



СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ BRAF

Ю. С. Шах-Пароньянц¹, С. В. Чепоров^{1,2}, Н. П. Ширяев^{1,2}, А. В. Ухарский^{1✉},
П. В. Нестеров^{1,2}, Н. С. Корзина³

1. Областная клиническая онкологическая больница, г. Ярославль, Российская Федерация
 2. Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, Российская Федерация
 3. Департамент здравоохранения и фармации Ярославской области, г. Ярославль, Российская Федерация
- ✉ 8229990@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Провести сравнительный анализ эффективности применения в монорежиме иммуноонкологических и таргетных препаратов в первой линии терапии у пациентов с метастатической меланомой кожи (мМК) при наличии BRAF мутации.

Пациенты и методы. Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 61 пациента с диагнозом мМК и наличием мутации в гене BRAF, прошедших лечение в ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница». Пациенты были разделены на две группы: первая группа ($n = 18$) – пациенты, которые получали иммунотерапию в монорежиме в первой линии лечения; во вторую группу ($n = 43$) включены пациенты, которым проводилась таргетная терапия первой линии.

В качестве лечения были выбраны стандартные режимы монотерапии ингибиторами BRAF (вемурафениб, дабрафениб) или комбинированная терапия ингибиторами BRAF и MEK (дабрафениб + траметиниб). Иммунотерапия проводилась с использованием следующих препаратов: пембролизумаб, ниволумаб и пролголимаб.

Проводился межгрупповой сравнительный анализ одногодичной, трехлетней и пятилетней выживаемости. Также изучались показатели выживаемости без прогрессирования и частота объективных ответов.

Результаты. Медиана периода наблюдения в первой группе составила 14,2 мес., во второй – 15,7 мес. Показатели одногодичной, трехлетней и пятилетней общей выживаемости у пациентов, получавших иммунотерапию в первой линии, составили 88,8 %, 55,5 % и 33,3 % соответственно. Эти же показатели у пациентов в группе таргетной терапии в первой линии равнялись 90,7 %, 46,5 % и 23,2 % соответственно. Медиана общей выживаемости в первой группе составила 39,1 мес., во второй группе – 30,4 мес. Выживаемость без прогрессирования в группе пациентов с таргетной терапией равнялась 8,7 мес., в группе иммунотерапии – 9,8 мес. В первой группе стабилизация заболевания отмечалась у 77,8 % пациентов, при этом полный ответ отмечен у 5,6 %, частичный ответ не зарегистрирован. Во второй группе пациентов стабилизация отмечена у 39,6 % пациентов, частичный ответ у 25,6 % пациентов, полный ответ отсутствовал.

Заключение. Применение в первой линии лечения иммуноонкологических препаратов у пациентов с мМК и наличием BRAF мутации в краткосрочной перспективе не уступает по эффективности использованию таргетных препаратов, а в среднесрочной и долгосрочной перспективе превосходит таргетные лекарственные средства.

Ключевые слова:

меланома кожи, метастатическая меланома, таргетная терапия меланомы кожи, иммуно-таргетная терапия меланомы кожи, BRAF мутация, BRAF мутированная меланома кожи

Для цитирования: Шах-Пароньянц Ю. С., Чепоров С. В., Ширяев Н. П., Ухарский А. В., Нестеров П. В., Корзина Н. С. Системная терапия метастатической меланомы кожи с мутацией в гене BRAF. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(1): 27–35. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-2>, EDN: LXEIBY

Для корреспонденции: Ухарский Андрей Вячеславович – к.м.н., заместитель главного врача по стратегическому развитию ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», г. Ярославль, Российская Федерация

Адрес: 150054, Российская Федерация, г. Ярославль, проспект Октября, д. 67

E-mail: 8229990@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5777-2261>, SPIN: 7760-8952, AuthorID: 740058

Соблюдение этических стандартов: в исследовании соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 11.11.2022; одобрена после рецензирования 01.02.2023; принята к публикации 27.03.2023

SYSTEMIC THERAPY OF SKIN METASTATIC MELANOMA WITH BRAF GENE MUTATION

Yu. S. Shakh-Paronyants¹, S. V. Cheporov^{1,2}, N. P. Shiryayev^{1,2}, A. V. Ukgarskiy^{1✉}, P. V. Nesterov^{1,2}, N. S. Korzina³

1. Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

2. Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

3. Department of Health and Pharmacy of the Yaroslavl Region, Yaroslavl, Russian Federation

✉ 8229990@gmail.com

Abstract

Purpose of the study. To conduct a comparative analysis of the effectiveness of the use of mono-mode immuno-oncological and targeted drugs in the first line of therapy in patients with metastatic melanoma of the skin (SMM) in patients with BRAF mutation.

