



# Эффективность тройной комбинации в терапии распространенной меланомы с мутацией BRAF V600. Разбор клинического случая пациента с метастатической меланомой

А.В. Султанбаев, к.м.н., К.В. Меньшиков, к.м.н., Ш.И. Мусин, к.м.н.

Адрес для переписки: Александр Валерьевич Султанбаев, rkodrb@yandex.ru

Для цитирования: Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И. Эффективность тройной комбинации в терапии распространенной меланомы с мутацией BRAF V600. Разбор клинического случая пациента с метастатической меланомой. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (16): 58–62.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-16-58-62

*Меланома кожи – одна из наиболее агрессивных злокачественных форм новообразований, плохо поддающаяся лечению, обладающая высоким потенциалом роста и диссеминирования, а также регионарного и распространенного метастазирования. На протяжении последних лет активно обсуждаются вопросы эффективности и безопасности ряда препаратов, применяемых для лечения пациентов как в монорежиме, так и в схемах комбинированной терапии. Одно из примечательных исследований эффективности новой комбинации препаратов – IMspire150. Использование тройной комбинации (атезолизумаб, вемурафениб, кобиметиниб) в первой линии терапии распространенной меланомы с положительной мутацией BRAF V600 представлено в данном клиническом случае.*

**Ключевые слова:** распространенная меланома, мутация BRAF V600, атезолизумаб, вемурафениб, кобиметиниб

В многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование III фазы IMspire150, которое проводилось в 108 академических и общественных больницах 20 стран, были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с ранее не леченной нерезектабельной меланомой стадии IIIc или IV и статусом 0 или 1 по шкале Восточной кооперативной онкологической группы. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения в 28-дневных циклах либо атезолизумаба (840 мг внутривенно в первый и 15-й дни), либо плацебо и вемурафениба (960 мг или 720 мг два раза в день перорально) и кобиметиниба (60 мг один раз в день перорально). Атезолизумаб и плацебо добавлялись к схемам лечения начиная со второго цикла. Общая выживаемость (ОВ) была проанализирована в начавшей лечение популяции, а безопасность – у всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата в соответствии с фактически полученным лечением. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП). В исследовании приняли участие 514 пациентов (средний возраст – 54 года; 299 (58%) мужчин и 215 (42%) женщин). На момент окончания сбора данных умерли 273 пациента (126 в группе атезолизумаба и 147 в контрольной группе). При анализе эффективности медиана ВБП составила 15,1 месяца (95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–18,4)

в группе тройной терапии (атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб) и 10,6 месяца (9,3–12,7) в группе двойной комбинации (вемурафениб + кобиметиниб) с более выраженным эффектом в субпопуляции пациентов с мутацией V600E, наиболее часто встречающейся при меланоме (рис. 1). Также при применении тройной комбинации было показано увеличение длительности ответа практически вдвое по сравнению с двойной комбинацией – 21,0 месяца (95% ДИ 16,6–32,2) в группе тройной терапии и 12,6 месяца (10,5–16,7) в контрольной группе (рис. 2) [1, 2].

Помимо увеличения выживаемости без прогрессирования и длительности ответа в группе тройной комбинации по сравнению с двойной, первичный анализ III фазы IMspire150 также показал существенный тренд на улучшение общей выживаемости при применении атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба в первой линии терапии. При медиане наблюдения 18,9 месяца (IQR 10,4–23,8) при первичном анализе данные об общей выживаемости были неполными. Однако недавно были опубликованы результаты второго промежуточного анализа общей выживаемости.

