



<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

<sup>2</sup> Национальный исследовательский медицинский центр онкологии им. Н.Н. Блохина

## Тройная комбинация в лечении пациента с метастатической меланомой кожи с мутацией BRAF V600

А.С. Царева<sup>1,2</sup>, В.В. Назарова, к.м.н.<sup>1,2</sup>, К.В. Орлова, к.м.н.<sup>2</sup>, П.Е. Тулин, к.м.н.<sup>2</sup>, Л.В. Демидов, д.м.н., проф.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Анастасия Сергеевна Царева, tsarevaas1997@yandex.ru

Для цитирования: Царева А.С., Назарова В.В., Орлова К.В. и др. Тройная комбинация в лечении пациента с метастатической меланомой кожи с мутацией BRAF V600. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (17): 36–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-17-36-39

*В статье представлен клинический случай использования комбинированной терапии ингибиторами BRAF/MEK и анти-PD-1-моноклональным антителом у пациента с метастатической меланомой кожи с мутацией BRAF. Данный клинический случай демонстрирует рецидивирующее течение заболевания, связанное с резистентностью к монотерапии анти-PD-1, таргетной терапии BRAF/MEKi, непереносимой токсичностью при использовании комбинированной иммунотерапии и относительный успех при попытке проведения тройной иммунотаргетной терапии ингибиторами BRAF/MEK (дабрафениб + траметиниб) и ингибитором контрольных точек иммунного ответа (пролголимаб).*

**Ключевые слова:** меланома, BRAF/MEK-ингибиторы, анти-PD-1, BRAF V600, пролголимаб, дабрафениб, траметиниб

### Введение

Меланома кожи является одной из наиболее агрессивных форм злокачественных опухолей кожи и одной из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний из-за способности к метастазированию. Ежегодно около 232 100 (1,7%) случаев впервые выявленных злокачественных новообразований (исключая немеланомный рак кожи) и около 55 500 (0,7% всех случаев смерти от злокачественных новообразований) случаев смерти от злокачественных новообразований приходится на меланому кожи [1]. В отличие от других солидных опухолей меланома в основном встречается у лиц молодого и среднего возраста (средний возраст на момент постановки диагноза 57 лет). Заболеваемость линейно увеличивается в возрасте от 25 лет до 50 лет, затем снижается, особенно среди лиц женского пола. Примерно в 10% случаев меланома диагностируется на распространенной стадии (нерезектабельный или метастатический процесс), причем у трети пациентов на момент постановки диагноза метастатической болезни поражены внутренние органы и головной мозг, что сопровождается худшим прогнозом течения заболевания и меньшей вероятностью ответа на лечение [2].

За последнее десятилетие благодаря внедрению ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (нацеленных на PD-1/PD-L1 и CTLA-4), низкомолекулярных ингибиторов BRAF и MEK для подгруппы пациентов с мутациями BRAF V600 возможности лекарственной терапии значительно расширились. Однако, несмотря на ощутимый прогресс в лечении

пациентов с распространенными формами заболевания, для ряда пациентов с метастатической меланомой прогноз остается неблагоприятным.

В настоящее время стандартом лечения первой линии нерезектабельной местно-распространенной/метастатической меланомы являются анти-PD-1-моноклональные антитела в монотерапии (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб), комбинированная иммунотерапия (анти-PD-1-препараты (ниволумаб) в сочетании с ингибитором CTLA-4 (ипилимумаб)). В случае BRAF-мутированной меланомы дополнительным вариантом первой линии терапии является использование ингибиторов BRAF и MEK. Двойная блокада BRAF/MEK превосходит монотерапию BRAF-ингибиторами по частоте объективных ответов (ЧОО), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Монотерапию ингибитором BRAF следует использовать только в случае абсолютных противопоказаний для применения MEK-ингибиторов [3].

Но как быть с пациентами, у которых заболевание прогрессирует на всех последовательных линиях современной терапии? Таргетная терапия BRAF- и MEK-ингибиторами индуцирует высокую начальную ЧОО у пациентов с BRAF-мутированной меланомой, со средней продолжительностью ответа около года. Иммунотерапия антителами к рецепторам программируемой клеточной гибели дает более низкие показатели ЧОО, но с большей длительностью ответа. Доклинические данные показывают, что сочетание ингибиторов BRAF и MEK с ингибиторами иммунных контрольных точек позволяет



обойти ограничения каждого класса препаратов, достичь более высоких показателей ответа и улучшить долгосрочный контроль заболевания [4].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы II KEYNOTE-022 сравнивали эффективность тройной комбинации пембролизумаба, дабрафениба и траметиниба и эффективность двойной комбинации плацебо с дабрафенибом и траметинибом. В исследование было включено 120 пациентов с метастатической меланомой с мутацией BRAF V600E/K, ранее не получавших лечения. Первичной конечной точкой была оценка ВБП. Вторичными конечными точками являлись ЧОО, длительность объективного ответа и ОВ.