Patients and methods. To achieve this goal, a retrospective analysis of the treatment results was carried out in 61 patients diagnosed with metastatic melanoma of the skin and the presence of a mutation in the BRAF gene who were treated at the Yaroslavl regional oncology hospital. The patients were divided into two groups: the first group ($n = 18$) included patients who received mono-mode immunotherapy in the first line of treatment; the second group ($n = 43$) included patients who underwent targeted first-line therapy.

Standard regimens of monotherapy with BRAF inhibitors (vemurafenib, dabrafenib) or combination therapy with BRAF and MEK inhibitors (dabrafenib + trametinib) were chosen as treatment. Immunotherapy was performed using the following drugs: pembrolizumab, nivolumab and prololimab. An intergroup comparative analysis of one-year, three-year and five-year survival rates was carried out. Progression-free survival rates and the frequency of objective responses were also studied.

Results. The median follow-up period in the first group was 14.2 months, in the second – 15.7 months. The indicators of one-year, three-year and five-year overall survival in patients receiving immunotherapy in the first line were 88.8 %, 55.5 % and 33.3 %, respectively. The same indicators in patients in the first-line targeted therapy group were 90.7 %, 46.5 % and 23.2 %, respectively. The median overall survival in the first group was 39.1 months, in the second group it was 30.4 months. Progression-free survival in the group of patients with targeted therapy was 8.7 months, in the immunotherapy group – 9.8 months. In the first group, stabilization of the disease was observed in 77.8 % of patients, while a complete response was noted in 5.6 %, a partial response was not registered. In the second group of patients, stabilization was noted in 39.6 % of patients, partial response in 25.6 % of patients, complete response was absent.

Conclusion. The use of cancer immunotherapy drugs in the first line of treatment in patients with metastatic melanoma of the skin and the presence of BRAF mutation in the short term is not inferior in effectiveness to the use of targeted drugs, and in the medium and long term exceeds targeted drugs.

Keywords:

skin melanoma, metastatic melanoma, targeted skin melanoma therapy, immune-targeted skin melanoma therapy, BRAF mutation, BRAF mutated skin melanoma

For citation: Shakh-Paronyants Yu. S., Cheporov S. V., Shiryayev N. P., Ukgarskiy A. V., Nesterov P. V., Korzina N. S. Systemic therapy of skin metastatic melanoma with BRAF gene mutation. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(1): 27-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-2>, EDN: LXEIBY

For correspondence: Andrey Ukgarskiy – Cand. Sci. (Med.), Chief Substitute Physician for Strategic Development, Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russian Federation Address: 67 Oktyabrya Avenue, Yaroslavl 150054, Russian Federation

E-mail: 8229990@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5777-2261>, SPIN: 7760-8952, AuthorID: 740058

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 11.11.2022; approved after reviewing 01.02.2023; accepted for publication 27.03.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на успехи, связанные с диагностикой и лечением меланомы кожи (МК), показатели заболеваемости и смертности сохраняются на высоком уровне. Данная патология обладает высоким потенциалом роста и метастазирования. Метастатическая меланома кожи (мМК) имеет неблагоприятный клинический прогноз. Она является основной причиной смерти среди всех типов рака кожи. По данным International Agency for Research on Cancer (IARC), в 2020 г. общемировой показатель заболеваемости МК составил 5,0 случаев на 100 тыс. человек. В 2021 г. в России впервые выявлено 10 110 случаев МК [1]. В Российской Федерации к 2040 г. ожидается рост числа пациентов с данным диагнозом на 16,2 % [2]. Следует отметить, что более 10 % случаев МК выявляется на 4-й стадии заболевания.

По данным регионального онкологического регистра в Ярославской области (ЯО) в 2021 г. показатель заболеваемости МК составил 10,4 случая на 100 тыс. населения, а показатель смертности – 3,1 случая на 100 тыс. населения. Одногодичная летальность больных с МК продолжает увеличиваться с 9,73 % до 11,1 % за период с 2018 по 2021 гг.

Стандартным подходом в лечении пациентов с мМК является проведение лекарственной терапии. Эра таргетной терапии для меланомы началась при обнаружении активирующих мутаций в компоненте митоген-активированной протеинкиназы сигнального пути у значительной доли пациентов с МК, а также у пациентов с доброкачественными невусами [3]. Наиболее часто встречающиеся активирующие мутации – BRAF, KIT, GNAQ, GNA11 – найдены практически во всех типах меланомы. Это дает возможности терапии данного заболевания. В этой связи было инициировано множество клинических исследований, направленных на оценку применения таргетных препаратов для лечения МК как в монорежиме, так и различных комбинациях.

