

Copyright © 2018 by Academic Publishing House Researcher s.r.o.



Published in the Slovak Republic
European Journal of Medicine. Series B
Has been issued since 2014.
E-ISSN: 2413-7464
2018, 5(1): 16-24

DOI: 10.13187/ejm.s.b.2018.1.16
www.ejournal27.com



Modern Results of Target Therapy on Metastatic Skin Melanoma (Literature Overview)

Gulnar Tleugabilova ^{a, *}, Alibek Abdrashov ^a

^a Kazakh Medical University of Continuing Education, the Republic of Kazakhstan

Abstract

A review of literature data showed that due to the achievements of molecular biology, practical oncologists presented with a number of markers or «targets» for targeted therapy, which allowed individualizing antitumor treatment, improved its effectiveness and quality of patient's life. Previously using standard treatment schemes helped to achieve a frequency of objective responses in 7-12 % of cases, while by applying targeted drugs, this indicator has grown to 50 %.

Keywords: skin melanoma, MAPK, signaling pathways, mutation of BRAF genes, targeted therapy.

1. Введение

Меланома кожи традиционно считается одной из самых агрессивных, устойчивых к химиотерапии, склонных к метастазированию опухолей, с неблагоприятным прогнозом. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, в ближайшие 10 лет заболеваемость меланомой кожи в мире увеличилась на 25 % (Davis, Schlessinger, 2012; Проценко, Новик, 2014).

В США 10-15 % вновь выявленных случаев меланомы имеют метастазы. Пятилетняя выживаемость пациентов с метастатической меланомой составляет 10-15 % (Chakraborty, Wieland, 2013; Miler, Mihm, 2006).

На сегодняшний день по данным онкологической службы республики Казахстан (РК) рак кожи (в том числе меланома) находятся на втором месте в структуре онкопатологии среди населения. Показатель заболеваемости раком кожи (без меланомы) в 2014 г. составил 19,8 ‰ (19,3 ‰ – 2013 г). Заболеваемость раком кожи и меланомы определилась первым рангом в Восточно-Казахстанской и Карагандинской областях. Заболеваемость раком кожи была высокой в Восточно-Казахстанской (41,8 ‰), Северо-Казахстанской (31,9 ‰), Карагандинской (31,7 ‰), Костанайской (27,5 ‰), Акмолинской (24,7 ‰), областях и в г. Алматы (30,9 ‰) (Нургазиев, Байпеисов, 2015; Джамалдинов, Тлеугабилова, 2014).

В 2017 г. в РК на диспансерном учете состояло более 200 тыс. пациентов, ежегодно регистрируется 320-350 новых случаев. Несмотря на то, что заболеваемость меланомой кожи от общего числа онкозаболеваний составляет менее 2 %, а от онкодерматологии не более 4-10 %, смертность составляет 80 % от всех новообразований кожи (В Казахстане растет заболеваемость меланомой...; Bertolotto, 2013).

* Corresponding author

E-mail addresses: gulnar_tb@mail.ru (G. Tleugabilova), alibek.kz_91@mail.ru (A. Abdrashov)

Все известные этиологические факторы меланомы кожи можно разделить на экзогенные (факторы окружающей внешней среды) и эндогенные (факторы внутренней среды организма). Развитие молекулярно-генетической диагностики помогло понять этиологическую гетерогенность меланомы кожи. Эпидемиологические данные имеют противоречивые данные с одной стороны – это то, что ультрафиолетовое облучение является главным внешним фактором, а с другой – меланома кожи часто развивается и на закрытых участках тела. Озлокачествление невусов происходит в 25 % случаев, в 75 % случаев меланома кожи возникает из отдаленных кожных меланоцитов (Bertolotto, 2013).

По некоторым литературным данным в 5-14 % случаев меланома кожи является наследственным заболеванием (Goldstein, Tucker, 2001; Hansson, 2010).

С введением в клиническую практику молекулярной онкологии, появилась возможность рационального использования таргетных препаратов при метастатических формах меланомы.

