



# Место таргетной терапии у предлеченных пациентов с метастатической меланомой кожи: мини-обзор и клиническое наблюдение

А.А. Курманалиев, Е.В. Лымарь, С.В. Шаров, к.м.н.

Адрес для переписки: Артем Антонович Курманалиев, dr.kurmanaliev@mail.ru

Для цитирования: Курманалиев А.А., Лымарь Е.В., Шаров С.В. Место таргетной терапии у предлеченных пациентов с метастатической меланомой кожи: мини-обзор и клиническое наблюдение. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (10): 38–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-10-38-42

*Полученные результаты клинических исследований, а также накопленные данные из реальной клинической практики доказывают обоснованность и эффективность применения комбинированной таргетной терапии ингибиторами BRAF/MEK не только в первой линии лечения метастатической меланомы кожи у пациентов с мутацией в гене BRAF. Более того, имеет место стратегия повторного назначения ингибиторов BRAF/MEK, которая позволяет увеличить выживаемость у наиболее сложных пациентов с прогрессированием на двух и более предшествующих линиях терапии. В статье приводятся обзор литературы и результаты собственного клинического наблюдения.*

**Ключевые слова:** повторное назначение ингибиторов BRAF/MEK, метастатическая меланома кожи

## Введение

Злокачественная меланома представляет собой одну из наиболее агрессивных опухолей, характеризующуюся высоким потенциалом к метастазированию и неблагоприятным прогнозом относительно иных новообразований кожи. Несмотря на то, что меланома составляет относительно небольшую долю в общей структуре онкологической заболеваемости (17-е место по распространенности в мире), именно на ее долю приходится подавляющее большинство смертей от злокачественных новообразований кожи [1]. В течение последних двух десятилетий в лекарственном лечении метастатической меланомы произошел настоящий прорыв: внедрение новых классов препаратов – ингибиторов контрольных точек иммунитета и блокаторов киназ BRAF и MEK – позволяет с большей уверенностью рассчитывать на контроль над грозным заболеванием. Наличие

двух эффективных опций лекарственного лечения, их комбинаций, а также сохраняющая за собой место стандартная цитотоксическая терапия заставляют нас особенно тщательно подходить к выбору последовательности линий терапии. Кроме того, на формирование оптимальной стратегии должны влиять полученные данные о механизмах возникновения резистентности к препаратам и способах ее преодоления.

## Обзор литературы

Длительное время комбинированная таргетная терапия рассматривалась в первую очередь как метод быстрого циторедуктивного воздействия для ранее не леченных пациентов с мутацией в гене BRAF и значительной опухолевой нагрузкой, так как для нее характерен высокий показатель частоты объективного ответа (ЧОО) и сравнительно более быстрый клинический эффект. Это



убеждение дополнительно подтверждалось тем, что большинство пациентов, включенных в регистрационные рандомизированные исследования существующих таргетных комбинаций, получали терапию в рамках этих исследований в первой линии. Так, исследования COMBI-d и COMBI-v (комбинация дабрафениба и траметиниба), исследование соBRIM (комбинация вемурафениба и кобиметиниба) изначально исключали пациентов, ранее получавших системную терапию [2, 3]. Особенностью дизайна исследования COLUMBUS (комбинация энкорафениба и биниметиниба) стало включение двух категорий пациентов – ранее не получавших системной терапии (treatment-naïve) и имеющих прогрессирование после первой линии иммунотерапии [4]. Однако, согласно опубликованным материалам исследования, точное численное соотношение treatment-naïve пациентов и пациентов после первой линии иммунотерапии не раскрывается. Ни в первичной публикации [4], ни в 5-летнем [5], ни в 7-летнем обновлении [6] исследователи не приводят абсолютных цифр распределения и зависимых от них исходов по данному фактору стратификации.