В исследованиях BRIM-2 и BRIM-3 проводилась оценка эффективности таргетной терапии вемурафенибом в монотерапии. В первом исследовании частота общего ответа (ЧОО) составила 53 %, время без прогрессирования (ВБП) – 6,7 мес., общая выживаемость (ОВ) равнялась 15,9 мес. [4]. В регистрационном исследовании BRIM-3 проводилось сравнение терапии вемурафенибом со стандартной химиотерапией дакарбазином. Было продемонстрировано значительное преимущество таргетной терапии против стандартной химиотерапии, что проявлялось в снижении риска смерти (ОР 0,37, 95 % ДИ 0,26–0,55, $p < 0,01$) и прогрессирования (ОР 0,26, 95 % ДИ 0,20–0,33, $p < 0,001$) [5].

В исследовании 3-й фазы METRIC показали, что ингибитор MEK увеличил ВБП и ОВ по сравнению с химиотерапией у пациентов с нерезектабельной или мМК с мутацией BRAF V600 E/K. Медиана ВБП составила 4,9 мес. в группе траметиниба по сравнению с 1,5 мес. в группе химиотерапии (ОР 0,54; 95 % ДИ, 0,41–0,73). Показатель ОВ для группы траметиниба по сравнению с группой химиотерапией через 1 год, 2 года и 5 лет составили 60,9 % против 49,6 %, 32,0 % против 29,4 % и 13,3 % против 17,0 % соответственно [6].

Неминуемая резистентность и прогрессирование заболевания у пациентов, получавших монотерапию ингибиторами BRAF или MEK, привела к повышенному интересу применения комбинации этих препаратов.

Так в исследовании COMBI-d проводилась сравнительная оценка терапии мМК траметиниб + плацебо vs траметиниб в сочетании с дабрафенибом. В результате 3-летняя ВБП составила 22 % для группы комбинации препаратов и 12 % для группы монотерапии [ОР 0,71 (95 % ДИ 0,57–0,88)], а 3-летняя ОВ составила 44 % и 32 % соответственно [ОР 0,75 (95 % ДИ 0,58–0,96)] [7].

Клиническая эффективность применения BRAF и MEK ингибиторов является ограниченной, что обусловлено вторичными или новыми, еще неизвестными, механизмами резистентности к терапии. Эти данные диктуют необходимость проведения исследований, направленных на оценку новых комбинаций таргетных и иммуноонкологических препаратов, которые и были осуществлены.

По результатам двух исследований CheckMate 067 и KEYNOTE-006 проведено не прямое сравнение, и было продемонстрировано преимущество иммуноонкологических препаратов над таргетными в первой линии для нерезектабельной III/IV стадии меланомы вне зависимости от статуса BRAF мутации. Несмотря на лучший результат объективного ответа в течение первых 12 мес. таргетной терапии, пациенты с иммунотерапией могут иметь лучшую одногодичную выживаемость [8]. Полученные данные явились основой для проведения дальнейших изысканий.

Целью проспективного исследования 2 фазы SECOMBIT является сравнительная оценка эффективности последовательного применения различных комбинаций иммуно-таргетной терапии и определение лучшего варианта лечения для пациентов нерезектабельной III/IV стадии меланомы с мутацией BRAF V600 [9]. Промежуточный анализ при минимальном наблюдении в 1 год указывает на схожие показатели двухлетней безрецидивной выживаемости во всех трех руках (рукав А: энкорафениб + биниметиниб до прогрессирования заболевания, далее ипилимумаб + ниволумаб; рукав В: ипилимумаб + ниволумаб до

прогрессирования болезни, далее энкорафениб + биниметиниб; рукав С: энкорафениб + биниметиниб 8 недель, затем ипилимумаб + ниволумаб до прогрессирования, далее энкорафениб + биниметиниб [10].

В исследовании DREAMSEQ по изучению оптимальной последовательности лечения BRAF мутированной меланомы лучшие показатели ОВ зарегистрированы в группе иммунотерапии в качестве первой линии, 2-летняя ОВ в этой группе составила 72 % против 52 % в группе таргетной терапии в первой линии [11].