2. Обсуждение

Таргетная терапия – это воздействие на опухолевые «мишени» (белки, рецепторы, гены), имеющие важнейшее («критическое») значение для развития злокачественной опухоли. Принцип таргетной терапии основан на патогенетических нарушениях, ответственных за опухолевую трансформацию и прогрессию. Приобретение клеткой неопластических свойств характеризуется непрерывной и устойчивой стимуляцией сигнальных путей, инициирующих клеточную пролиферацию и ряд других биологических эффектов-адгезию, инвазию, ангиогенез. Наблюдается также дисфункция со стороны элементов, обеспечивающих контроль клеточного цикла-рост ингибирующих факторов (TGF- β) ингибиторов циклинзависимых киназ (p21, p16), генов-супрессоров и их белковых продуктов p53, PTEN, pRb), вызывающих остановку цикла в G-, S-, G-, или M-фазах или естественную гибель клеток (апоптоз) (Нургазиев, Тлеугабилова, 2015).

Внутриклеточные сигнальные пути представляют из себя сложный каскад механизмов, и направлены на передачу сигналов к ядру клетки, для стимуляции пролиферации, миграции, неоангиогенеза и обеспечивают выживаемость клетки. Изменение или мутация в одной из этих цепочек, имеют далеко идущие последствия.

Всего в организме несколько сигнальных путей, к хорошо изученным относятся: PI3K, Wnt, цАМФ и MAPK. Каждая из этих сигнальных путей имеют свои уникальности. Но в данный момент, хотелось бы остановиться на MAPK (mitogen – activated protein kinase), так как ингибиторы BRAF действуют именно на этот сигнальный путь (Рисунок 1).

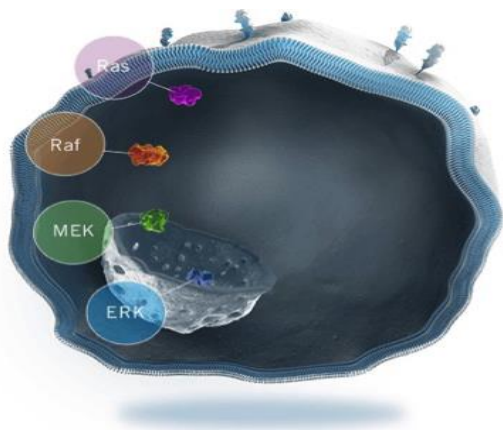


Рис. 1. MAPK (mitogen-activated protein kinase) сигнальный каскадный путь

Сигнальный путь Ras-Raf-MEK-ERK представляет собой цепь последовательно взаимодействующих белков, в том числе MEK (mitogen-activated protein kinase), которые передают сигнал с поверхности клеточного рецептора клетки внутрь ядра, к ДНК. Участники сигнального пути взаимодействуют между собой с помощью фосфорилирования и

дефосфорилирования. Эти процессы и являются механизмами активации и деактивации белков сигнального каскада (Писарева, 2017).

Активация упомянутого каскада может происходить как за счет вовлечения рецепторов (факторов роста, находящихся на поверхности опухолевой клетки), так и вследствие мутации в генах семейства RAS, RAF, участвующих в регуляции клеточного роста. В случае мутации белки RAS теряют способность гидролизовать связанный с ними ГТФ (гуанозинтрифосфат) в ГДФ (гуанозиндифосфат), что сопровождается утратой механизма негативной ауторегуляции. Имеющиеся нарушения приводят к постоянной активации RAS/RAF/MEK/МАК сигнального каскада и, как следствие, злокачественной трансформации клеток. Активирующие RAS- мутации встречаются достаточно часто при злокачественных опухолях, примером является K-RAS. Частота RAS-мутаций (N-RAS) при меланоме не велика, составляет около 15-20 %, причем не зависит от инсоляции, гистологического типа и локализации опухоли. Наиболее изученными эффекторами белка RAS являются RAF и PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase). Семейство серин/треонинкиназ RAF включает три белка: RAF, BRAF и GRAB: RAF является первичным звеном в сигнальном каскаде RAS и MARK (Fecber, Cummings, 2007).

