

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-2-75-82>

Комбинированная таргетная терапия ингибиторами BRAF и MEK в сочетании с иммунотерапией (атезолизумаб + vemурафениб + кобиметиниб) при метастатической меланоме кожи (клинический случай)

В.Е. Аскаров^{1,*}, А.В. Султанбаев¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, В.С. Чалов³, Н.И. Султанбаева¹, И.А. Меньшикова²¹ Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа³ Центр ядерной медицины, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* Контакты: Аскаров Вадим Евгеньевич, e-mail: ufa.askarov@gmail.com

Аскаров Вадим Евгеньевич — онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии, orcid.org/0000-0003-0988-7261

Султанбаев Александр Валерьевич — к.м.н., отдел противоопухолевой лекарственной терапии, orcid.org/0000-0003-0996-5995

Меньшиков Константин Викторович — к.м.н., доцент, кафедра онкологии и клинической морфологии, отдел химиотерапии, orcid.org/0000-0003-3734-2779

Чалов Виталий Сергеевич — отделение радиотерапии, orcid.org/0000-0001-8779-4074

Султанбаева Надежда Ивановна — отделение противоопухолевой лекарственной терапии № 1, orcid.org/0000-0001-5926-0446

Меньшикова Ирина Асхатовна — к.м.н., доцент, кафедра биологической химии, orcid.org/0000-0002-8665-8895

Аннотация

Введение. Меланома кожи является высокоаггрессивным злокачественным новообразованием с высоким риском метастазирования. Современные методы лечения включают хирургическое вмешательство, иммунотерапию и таргетную терапию, направленную на мутации в сигнальных путях MAPK/ERK, в частности BRAF V600E. Несмотря на эффективность двойных режимов (ингибиторы BRAF и MEK), быстро развивающаяся лекарственная устойчивость остается проблемой, что обусловило интерес к комбинированной иммuno-таргетной терапии. Цель: оценить эффективность и переносимость тройной комбинации Атезолизумаб + Вемурафениб + Кобиметиниб у пациента с метастатической меланомой кожи, BRAF V600E-положительной, после неудачи предшествующих линий терапии. **Материалы и методы.** Приведен детализированный клинический случай пациента с метастатической меланомой кожи, у которого после операции и первой линии терапии комбинацией Дабрафениб + Траметиниб была зафиксирована стабилизация заболевания в течение 27 месяцев. После последующего прогрессирования были применены вторая и третья линии терапии: Пембролизумаб, затем Пембролизумаб + Ленватиниб, однако они оказались недостаточно эффективными. Четвертая линия терапии: комбинация Атезолизумаб + Вемурафениб + Кобиметиниб — показала выраженный положительный эффект.

Результаты и обсуждение. После шести месяцев терапии тройной комбинацией отмечено полное метаболическое регрессирование ранее выявленных очагов по данным ПЭТ-КТ, включая внутригрудные лимфатические узлы и метастатические очаги в легких. Терапия продолжена, переносимость удовлетворительная, нежелательные явления 3–4-й степени отсутствуют. **Заключение.** Клинический случай демонстрирует перспективность применения комбинированной схемы Атезолизумаб + Вемурафениб + Кобиметиниб у предлеченного пациента с метастатической меланомой, обладающей мутацией BRAF V600E. Данный подход может быть эффективным у пациентов с ранее развившейся резистентностью к BRAF/MEK-ингибиторам и ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. Полученные данные подтверждают актуальность персонализированного подхода в лечении меланомы и необходимость дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: меланома, атезолизумаб, vemурафениб, кобиметиниб, иммунотерапия, биомаркеры новообразований, Soxe транскрипционные факторы, таргетная терапия

Информированное согласие. Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Аскаров В.Е., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Чалов В.С., Султанбаева Н.И., Меньшикова И.А. Комбинированная таргетная терапия ингибиторами BRAF и MEK в сочетании с иммунотерапией (атезолизумаб + vemурафениб + кобиметиниб) при метастатической меланоме кожи (клинический случай). Креативная хирургия и онкология. 2025;15(2):75–82. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-2-75-82>

Поступила в редакцию: 19.11.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 13.03.2025

Принята к публикации: 30.04.2025

Combination BRAF/MEK Inhibitor Targeted Therapy and Immunotherapy (atezolizumab + vemurafenib + cobimetinib) for Metastatic Cutaneous Melanoma: Clinical Case

Vadim E. Askarov —
Oncology Unit of Antineoplastic
Drug Therapy, orcid.org/0000-
0003-0988-7261

Alexander V. Sultanbaev —
Cand. Sci. (Med.), Anticancer
Drug Therapy Unit, orcid.
org/0000-0003-0996-5995

Konstantin V. Menshikov —
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Department of Oncology
and Clinical Morphology,
Chemotherapy Unit, orcid.
org/0000-0003-3734-2779

Vitaly S. Chalov —
Radiotherapy Unit, orcid.
org/0000-0001-8779-4074

Nadezhda I. Sultanbaeva —
Anticancer Drug Therapy Unit
No.1, orcid.org/0000-0001-
5926-0446

Irina A. Menshikova —
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Department of Biological
Chemistry, orcid.org/0000-
0002-8665-8895

Vadim E. Askarov^{1,*}, Alexander V. Sultanbaev¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Vitaly S. Chalov³, Nadezhda I. Sultanbaeva¹, Irina A. Menshikova²

¹ Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ Nuclear Medicine Centre, Ufa, Russian Federation