Таким образом, в ранее проведенных исследованиях отсутствовало прямое сравнение эффективности таргетных препаратов с иммунотерапией в монорежиме в первой линии лечения у пациентов с мМК при наличии BRAF мутации. В свою очередь результаты исследований SECOMBIT и DREAMSEQ не дают однозначного ответа о преимуществах того или подхода в последовательной комбинированной терапии мМК. Все выше сказанное и побудило нас к проведению нашего исследования.

Цель исследования: провести сравнительный анализ эффективности применения в монорежиме иммуноонкологических и таргетных препаратов в первой линии терапии у пациентов с мМК при наличии BRAF мутации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен ретроспективный анализ результатов лечения 61 пациента с диагнозом мМК, которые проходили лечение в Ярославской областной онкологической больнице в период с 2015 по 2021 гг. включительно. Информация для анализа получена из электронной базы данных медицинской информационной системы «Единая поликлиника», медицинских карт стационарного и амбулаторного больного.

Гистологическая картина преимущественно представлена узловой меланомой (88,6 % пациентов) и метастазами меланомы без выявленного первичного очага (6,6 % пациентов). Среди остальных гистологических форм по одному случаю (1,6 %) выявлены лентиго, акральная меланома и поверхностно-распространяющаяся меланома.

У всех пациентов при молекулярно-генетическом исследовании была выявлена мутация в гене BRAF. Пациенты были разделены на две группы: пациенты первой группы ($n = 18$) получали иммунотерапию в монорежиме в первой линии лечения; во вторую группу ($n = 43$) включены пациенты, которым проводилась таргетная терапия первой линии. В представленной работе химиотерапевтическое лечение не проводилось. Для оценки динамики опухолевого процесса использовались методы лучевой диагностики (КТ, МРТ внутренних органов) с соблюдением критериев RECIST.

Для лечения использованы стандартные режимы монотерапии ингибиторами BRAF: вемурафениб 960 мг 2 раза в сутки ($n = 19$, 23,75 %), дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки ($n = 13$, 16,25 %) или комбинированная терапия ингибиторами BRAF и MEK: дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки + траметиниб 2 мг 1 раз в сутки ($n = 11$, 13,75 %). Иммунотерапия проводилась с использованием следующих препаратов: пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель ($n = 9$, 26,25 %), ниволумаб 480 мг в/в 1 раз в 4 недели ($n = 6$, 12,5 %) и пролголимаб 1 мг/кг каждые 14 дней ($n = 3$, 7,5 %).

Нами проведена оценка одногодичной, трехлетней и пятилетней выживаемости в зависимости от наличия мутации в гене BRAF и последовательности таргетной и иммунотерапии в 1 линии. Также изучались показатели выживаемости без прогрессирования и частота объективных ответов.

Статистическая обработка данных произведена в программе Statistica 10.0. Сравнение проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациентов составил 55,8 лет (от 20 до 75 лет). Из них – 31 мужчина и 30 женщин. Группы пациентов были сопоставимы по основным характеристикам, которые представлены в табл. 1.

Медиана периода наблюдения в первой группе составила 14,2 мес., во второй – 15,7 мес. Показатели одногодичной, трехлетней и пятилетней общей выживаемости, а также медиана общей выживаемости у пациентов обеих групп представлены в таблице 2. Важно отметить, что на первом году наблюдения показатель достоверно не отличался между группами. Однако уже к 3-му году наблюдения разница в выживаемости составила 10,0 % в пользу пациентов первой группы. Эта тенденция сохранилась и к 5-му году наблюдения: среди пациентов, получавших иммунотерапию в первой линии, были живы 33,3 %, в то время как в группе таргетной терапии были живы только 22,1 % пациентов. Медиана ОВ в первой группе была на 8,7 месяцев больше, чем во второй.

ВБП в группе пациентов, получавших таргетную терапию в первой линии, составила 8,7 мес. (95 % ДИ 7,06–10,34). В группе иммунотерапии в первой линии данный показатель составил 9,8 мес. (95 % ДИ 4,68–14,92). Различия между группами являются статистически достоверными ($p = 0,048$).