В 2002 г. рядом ученых была выявлена высокая частота BRAF онкогенных мутаций при меланоме: от 62 % до 72 % (Davies, Bignell, 2002; Pollock, Meltzer, 2002). Однако при ранней стадии заболевания мутации BRAF отмечены только в 10 % случаев и это позволило предположить, что BRAF мутации не могут участвовать в инициации большинства меланом, но отражают прогрессирование заболевания, что может иметь важное прогностическое значение. Примечательно, что в большинстве случаев мутации N-RAS и BRAF не присутствуют вместе в одной меланоме, предполагается их функциональная избыточность. Наличие мутаций BRAF описано и при других злокачественных опухолях (раке щитовидной железы, раке яичников, колоректальном раке).

Открытие новых мишеней послужило началу многочисленных исследований. На Рисунке 2 показаны основные молекулярные мишени и исследуемые таргетные препараты при меланоме (Fecber, Cummings, 2007).

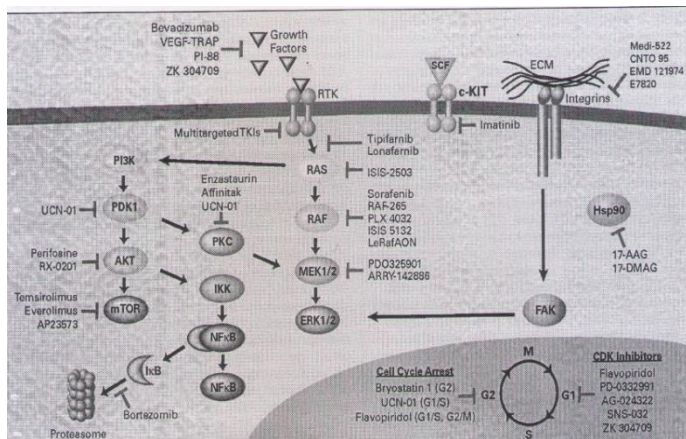


Рис. 2. Основные молекулярно-генетические мишени и исследуемые таргетные препараты

Поразительные результаты исследований эффективности препарата PLX4032, действие которого селективно направлено против мутации BRAF V600E, были представлены на 15-ом конгрессе ECCO и 34 –ом конгрессе ESMO в 2009 году. Исследования I и II фазы продемонстрировали, что применение PLX4032 в дозе 960 мг дважды в день позволяет достичь объективных ответов у 70 % ранее леченных больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600E, а медиана времени без прогрессирования увеличилась до 6 месяцев. Основными видами токсичности были кожная сыпь, боль, слабость. Таким образом, результаты исследований PLX4032 дали надежду на появление нового высокоэффективного препарата для лечения меланомы. В конце 2009 г. начато исследование III фазы применения PLX4032, как первой линии терапии метастатической меланомы (Flaberty, Puzanov, 2009; Jackson, 2009).

В настоящее время насчитывается 26 исследований по применению таргетной терапии у больных меланомой с наличием мутации BRAF. Внимания заслуживает также препарат ACD6244, селективный ингибитор белка MEK, способствующий прерыванию сигнального каскада на уровне BRAF/MAP/.

Patel S. с соавторами провели анализ результатов использования ACD6244 в сочетании с химиотерапией. Показана прямая зависимость эффективности лечения от наличия BRAF мутации. При таком типе лечебного ответа не наблюдалось, частота объективных ответов при наличии BRAF мутации составила 20 % (у 5 из 25 больных). Медиана времени до прогрессирования составила соответственно 6 и 9 месяцев (Patel, Lasar, 2010).

Применение сорафениба-ингибитора тирозинкиназ семейства RAF (BRAF, GRAF), рецепторов VEGFR, PDGFR, C-kit и эрлотиниба – ингибитора EGFR в монорежиме при метастатической меланоме оказалось неэффективным.

Ранее проведенные исследования по оценке эффективности иматиниба (тирозинкиназного ингибитора PDGFR, C-kit, BCR –ABL) также не оказались позитивными. Однако отмечено, что при редких формах меланомы: акральной и меланоме слизистых оболочек, наличие мутаций C-kit может иметь клиническое значение. Частота C-kit при меланоме слизистых оболочек акральных областей составляет от 11 % до 21 %. Следует отметить, что число мутаций увеличивается до 70 % у пациентов азиатского региона (Guo, Si, 2010).

