]. Показатели ОВ были выше у пациентов с нормальным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (n=131): медиана ОВ достигла 38,5 месяца по сравнению с 14,8 месяца у пациентов с повышенным уровнем ЛДГ (n=112). Пятилетняя ОВ составила 43 и 16% соответственно. При этом ЧОО достигла 70% при полном ответе у 21% пациентов.

Показатель пяти- и четырехлетней ВБП составил 17 и 14% среди всех пациентов, включенных в исследование. Показатели ВБП были выше у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ (n=131): медиана ВБП составила 15,0 месяца по сравнению с 8,6 месяца у пациентов с повышенным уровнем ЛДГ (n=112), пятилетняя ВБП – 18 и 7% соответственно.

Таким образом, комбинированная терапия «Зелбораф (вемурафениб) + Котеллик (кобиметиниб)» позволяет добиться быстрого ответа на терапию у пациентов с высокой скоростью прогрессирования заболевания, обеспечивает контроль заболевания почти у 90% пациентов (по данным исследования соВRIМ), улучшает ВБП и ОВ у пациентов с метастатической МК.

Клинический случай

В 2006 г. в возрасте 48 лет пациентка получила комплексное лечение по поводу рака молочной железы. 2 февраля 2006 г. выполнена радикальная мастэктомия по Маддену слева. Гистология: низкодифференцированная аденокарцинома. В четырех лимфатических узлах выявлены метастазы аденокарциномы. Установлен диагноз рака левой молочной железы Т3N1M0, стадия IIIA. Проведен курс адъювантной химиотерапии в режиме САГ, впоследствии лучевая терапия суммарная очаговая доза (СОД) 50 Гр на послеоперационный рубец, СОД 36–44 Гр на пути лимфооттока. Для достижения овариальной супрессии использован лучевой метод - СОД 12 Гр на яичники. В течение двух лет пациентка получала адъювантную гормонотерапию ингибиторами ароматазы. В настоящее время данных о рецидиве и прогрессировании заболевания нет, отмечается стойкая ремиссия.

25 июня 2014 г. в возрасте 56 лет пациентке проведено иссечение пигментной опухоли кожи передней брюшной стенки: морфологически – внутридермальный невус, диагноз меланомы не



Рис. 3. Метастазы в легких



Рис. 4. Метастаз в мягких тканях

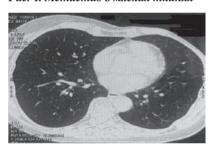


Рис. 5. Очаги в легких не определяются

установлен. Пациентка находилась под наблюдением по месту жительства, но в начале 2016 г. обнаружила увеличенный паховый лимфоузел справа.

19 февраля 2016 г. выполнено иссечение пахового лимфоузла слева, морфологически – метастаз беспигментной меланомы. Микропрепараты после иссечения невуса кожи передней брюшной стенки пересмотрены, диагноз верифицирован: пигментная меланома на фоне внутридермального невуса, толщина опухоли по Бреслоу более 3,0 мм, 4-й уровень инвазии по Кларку. Установлен диагноз: меланома кожи передней брюшной стенки рТ3bN1bM0, стадия II.

Данные позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) от 10 марта 2016 г.: генерализации заболевания не выявлено. Пациентке проведен курс лучевой терапии на паховые лимфоузлы справа СОД 50 Гр с учетом ранее нерадикальной операции. С апреля 2016 г. по июнь 2017 г. проводилась терапия

Ответ опухоли на терапию

Локализация	Дата		
	05.10.2018	11.06.2019	12.12.2019
Легкие	23×17 мм	$11 \times 14 \text{ mm}$	$4 \times 10 \text{ MM}$
Левый надпочечник	$17 \times 16 \text{ mm}$	$16 \times 14 \text{ mm}$	$15 \times 12 \text{ mm}$
Левая подвздошная область	$10 \times 10 \text{ mm}$	0×0 mm	0×0 mm
Сумма (% изменения)	93 мм	55 мм (-41)	41 мм (-56)

интерфероном (ИФН) альфа-2b 5 млн МЕ три раза в неделю, подкожно.