Проспективных рандомизированных исследований, специально спланированных для оценки эффективности конкретных комбинаций BRAF/MEK-ингибиторов во второй или более поздней линии в сравнении с применением в первой, не проводилось. Однако, например, существует проспективное рандомизированное исследование II фазы SECOMBIT, проведенное для сравнительной оценки различных стратегий лекарственной терапии метастатической меланомы с мутацией в гене BRAF [7]. С ноября 2016 г. по май 2019 г. в 37 центрах из 9 стран мира в исследование был включен 251 нелеченый пациент с метастатической меланомой с мутацией BRAFV600. Пациенты были рандомизированы следующим образом: больные в группе А (таргетной терапии первой линии) начинали с комбинации энкорафениб + биниметиниб (ингибиторы BRAF/MEK), при прогрессировании заболевания переходили на иммунотерапию ипилимумаб + ниволумаб; пациенты в группе В (иммунотерапии первой линии) начинали с иммунотерапии ипилимумаб + ниволумаб (анти-CTLA-4 и анти-PD-1), при прогрессировании переходили на таргетную терапию (энкорафениб + биниметиниб); пациенты в группе С начинали с 8-недельного индукционного курса таргетной терапии (энкорафениб + биниметиниб), затем планоно (независимо от ответа) переходили на иммунотерапию (ипилимумаб + ниволумаб) до прогрессирования, а при прогрессировании на иммунотерапии вновь возвращались к таргетной терапии (энкорафениб + биниметиниб). Схема лечения была следующая: таргетная терапия энкорафениб 450 мг один раз в сутки + биниметиниб 45 мг два раза в сутки; иммунотерапия, индукционная фаза – ипилимумаб 3 мг/кг один раз в 3 недели (всего 4 дозы)

в комбинации с ниволумабом 1 мг/кг внутривенно один раз в 3 недели; поддерживающая фаза – ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели. В публикации 4-летних результатов SECOMBIT (P.A. Ascierto и соавт.) было продемонстрировано, что стратегия старта с иммунотерапии с последующим переходом на ингибиторы BRAF/MEK обеспечивает наилучшие показатели долгосрочной выживаемости по сравнению с обратной последовательностью [8]. Эти проспективные данные стали основой современных клинических рекомендаций, утверждающих приоритет иммунотерапии в первой линии, с последующим применением таргетной терапии при прогрессировании в отсутствие лимитирующих клинических симптомов для ингибиторов контрольных точек.

Еще одним проспективным рандомизированным исследованием, проведенным с целью оценки эффективности лечения метастатической меланомы в зависимости от последовательности иммунотерапии и таргетной терапии, является исследование III фазы DREAMseq [9]. С июля 2015 г. 265 нелеченых пациентов с метастатической меланомой с мутацией BRAFV600 были рандомизированы в соотношении 1:1. Стратификация проводилась по статусу ECOG (0 или 1) и уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ). При прогрессировании заболевания (шаг 1) пациенты переходили на альтернативную терапию (шаг 2, кроссовер): группа А → группа С: начинали с иммунотерапии (ниволумаб + ипилимумаб), при прогрессировании переходили на таргетную терапию (дабрафениб + траметиниб); группа В → группа D: начинали с таргетной терапии (дабрафениб + траметиниб), при прогрессировании переходили на иммунотерапию (ниволумаб + ипилимумаб). Планировалось включить 300 пациентов, однако в 2021 г. на четвертом промежуточном анализе при 59% пациентов, достигших 2-летней общей выживаемости (ОВ), совет по мониторингу данных и безопасности рекомендовал прекратить набор ввиду явного преимущества одной из стратегий. Первичный анализ 2-летней выживаемости (ASCO 2022) и финальные клинические результаты – анализ 5-летней выживаемости (ASCO 2025) – показали преимущество иммунотерапии в первой линии: 2-летняя ОВ 71,8% в группе иммунотерапии в первой линии против ОВ 51,5% в группе таргетной терапии ( $p = 0,010$ ); 5-летняя ОВ 63,3% против 33,9% соответственно [10].

В условиях ограниченности рандомизированных исследований особенно важное значение имеют результаты анализа реальной клинической практики, конечно, с обязательной коррекцией на качество полученных данных. В январе 2026 г. опубликованы результаты крупного многоцентрового ретроспективного исследования EUMelaReg (европейского регистра данных реальной клинической практики лечения меланомы) об эффективности комбинированной терапии во второй линии у пациентов с нерезектабельной или метастатической