Описан практически полный регресс опухоли у больного с метастатической меланомой прямой кишки при наличии C-kit мутации, сохраняющийся в течении года, на фоне лечения иматинибом (Hodi, Friedlander, 2008).

Данные исследований, представленных на ASKO в 2010 г., подтвердили эффективность сунитиниба при меланоме с C-kit мутацией. Медиана общей выживаемости «перешагнула» 8-месячный порог, а продолжительность времени до прогрессирования у трех пациентов составила более 12 месяцев (Minor, O Day, 2010; Tiyani, Luadadio, 2010).

Таким образом, изучение эффективности таргетных препаратов (иматиниба, сунитиниба) при меланоме слизистых оболочек и акральной области при наличии C-kit мутации является на сегодняшний день перспективным направлением.

В 2010г. начинается новое мультицентровое исследование II фазы (NILOMEL) эффективности нилотиниба, как первой линии нерезектабельной или метастатической меланомы с мутацией C-kit.

Prickett T. с соавторами опубликовали интересные данные о наличии мутации ERBB4 (HER4), определяющей чувствительность опухоли к лапатинибу при меланоме в 19 % случаев (Prickett, Agrawal, 2009).

Высокоэффективным экспериментальным препаратом, способствующим увеличению общей выживаемости больных с метастатической меланомой, на ASKO в 2010г. заявлен ипилимумаб как возможный новый стандарт в лечении этого заболевания. Ипилимумаб является моноклональным гуманизированным антителом против Т-лимфоцитассоциированного антигена 4 (CTLA-4) В исследование было включено 676 пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой. Использование ипилимумаба в сочетании с пептидной вакциной привело к увеличению медианы выживаемости до 10 месяцев по сравнению с 6,4 месяцами в группе пациентов, леченных только вакциной (P <001). Монотерапия ипилимумабом в сравнении с лечением вакциной продемонстрировала следующие показатели: общая выживаемость больных в течение 12 месяцев составила 46 % против 25 %, а в течение 24 месяцев – 24 % против 14 %. Ипилимумаб обладает умеренной токсичностью, причем от 10 % до 15 % составляют иммунозависимые осложнения 3-4 степени, требующие назначения супрессивной терапии, включая стероиды. Авторами планируются дальнейшие исследования эффективности терапии меланомы, в том числе комбинированной: Ipilimumab+PLX4032, Ipilimumab + Tremelimumab (Hodi, O Day, 2010).

Ингибиторы BRAF V600 действуют на сигнальный путь Ras-Raf-MEK-ERK. Первым зарегистрированным BRAF ингибитором является вемурафениб, вторым – дабрафениб. Оба препарата селективно связываются с мутированной BRAF-киназой, блокируя постоянно активированные сигнальные пути и их нисходящую активность (Davis, Schlessinger, 2012).

Авторы McArthur G.A. et al сравнивали оба препарата с дакарбазином (BRIM 3 и BREAK3). В сравнительных исследованиях BRIM 3 и BREAK3 оба препарата показали почти

одинаковые результаты, относительный риск составил 0,38 и 0,35 соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования на таргетных препаратах составил 6,9 месяцев, а на дакарбазине 1,6 месяцев (McArthur, 2014; Hauschild, Grob, 2012).

Нужно отметить и о мутациях внутри кодона BRAF V600. Самым распространенным считается мутация BRAF V600E, по некоторым данным частота замены валина на глутаминовую кислоту встречается в 80-90 % случаях, редко встречаются мутации в кодоне BRAF V600K (замена валина на лизин), BRAF V600 (замена валина на аргинин), BRAF V600D (замена валина на аспаргиновую кислоту), BRAF V600M (замена валина на метионин). Есть мнение, что вемурафениб более активен по отношению к мутации в кодоне BRAF V600E, и в то же время дабрафениб такую избирательность не проявлял, и был одинаково эффективен по отношению к BRAF V600E/K (El Osta, Falchook, 2011; Amanuel, Grieu, 2012).