С 2017 г. отмечалось прогрессирование заболевания – рост метастатической опухоли в мягких тканях брюшной стенки. 18 августа 2017 г. выполнено иссечение метастатической опухоли в подкожной жировой клетчатке передней брюшной стенки. Морфологически – метастаз пигментной меланомы в подкожной жировой клетчатке.

С сентября 2017 г. по январь 2018 г. проводилась терапия дакарбазином и ИФН альфа-2b. На фоне проводимой терапии зарегистрировано прогрессирование заболевания – метастаз в мягких тканях по задней поверхности левого плеча.

7 марта 2018 г. экстирпация опухоли мягких тканей левого плеча. Морфологически – метастаз меланомы.

С марта по сентябрь 2018 г. проводилась терапия ИФН альфа-2b 6 млн МЕ три раза в неделю, подкожно. На фоне лечения зафиксировано очередное прогрессирование - метастаз в области послеоперационного рубца, в мягких тканях по задней поверхности левого плеча. 6 сентября 2018 г. выполнено широкое иссечение метастатической опухоли мягких тканей левого плеча. Проведена КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Генерализация заболевания: множественные метастазы в легких, медиастинальных лимфоузлах, левом надпочечнике, по брюшине в левой подвздошной области, подкожно-жировой клетчатке грудной клетки и левой ягодичной области, в надключичных лимфоузлах справа (рис. 3 и 4). Проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлено наличие мутации гена BRAF V600E (с.1299T>A) (NM_004333).

На момент начала комбинированной терапии вемурафенибом и кобиметинибом в сентябре 2018 г. возраст пациентки составлял 61 год. Диагноз: первично множественный метахронный рак левой молочной железы ТЗN1M0, стадия IIIA, гр. III. Ремиссия. Меланома кожи передней брюшной стенки ТЗbN1M1,

стадия II, кл. гр. IV, метастазы в паховом лимфоузле справа, мягких тканях левого плеча, легких, медиастинальных лимфоузлах, левом надпочечнике, по брюшине в левой подвздошной области, подкожно-жировой клетчатке грудной клетки и левой ягодичной области, надключичных лимфоузлах справа.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3. Хронический панкреатит, ремиссия. Хронический гастрит, ремиссия. Мочекаменная болезнь. Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии. Лимфостаз левой верхней конечности 2-й степени с 2006 г.

Статус по ECOG – 1 балл, жалобы на слабость 1–2-й степени, уровень ЛДГ 155 ЕД/л, снижение трудоспособности. Сумма таргетных очагов 93 мм.

В сентябре 2018 г. пациентка начала комбинированную терапию вемурафенибом 1920 мг/сут (960 мг (четыре таблетки по 240 мг) два раза в сутки) и кобиметинибом 60 мг/сут (три таблетки по 20 мг). На контрольных обследованиях (декабрь 2019 г.) сумма таргетных очагов последовательно уменьшилась до 55 и 41 мм. Зарегистрирован частичный ответ, который сохраняется до настоящего времени (таблица).

Общий статус пациентки с некоторой положительной динамикой, сохраняются жалобы на слабость 1-й степени, ECOG – 1 балл, трудоспособность восстановлена полностью. Уровень ЛДГ на фоне проводимой терапии остается в пределах нормы.

Данные контрольной КТ в июле 2020 г.: сумма измеримых очагов 23 мм. Уменьшение от исходного – 75%. Новых очагов нет. Сохраняется частичный ответ (рис. 5 и 6). Из нежелательных явлений в течение первых двух курсов терапии отмечались кожная токсичность 2-й степени, артралгия 2-й степени, головная боль 1-й степени, эпизоды диареи 1-й степени. Данные нежелательные явления не потребовали редукции доз и отмены препаратов, разрешились после двух месяцев терапии.