* Correspondence to: Vadim E. Askarov, e-mail: ufa.askarov@gmail.com

Abstract

Introduction. Cutaneous melanoma is a highly aggressive malignancy with a significant risk of metastasis. Current treatment strategies include surgical resection, immunotherapy, and targeted therapy directed at mutations in the MAPK/ERK pathway, particularly *BRAF V600E*. Despite the efficacy of dual BRAF/MEK inhibition, the rapid development of drug resistance remains a challenge, prompting interest in combination immunotherapy plus targeted therapy. Aim. This study aimed to evaluate the efficacy and tolerability of triple therapy, involving atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib in patients with *BRAF V600* mutation-driven metastatic melanoma following failure of prior lines of therapy. **Materials and methods.** We present a detailed case report of a patient with metastatic cutaneous melanoma who achieved disease stabilization for 27 months following surgery and first-line therapy with dabrafenib and trametinib. After subsequent progression, second- and third-line therapies with pembrolizumab followed by pembrolizumab and lenvatinib were administered; however, both therapies proved ineffective. Fourth-line therapy with atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib demonstrated a significant clinical response. **Results and discussion.** Following six months of triple therapy, positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) confirmed complete metabolic regression of the previously identified lesions, including those in the intrathoracic lymph nodes and pulmonary metastases. The treatment was well tolerated, with no grade 3–4 adverse events. **Conclusion.** This clinical case highlights the potential of the atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib therapy in patients with pretreated *BRAF V600E*-mutated metastatic melanoma. This regimen may benefit patients with acquired resistance to BRAF/MEK inhibitors and immune checkpoint inhibitors. The findings underscore the importance of personalized treatment strategies and the need for further research in this area.

Keywords: melanoma, atezolizumab, vemurafenib, cobimetinib, immunotherapy, tumor biomarkers, SOX transcription factors, targeted therapy

Statement of informed consent. Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying materials.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contributions. The authors contributed equally to this article.

For citation: Askarov V.E., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Chalov V.S., Sultanbaeva N.I., Menshikova I.A. Combination BRAF/MEK inhibitor targeted therapy and immunotherapy (atezolizumab + vemurafenib + cobimetinib) for metastatic cutaneous melanoma: Clinical Case. Creative Surgery and Oncology. 2025;15(2):75–82. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-2-75-82>

Received: 19.11.2024

Revised: 13.03.2025

Accepted: 30.04.2025

ВВЕДЕНИЕ

Меланома кожи представляет собой злокачественное новообразование, возникающее из меланоцитов и характеризующееся агрессивным биологическим поведением и высоким потенциалом метастазирования [1]. Согласно данным GLOBOCAN, ежегодно регистрируется свыше 325 000 новых случаев меланомы, из которых более 57 000 заканчиваются летально [2]. В развитых странах заболеваемость продолжает расти, особенно среди лиц со светлой кожей, проживающих в регионах с высокой солнечной активностью [3]. Ультрафиолетовое (УФ) облучение считается основным экзогенным фактором канцерогенеза при меланоме. Под действием УФ-излучения в меланоцитах накапливаются мутации, нарушающие контроль клеточного цикла, пролиферации и апоптоза [4–6].

Особенно важны в патогенезе мутации в генах *BRAF*, *NRAS*, *KIT*, *NF1* и других сигнальных каскадах MAPK/ERK и PI3K/AKT [7, 8]. Мутации в гене *BRAF* встречаются приблизительно в 40–60 % случаев меланомы, причем наиболее распространенной является *BRAF V600E* — замена валина на глутаминовую кислоту в кодоне 600 [9]. Эта мутация ассоциирована с молодым возрастом, большим числом невусов, первичной локализацией на тулowiще и высокой УФ-экспозицией [10, 11]. Исследования показали, что пациенты с *BRAF*-мутацией демонстрируют особый биологический и клинический фенотип опухоли [12]. Мутации *NRAS* встречаются в 15–20 % случаев, особенно при узловых формах меланомы, ассоциированных с длительным солнечным воздействием и большей толщиной опухоли [13]. Меланомы без мутации в *BRAF* или *NRAS* называются double wild-type и часто характеризуются мутациями в *NF1* и *KIT* [14, 15].

Диагностика меланомы включает клинико-дерматологическое обследование, дерматоскопию и иммуногистохимические исследования. Одним из наиболее чувствительных и специфичных маркеров является транскрипционный фактор SOX10, экспрессируемый практически во всех формах меланомы, включая десмопластические и веретенообразные подтипы. Его чувствительность достигает 100 %, а специфичность — 93 % [16]. С учетом молекулярных особенностей опухоли за последнее десятилетие произошло значительное расширение терапевтического арсенала за счет таргетной терапии и иммунотерапии [17]. Переломным моментом стало внедрение ингибиторов *BRAF* (вемурафениб, дабрафениб) и *MEK* (траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб), которые при комбинированном применении существенно улучшили показатели выживаемости [18, 19]. Так, комбинация дабрафениб + траметиниб по сравнению с монотерапией продемонстрировала достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП), медиана ВБП достигала 11 месяцев, а 5-летняя ОВ — 34 % [20]. Похожими характеристиками обладает комбинация вемурафениб + кобиметиниб и энкорафениб + биниметиниб [21].