Развитие толерантности к ингибиторам BRAF V600 натолкнула на мысль ингибировать не только онкоген BRAF в сигнальном пути Ras-Raf-MEK-ERK, но и киназу MEK. Как уже выше было упомянуто, сигнал от Raf к MEK может передаваться не только по пути BRaf, но и через ARaf и CRaf. В результате появилась комбинация BRAF и MEK ингибиторов. Вемурафениб в комбинации с кобиметенибом, дабрафениба в комбинации с траметенибом. В исследовании с BRIM выживаемость без прогрессирования составила 9,9 месяцев для вемурафениба с кобиметенибом. В исследовании COMBI-d в комбинации дабрафениба с траметенибом показали схожие результаты, медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,3 месяца (Larkin, 2014; COMBI-d...). Рисунок 3.

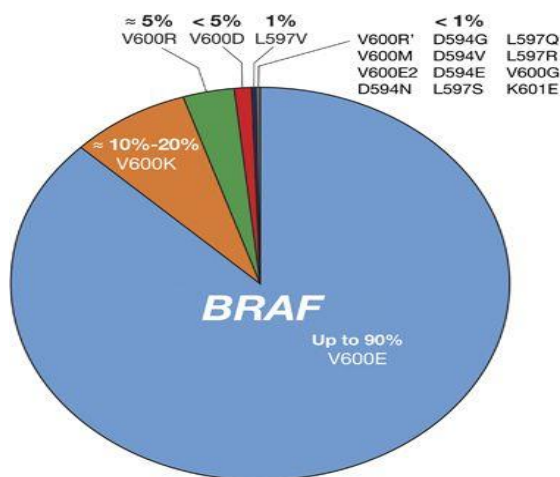


Рис. 3. Мутации внутри кодона BRAF V 600 (Bradish, Cheng, 2014).

3. Заключение

Таким образом, благодаря достижениям фундаментальных наук, в первую очередь молекулярной генетики, появилась надежда на прогресс в лечении такой «малоперспективной» до последнего времени опухоли, как меланома.

Литература

В Казахстане растет заболеваемость меланомой... – В Казахстане растет заболеваемость меланомой и раком кожи: как предотвратить болезнь [Электронный ресурс]. URL: <https://tengrinews.kz/medicine/kazahstane-rastet-zabolevaemost-melanomou-razom-koji-318146>

Джамалдинов, Тлеугабилова, 2014 – Джамалдинов Д.Д., Тлеугабилова Г.А. Заболеваемость меланомой в Республике Казахстан в зависимости от солнечной активности. XVIII Российский онкологический конгресс. Журнал «Злокачественные опухоли», 2014, №3(10). С. 313-314.

Нургазиев, Байпеисов, 2015 – Нургазиев К.Ш., Байпеисов Д.М., Ауэзова Э.Т. и др. Показатели онкологической службы республики Казахстан за 2014 г. (статистические материалы), 2015, Алматы, С. 123.

Нургазиев, Тлеугабилова, 2015 – Нургазиев К.Ш., Тлеугабилова Г.А. и др. (2015). Меланома кожи. Алматы, С. 13.

Писарева, 2017 – Писарева Е.Е. Анализ мутаций KRAS и BRAF в опухолях, Новосибирск – 2017, 2017, С. 17-20.

Проценко, Новик, 2014 – Проценко С.А., Новик А.В. Современные возможности персонализированной терапии метастатической меланомы кожи. *Современная онкология*. 2014. №3. Т.16. С. 28-35.

Amanuel, Grieu, 2012 – Amanuel B., Grieu F., Kular J. Incidence of BRAF p.Val600Glu and p. Val600Lys mutations in a consecutive series of 183 metastatic melanoma patients from a high incidence region. *Pathology*, 2012, 44: 357-9.

Bertolotto, 2013 – Bertolotto C. Melanoma: from melanocyte to genetic alterations and clinical options. *Scientifica*, 2013: 635203.

Bradish, Cheng, 2014 – Bradish J.R., Cheng L. Molecular pathology of malignant melanoma: changing the clinical practice paradigm toward a personalized approach. *Hum Pathol*, 2014, 45:1315–1326.