BMECTE



Комбинированная терапия КОТЕЛЛИК® + Зелбораф® в 1-й линии терапии: долгосрочный контроль BRAF+ метастатической меланомы

Кратива инструкция по медицинскому применению препарата Зелбораф". Показания к применению: Неопозабельна или метостативноства извържения или метостативноства извържения и делегативность и везураство за завезательность и везураство за завезательность и делу в делегативность и делу делегативность и делу и делу и к другим компонения и делегативность и делу и делу и к другим компонения и делегативность и делу и делу и к другим компонения и делегативность и делу и делу и к другим компонения и делегативность и делу и делегативность и делу и делегативность и делегативность и делу делегативность и дел

О нежелательных реакциях при применении препаратов Котеллик[®] и Зелбораф[®], а также в случае наступления беременности во время лечения препаратами Котеллик[®] и Зелбораф[®] или в течение 3 месяцев после последней дозпрепарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности ленарственных средств Рош по телефон +7 (495) 229-29-29, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com СИЛЬНЕЕ



- Клиническая эффективность комбинации подтверждена у –90% больных¹
- Более высокая медиана выживаемости без прогрессирования (по сравнению с другой таргетной комбинацией и иммунотерапией)¹⁻¹¹
- Долговременный контроль заболевания (ОВ до 5 лет у каждого 3-го пациента)

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Котеллик². Показания к применению: Неоперабельная или метастатическая меланома с ВRA V500 мутацие и у взрослых пациентов в комбинации с вемурафенибом. Противопомазания: Повышенная чувствительность к нобиметичибу и к другим номпонентам препарата. Беременность и период грудного всизараминазания. Дегоний возраст до 18 лет (эффективность и верхом применения не грудного всизараминазания. Дегоний возраст до 18 лет (эффективность и верхом применения не грудного всизараминазания. Дегоний возраст до 18 лет (эффективность и верхом применения не грудного всизарами изоберемента СРРЗА. Недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галантознай мальаборбция. Побочное действие: Отяциентов с позднами стадиями мезаномы с ВRAF V500 мутацией при применении нобиметичной комбинации с вемурафенибом медиала времени до появления первых ненеотательных явлений 23 степени составита 0.4 местара не пределами применения нобиметичной с вемурафенибом, Игрушения с степромы времения пределами применения нобиметичной с вемурафенибом, Игрушения с степромы крози и лимфотической системе, очень часто — земеми, Нарушения с с степромы доемо зеления очень часто — серозная региментальные при применении нобиметичной с семенами, как показания и степромы применения нобимений в применений применения и применения нобиметичность в применения поменения в применения нобиметичной применения поменения в применения поменения в применения нобиметичном, нерознающей с применения поменения и петеринами, в поставанные потероваться и питемых часто — обеквая вышение а применения на поставания и степромы применения поменения и питемых часто обеквая на поменения на применения поменения в применения поменения на поставанными применения поменений и применения на поменения поменений и применений применения поменений и применения поменений в применений применения поменений применения поменений в насто-обекваемые поменения на поменения поменения на применения на поставание питемых применения поменения на прим

Chucor Murearypus: 1. McArthur GA, et al. Présented at: 2017 Society for Melanoma Research Congress, November 20-23, 2019; Sait Lake City, USA, 2. Larkin, J et al. N. Brig J Med. 2017;37:1867-1876. 3. Asciento PA, et al. Lancet Oncol. 2016;17:1268-1260. 4. Dreno B, et al. Ann Oncol. 2017;28:1137-1144. 5. Robert C, et al. N. Engl. J Med. 2015;372:320-330. 6. Asciento et al. JMAN Oncol. 2018 Oct 25.7. Schachter et al. Lancet, 2017 Oct 21;390:10(1015):1853-1862. 8. Robert et al. The Lancet Oncology. Volume 20. issue 9, p1239-1251, September 01, 2019. 9. Larkin et al. N. Engl. J Med. 2019; 381:1535-1546. 10. Long et al. Presented at the 16th International Society for Melanoma Research Congress, November 20-23, 2019; Salt Lake City, UT. 11. Robert et al. N. Engl. J Med. 2019 Aug 15;381(7):626-636.

. ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ M-RU-00000170 Июль 2020

АО «Рош-Москва» 107045, Россия, г. Москва Трубная площадь, дом 2 Помещение I, этаж 1, комната 42 МФК «Галерея Неглинная» Тел.: +7 (495) 229-29-99 www.roche.ru







Рис. 6. Метастатический очаг в мягких тканях не определяется

Заключение

Назначение комбинированной таргетной терапии вемурафенибом и кобиметинибом привело к стабилизации, сохраняющейся на протяжении более 22 месяцев. В настоящее время частичный ответ сохраняется, наблюдается уменьшение таргетных очагов на 75%.