меланомой с мутацией в гене BRAFV600 после предшествующей иммунотерапии (E. Ellebaek и соавт.), в которое были включены 2343 пациента [11]. Исследователи сформировали две группы сравнения: группа первой линии 1L (1689 пациентов, получавших ингибиторы BRAF/MEK в качестве первой линии системной терапии) и группа второй линии 2L (654 пациента, получавшие ингибиторы BRAF/MEK после прогрессирования на иммунотерапии). Для минимизации систематической ошибки отбора, связанной с прогностическими различиями между группами, авторы применили метод псевдорандомизации (inverse propensity score matching) в соотношении 1:1, поскольку пациенты, получающие терапию второй линии, как правило, имеют более неблагоприятный прогноз (большая опухолевая масса, худший статус ECOG, повышенный уровень ЛДГ) и прямое сравнение сырых данных было бы некорректным. Медиана ОВ после начала приема ингибиторов BRAF/MEK составила 17,2 месяца в группе 2L и 16,0 месяца в группе 1L ( $p = 0,73$ ); частота объективных ответов (ЧОО) была практически идентичной в обеих группах (56,4% в 2L против 53,5% в 1L;  $p = 0,32$ ); преимущество второй линии по медиане выживаемости без прогрессирования (ВБП) было статистически значимым (8,4 против 7,7 месяца;  $p = 0,01$ ). Ключевой вывод исследования заключается в том, что таргетная терапия ингибиторами BRAF/MEK во второй линии после прогрессирования на иммунотерапии сохраняет свою эффективность. Особый интерес вызывает изучение возможности повторного применения таргетной терапии после прогрессирования и на таргетной терапии, и на иммунотерапии (так называемый «ре-челлендж»), поскольку варианты эффективного лечения у этой когорты пациентов крайне ограничены. Такая стратегия имеет под собой биологические предпосылки, обусловленные концепцией адаптивной эволюции опухоли, согласно которой опухоли с мутацией в гене BRAF представляют собой гетерогенную популяцию клеток (чувствительных и нечувствительных к ингибиторам), соотношение частей которой меняется в процессе терапии [12]. Обширный систематический обзор и метаанализ, выполненный J.N. Priantti и соавт., представляет собой наиболее полное на сегодняшний день обобщение доказательств эффективности и безопасности стратегии повторного назначения ингибиторов BRAF и MEK у пациентов с прогрессирующей метастатической меланомой [13]. В обзор вошли 7 исследований, 6 из них были наблюдательными (ретроспективными или проспективными), и только одно представляло собой клиническое исследование фазы II; суммарное количество пациентов – 400. В исследования были включены пациенты с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF, у которых проводилось повторное назначение ингибиторов BRAF/MEK после того, как на фоне предшествующей те-

рапии этими же препаратами возникли прогрессирующие заболевания или нежелательные явления тяжелой степени, с условием, что между первым курсом таргетной терапии и ре-челленджем должен был быть этап «интервенционной» терапии (например, иммунотерапии) или перерыв в лекарственном противоопухолевом лечении. Ключевые результаты: ЧОО 34,25%; контроль над заболеванием был достигнут у 65,01% пациентов; медиана ВБП составила 5 месяцев; медиана ОВ достигла 9,8 месяца, при этом однолетняя ОВ составила 42,63%. Вследствие полученных данных авторы делают заключение, что повторное назначение ингибиторов BRAF/MEK является оправданной стратегией в клинической практике.

### Собственный опыт и клинический случай

В 2025 г. в условиях ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» (КОД № 1), г. Краснодар, 206 пациентам с нерезектабельной или метастатической меланомой кожи проводилась комбинированная таргетная терапия ингибиторами BRAF/MEK. Из них 94 пациента (45%) получали терапию в первой линии, 98 пациентов (48%) – во второй, 14 пациентов (7%) – в третьей или более поздней линии.

В современных реалиях в рутинную практику нашего центра вошло применение таких передовых лекарственных опций лечения метастатической меланомы кожи, как таргетная и иммунотерапия. И достаточно редкая ситуация с применением на первом этапе химиотерапии, описанная в представленном клиническом случае, может вызывать интерес. Кроме того, в описанном случае имеет место метастатическое поражение сердечно-сосудистой системы; подобная когорта пациентов мало представлена в клинических исследованиях, в основном их можно встретить только в опубликованных небольших сериях наблюдений или клинических случаях.

Пациент, мужчина, на момент обращения 54 года. Больным себя считает с 2014 г., когда впервые обнаружил новообразование на коже правой подвздошной области. За медицинской помощью не обращался. За год стал отмечать постепенный рост и травмирование опухоли. Обратился к терапевту по месту жительства, направлен в ГБУЗ КОД № 1. Консультирован онкологом ГБУЗ КОД № 1, рекомендовано оперативное лечение. 29.12.2015 в условиях ГБУЗ КОД № 1 пациенту выполнена операция: широкое иссечение опухоли кожи правой подвздошной области. Патогистологическое исследование операционного материала от 12.01.2016: узловая пигментная меланома из невусообразных клеток, высота по Бреслоу 4 мм, уровень по Кларку II, с изъязвлением, лимфоидная инфильтрация выраженная, митотическая активность 2 на квадратный миллиметр, по линиям резекции опухолевого роста нет. 14.01.2016 на врачебном консилиуме ГБУЗ КОД № 1 рекомендовано: проведение