Медиана периода наблюдения составила 29,1 месяца для группы атезолизумаба по сравнению с 22,8 месяца для контрольной группы, а медиана ОВ составила 39,0 ме-



Общая популяция	A + B + K	П + B + K
Медиана ВВП, месяцы	15,1	10,6
ОР 0,78 (95% ДИ 0,63–0,97); логранговый критерий p = 0,0249		

Поданализ в зависимости от подтипа мутации BRAF	A + B + K	П + B + K
V600E (n = 197, n = 182)	16,2	10,0
ОР 0,68 (95% ДИ 0,53–0,87); логранговый критерий p = 0,003		

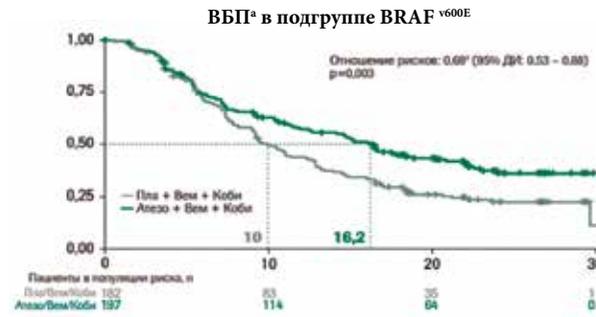
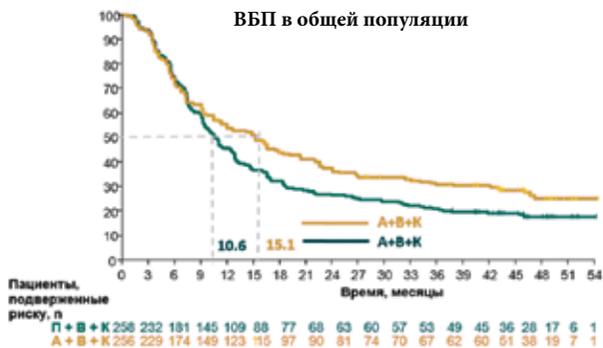


Рис. 1. IMspire150: достоверные различия по медиане ВВП (первичная конечная точка) в группе тройной терапии (атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб) с более выраженным эффектом в субпопуляции пациентов с мутацией V600E

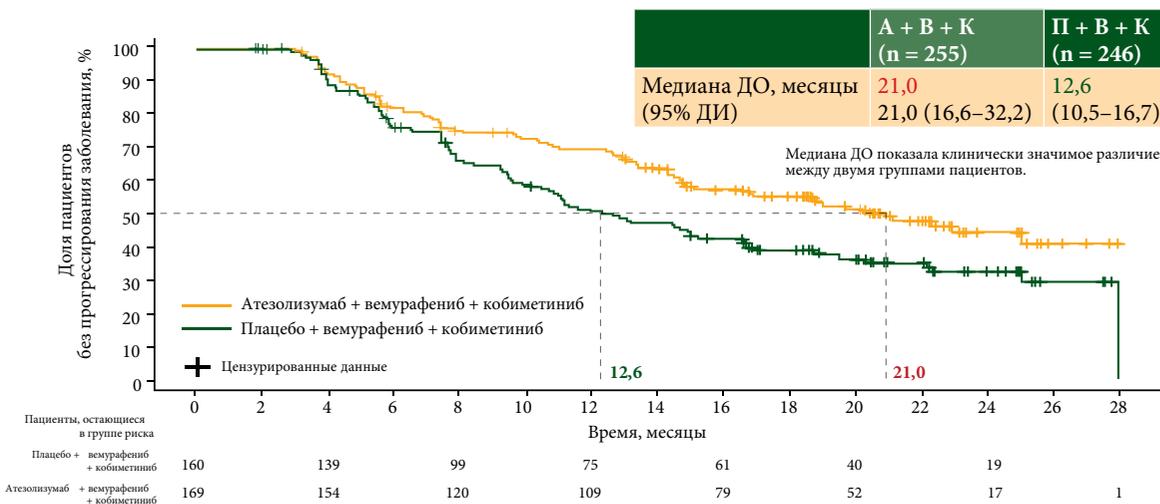


Рис. 2. IMspire 150: добавление атезолизумаба к таргетной терапии привело к выраженному удлинению ответа

сяца (95% ДИ 29,9 – не достигнуто) против 25,8 месяца (22,0–34,6) соответственно (отношение рисков (ОР) 0,84 (95% ДИ 0,66–1,06)).