При оценке через 3 мес. после начала лечения объективный ответ на терапию отмечался на 20,0 % чаще у пациентов, получавших таргетную терапию, по сравнению с пациентами при использовании иммуноонкологических препаратов (табл. 3). Несмо-

тря на это прогрессирование заболевания во второй группе наблюдалось в два раза чаще, чем у пациентов первой группы. В группе пациентов, получавших иммунотерапию, стабилизация болезни зафиксирована в 77,8 % случаев, а в группе таргетной терапии в 39,6 % случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокие показатели заболеваемости и смертности пациентов с диагнозом МК, активирующие мутации в гене BRAF, новые и вторичные механизмы резистентности указывают на необходимость продол-

Таблица 1. Характеристика пациентов включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Характеристика / Characteristics	1 группа: пациенты с BRAF мутацией и иммунотерапией в 1-й линии / Group 1: patients with BRAF mutation and immunotherapy in the 1st line	2 группа: пациенты с BRAF мутацией и таргетной терапией в 1-й линии / Group 2: patients with BRAF mutation and targeted therapy in the 1st line	Всего / Total	Уровень достоверности (p) / Significance level (p)
N	18 (22,5 %)	43 (53,8 %)	61 (100 %)	
Средний возраст, годы / Average age, years	49,5 (33–75)	56,1 (26–74)	55,8 (26–75)	0,062
Мужчины, % / Males, %	55,6	48,8	51,0	0,638
ECOG 0, %	88,9	90,7	90,1	0,289
M1c-стадия, % / M1c-stage	50,0	62,8	59,0	0,855
Мтс в головной мозг, % / Mts in brain, %	11,1	6,9	8,2	0,768
Мтс в печень, % / Mts in liver, %	5,6	18,6	14,8	0,026
Сумма диаметров таргетных очагов более 100 мм, % / The sum of the diameters of the targeted foci is more than 100 mm, %	38,9	53,5	49,2	0,306
Умершие на момент исследования, % / Passed away during study, %	16,7%	37,2	29,5	0,321

Таблица 2. Показатели общей выживаемости у исследуемых пациентов
Table 2. Indicators of overall survival in the studied patients

Характеристика / Characteristics	1 группа: пациенты с BRAF мутацией и иммунотерапией в 1-й линии / Group 1: patients with BRAF mutation and immunotherapy in the 1 st line	2 группа: пациенты с BRAF мутацией и таргетной терапией в 1-й линии / Group 2: patients with BRAF mutation and targeted therapy in the 1 st line	Всего / Total	Уровень достоверности (p) / Significance level (p)
1-летняя ОВ / 1 year OS	88,8 %	90,7 %	90,1 %	0,21
3-летняя ОВ / 3 years OS	55,5 %	46,5 %	49,2 %	0,033
5-летняя ОВ / 5 years OS	33,3 %	23,2 %	26,2 %	0,017
Медиана ОВ / Median OS	39,1 мес. / months (95 % ДИ 13,09–65,11)	30,4 мес. / months (95 % ДИ 15,99–44,81)	33,5 мес. / months (95 % ДИ 23,93–43,47)	0,027

жения поиска различных режимов лекарственной терапии, а также выбора оптимального лечения в первой линии.

Интересным направлением для изучения новых вариантов лечения МК является комбинация ленватуниба и пембролизумаба. В исследовании 2 фазы LEAP-004 промежуточный анализ демонстрирует активность комбинации этих препаратов у пациентов с мМК с прогрессированием на иммунотерапии с использованием ниволумаба и ипилимумаба [12].

Результаты международного исследования II/III фазы RELATIVITY-047, в котором изучали комбинацию нового моноклонального антитела-IgG4 LAG-блокирующего сигнальный путь иммунного ответа, с ниволумабом, в сравнении с монотерапией ниволумабом в первой линии мМК, имеют статистически значимое преимущество в ВБП над монотерапией [13]. Стратификацию проводили по экспрессии LAG-3, PD-L1, статусу BRAF мутации и М-подстадии. Для пациентов, имеющих рефрактерность к таргетной и иммунотерапии, в исследовании II фазы C-144-01 применялся клеточный препарат из аутологичных лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TIL) [14]. Данные промежуточного анализа 28-месячного наблюдения подтверждают высокую эффективность терапии у предлеченных пациентов, не чувствительных к иммунотерапии. Ответ на TIL-иммунотерапию положительно коррелирует с первичной резистентностью к иммунотерапии анти-PD-1 антителами и их более короткой кумулятивной продолжительностью.

Механизмы, заложенные в резистентности к лечению и взаимодействию с новыми лекарственными препаратами, предикторы, влияющие на прогноз и эффективность терапии, остаются до конца не изученными в настоящее время.

Общий анализ данных международных исследований (KEYNOTE-006, CheckMate 067, DREAMSEQ), целью которого была оценка оптимальной последовательности назначения иммуно-таргетной терапии у BRAF-позитивных пациентов, демонстрирует высокую эффективность иммунотерапии в первой линии. BRAF мутация не снижает эффективность иммунотерапии [8, 11]. Опубликованные результаты исследований COMBI-D/V и CO-BRIM подтверждают выбор иммунотерапии в качестве первой линии лекарственной терапии BRAF позитивной мМК [3, 5, 7].