иммунотерапии интерфероном-альфа 3–5 млн ЕД три раза в неделю длительно под наблюдением онколога. С января 2016 г. по апрель 2017 г. пациент получал иммунотерапию (интерферон-альфа 3 млн ЕД), переносил удовлетворительно. При очередном контрольном осмотре выявлена паховая лимфаденопатия справа. 28.03.2017 выполнена пункционная биопсия правых паховых лимфоузлов под ультразвуковым контролем. Цитологическое исследование от 29.03.2017: кровь, полусохранные лимфоидные элементы, нити фибрина. 20.04.2017 выполнена компьютерная томография (КТ) с контрастированием: множественные метастазы в печени, метастазы в селезенке, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы, очаги деминерализации L5 позвонка и крестца, участок ячеисто-склеротической перестройки L3 позвонка – дегенеративного или метастатического характера. 20.04.2017 пациент обсужден на врачебном консилиуме ГБУЗ КОД № 1, рекомендовано проведение паллиативной химиотерапии (ХТ) с последующей оценкой эффективности лечения. Проведено три курса ХТ препаратом дакарбазин. 17.08.2017 в рамках контрольного обследования выполнена КТ с контрастированием: положительная динамика метастатического процесса в печени и селезенке. Диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы. В динамике отмечается склеротизация периферического очага в L5 позвонке и центральная в крестце. Нарастание склеротизации очага в L3 позвонке. Возникший склеротизированный очаг в Th12. Единичные очаги в легких на фоне центральнобулярной эмфиземы. Консультация химиотерапевта от 23.08.2017: рекомендовано проведение еще трех курсов ХТ по прежней схеме с последующей оценкой эффективности лечения. Проведено пять курсов ХТ (дакарбазин), последний курс окончен в октябре 2017 г., 6-й курс ХТ не проведен в связи со стойкой лейкопенией. 25.12.2017 выполнена КТ: положительная динамика метастатического процесса в печени и селезенке, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы, стабильные в динамике костные метастазы, стабильные единичные очаги в легких на фоне центральнобулярной эмфиземы. 25.12.2017 пациент консультирован химиотерапевтом: рекомендовано проведение иммунотерапии интерфероном альфа 3–5 млн ЕД 3 раза в неделю, динамическое наблюдение. Иммунотерапию получал по 05.03.2018. Состояние пациента ухудшилось в феврале 2018 г. 03.03.2018 бригадой скорой медицинской помощи больной госпитализирован в терапевтическое отделение многопрофильной больницы по месту жительства с жалобами на давящие боли за грудиной, усиление одышки, нарастающую слабость. Проведено кардиотропное лечение, состояние пациента в динамике с незначительным улучшением, выписан 14.03.2018 с рекомендациями кардиолога. Пациент

повторно обратился к онкологу, 15.03.2018 выполнена КТ: возникшие в динамике метастатический процесс в перикарде, гидроперикард, лимфаденопатия средостения, левосторонний гидроторакс, стабилизация метастатического процесса в печени и костях, стабильные единичные очаги в легких на фоне центральнобулярной эмфиземы. 20.03.2018 пациент обсужден на врачебном консилиуме, рекомендовано: определение BRAF-мутации; проведение комбинированной (ипилimumаб + ниволумаб) или моноиммунотерапии по месту жительства, при отсутствии доступа к препаратам проведение химиотерапии в ГБУЗ КОД № 1. Пациент обследован: по данным эхокардиографии от 04.04.2018, в полости перикарда свободной жидкости не визуализируется, признаки снижения сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), гипертрофия миокарда ЛЖ, кальциноз аортального и митрального клапанов, атеросклероз аорты. Проведено восемь курсов ХТ по схеме CVD до 24.12.2018. В рамках контрольного обследования выполнена КТ от 26.01.2019: стабилизация метастатического процесса в перикарде, печени и костях. Пациент обсужден на врачебном консилиуме, рекомендовано: проведение таргетной терапии ингибиторами BRAF и MEK по месту жительства, при отсутствии доступа – динамическое наблюдение. Пациент ожидал доступ к препаратам в рамках льготного лекарственного обеспечения до июля 2019 г. До начала приема препаратов выполнен КТ-контроль от 02.07.2019 – стабилизация метастатического процесса в перикарде, печени и костях. У пациента незначительно нарастала кардиологическая симптоматика. С июля 2019 г. ему проводится комбинированная таргетная терапия ингибиторами BRAF и MEK по схеме: вемурафениб 960 мг внутрь два раза в сутки ежедневно + кобиметиниб 60 мг внутрь в 1–21-й дни, перерыв 7 дней. Нежелательных явлений тяжелой степени в процессе терапии выявлено не было, редукции дозы не проводилось. С момента начала приема проводятся контрольные обследования каждые три месяца, был зафиксирован полный ответ на терапию в сентябре 2021 г., который сохраняется в настоящий момент, общая длительность объективного ответа – 78 месяцев, полного – 55 месяцев. Пациент обеспечивается в рамках льготного лекарственного обеспечения, что вкуче с удобным пероральным приемом таблетированной лекарственной формы позволяет ему избегать постоянного посещения медицинских организаций, вести полноценную трудовую деятельность и быть полноценно социально активным.