За 36,6 месяца наблюдения медиана ВБП составила 16,9 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 11,3–27,9) в группе тройной терапии и 10,7 месяца (95% ДИ 7,2–16,8) – при двойной терапии (отношение рисков (ОР) 0,53; 95% ДИ 0,34–0,83). При тройной и двойной комбинациях терапии ВБП через 24 месяца составила 41,0% (95% ДИ 27,4–54,2) и 16,3% (95% ДИ 8,1–27,1) соответственно, медиана длительности объективного ответа – 25,1 месяца (95% ДИ 14,1 – не достигнут) и 12,1 месяца (95% ДИ 6,0–15,7) соответственно. Медиана ОВ в группе триплета не была достигнута. В группе дуплета она составила 26,3 месяца (ОР 0,64; 95% ДИ 0,38–1,06). В группах триплета и дуплета ОВ через 24 месяца составила 63,0% (95% ДИ 49,4–73,9) и 51,7% (95% ДИ 38,4–63,4) соответственно. Побочные эффекты 3–4-й степени, связанные с лечением, отмечались у 35 (58%) пациентов (в том числе один летальный исход) исследуемой группы и 15 (25%) пациентов контрольной группы [5].

В указанном исследовании комбинация пембролизумаба, дабрафениба и траметиниба существенно улучшила ВБП, длительность объективного ответа и ОВ у пациентов с BRAF-мутированной метастатической меланомой по сравнению с комбинированной таргетной терапией и увеличила процент нежелательных явлений. Однако выигрыш от использования тройной комбинации не достиг статистической значимости в соответствии с гипотезой исследования, хотя нумерически медиана ВБП была выше в группе тройной комбинации.

Еще одним исследованием эффективности тройной комбинации было исследование COMBI-i – фаза III. В исследовании сравнивали терапию спартализумабом в комбинации с дабрафенибом и траметинибом (С + Д + Т) с плацебо плюс дабрафениб и траметиниб (плацебо + Д + Т) у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600. Первичной конечной точкой в исследовании была ВБП, ключевой вторичной конечной точкой – ОВ.

За время наблюдения медиана ВБП составила 16,2 месяца (95% ДИ 12,7–23,9) в группе С + Д + Т и 12,0 месяца (95% ДИ 10,2–15,4) – в группе плацебо + Д + Т (ОР 0,82; 95% ДИ 0,66–1,03;  $p=0,042$  (односторонний; незначимый)). ЧОО составила 69% (183 из 267 пациентов) против 64% (170 из 265 пациентов) соответственно. Побочные эффекты, связанные с лечением, отмечались у 55% (146 из 267) пациентов в группе С + Д + Т и 33% (88 из 264) – в группе плацебо + Д + Т. Как и исследование KEYNOTE-022, данное исследование не достигло своей первичной конечной точки. Дальнейшее исследование может выявить субпопуляции пациентов, которые будут иметь выигрыш от назначения

данной комбинации препаратов, однако спартализумаб пока не зарегистрирован [6].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III IMspire150 сравнивали эффективность тройной комбинации атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба с эффективностью двойной комбинации таргетными препаратами. В исследование было включено 514 пациентов с нерезектабельной местно-распространенной/метастатической меланомой с мутацией BRAF. Первичной конечной точкой служила ВБП. Это исследование (NCT02908672) продолжается в настоящее время, но набор пациентов завершен.

При медиане наблюдения 18,9 месяца ВБП на фоне применения тройной комбинации атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба значительно превысила таковую при использовании двойной комбинации вемурафениба и кобиметиниба (15,1 против 10,6 месяца; ОР 0,78; 95% ДИ 0,63–0,97;  $p=0,025$ ). Общий процент нежелательных явлений, связанных с лечением, в обеих группах превысил 30%, наблюдались повышение уровня креатинфосфокиназы (51,3 против 44,8%), диарея (42,2 против 46,6%), сыпь (40,9%, обе группы), артралгия (39,1 против 28,1%), пирексия (38,7 против 26,0%), повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) (33,9 против 22,8%) и липазы (32,2 против 27,4%). 13% пациентов группы атезолизумаба и 16% контрольной группы завершили лечение из-за побочных эффектов.