Полученные результаты нашего анализа демонстрируют, что одногодичная выживаемость у пациентов с мМК и наличием BRAF мутации имеет высокие показатели как у пациентов, получающих иммунотерапию, так и таргетные препараты – 88,8 %, 90,7 % соответственно. Высокие показатели трехлетней выживаемости были отмечены у пациентов, получавших иммунотерапию в первой линии – 55,5 % по сравнению с пациентами на таргетной терапии, у которых данный показатель составил 46,5 %. Лучший показатель пятилетней ОВ отмечается у пациентов с BRAF мутацией, получавших иммунотерапию в первой линии. Таким образом, наличие BRAF мутации для пациентов с мМК не является фактором, ухудшающим

Таблица 3. Частота общего ответа, стабилизации состояния и прогрессирования у пациентов с меланомой кожи в зависимости от проводимой терапии
Table 3. The frequency of overall response, stabilization and progression in patients with melanoma of the skin, depending on the therapy

Характеристика / Characteristics	1 группа: пациенты с BRAF мутацией и иммунотерапией в 1-й линии // Group 1: patients with BRAF mutation and immunotherapy in the 1st line	2 группа: пациенты с BRAF мутацией и таргетной терапией в 1-й линии / Group 2: patients with BRAF mutation and targeted therapy in the 1st line	Всего / Total	Уровень достоверности (p) / Significance level (p)
Полные ответы на лечение, % / Complete response to the therapy, %	5,6 (n = 1)	0 (n = 0)	1,6 (n = 1)	0,030
Частичные ответы на лечение, % / Particular response to the therapy, %	0 (n = 0)	25,6 (n = 11)	18,0 (n = 11)	0,032
Стабилизация заболевания, % / Disease stabilization, %	77,8 (n = 14)	39,6 (n = 17)	50,8 (n = 31)	0,011
Прогрессирование заболевания, % / Disease progression, %	16,6 (n = 3)	34,8 (n = 15)	29,5 (n = 25)	0,022

показатели одногодичной, трехлетней и пятилетней выживаемости при применении иммуноонкологических препаратов.

Медиана ОВ у больных с BRAF мутацией и иммунотерапией в первой линии демонстрирует самые высокие показатели – 39,1 мес. У больных, которым в первой линии была назначена таргетная терапия, медиана ОВ составила 30,4 мес.

Высокие показатели ответа на лечение в первой линии монотерапии антиPD1-моноклональными антителами зарегистрированы у пациентов с мутированным геном – 83,4 %, по сравнению с пациентами, получавшими таргетную терапию, где данный показатель составил 65,2 %.

Высокая частота прогрессирования заболевания у пациентов с мМК, получавших таргетные препараты, при оценке через 3 месяца после начала лечения (34,8 %), наблюдавшаяся в нашей работе, вероятно, обусловлена тем, что у данных пациентов достоверно чаще имелись метастазы в печень и частота суммы таргетных очагов более 100 мм, по сравнению с пациентами, получавшими иммуноонкологические препараты.

Незначительное преимущество в ВБП продемонстрировали пациенты с BRAF-положительной меланомой и иммунотерапией в первой линии – 9,8 мес. против 8,7 мес. у пациентов с таргетной терапией. По данным нашего анализа частичный ответ преимущественно

зарегистрирован у пациентов с наличием BRAF мутации в группе таргетной терапии в первой линии. Высокий процент стабилизации заболевания зарегистрирован у пациентов в группе иммунотерапии в первой линии с наличием активирующей мутации. Отчасти, это явилось следствием индивидуальных особенностей оценки динамики процесса рентгенологами центра.

Данные международных клинических исследований о результатах лечения различными группами препаратов пациентов с мМК позволяют нам делать наиболее правильный выбор терапии первой линии. Это особенно важно, учитывая, что пациенты имеют высокие показатели выживаемости и контроля над заболеванием в первой линии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение иммунотерапевтическими препаратами у пациентов с мМК и наличием BRAF мутации в краткосрочной перспективе не уступает по эффективности применения таргетных препаратов у данных пациентов. Одновременно с этим в среднесрочной перспективе иммунотерапия является более эффективным подходом, что выражается в увеличении общей выживаемости на 8,7 месяца. BRAF мутация не является негативным фактором для выбора блокаторов PD1 в первой линии лечения у пациентов с мМК.