Интересно отметить, что при подгрупповом анализе общей выживаемости наилучший результат с применением тройной комбинации по сравнению с двойной был достигнут в группе пациентов с мутацией BRAF V600E, наиболее часто встречающейся при меланоме. Медиана ОВ составила 42,2 месяца (30,4 – не достигнуто) по сравнению с 25,1 месяца (19,3–31,6), ОР 0,76 (95% ДИ 0,58–1,00) (рис. 3).

Таким образом, показатель медианы общей выживаемости в данной группе пациентов с применением тройной комбинации более чем на 17 месяцев превысил аналогичный при применении лишь двойной терапии (вемурафениб + кобиметиниб) [2].

По параметрам безопасности между профилями тройной и двойной комбинаций существенных различий выявлено не было. Нежелательные явления (НЯ), приведшие

к досрочному прекращению исследуемой терапии по причине токсичности, встречались в 16% случаев в группе тройной и в 15% случаев в группе двойной комбинации. Использование тройной комбинации (атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб) в первой линии терапии распространенной меланомы с положительной мутацией BRAF V600E представлено в данном клиническом случае. Из анамнеза заболевания: пациент Х., 42 года, с лета 2019 г. отмечает появление новообразования на фоне пигментного невуса, рост опухоли наблюдался на протяжении трех месяцев. За медицинской помощью не обращался. Только после появления изъязвления опухоли обратился к врачу-онкологу.

На первичном осмотре: на коже боковой стенки грудной клетки слева пигментная опухоль до 1 см с изъязвлением, сателлитов нет. Цитологическое исследование показало наличие меланомы. На рентгенографии органов грудной клетки патологии нет; на ультразвуковом исследовании периферических лимфоузлов и органов брюшной полости



**ОВ в общей популяции**

Период наблюдения	ОР	Медиана ОВ, месяцы А + В + К	Медиана ОВ, месяцы П + В + К
18,9 месяца	ОР 0,85 (0,64–1,11), p = 0,2310	<b>28,8</b> (27,4–NE)	<b>25,1</b> (22,3–NE)
29,1 месяца	ОР 0,84 (0,66–1,06), p = 0,1432	<b>39,0</b> (29,9–NE)	<b>25,8</b> (22,0–34,6)

**ОВ в подгруппе V600E**

Медиана ОВ, месяцы (95% ДИ)	А + В + К	П + В + К
	<b>42,2</b> (30,4–NE)	<b>25,1</b> (19,3–31,6)

ОР 0,76 (95% ДИ 0,58–1,00);  
логранговый критерий p = 0,0519

У пациентов с мутацией BRAFV600E (n = 379) наблюдается еще более клинически значимое преимущество в отношении ОВ в группе А + В + К

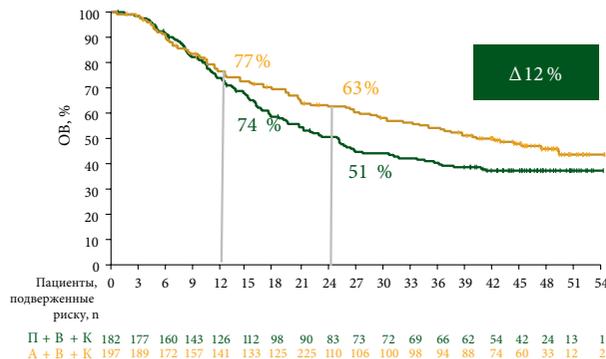
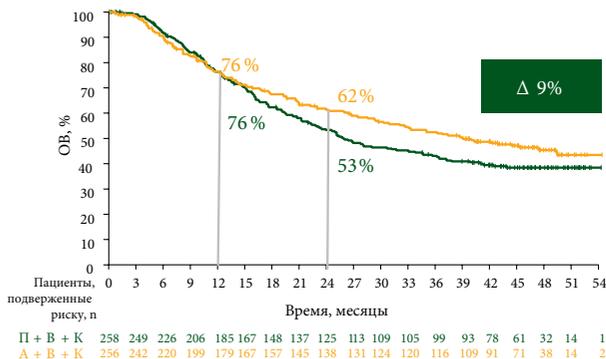


Рис. 3. IMspire150: второй срез данных. Наблюдается расхождение кривых Каплана – Майера, более выраженное в подгруппе V600E