Однако на фоне таргетной терапии довольно быстро развивается лекарственная устойчивость — в среднем

через 6–8 месяцев [22]. Среди предполагаемых механизмов устойчивости называют повторную активацию MAPK-пути, мутации в *MEK1/2*, *PIK3CA* и экспрессию альтернативных рецепторов роста [23, 24]. В связи с этим было предложено использовать комбинированную иммуно- и таргетную терапию. Исследование IMspire150 стало первым, где была продемонстрирована эффективность тройной комбинации атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб: медиана ВБП достигла 15,1 месяца против 10,6 при двойной терапии, а профиль токсичности оказался приемлемым [25]. Результаты IMspire150 были подтверждены и другими исследованиями, включая SECOMBIT и DREAMseq, где оценивались различные стратегии последовательного и комбинированного применения иммуно- и таргетных агентов [26, 27]. Так, в DREAMseq было показано, что инициальная иммунотерапия (Ниволумаб + Ипилимумаб) с последующим переходом на таргетную терапию обеспечивает более длительную ОВ, чем наоборот [27].

Иммуноонкологические препараты (ингибиторы PD-1 и CTLA-4) продемонстрировали революционные результаты в лечении метастатической меланомы. Комбинация Ниволумаб + Ипилимумаб обеспечивает медиану ОВ свыше 60 месяцев, хотя сопровождается высокой токсичностью (3–4-я степень — у 55 % пациентов) [28, 29]. Пембролизумаб, другой ингибитор PD-1, в рамках исследования KEYNOTE-006 показал двухлетнюю выживаемость около 55 %, особенно у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 [30]. При прогрессии на иммунотерапии перспективным вариантом является комбинация Пембролизумаб + Ленватиниб, как показано в исследовании LEAP-004, где общая эффективность составила 21,4 % [31]. Современные исследования поднимают важность учета иммуноопосредованного «сеттоиниба» опухоли — баланса между иммунной атакой и защитой опухоли, зависящего от опухолевой микросреды, экспрессии PD-L1, мутационной нагрузки и инфильтрации лимфоцитами [32, 33].

Микроокружение меланомы включает иммунные клетки, сосуды, фибробlastы, и его характеристики влияют на ответ на терапию. Например, высокая экспрессия VEGF может снижать эффективность иммунотерапии, поэтому ангиостатические агенты вроде Ленватиниба потенциально усиливают ее эффект [34]. Согласно рекомендациям NCCN (2024) и ESMO (2022), выбор терапии должен быть индивидуализирован с учетом мутационного профиля, стадии заболевания, выраженности симптомов и предпочтений пациента [35].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациент А. в 2018 году стал отмечать появление опухоли на коже волосистой части головы в заушной области слева. Постепенно отмечал изменение свойств опухоли: увеличение в размерах, появление зуда. С января 2019-го отметил появление опухоли на задней поверхности шеи. Обратился в поликлинику по месту жительства, где было проведено обследование. Пациент был направлен в Республиканский онкологический диспан-

сер, где образования были верифицированы и выставлен диагноз: меланома кожи заушной области, волосистой части головы стадия 3 а группа 2 T1aN1M0. 15 мая 2019 г. пациенту было выполнено расширенное истечение опухоли кожи заушной области слева. Произведен поиск мутации генов *BRAF*. Выявлена мутация в гене *BRAF V600E*. Согласно клиническим рекомендациям пациенту назначен курс лекарственной терапии препаратами Дабрафениб и Траметиниб. 31 июля 2019 г. пациент начал получать терапию. После третьего курса терапии больной был направлен на контрольное обследование — ПЭТ / КТ, где было отмечено уменьшение размеров и уровня активности в корне правого легкого (лимфатическийузел) (рис. 1).

Другие внутригрудные лимфатические узлы неактивны. Пациент продолжил терапию в прежнем режиме. После девятого курса терапии пациент был вновь направлен на контрольное обследование (ПЭТ / КТ), где отмечена стабилизация заболевания со снижением метаболической активности (рис. 2).

Пациенту было рекомендовано продолжить терапию в режиме «Дабрафениб и Траметиниб». После 14-го курса терапии по данным контрольного обследования отмечено в динамике появление низкой активности в немногочисленных лимфатических узлах первого и второго уровня шеи. А также появление зоны активности послеоперационной области. Пациент был направлен на консилиум, где принято решение продолжить терапию в прежнем режиме. По окончанию 19-го курса проведен контроль в динамике, где зафиксирована стабилизация заболевания. Пациент продолжил лечение в прежней схеме, и после 26-го курса была вновь

оценена динамика. По данным позитронной-эмиссионной томографии, отмечена отрицательная динамика в виде роста размеров и активности единичного лимфоузла шеи слева вероятнее МТС (рис. 3), в остальном регресс активности в немногочисленных лимфоузлах шеи, сохраняются слабо активные лимфоузлы корня правого легкого.

Было принято решение назначить анти-PD-1 терапию Пембролизумабом. 28 сентября 2022 г. больной получил первый курс второй линии терапии. По окончании третьего курса была проведена оценка эффективности лечения, где выявлена прогрессия заболевания в виде увеличения лимфоузлов шеи слева с повышением метаболической активности (рис. 4).

Проведена биопсия лимфатического узла. Патолого-анатомически подтвержден метастаз пигментной меланомы в исследованном узле. 9 февраля 2023 г. пациенту проведена экстирпация метастатических пораженных лимфоузлов шеи. После чего консилиумом было решено добавить к Пембролизумабу Ленватиниб. После четырех курсов данной схемы терапии по данным ПЭТ-КТ отмечено появление очагов в правом легком с низкой метаболической активностью. Для уточнения характера выявленных очагов была проведена компьютерная томография, где было подтверждено прогрессирование заболевания в виде появления метастатических очагов в легком. Онкологическим консилиумом Республиканского онкологического диспансера было предложено лечение: Атезолизумаб + Вемурафениб + Кобиметиниб. После шести месяцев терапии на контролльном обследовании данных о наличии очагов с патологическим метаболизмом 18F-ФДГ, характерных для