Таким образом, добавление атезолизумаба к таргетной терапии вемурафенибом и кобиметинибом было переносимым и значительно увеличивало ВБП у пациентов с метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 [7].

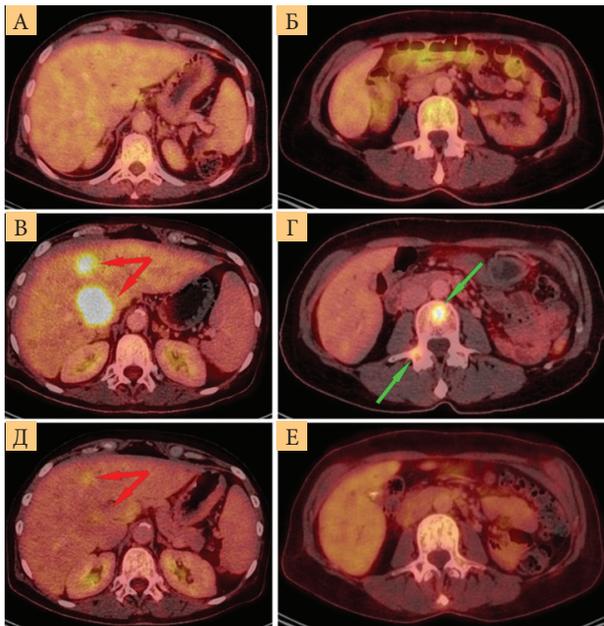
### Клинический случай

Пациентка Т., 61 год, длительно отмечала наличие пигментного образования на коже грудной стенки слева. В 2019 г. пациентка обратилась в клинику по поводу кровоточивости новообразования. В июле 2019 г. было выполнено хирургическое лечение в объеме иссечения новообразования грудной стенки слева.

Данные гистологического исследования: узловая меланома с инвазией ретикулярного слоя дермы, без изъязвления, с умеренно выраженной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрацией. Уровень инвазии по Кларку IV. Толщина опухоли по Бреслоу 10,0 мм. В ходе молекулярно-генетического исследования выявлена мутация гена BRAF V600E. Пациентке был установлен первоначальный диагноз: меланома кожи грудной стенки слева pT4aN0M0, стадия IIC, мутация BRAF V600E.

После оперативного лечения пациентка находилась на динамическом наблюдении в течение 11 месяцев.

В августе 2020 г. пациентка самостоятельно отметила появление образования в левой подмышечной области. При дообследовании, по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ), в ноябре 2020 г. в левой аксиллярной области определена малочисленная группа лимфатических узлов до 3 см с высокой метаболической активностью, в корнях легких симметрично – многочисленные лимфоузлы до 7 мм неопределенного генеза. По месту жительства в декабре 2020 г. пациентке было выполнено оперативное лечение в объеме подмышечно-подло-



*ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, аксиальные проекции (А–Е). При сравнении ПЭТ/КТ от 14 апреля 2021 г. (А, Б – на фоне терапии вемурафенибом и кобиметинибом) и ПЭТ/КТ от 27 сентября 2021 г. (В, Г – на фоне терапии ипилимумабом и ниволумабом) отмечалось прогрессирование заболевания в виде появления очагов гиперфиксации  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в печени (В, красные стрелки) и костях (Г, зеленые стрелки). После смены терапии на пролголимаб и дабрафениб + траметиниб ПЭТ/КТ от 24 января 2022 г. (Д, Е) показала уменьшение размеров и метаболической активности очагов в печени (Д, красные стрелки), отсутствие очагов гиперфиксации радиофармпрепарата в костях (Е)*

паточной лимфаденопатии слева с пластикой. Рекомендована адъювантная терапия по схеме: вемурафениб 960 мг/сут ежедневно непрерывно + кобиметиниб 60 мг один раз в день, прием 1–21-й дни, семь дней перерыв, в течение года, плановое обследование один раз в три месяца. Необходимо отметить, что данный комбинированный режим таргетной терапии не зарегистрирован для адъювантного применения.

С декабря 2020 г. пациентка начала прием комбинированной таргетной терапии.