### Заключение

В настоящее время полученные результаты клинических исследований, а также накопленные данные из реальной клинической практики доказывают обоснованность и эффективность применения комбинированной таргетной терапии ингибито-



рами BRAF/MEK не только в первой линии лечения метастатической меланомы кожи у пациентов с мутацией в гене BRAF. Более того, имеет место стратегия повторного назначения ингибиторов

BRAF/MEK, которая позволяет увеличить выживаемость у наиболее сложных пациентов с прогрессированием на двух и более предшествующих линиях терапии. ☺

## Литература

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J. Clin.* 2024; 74 (3): 229–263.
2. Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D., et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (7): 626–636.
3. Ascierto P.A., McArthur G.A., Dréno B., et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (9): 1248–1260.
4. Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J., et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (5): 603–615.
5. Dummer R., Flaherty K.T., Robert C., et al. COLUMBUS 5-year update: A randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2022; 40 (36): 4178–4188.
6. Schadendorf D., Dummer R., Flaherty K.T., et al. COLUMBUS 7-year update: A randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600E/K-mutant melanoma. *Eur. J. Cancer.* 2024; 204: 114073.
7. Ascierto P.A., Mandalà M., Ferrucci P.F., et al. Sequencing of ipilimumab plus nivolumab and encorafenib plus binimetinib for untreated BRAF-mutated metastatic melanoma (SECOMBIT): A randomized, three-arm, open-label phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41 (2): 212–221.
8. Ascierto P.A., Casula M., Bulgarelli J., 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.
9. Atkins M.B., Lee S.J., Chmielowski B., 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.
10. Atkins M.B., Lee S.J., Chmielowski B., et al. DREAMseq: A phase III trial of treatment sequences in BRAFV600-mutant (m) metastatic melanoma (MM) – Final clinical results. *J. Clin. Oncol.* 2025; 43 (Suppl. 16): 9506.
11. Ellebaek E., Weichenthal M., Gavrilova I., et al. Efficacy of combined BRAF-MEK inhibitor second-line therapy in patients with non-resectable or metastatic BRAFV600-positive melanoma after prior immunotherapy: A retrospective EUMelaReg multicenter study. *EJC Skin Cancer.* 2026; 4: 100773.
12. Самойленко И.В., Зарецкий А.Р., Прозоренко Е.В. и др. Повторное применение ингибиторов BRAF и MEK при лечении метастатической меланомы: клинический случай и мини-обзор. *Медицинский совет.* 2025; 19 (10): 74–82.
13. Priantti J.N., Vilbert M., Madeira T., et al. Efficacy and safety of rechallenge with BRAF/MEK inhibitors in advanced melanoma patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancers.* 2023; 15 (15): 3754.

### The Place of Targeted Therapy in Pretreated Patients with Metastatic Melanoma of the Skin: a Mini-Review and Clinical Observation

A.A. Kurmanaliev, E.V. Lyman, S.V. Sharov, PhD

*Clinical Oncological Dispensary No. 1, Krasnodar*

Contact person: Artem A. Kurmanaliev, dr.kurmanaliev@mail.ru

*The obtained clinical research results, as well as accumulated data from real clinical practice, prove the validity and effectiveness of combined targeted therapy with BRAF/MEK inhibitors not only in the first-line treatment of metastatic skin melanoma in patients with a mutation in the BRAF gene. Moreover, there is a strategy of re-prescribing BRAF/MEK inhibitors, which allows to increase survival in the most difficult patients with progression on two or more previous lines of therapy. The article provides a review of the literature and the results of their own clinical observation.*

**Keywords:** repeated administration of BRAF/MEK inhibitors, metastatic melanoma of the skin



# ЗА РУКУ



**zaruku.com** – сайт-помощник для людей с онкологическими заболеваниями, их близких и всех, кто входит в группу риска развития рака



Рак легкого



Рак мочевого пузыря



Рак молочной железы



Рак печени



Меланома



Лимфома

## Портал «За руку» посвящен темам:

- Факторы риска
- Современные методы диагностики
- Информация о пациентских организациях и правах пациента
- Существующие подходы к терапии
- Реабилитация
- Полезные ссылки и многое другое