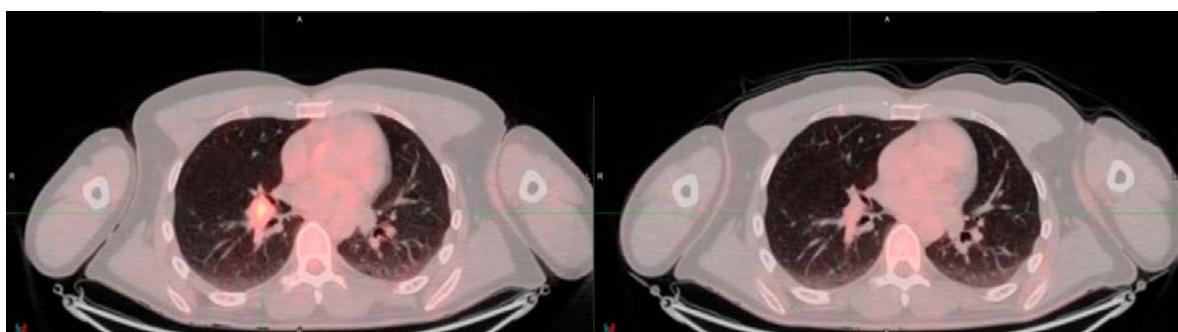


Рисунок 1. Метастатическое поражение лимфатического узла корня правого легкого
Figure 1. Lymph node metastasis in the right lung hilum

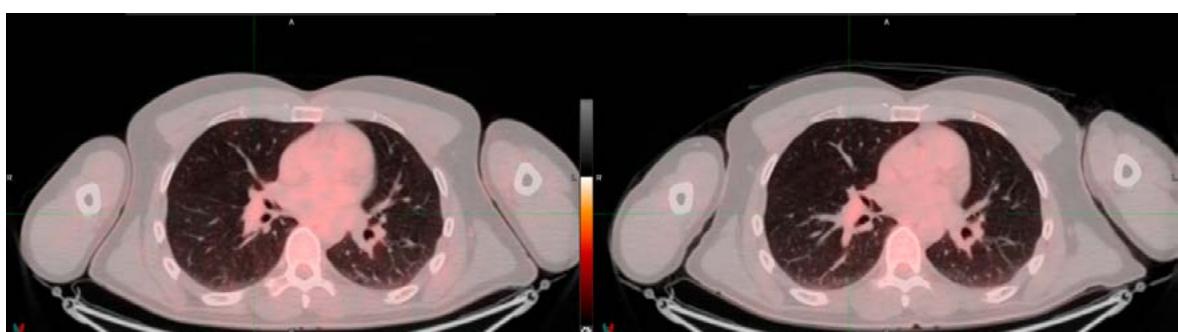


Рисунок 2. Снижение уровня накопления радиофармпрепарата
Figure 2. Reduced radiopharmaceutical uptake

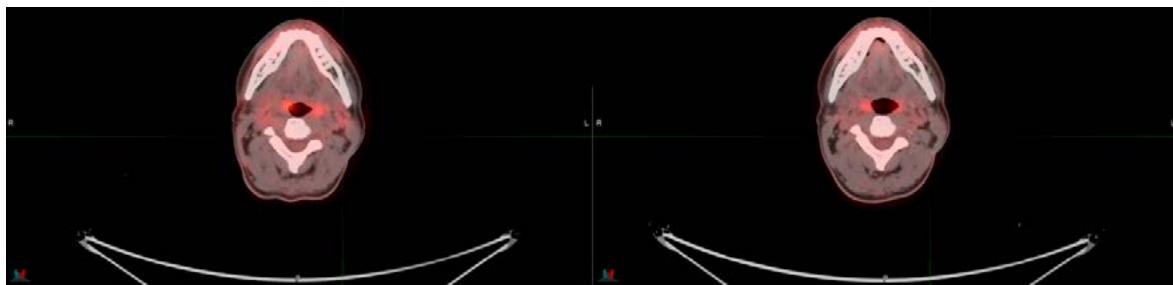


Рисунок 3. Появление очага в лимфоузлах шеи
Figure 3. New lesion in cervical lymph nodes

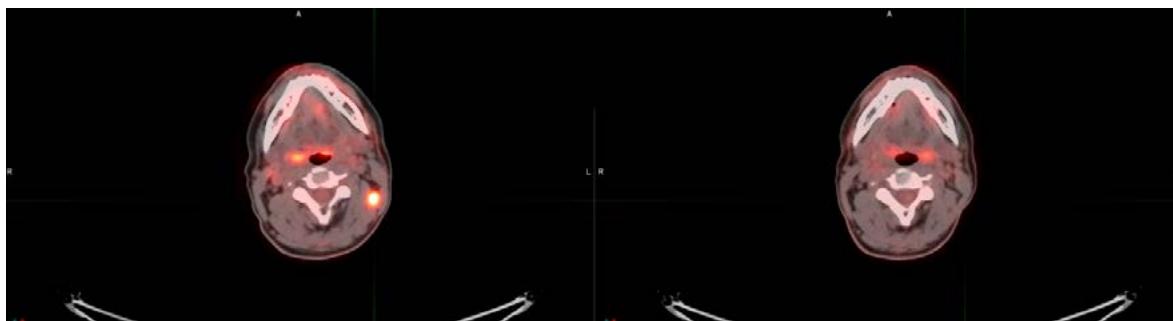


Рисунок 4. Повышение уровня активности очага в лимфоузлах шеи
Figure 4. Increased metabolic activity in cervical lymph nodes