Список источников

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 239 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>. Дата обращения: 05.02.2023.
2. World Health Organization. International Agency for Research of Cancer. Доступно по: <https://www.iarc.who.int/>. Дата обращения: 05.02.2023.
3. Ryan J. Sullivan. BRAF Targets in Melanoma. Biological Mechanism, Resistance, and Drug Discovery. New York, Humana; 2015; pp. 1–25.
4. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med.* 2012 Feb 23;366(8):707–714. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1112302>
5. Das Thakur M, Salangsang F, Landman AS, Sellers WR, Pryer NK, Levesque MP, et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature.* 2013 Feb 14;494(7436):251–255. <https://doi.org/10.1038/nature11814>
6. Robert C, Flaherty K, Nathan P, Hersey P, Garbe C, Milhem M, et al. Five-year outcomes from a phase 3 METRIC study in patients with BRAF V600 E/K-mutant advanced or metastatic melanoma. *Eur J Cancer.* 2019 Mar;109:61–69. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.015>
7. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(7):1631–1639. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx176>. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Nov 1;30(11):1848
8. Michielin O, Akkooi A, Ascierto P, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2019;30:1884–1901. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411>
9. CHinese Acute Tissue-Based Imaging Selection for Lysis In Stroke -Tenecteplase (CHABLIS-T). Доступно по: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631447>. Дата обращения: 05.02.2023.

10. Ascierto P, Mandala M, Ferrucci P, Rutkowski P, Guidoboni M, Arance Fernandez AM, et al. First report of efficacy and safety from the phase II study SECOMBIT (Sequential COMBo Immuno and Targeted therapy study). *Annals of Oncology*. 2020;31(S4):1173–1174. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2275>
11. Atkins MB, et al. DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): A phase III trial—ECOG-ACRIN EA6134. ASCO Plenary Series: November 2021 Session. *J Clin Oncol*. 2021;39 (suppl 36; abstr 356154).
12. Fernandez A, O’Day S, de la Cruz Merino L, Petrella T, Jamal R, Nyet L, et al. Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for advanced melanoma (MEL) progressed on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: Initial results of LEAP-004. *Annals of Oncology*. 2020;31(S4). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2274>
13. Lipson EJ, Tawbi Hussein A-H, Schadendorf D, Antonio PA, Matamala L, Gutiérrez EC, et al. Relatlimab (RELA) plus nivolumab (NIVO) versus NIVO in first-line advanced melanoma: Primary phase III results from RELATIVITY-047 (CA224-047). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15 Suppl):9504–9504. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9503
14. Larkin J, Sarnaik A, Chesney JA, Khushalani NI, Kirkwood JM, Weber JS, et al. Lifileucel (LN-144), a cryopreserved autologous tumor infiltrating lymphocyte (TIL) therapy in patients with advanced melanoma: Evaluation of impact of prior anti-PD-1 therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15 Suppl):9505. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9505

References

1. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022, 239 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>. Accessed: 05.02.2023.
2. World Health Organization. International Agency for Research of Cancer. Available at: <https://www.iarc.who.int/>. Accessed: 05.02.2023.
3. Ryan J. Sullivan. BRAF Targets in Melanoma. Biological Mechanism, Resistance, and Drug Discovery. New York, Humana; 2015; pp. 1–25.
4. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012 Feb 23;366(8):707–714. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1112302>
5. Das Thakur M, Salangsang F, Landman AS, Sellers WR, Pryer NK, Levesque MP, et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature*. 2013 Feb 14;494(7436):251–255. <https://doi.org/10.1038/nature11814>
6. Robert C, Flaherty K, Nathan P, Hersey P, Garbe C, Milhem M, et al. Five-year outcomes from a phase 3 METRIC study in patients with BRAF V600 E/K-mutant advanced or metastatic melanoma. *Eur J Cancer*. 2019 Mar;109:61–69. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.015>
7. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(7):1631–1639. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx176>. Erratum in: *Ann Oncol*. 2019 Nov 1;30(11):1848
8. Michielin O, Akkooi A, Ascierto P, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30:1884–1901. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411>
9. CHinese Acute Tissue-Based Imaging Selection for Lysis In Stroke -Tenecteplase (CHABLIS-T). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631447>. Accessed: 05.02.2023.
10. Ascierto P, Mandala M, Ferrucci P, Rutkowski P, Guidoboni M, Arance Fernandez AM, et al. First report of efficacy and safety from the phase II study SECOMBIT (Sequential COMBo Immuno and Targeted therapy study). *Annals of Oncology*. 2020;31(S4):1173–1174. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2275>
11. Atkins MB, et al. DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): A phase III trial—ECOG-ACRIN EA6134. ASCO Plenary Series: November 2021 Session. *J Clin Oncol*. 2021;39 (suppl 36; abstr 356154).
12. Fernandez A, O’Day S, de la Cruz Merino L, Petrella T, Jamal R, Nyet L, et al. Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for advanced melanoma (MEL) progressed on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: Initial results of LEAP-004. *Annals of Oncology*. 2020;31(S4). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2274>
13. Lipson EJ, Tawbi Hussein A-H, Schadendorf D, Antonio PA, Matamala L, Gutiérrez EC, et al. Relatlimab (RELA) plus nivolumab (NIVO) versus NIVO in first-line advanced melanoma: Primary phase III results from RELATIVITY-047 (CA224-047). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15 Suppl):9504–9504. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9503
14. Larkin J, Sarnaik A, Chesney JA, Khushalani NI, Kirkwood JM, Weber JS, et al. Lifileucel (LN-144), a cryopreserved autologous tumor infiltrating lymphocyte (TIL) therapy in patients with advanced melanoma: Evaluation of impact of prior anti-PD-1 therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15 Suppl):9505. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9505