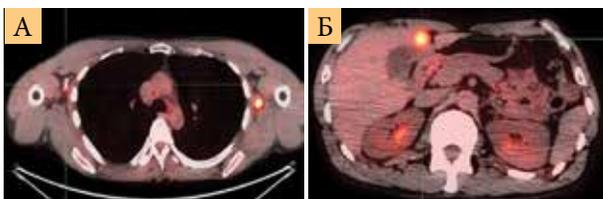


Рис. 4. Контрольные очаги по данным ПЭТ/КТ от 17.06.2022: А – в левой подмышечной области; В – в печени

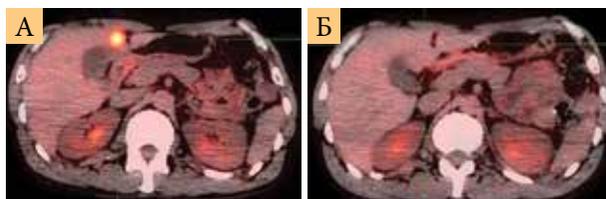


Рис. 5. Состояние очага в печени по данным ПЭТ/КТ: А – до начала ТТ + ИТ; В – после восьми месяцев ТТ + ИТ

метастазы не выявлены. Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови – норма.

Выставлен диагноз: меланома кожи грудной клетки Т3bN0M0, стадия III. Проведено широкое иссечение меланомы кожи грудной клетки без биопсии сигнальных лимфатических узлов. Гистология: меланома кожи с изъязвлением, IV уровень инвазии по Кларку, толщина опухоли по Бреслоу – 2,9 мм. Линия резекции свободна от опухолевого роста.

Проводилась иммунотерапия интерфероном α-2b 3–5 млн МЕ подкожно три раза в неделю (через день). Лечение протекало без осложнений. По состоянию на 20.02.2020 на позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), признаков прогрессирования заболевания не выявлено. Пациент находился под динамическим наблюдением. В апреле 2021 г. проведено исследование методом прямого секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе 3500x: в 15-м экзоне гена BRAF обнаружена активирующая мутация V600E (с.1799T > A), что определяет чувствительность к терапии BRAF-ингибиторами. Контрольное обследование ПЭТ/КТ от 07.04.2021 показало: периферические лимфоузлы справа не увеличены, подмышечный лимфоузел 1-го уровня кальцинирован, менее активный в динамике – до 17×8 мм, SUV<sub>max</sub> 2,9 (ранее

18×10 мм, SUV<sub>max</sub> 6); выше 2-го уровня единичные мелкие кальцинированные лимфоузлы с фоновой активностью (ранее 6 мм, SUV<sub>max</sub> 2,3); слева – увеличился, стал активным аксиллярный лимфоузел до 15×18,5 мм, SUV<sub>max</sub> 9,2 (ранее 6,5×10 мм, метаболически неактивный), мелкие аксиллярные лимфоузлы 2-го уровня до 4,5×6 мм, фоновые. Клиническая картина без ухудшения, жалоб не предъявляет. Состояние не расценено как прогрессирование заболевания. Наблюдение продолжено до июня 2022 г., когда отмечалось прогрессирование, появились жалобы на слабость. Результаты ПЭТ/КТ от 17.06.2022 показали прогрессирование заболевания и появление множественных метастазов в мягкие ткани, легкие, печень, кости, лимфатические узлы. ЛДГ от 28.08.2022 – 241,36 ед. – норма (рис. 4).

С 01.08.2022 проводилась первая линия лечения – комбинированная иммунотаргетная терапия ингибиторами BRAF/МЕК + анти-PD-1/PD-L1-ингибитором: атезолизумаб 840 мг внутривенно один раз в первый и 15-й дни, вемурафениб 720 мг два раза в сутки (1440 мг/сут) ежедневно, кобиметиниб 60 мг/сут 21 день, затем перерыв семь дней. Пациент показал удивительную переносимость лечения, НЯ были легкой степени. В первые шесть-семь недель приема отмечались кожная токсичность 2-й степени, артралгия 1-й степени. Редукция дозы не проводилась, назначения не отменялись.