неопластического процесса, не выявлено, в сравнении с предыдущим исследованием отмечается снижение активности внутригрудных лимфатических узлов. Регресс ранее визуализируемых очагов в легких. Пациент продолжил терапию в прежнем режиме. В настоящее время пациент продолжает получать терапию Атезолизумаб + Вемурафениб + Кобиметиниб. Нежелательных явлений, требующих коррекции дозировки или отмены препарата, не выявлено.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Меланома кожи с мутацией *BRAF V600E* представляет собой особую клинико-биологическую подгруппу опухолей, для которой за последние годы разработаны различные терапевтические подходы, включая таргетные препараты и иммуноонкологические средства [7, 9, 17]. Пациенту, описанному в настоящем наблюдении, была проведена радикальная хирургическая резекция с последующим применением таргетной терапии комбинацией Дабрафениб + Траметиниб, что соответствует современным рекомендациям по ведению пациентов с мутацией *BRAF V600E* на стадии III и IV [18, 19, 35]. Как показано в исследовании COMBI-AD, адъюvantное применение Дабрафениба с Траметинибом у пациентов с полностью удаленной меланомой стадии III приводит к значимому снижению риска рецидива и увеличению общей выживаемости: через 3 года она составила 86 % [20]. У описанного пациента стабилизация заболевания сохранялась более 2 лет, что подтверждает данные литературы о длительном клиническом контроле на фоне двойной таргетной терапии [21]. Однако, как и в большинстве случаев, в течение третьего года лечения у пациента было зарегистрировано

прогрессирование заболевания, что может быть связано с формированием лекарственной устойчивости к ингибиторам BRAF и MEK. Предполагается, что повторная активация MAPK-пути, мутации в MEK1/2, а также компенсация через PI3K-АКТ путь являются основными причинами вторичной резистентности [22–24]. Вторая линия лечения включала назначение Пембролизумаба — ингибитора PD-1, эффективность которого подтверждена в исследовании KEYNOTE-006, где при распространенной меланоме медиана общей выживаемости составила 32,7 месяца [30]. Однако у пациента было отмечено раннее прогрессирование после начала иммунотерапии, что, вероятно, обусловлено иммунологическим «холодным» фенотипом опухоли или угнетающим микроклиматом опухолевой микросреды [32, 33].

В качестве третьей линии был применен режим «Пембролизумаб + Ленватиниб». Данная комбинация показала перспективные результаты в исследовании LEAP-004 (фаза II), особенно у пациентов с прогрессированием после PD-1 терапии: общая эффективность составила 21,4 %, а медиана ВБП — 4,2 месяца [31]. Однако и этот подход оказался недостаточно эффективным в конкретном клиническом случае, что диктует необходимость более агрессивной и комбинированной стратегии.

В 2023 году пациенту было назначено лечение в режиме «Атезолизумаб + Вемурафениб + Кобиметиниб», основанное на данных рандомизированного клинического исследования IMspire150, где тройная терапия показала значимое преимущество по медиане выживаемости без прогрессирования (15,1 против 10,6 месяца при двойной терапии), а также более высокий общий ответ

Оригинальные статьи / Original articles

(ORR) [25]. Этот подход признан эффективным при наличии активной мутации *BRAF* и удовлетворительного соматического статуса пациента [26].

Отдельного внимания заслуживает вопрос о выборе последовательности терапии при *BRAF*-положительной меланоме. Исследование DREAMseq (фаза III) продемонстрировало преимущество начала лечения с иммунотерапии (Ниволумаб + Ипилимумаб), а затем — переход к таргетным препаратам. Однако при агрессивном клиническом течении, выраженном симптомокомплексе или быстро растущих метастазах обосновано первичное применение таргетной терапии [27]. Также следует учитывать важность оценки микросреды опухоли, уровня экспрессии PD-L1 и мутационной нагрузки при прогнозировании ответа на иммунотерапию [32–34]. Интеграция биомаркеров и динамического мониторинга ответа на лечение в реальной клинической практике остается ключевым направлением развития персонализированной онкологии.

Таким образом, представленный случай демонстрирует весь спектр современных терапевтических стратегий при метастатической меланоме и подчеркивает необходимость индивидуального подбора лечения с учетом молекулярно-генетических характеристик опухоли, динамики ответа и развития резистентности. Использование комбинированной терапии, как показано в IMspire150, дает реальные шансы на долгосрочный контроль заболевания у тщательно отобранных пациентов [25].

Пациенту с *BRAF*-положительной меланомой, согласно клиническим рекомендациям, была проведена радикальная операция с последующим назначением таргетной терапии комбинацией Дабрафениб + Траметиниб. На фоне проводимого лечения отмечалась длительная стабилизация заболевания — около 27 месяцев. Эти данные согласуются с результатами исследования COMBI-AD, где сообщается, что адьювантная терапия данной комбинацией у пациентов с *BRAF*-мутированной меланомой стадии III приводит к 3-летней общей выживаемости 86% [20]. Также в этом исследовании было установлено, что нежелательные явления были, как правило, обратимыми и контролируемыми [20].

После прогрессирования заболевания во время таргетной терапии пациенту был назначен Пембролизумаб. Этот препарат представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4, направленное против рецептора PD-1 и блокирующее взаимодействие с его лигандами PD-L1 и PD-L2 [30]. Как показано в исследовании KEYNOTE-006, применение Пембролизума приводит к значительному улучшению общей выживаемости по сравнению с Ипилимумабом [30]. Однако у описанного пациента прогрессирование было зафиксировано на ранних сроках иммунотерапии, что, вероятно, связано с иммuno-supрессивной опухолевой микросредой [33]. Следующим этапом лечения стала комбинация Пембролизумаб + Ленватиниб. Эффективность данной схемы была продемонстрирована во II фазе исследования LEAP-004, где комбинированная терапия у предлеченных пациентов с метастатической меланомой привела к объективному ответу у 21,4%

пациентов [31]. Однако у данного пациента отмечалась дальнейшая отрицательная динамика, включая появление метастатических очагов в легких.