Chakraborty, Wieland, 2013 – Chakraborty R., Wieland C.N., Comfere N.I. Molecular targeted therapies in metastatic melanoma. *Pharmgenomics Pers Med*, 2013, 6: 49-56.

COMBI-d... – COMBI-d: A randomized, double-blinded, Phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and trametinib placebo as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAFV600E/K mutation-positive cutaneous melanoma [Electronic resource]. URL: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.9011

Davies, Bignell, 2002 – Davies H., Bignell G. R., Cox C. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 2002, 417(6892): 949–954.

Davis, Schlessinger, 2012 – Davis M.J., Schlessinger J.J. *Cell Biology*, 2012, 199: 15-19.

El Osta, Falchook, 2011 – El Osta H., Falchook G., Tsimberidou A. BRAF mutations in advanced cancers: clinical characteristics and outcomes. *PLoS One*, 2011, 6: e25806.

Fecber, Cummings, 2007 – Fecber L., Cummings S., Keefe M., Alani R. Toward a Molecular Classification of Melanoma // *Journal of Clinical Oncology*, 2007, Vol. 25.5, №12. pp. 1606-1620.

Flaberty, Puzanov, 2009 – Flaberty K., Puzanov J., Sjsman J. Phase I study of PLX4032 Proof of concept for V600E BRAF mutation as a therapeutic target in human cancer // *J. Clin. Oncol*, 2009, Vol. 27,15, p. P. 9000.

Goldstein, Tucker, 2001 – Goldstein A.M., Tucker M.A. Genetic epidemiology of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol*, 2001, 137(11): 1493–6.

Guo, Si, 2010 – Guo J., Si L., Kong Y. A phase II study of imatinib for advanced melanoma patients with KIT aberrations. *Supp. to J. Of Clinical Oncology*, 2010, Vol. 28. № 15s. Part. I. P. 617, Abs. 8527.

Hansson, 2010 – Hansson J. Familial cutaneous melanoma. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 685:134–45.

Hauschild, Grob, 2012 – Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet*, 2012, 380 (9839): 358–65.

Hodi, Friedlander, 2008 – Hodi F., Friedlander P., Corless C. Major Response to Imatinib Mesylate in KIT – Mutated Melanoma // *Journal of Clinical Oncology*, 2008, № 12, Vol. 26, pp. 2046-2051.

Hodi, O Day, 2010 – Hodi F., O Day S., McDermott D. Re-induction with ipilimumab gp 100 peptide vaccine or combination of both from phase III randomized, double- blind, multicenter study of previously treated patients with unresectable stage III or IV melanoma // *Support to Journal of Clinical Oncology*, 2010, № 15, Vol. 28. P. 613.

Jackson, 2009 – Jackson J. PLX4032 Target Melanomas with BRAF Mutation: Clinical Trials on Melanoma and Other Cancers Show Great Results // *J. Online*, 2009, Vol. 28.

Larkin, 2014 – Larkin J. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma, *N Engl J Med*, 2014.

McArthur, 2014 – McArthur G.A. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncology*, 2014, 15 (3): 323-332.

Miler, Mihm, 2006 – Miler A.J., Mihm M.C. *Melanoma. NenglJMed*, 2006, 355: 51-65.

Minor, O Day, 2010 – Minor D., O Day S., Kasbani -Sabet M. Sunitinib therapy for metastatic melanomas with KIT aberrations // *Support to Journal of Clinical Oncology*, 2010, № 15, Vol. 28. P. 622.

Patel, Lasar, 2010 – Patel S, Lasar A., Maboney S. Clinical responses to AZD6244 (ARRY 142886) – based combination therapy stratified by gene mutations in patients with metastatic melanoma // *Support to J. of Clinical Oncology*, 2010, № 15. Vol. 28, P. 611.

Pollock, Meltzer, 2002 – Pollock P.M., Meltzer P.S. (2002). A genome- based strategy uncovers frequent BRAF mutations in melanoma // *Cancer. Cell*, 2002, Vol.2, P. 5-7.