# ЗА РУКУ



**zaruku.com** – медиа для онкопациентов,  
их близких и всех, кто находится  
в группе риска развития рака



Рак легкого



Рак мочевого  
пузыря



Рак молочной  
железы



Рак печени



Меланома



Лимфома

## Портал «За руку» посвящен темам:

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



## Динамика клинических данных пациента X.

Параметр	Июль 2022 г., до начала ТТ + ИТ	Сентябрь 2022 г., через 2 мес. ТТ + ИТ	Ноябрь 2022 г., через 3,5 мес. ТТ + ИТ	Февраль 2023 г.	Апрель 2023 г.
ECOG	1	1	1	1	1
Состояние	Удовлетворительное	Удовлетворительное	Удовлетворительное	Удовлетворительное	Удовлетворительное
Жалобы	Слабость, наличие образований в коже	Кожная сыпь, наличие образований в коже	Слабость	Слабость	Слабость
При осмотре/ пальпации Сателлиты на коже	Множественные на коже грудной клетки до 10 мм	Уменьшение до 50%	Практически не определяются	Не определяются	Не определяются
Наличие метастазов и их локализация	Да, мягкие ткани, легкие, печень, кости, лимфатические узлы				
Уровень ЛДГ (норма < 250 Ед/л)	Норма (241,36 Ед/л от 28.08.2022)	Норма	Норма	Норма	Норма
Трудоспособность	Снижена, не работает	Восстановлена, работает	Трудоспособен	Трудоспособен	Трудоспособен

Примечание. ТТ – таргетная терапия; ИТ – иммунотерапия.

Через три месяца на фоне терапии тройной комбинацией на ПЭТ/КТ выявлен регресс очагов в печени и легких (рис. 5).

Положительная динамика заболевания наблюдается по настоящее время (таблица).

По состоянию на апрель 2023 г. отмечалось развитие частичного ответа: уменьшение очагов на 54%, регресс очага в левой подмышечной области, печени, мягких тканях. Продолжена первая линия лечения: атезолизумаб 840 мг внутривенно один раз в первый и 15-й дни, вемурафениб 720 мг два раза в сутки (1440 мг/сут) ежедневно, кобиметиниб

60 мг/сут 21 день, семь дней перерыв. Осложнений не выявлено.

### Выводы

Окончательные результаты по показателям ОВ тройной комбинации по сравнению с двойной в исследовании IMspire150 еще ожидаются, но уже сейчас можно сделать вывод о впечатляющей клинической эффективности сочетанного применения иммунотерапевтического компонента атезолизумаб (PD-L1-ингибитор) в комбинации с таргетной BRAF+МЕК терапией препаратами вемурафениб + кобиметиниб. 🌟

## Литература

1. Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF V600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395: 1835–1844.
2. Ascierto P.A., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Overall survival with first-line atezolizumab in combination with vemurafenib and cobimetinib in BRAF V600 mutation-positive advanced melanoma (IMspire150): second interim analysis of a multicentre, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncology*. 2023; 24: 33–44.

### Efficacy of the Triple Combination in the Treatment of Advanced Melanoma with BRAF V600 Mutation. Analysis of the Clinical Case of a Patient with Metastatic Melanoma

A.V. Sultanbaev, PhD, K.V. Menshikov, PhD, Sh.I. Musin, PhD

Ufa Clinical Oncology Center

Contact person: Alexander V. Sultanbaev, rkodrb@yandex.ru

*Skin melanoma is one of the most aggressive malignant forms of neoplasms, difficult to treat, has a high potential for growth and dissemination, as well as regional and widespread metastasis. Over the past few years, the issues of efficacy and safety of a number of drugs used to treat patients both in mono mode and in combination therapy regimens have been actively discussed. One notable study on the efficacy of a new drug combination is IMspire150. The use of a triple combination (atezolizumab, vemurafenib, cobimetinib) in the first line of therapy for advanced melanoma with a positive BRAF V600 mutation is presented in this clinical case.*

**Key words:** advanced melanoma, BRAF V600 mutation, atezolizumab, vemurafenib, cobimetinib