В связи с прогрессированием заболевания было принято решение о переходе на схему «Атезолизумаб + Вемурафениб + Кобиметиниб». Согласно данным клинического исследования IMspire150, эта тройная комбинация обеспечила медиану выживаемости без прогрессирования 15,1 месяца против 10,6 месяца в группе двойной таргетной терапии (Вемурафениб + Кобиметиниб), при этом профиль токсичности оставался приемлемым [25]. Данное исследование подтвердило преимущества добавления иммунотерапии к таргетному режиму у пациентов с ранее не леченной *BRAF*-мутированной меланомой [25]. Таким образом, клиническое течение у данного пациента в целом соответствует текущим научным данным.

Согласно исследованию DREAMseq, для пациентов с *BRAF*-мутированной меланомой возможны различные подходы к выбору последовательности терапии: от инициальной иммунотерапии до первичной таргетной терапии [27]. Учитывая агрессивность заболевания и необходимость быстрого ответа, у нашего пациента стартовая тактика с таргетной терапии была оправдана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациент с положительной мутацией *BRAF*, у которого была проведена радикальная операция, после которой он получал терапию комбинацией Дабрафениб + Траметиниб. Отмечена стабилизация заболевания на протяжении 27 месяцев. Позже, когда лечение не достигло ожидаемого эффекта, пациент был переведен на следующую линию терапии: Пембролизумаб. Затем после прогрессирования добавлен был Ленватиниб. Но после очередной прогрессии заболевания пациенту было предложено комбинированное лечение Атезолизумаб + Вемурафениб + Кобиметиниб, которое показало лучшие результаты в клиническом исследовании IMspire-150. Пациент получает по настоящее время данную комбинацию, с хорошей переносимостью и стабильной динамикой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763
- 2 Arnold M., Singh D., Laversanne M., Vignat J., Vaccarella S., Meheus F., et al. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040. JAMA Dermatol. 2022;158(5):495–503. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.0160
- 3 Whiteman D.C., Green A.C., Olsen C.M. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. J Invest Dermatol. 2016;136(6):1161–71. DOI: 10.1016/j.jid.2016.01.035
- 4 Hayward N.K., Wilmutt J.S., Waddell N., Johansson P.A., Field M.A., Nones K., et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. Nature. 2017;545(7653):175–80. DOI: 10.1038/nature22071
- 5 Wessely A., Steeb T., Berking C., Hepp M.V. How neural crest transcription factors contribute to melanoma heterogeneity, cellular plasticity, and treatment resistance. Int J Mol Sci. 2021;22(11):5761. DOI: 10.3390/ijms22115761
- 6 Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma. Cell. 2015;161(7):1681–96. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.044
- 7 Kozyra P., Pitucha M. Revisiting the role of B-RAF Kinase as a therapeutic target in melanoma. Curr Med Chem. 2024;31(15):2003–20. DOI: 10.2174/0109298673258495231011065225