Информация об авторах:

Шах-Пароньянц Юлия Семеновна – врач-онколог ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-1691>, SPIN: 5654-2788, AuthorID: 1100867

Чепоров Сергей Валентинович – к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль, Российская Федерация; доцент кафедры онкологии с гематологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», г. Ярославль, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2776-4994>, SPIN: 6843-1441, AuthorID: 723405, Scopus Author ID: 25951379200

Ширяев Николай Павлович – ассистент кафедры онкологии с гематологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», г. Ярославль, Российская Федерация; врач-онколог ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-2730>, SPIN: 5935-2465, AuthorID: 920882

Ухарский Андрей Вячеславович ✉ – к.м.н., заместитель главного врача по стратегическому развитию ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5777-2261>, SPIN: 7760-8952, AuthorID: 740058

Нестеров Павел Владимирович – к.м.н., главный врач ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль, Российская Федерация; доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», г. Ярославль, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7405-0305>, SPIN: 6238-2354, AuthorID: 733962

Корзина Надежда Сергеевна – заместитель директора Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области, г. Ярославль, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2829-6830>, SPIN: 5514-6142, AuthorID: 1168375

Information about authors:

Yulia S. Shakh-Paronyants, MD, oncologist, Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-1691>, SPIN: 5654-2788, AuthorID: 1100867

Sergey Cheporov – Cand. Sci. (Med.), Chief of the Department of Antitumor Drug Therapy, Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Oncology with Hematology, State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2776-4994>, SPIN: 6843-1441, AuthorID: 723405, Scopus Author ID: 25951379200

Nikolay P. Shiryayev – Assistant of the Department of Oncology with Hematology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation; Oncologist, Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-2730>, SPIN: 5935-2465, AuthorID: 920882

Andrey Ukgarskiy ✉ – Cand. Sci. (Med.), Chief Physician Substitute for Strategic Development, Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5777-2261>, SPIN: 7760-8952, AuthorID: 740058

Pavel V. Nesterov – Cand. Sci. (Med.), Chief Physician of Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7405-0305>, SPIN: 6238-2354, AuthorID: 733962,

Nadezhda Korzina – Director Substitute of the Department of Health and Pharmacy of the Yaroslavl Region, Yaroslavl, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2829-6830>, SPIN: 5514-6142, AuthorID: 1168375

Вклад авторов:

Шах-Пароньянц Ю. С. – разработка концепции и дизайн исследования, научное редактирование, написание текста статьи;

Чепоров С. В. – сбор, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи;

Ширяев Н. П. – анализ и статистическая обработка данных;

Ухарский А. В. – анализ данных, написание текста статьи, подготовка иллюстраций;

Нестеров П. В. – получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

Корзина Н. С. – анализ данных, обзор публикаций по теме статьи.

Contribution of the authors:

Shakh-Paronyants Yu. S. – development of the concept and design of the study, scientific editing, writing the text of the article;

Cheporov S. V. – data collection, analysis and interpretation, review of publications on the topic of the article;

Shiryayev N. P. – data analysis and statistical processing;

Ukgarskiy A. V. – data analysis, writing the text of the article, preparation of illustrations;

Nesterov P. V. – obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article;

Korzina N. S. – data analysis, review of publications on the topic of the article.