Комбинированная терапия продемонстрировала удовлетворительный

профиль переносимости у пациентки с коморбидной патологией и двумя злокачественными новообразованиями самостоятельных (первичных) множественных локализаций.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- 1. *Garbe C., Peris K., Hauschild A. et al.* Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline // Eur. J. Cancer. 2010. Vol. 46. № 2. P. 270–283.
- 2. Bowden G.T. Prevention of non-melanoma skin cancer by targeting ultraviolet-B-light signaling // Nat. Rev. Cancer. 2004. Vol. 4. № 1. P. 23–35.
- 3. Society AC. Cancer Facts and Figures 2018. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2018.
- 4. Sithanandam G., Kolch W., Duh F.M., Rapp U.R. Complete coding sequence of a human B-raf cDNA and detection of B-raf protein kinase with isozyme specific antibodies // Oncogene. 1990. Vol. 5. № 12. P. 1775–1780.
- 5. Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer // Nature. 2002. Vol. 417. № 6892. P. 949–954.
- 6. Cheng L., Lopez-Beltran A., Massari F. et al. Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine // Mod. Pathol. 2018. Vol. 31. № 1. P. 24–38.
- 7. *Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Пушкарев А.В. и др.* Клинический случай лечения распространенной меланомы вульвы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 58–64.
- 8. Akinleye A., Furqan M., Mukhi N. et al. MEK and the inhibitors: from bench to bedside // J. Hematol. Oncol. 2013. Vol. 6. ID 27.
- 9. Hoshino R., Chatani Y., Yamori T. et al. Constitutive activation of the 41-/43-kDa mitogen-activated protein kinase signaling pathway in human tumors // Oncogene. 1999. Vol. 18. № 3. P. 813–822.
- 10. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 26. P. 2507–2516.
- 11. *Daud A., Pavlick A.C., Ribas A. et al.* Extended follow-up results of a phase 1B study (BRIM7) of cobimetinib (C) and vemurafenib (V) in BRAF-mutant melanoma // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. № 15. Suppl. Abstr. 9510.
- 12. Daud A., Pavlick A., Ribas A. et al. Extended 5-year follow-up results of a phase 1b study (BRIM7) of cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutated melanoma. Presented at the Society for Melanoma Research Congress. Brisbane (Australia), 2017.
- 13. McArthur G.A. Cobimetinib/vemurafenib OS benefit sustained at 5 years in BRAF+ melanoma. Presented at Society for Melanoma Research Congress. Salt Lake City, USA, 2019.

Treatment of Metastatic Skin Melanoma with Mutation in the BRAF V600E Gene

K.V. Menshikov, PhD^{1, 2}, A.V. Sultanbayev, PhD¹, Sh.I. Musin, PhD¹, K.T. Akhmetgareyeva², I.A. Menshikova, PhD²

- ¹ Bashkir State Medical University, Ufa
- ² Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa

Contact person: Konstantin V. Menshikov, kmenshikov80@bk.ru

Skin melanoma (MC) is one of the most aggressive malignant tumors. Worldwide, there is an increase in the incidence of melanoma. Currently, the results of basic research have changed the understanding of the molecular and genetic mechanisms of disease development. The most studied oncogenic mutation in MK – BRAF encoding serine-threonine protein kinase, which in turn acts in the MAPK pathway RAS – RAF – MEK – ERK. BRAF mutations are associated with an unfavorable prognosis in MC. Currently targeted therapy of generalized MC is recognized as one of the most effective methods of treatment. Double inhibition of the MARK signaling pathway, which is achieved by simultaneous use of BRAF and MEK inhibitors, is characterized by higher efficiency compared to the BRAF inhibitor in the single mode. The article presents a clinical case of treatment of generalized MC. The patient was repeatedly operated on for metastatic MC. The disease progressed four times on the background of treatment with dacarbazine and interferon. The activating mutation in the EXON of the BRAF gene type V600E was found. After the disease progressed, the patient received combination therapy with cobimetinib and vemurafenib. A partial response has been kept for more than 22 months. This clinical case demonstrates the possibilities of targeted therapy of generalized melanoma.

Key words: melanoma, BRAF mutation, surgical treatment, targeted therapy, BRAF-inhibitors, MEK-inhibitors