Prickett, Agrawal, 2009 – Prickett T., Agrawal N., Wei X. Analysis of tyrosine kinome in melanoma reveals recurrent mutations in ERBB4 // *Nat Genet.*, 2009, Vol. 41(10), pp. 1127-1132.

Tiyani, Luadadio, 2010 – Tiyani L., Luadadio M., Mastrangeto M. Final results a pilot study using sunitinib malate in patients with stage IV uveal melanoma // *Support to Journal of Clinical Oncology*, 2010, Vol. 28. P. 630.

References

Amanuel, Grieu, 2012 – Amanuel, B., Grieu, F., Kular, J. (2012). Incidence of BRAF p.Val600Glu and p. Val600Lys mutations in a consecutive series of 183 metastatic melanoma patients from a high incidence region. *Pathology*, 44: 357-9.

Bertolotto, 2013 – Bertolotto, C. (2013). Melanoma: from melanocyte to genetic alterations and clinical options. *Scientifica*: 635203.

Bradish, Cheng, 2014 – Bradish, J.R., Cheng, L. (2014). Molecular pathology of malignant melanoma: changing the clinical practice paradigm toward a personalized approach. *Hum. Pathol.*, 45: 1315–1326.

Chakraborty, Wieland, 2013 – Chakraborty R., Wieland C.N., Comfere N.I. (2013). Molecular targeted therapies in metastatic melanoma. *Pharmgenomics Pers Med*, 6: 49-56.

COMBI-d... – COMBI-d: A randomized, double-blinded, Phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and trametinib placebo as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAFV600E/K mutation-positive cutaneous melanoma [Electronic resource]. URL: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.9011

Davies, Bignell, 2002 – Davies H., Bignell G. R., Cox C. (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 417(6892): 949–954.

Davis, Schlessinger, 2012 – Davis M.J., Schlessinger J.J. (2012). *Cell Biology*, 199: 15-19.

Dzhamaldinov, Tleugabilova, 2014 – Dzhamaldinov, D.D., Tleugabilova, G.A. (2014). Zabolevaemost' melanomoi v Respublike Kazakhstan v zavisimosti ot solnechnoi aktivnosti. XVIII Rossiiskii onkologicheskii kongress. *Zhurnal «Zlokachestvennye opukholi»*, №3(10). pp. 313-314. [in Russian]

El Osta, Falchook, 2011 – El Osta H., Falchook G., Tsimberidou A. (2011). BRAF mutations in advanced cancers: clinical characteristics and outcomes. *PLoS One*, 6: e25806.

Fecber, Cummings, 2007 – Fecber L., Cummings S, Keefe M., Alani R. (2007). Toward a Molecular Classification of Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 25.5, №12. pp. 1606-1620.

Flaberty, Puzanov, 2009 – Flaberty K., Puzanov J., Sjsman J. (2009). Phase I study of PLX4032 Proof of concept for V600E BRAF mutation as a therapeutic target in human cancer. *J. Clin. Oncol*, Vol. 27, 15 p.

Goldstein, Tucker, 2001 – Goldstein A.M., Tucker M.A. (2001). Genetic epidemiology of cutaneous melanoma. *Arch. Dermatol.*, 137(11): 1493–6.

Guo, Si, 2010 – Guo J., Si L., Kong Y. (2010). A phase II study of imatinib for advanced melanoma patients with KIT aberrations. *Supp. to J. Of Clinical Oncology*, Vol. 28. № 15. Part. I. P. 617, Abs. 8527.

Hansson, 2010 – Hansson J. (2010). Familial cutaneous melanoma. *Adv Exp Med Biol*, 685: 134–45.

Hauschild, Grob, 2012 – Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V. (2012). Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet*, 380 (9839): 358–65.

[Hodi, Friedlander, 2008](#) – Hodi F., Friedlander P., Corless C. (2008). Major Response to Imatinib Mesylate in KIT – Mutated Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, № 12, Vol. 26, pp. 2046-2051.

[Hodi, O Day, 2010](#) – Hodi F., O Day S., McDermott D. (2010). Re-induction with ipilimumab gp 100 peptide vaccine or combination of both from phase III randomized, double-blind, multicenter study of previously treated patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Support to Journal of Clinical Oncology*, № 15, Vol. 28. P. 613.