При первом контрольном обследовании, по данным ПЭТ/КТ (апрель 2021 г.), отмечалось появление конгломератов лимфоузлов в воротах печени до 2,5 см, выявлен канцероматоз брюшины, что свидетельствовало о прогрессировании заболевания на фоне приема таргетных препаратов, продолжительность приема которых до прогрессирования составляла 3,5 месяца.

С учетом прогрессирования заболевания пациентке назначили комбинированную иммунотерапию – ипилимумаб 3 мг/кг и ниволумаб 1 мг/кг, один раз в 21 день.

29 апреля 2021 г. было выполнено первое введение комбинированной иммунотерапии ипилимумабом и ниволумабом. В течение первых двух недель после введения препаратов у пациентки появились жалобы на выраженную слабость, тошноту, потемнение мочи. Из-за подозрения на развитие иммуноопосредованного гепатита и холестатического синдрома пациентка была экстренно госпитализирована

в стационар. Анализ крови (июнь 2021 г.): АЛТ – 262,9 ЕД/л (норма лаборатории – 7–35; 7,5 нормы – GRADE 3 по СТСАЕ 5.0), аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 288 ЕД/л (норма лаборатории – 8–40; 7,2 нормы – GRADE 3 по СТСАЕ 5.0), общий билирубин – 100,9 мкмоль/л (норма лаборатории – 3,40–17,0; 5,9 нормы – GRADE 3 по СТСАЕ 5.0), щелочная фосфатаза (ЩФ) – 1490 ЕД/л (норма лаборатории – 34–114; 13 норм – GRADE 3 по СТСАЕ 5.0), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 1740 ЕД/л (норма лаборатории – 9–52; 33 нормы – GRADE 4 по СТСАЕ 5.0). В условиях стационара проводилась консервативная терапия преднизолоном 40 мг перорально, адеметионином 400 мг внутривенно капельно, метронидазолом 100 мл внутривенно капельно. После выписки пациентка амбулаторно продолжала прием преднизолона с постепенной редукцией дозы.

С мая по сентябрь 2021 г. пациентка не получала специфического лечения с учетом длительного восстановления после развития нежелательного явления. Комбинированная иммунотерапия была полностью отменена.

При контрольном обследовании, по данным ПЭТ/КТ, в сентябре 2021 г. выявлено дальнейшее прогрессирование заболевания в виде появления очагов в печени и костях скелета (литическая деструкция) (рисунок, А–Г).

С учетом тяжести состояния пациентке по месту жительства рекомендовали паллиативное лечение.

В октябре 2021 г. пациентка обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина для получения второго врачебного мнения. На момент обращения функциональный статус пациентки расценивался как ECOG-3, она использовала опиоидные анальгетики (трамадол, промедол) с незначительным эффектом, нуждалась в помощи.

В рамках научной тематики отделения онкодерматологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было начато комбинированное лечение по схеме: пролголимаб (1 мг/кг внутривенно один раз в 14 недель), дабрафениб 300 мг/сут + траметиниб 2 мг/сут.

На протяжении всего периода лечения в анализах крови сохранялись повышенные показатели АЛТ, АСТ в пределах 2-й степени, повышение уровней ЩФ, ГГТП расценивалось как проявление основного заболевания.

Через месяц от начала терапии (два введения пролголимаба на фоне терапии дабрафенибом и траметинибом) пациентка отметила улучшение общего состояния, значимое уменьшение болевого синдрома (отказ от приема опиоидных анальгетиков).

С октября 2021 г. проведено шесть курсов иммунотерапии пролголимабом на фоне таргетной терапии.

Данные контрольной ПЭТ/КТ в феврале 2022 г.: частичный ответ в виде уменьшения количества, размеров и метаболической активности всех ранее выявленных очагов опухолевой активности (рисунок, Д и Е).

Данных о прогрессировании заболевания не получено, в связи с чем лечение было продолжено по прежней схеме. С учетом поражения костей скелета литического характера с марта 2022 г. была начата терапия остеомодифицирующими агентами.

19 марта 2022 г. (спустя пять месяцев от начала тройной терапии) пациентка отметила появление боли, ломоты в суставах верхних и нижних конечностей, купируемых приемом



ибупрофена. Подобные жалобы расценивались как развитие нежелательных явлений на фоне тройной комбинации, в связи с чем с 25 марта 2022 г. прием таргетных препаратов был отменен и далее продолжен в редуцированных дозах (дабрафениб 250 мг/сут + траметиниб 2 мг/сут), после чего указанная симптоматика разрешилась.