Оригинальные статьи / Original articles

- 8 Diaz M.J., Tran J.T., Choo Z.N., Root K.T., Batchu S., Milanovic S., et al. Genomic subtypes of cutaneous melanoma have distinct metabolic profiles: A single-cell transcriptomic analysis. *Arch Dermatol Res.* 2023;315(10):2961–5. DOI: 10.1007/s00403-023-02690-7
- 9 Bauer J., Büttner P., Murali R., Okamoto I., Kolaitis N.A., Landi M.T., et al. BRAF mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, anatomic site of the primary tumor, and the degree of solar elastosis at the primary tumor site. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011;24(2):345–51. DOI: 10.1111/j.1755-148X.2011.00837.x
- 10 Beleaua M.A., Jung I., Braicu C., Milutin D., Gurzu S., SOX11, SOX10 and MITF gene interaction: a possible diagnostic tool in malignant melanoma. *Life (Basel).* 2021;11(4):281. DOI: 10.3390/life11040281
- 11 Sun J., Carr M.J., Khushalani N.I. Principles of targeted therapy for melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020;100(1):175–88. DOI: 10.1016/j.suc.2019.09.013
- 12 Kakadia S., Yarlagadda N., Awad R., Kundranda M., Niu J., Naraev B., 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;11:7095–107. DOI: 10.2147/OTT.S182721
- 13 Ascierto P.A., Ribas A., Larkin J., McArthur G.A., Lewis K.D., Hauschild A., et al. Impact of initial treatment and prognostic factors on postprogression survival in BRAF-mutated metastatic melanoma treated with dacarbazine or vemurafenib ± cobimetinib: a pooled analysis of four clinical trials. *J Transl Med.* 2020;18(1):294. DOI: 10.1186/s12967-020-02458-x
- 14 Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D., Karaszewska B., Hauschild A., Levchenko E., et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1904059
- 15 Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J., Arance A., Mandala M., Liszkay G., et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimatinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1315–27. DOI: 10.1016/S1470-2049(18)30497-2
- 16 Guha A., Jain P., Fradley M.G., Lenihan D., Gutierrez J.M., Jain C., et al. Cardiovascular adverse events associated with BRAF versus BRAF/MEK inhibitor: Cross-sectional and longitudinal analysis using two large national registries. *Cancer Med.* 2021;10(12):3862–72. DOI: 10.1002/cam4.3938
- 17 Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H., Robert C., Lewis K., Protzsenko S., et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10240):1835–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30934-X
- 18 Swetter S.M., Johnson D., Albertini M.R., Barker C.A., Bateni S., Baumgartner J., et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(5):290–8. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0036
- 19 Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030
- 20 Ott P.A., Hodi F.S., Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res.* 2013;19(19):5300–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0143
- 21 Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Di Giacomo A.M., Mortier L., et al. Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type BRAF advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3937–46. DOI: 10.1200/JCO.20.00995
- 22 Dummer R., Flaherty K.T., Robert C., Arance A., B de Groot J.W., Garbe C., et al. COLUMBUS 5-year update: a randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimatinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF. *Future Oncol.* 2023;19(16):1091–8. DOI: 10.2217/fon-2022-1258
- 23 Ascierto P.A., Dummer R., Gogas H.J., Arance A., Mandala M., Liszkay G., et al. Contribution of MEK inhibition to BRAF/MEK inhibitor combination treatment of BRAF-mutant melanoma: part 2 of the randomized, open-label, phase III COLUMBUS Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(29):4621–31. DOI: 10.1200/JCO.22.02322
- 24 Wahid M., Jawed A., Mandal R.K., Dar S.A., Akhter N., Somvanshi P., et al. Recent developments and obstacles in the treatment of melanoma with BRAF and MEK inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;125:84–8. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.005
- 25 Steininger J., Gellrich F.F., Schulz A., Westphal D., Beissert S., Meier F. Systemic therapy of metastatic melanomas on the road to cure. *Cancers (Basel).* 2021;13(6):1430. DOI: 10.3390/cancers13061430
- 26 Meirson T., Asher N., Bomze D., Markel G. Safety of BRAF+MEK inhibitor combinations: severe adverse event evaluation. *Cancers (Basel).* 2020;12(6):1650. DOI: 10.3390/cancers12061650
- 27 Chanda M., Cohen M.S. Advances in the discovery and development of melanoma drug therapies. *Expert Opin Drug Discov.* 2021;16(11):1319–47. DOI: 10.1080/17460441.2021.1942834
- 28 Jespersen H., Bjørnsteen S., Ny L., Levin M. Checkpoint inhibitor-induced sarcoid reaction mimicking bone metastases. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):e327. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30252-3
- 29 Казьмин А.И., Черницын К.И., Мошурев И.П. Стойкий полный ответ на терапию пембролизумабом у пациентки с метастатической меланомой с поражением костей. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2019;8(3):221–5. DOI: 10.17116/onkolog2019803115221
- 30 Amaral T., Ottaviano M., Arance A., Blank C., Chiarion-Sileni V., Donia M., et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2025;36(1):10–30. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.11.006
- 31 Luke J.J., Flaherty K.T., Ribas A., Long G.V. Targeted agents and immunotherapies: Optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(8):463–82. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.43
- 32 Menzies C., Menzies A.M., Carlino M.S., Reijers I., Groen E.J., Eigenthaler T., et al. Targeted therapy in advanced melanoma with rare BRAF mutations. *J Clin Oncol.* 2019;37(33):3142–51. DOI: 10.1200/JCO.19.00489
- 33 Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017;541(7637):321–30. DOI: 10.1038/nature21349
- 34 Satala D., Satala G., Karkowska-Kuleta J., Bukowski M., Kluza A., Rapala-Kozik M., et al. Structural insights into the interactions of candidal endolase with human vitronectin, fibronectin and plasminogen. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7843. DOI: 10.3390/ijms21217843
- 35 Sullivan R.J., Atkins M.B. Molecular targeted therapy for patients with BRAF-mutant melanoma: advances and perspectives. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020;40:219–29. DOI: 10.1200/EDBK_279947

REFERENCES

- 1 Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763
- 2 Arnold M., Singh D., Laversanne M., Vignat J., Vaccarella S., Meheus F., et al. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040. *JAMA Dermatol.* 2022;158(5):495–503. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.0160
- 3 Whiteman D.C., Green A.C., Olsen C.M. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. *J Invest Dermatol.* 2016;136(6):1161–71. DOI: 10.1016/j.jid.2016.01.035
- 4 Hayward N.K., Wilmett J.S., Waddell N., Johansson P.A., Field M.A., Nones K., et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature.* 2017;545(7653):175–80. DOI: 10.1038/nature22071
- 5 Wessely A., Steeb T., Berking C., Hepp M.V. How neural crest transcription factors contribute to melanoma heterogeneity, cellular plasticity, and treatment resistance. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5761. DOI: 10.3390/ijms22115761
- 6 Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell.* 2015;161(7):1681–96. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.044
- 7 Kozyra P., Pitucha M. Revisiting the role of B-RAF Kinase as a therapeutic target in melanoma. *Curr Med Chem.* 2024;31(15):2003–20. DOI: 10.2174/0109298673258495231011065225
- 8 Diaz M.J., Tran J.T., Choo Z.N., Root K.T., Batchu S., Milanovic S., et al. Genomic subtypes of cutaneous melanoma have distinct metabolic profiles: A single-cell transcriptomic analysis. *Arch Dermatol Res.* 2023;315(10):2961–5. DOI: 10.1007/s00403-023-02690-7
- 9 Bauer J., Büttner P., Murali R., Okamoto I., Kolaitis N.A., Landi M.T., et al. BRAF mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, anatomic site of the primary tumor, and the degree of solar elastosis at the primary tumor site. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011;24(2):345–51. DOI: 10.1111/j.1755-148X.2011.00837.x
- 10 Beleaua M.A., Jung I., Braicu C., Milutin D., Gurzu S., SOX11, SOX10 and MITF gene interaction: a possible diagnostic tool in malignant melanoma. *Life (Basel).* 2021;11(4):281. DOI: 10.3390/life11040281
- 11 Sun J., Carr M.J., Khushalani N.I. Principles of targeted therapy for melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020;100(1):175–88. DOI: 10.1016/j.suc.2019.09.013

Оригинальные статьи / Original articles

- 12 Kakadia S., Yarlagadda N., Awad R., Kundranda M., Niu J., Naraev B., 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;11:7095–107. DOI: 10.2147/OTT.S182721
- 13 Ascierto P.A., Ribas A., Larkin J., McArthur G.A., Lewis K.D., Hauschild A., et al. Impact of initial treatment and prognostic factors on postprogression survival in BRAF-mutated metastatic melanoma treated with dacarbazine or vemurafenib ± cobimetinib: a pooled analysis of four clinical trials. *J Transl Med.* 2020;18(1):294. DOI: 10.1186/s12967-020-02458-x
- 14 Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D., Karaszewska B., Hauschild A., Levchenko E., et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1904059
- 15 Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J., Arance A., Mandala M., Liszkay G., et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimatinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1315–27. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30497-2
- 16 Guha A., Jain P., Fradley M.G., Lenihan D., Gutierrez J.M., Jain C., et al. Cardiovascular adverse events associated with BRAF versus BRAF/MEK inhibitor: Cross-sectional and longitudinal analysis using two large national registries. *Cancer Med.* 2021;10(12):3862–72. DOI: 10.1002/cam4.3938
- 17 Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H., Robert C., Lewis K., Protsenko S., et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10240):1835–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30934-X
- 18 Swetter S.M., Johnson D., Albertini M.R., Barker C.A., Bateni S., Baumgartner J., et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(5):290–8. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0036
- 19 Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030
- 20 Ott P.A., Hodi F.S., Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res.* 2013;19(19):5300–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0143
- 21 Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Di Giacomo A.M., Mortier L., et al. Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type BRAF advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3937–46. DOI: 10.1200/JCO.20.00995
- 22 Dummer R., Flaherty K.T., Robert C., Arance A., B de Groot J.W., Garbe C., et al. COLUMBUS 5-year update: a randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimatinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF. *Future Oncol.* 2023;19(16):1091–8. DOI: 10.2217/fon-2022-1258
- 23 Ascierto P.A., Dummer R., Gogas H.J., Arance A., Mandala M., Liszkay G., et al. Contribution of MEK inhibition to BRAF/MEK inhibitor combination treatment of BRAF-mutant melanoma: part 2 of the randomized, open-label, phase III COLUMBUS Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(29):4621–31. DOI: 10.1200/JCO.22.02322
- 24 Wahid M., Jawed A., Mandal R.K., Dar S.A., Akhter N., Somvanshi P., et al. Recent developments and obstacles in the treatment of melanoma with BRAF and MEK inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;125:84–8. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.005
- 25 Steininger J., Gellrich F.E., Schulz A., Westphal D., Beissert S., Meier F. Systemic therapy of metastatic melanoma: on the road to cure. *Cancers (Basel).* 2021;13(6):1430. DOI: 10.3390/cancers13061430
- 26 Meirson T., Asher N., Bomze D., Markel G. Safety of BRAF+MEK inhibitor combinations: severe adverse event evaluation. *Cancers (Basel).* 2020;12(6):1650. DOI: 10.3390/cancers12061650
- 27 Chanda M., Cohen M.S. Advances in the discovery and development of melanoma drug therapies. *Expert Opin Drug Discov.* 2021;16(11):1319–47. DOI: 10.1080/17460441.2021.1942834
- 28 Jespersen H., Bjursten S., Ny L., Levin M. Checkpoint inhibitor-induced sarcoid reaction mimicking bone metastases. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):e327. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30252-3
- 29 Kazmin A.I., Chernitsyn K.I., Moshurov I.P. A durable complete response to pembrolizumab therapy in a female patient with metastatic melanoma involving the bones. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2019;8(3):221–5 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2019803115221
- 30 Amaral T., Ottaviano M., Arance A., Blank C., Chiarion-Sileni V., Doria M., et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2025;36(1):10–30. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.11.006
- 31 Luke J.J., Flaherty K.T., Ribas A., Long G.V. Targeted agents and immunotherapies: Optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(8):463–82. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.43
- 32 Menzer C., Menzies A.M., Carlino M.S., Reijers I., Groen E.J., Eigenthaler T., et al. Targeted therapy in advanced melanoma with rare BRAF mutations. *J Clin Oncol.* 2019;37(33):3142–51. DOI: 10.1200/JCO.19.00489
- 33 Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017;541(7637):321–30. DOI: 10.1038/nature21349
- 34 Satala D., Satala G., Karkowska-Kuleta J., Bukowski M., Kluza A., Rapala-Kozik M., et al. Structural insights into the interactions of candidal endolase with human vitronectin, fibronectin and plasminogen. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7843. DOI: 10.3390/ijms21217843
- 35 Sullivan R.J., Atkins M.B. Molecular targeted therapy for patients with BRAF-mutant melanoma: advances and perspectives. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020;40:219–29. DOI: 10.1200/EDBK_279947

© Аскarov В.Е., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Чалов В.С., Султанбаева Н.И., Меньшикова И.А., 2025
 © Askarov V.E., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Chalov V.S., Sultanbaeva N.I., Menshikova I.A., 2025