Пациентке суммарно на момент подготовки статьи проведено 11 курсов иммунотерапии пролголимабом на фоне продолжающейся таргетной терапии дабрафенибом и траметинибом.

### Заключение

Роль тройных комбинаций в лечении пациентов с неоперабельной и/или метастатической меланомой кожи с мутацией BRAF в настоящее время активно изучается и обсуждается. Вопрос, какой же пациент с неоперабельной и/или метастатической меланомой кожи с мутацией BRAF получит наибольшую пользу от назначения тройной комбинации, остается открытым. Представленное клиническое наблюдение свидетельствует об успешном применении тройной комбинации (иммунотерапии с таргетной терапией) у пациентки с ранее зарегистрированным прогрессированием болезни на фоне всех видов стандартной терапии. Данный случай демонстрирует возможность

повторного использования BRAFi и MEKi у пациентов, уже получавших в анамнезе таргетную терапию и завершивших лечение таргетными препаратами из-за прогрессирования заболевания. Кроме того, остается открытым вопрос о возможности применения иммунотерапии анти-PD-1 у пациентов с ранее зарегистрированной токсичностью 3–4-й степени на фоне комбинированной (анти-PD-1 + анти-CTLA-4) иммунотерапии.

Исходя из опубликованных на сегодняшний день данных литературы, выбор целесообразно делать в пользу комбинации таргетных препаратов, которая ранее не использовалась, в случае их повторного назначения после прогрессирования. Поэтому в данном случае мы отдали предпочтение комбинации дабрафениба и траметиниба. Добавление иммунотерапии анти-PD-1 (пролголимаб) к таргетной терапии не привело к рецидиву тяжелого гепатита, который ранее был зарегистрирован на фоне комбинированной иммунотерапии и не позволил провести запланированную терапию в полном объеме. В данном клиническом случае использование тройной комбинации (пролголимаб + дабрафениб + траметиниб) позволило достичь объективного ответа на лечение, увеличить ВВП при удовлетворительной переносимости. В настоящее время пациентка продолжает лечение. ☺

### Литература

- Schadendorf D., van Akkooi A.C.J., Berking C., et al. Melanoma. Lancet. 2018; 392 (10151): 971–984.
- Leonardi G.C., Falzone L., Salemi R., et al. Cutaneous melanoma: from pathogenesis to therapy (review). Int. J. Oncol. 2018; 52 (4): 1071–1080.
- Michielin O., van Akkooi A.C.J., Ascierto P.A., et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Approved by the ESMO Guidelines Committee: February 2002, last update September 2019. Ann. Oncol. 2019; 30 (12): 1884–1901.
- Ribas A., Lawrence D., Atkinson V., et al. Combined BRAF and MEK inhibition with PD-1 blockade immunotherapy in BRAF-mutant melanoma. Nat. Med. 2019; 25 (6): 936–940.
- Ferrucci P.F., Di Giacomo A.M., Del Vecchio M., et al. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. J. Immunother. Cancer. 2020; 8 (2): e001806.
- Dummer R., Long G.V., Robert C., et al. Randomized phase III trial evaluating spartalizumab plus dabrafenib and trametinib for BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma. J. Clin. Oncol. 2022.
- Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF<sup>V600</sup> mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020; 395 (10240): 1835–1844.

### Triple Combination in the Treatment of Patient with Metastatic Melanoma of the Skin with Braf V600 Mutation

A.S. Tsareva<sup>1,2</sup>, V.V. Nazarova, PhD<sup>1,2</sup>, K.V. Orlova, PhD<sup>2</sup>, P.Ye. Tulin, PhD<sup>2</sup>, L.V. Demidov, PhD, Prof.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>2</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Anastasia S. Tsareva, tsarevaas1997@yandex.ru

*The article presents a clinical case of the use of combined therapy with BRAF/MEK inhibitors and anti-PD-1 monoclonal antibody in a patient with metastatic melanoma of the skin with a BRAF mutation. This clinical case demonstrates a recurrent course of the disease associated with resistance to anti-PD-1 monotherapy, targeted BRAF/MEKi therapy, intolerant toxicity when using combined immunotherapy and relative success when attempting triple immunotargeted therapy with BRAF/MEK inhibitors (dabrafenib + trametinib) and an immune response checkpoint inhibitor (prolgolimab).*

**Key words:** melanoma, BRAF/MEK inhibitors, anti-PD-1, BRAF V600, prolgolimab, dabrafenib, trametinib