[Jackson, 2009](#) – Jackson J. (2009). PLX4032 Target Melanomas with BRAF Mutation: Clinical Trials on Melanoma and Other Cancers Show Great Results. *J. Online*, Vol. 28.

[Larkin, 2014](#) – Larkin J. (2014). Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma, *N Engl J Med*.

[McArthur, 2014](#) – McArthur G.A. (2014). Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncology*, 15 (3): 323-332.

[Miler, Mihm, 2006](#) – Miler A.J., Mihm M.C. *Melanoma. NenglJMed*, 2006, 355: 51-65.

[Minor, O Day, 2010](#) – Minor D., O Day S., Kasbani -Sabet M. (2010). Sunatinib therapy for metastatic melanomas with KIT aberrations. *Support to Journal of Clinical Oncology*, № 15, Vol. 28. P. 622.

[Nurgaziev, Baipeisov, 2015](#) – Nurgaziev, K.Sh., Baipeisov, D.M., Auezova, E.T. i dr. (2015). Pokazateli onkologicheskoi sluzhby respubliki Kazakhstan za 2014 g. (statisticheskie materialy), Almaty, P. 123. [in Russian]

[Nurgaziev, Tleugabilova, 2015](#) – Nurgaziev, K.Sh., Tleugabilova, G.A. i dr. (2015). Melanoma kozhi. Almaty, P. 13. [in Russian]

[Patel, Lasar, 2010](#) – Patel S, Lasar A., Maboney S. (2010). Clinical responses to AZD6244 (ARRY 142886) – based combination therapy stratified by gene mutations in patients with metastatic melanoma. *Support to J. of Clinical Oncology*, № 15. Vol. 28, P. 611.

[Pisareva, 2017](#) – Pisareva, E.E. (2017). Analiz mutatsii KRAS i BRAF v opukholyakh, Novosibirsk – 2017, pp. 17-20. [in Russian]

[Pollock, Meltzer, 2002](#) – Pollock P.M., Meltzer P.S. (2002). A genome- based strategy uncovers frequent BRAF mutations in melanoma. *Cancer. Cell*, Vol.2, P. 5-7.

[Prickett, Agrawal, 2009](#) – Prickett, T., Agrawal, N., Wei, X. (2009). Analysis of tyrosine kinome in melanoma reveals recurrent mutations in ERBB4. *Nat Genet.*, Vol. 41(10), pp. 1127-1132.

[Protsenko, Novik, 2014](#) – Protsenko, S.A., Novik, A.V. (2014). Sovremennyye vozmozhnosti personalizirovannoi terapii metastaticheskoi melanomy kozhi. *Sovremennaya onkologiya*. 2014. №3. T.16. pp. 28-35. [in Russian]

[Tiyani, Luadadio, 2010](#) – Tiyani, L., Luadadio, M., Mastrangeto, M. (2010). Final results a pilot study using sunitinib malate in patients with stage IV uveal melanoma. *Support to Journal of Clinical Oncology*, Vol. 28. P. 630.

[V Kazakhstane rastet zaboлеваemost' melanomoi...](#) – V Kazakhstane rastet zaboлеваemost' melanomoi i rakom kozhi: kak predotvratit' bolezni' [Elektronnyi resurs]. URL: <https://tengrinews.kz/medicine/kazakhstan-rastet-zaboлеваemost-melanomoy-rakom-koji-318146> [in Russian]

Современные достижения таргетной терапии метастатической меланомы кожи (литературный обзор)

Гульнар Акынғалиевна Тлеугабилова^{a, *}, Алибек Сабырбекугли Абдрашов^a

^a Казахский медицинский университет непрерывного образования, Республика Казахстан

* Корреспондирующий автор

Адреса электронной почты: gulnar_tb@mail.ru (Г.А. Тлеугабилова), alibek.kz_91@mail.ru (А.С. Абдрашов)

Аннотация. Обзор литературных данных показал, что благодаря достижениям молекулярной биологии, практическим онкологам представлен ряд маркеров или «мишеней» для таргетной терапии, благодаря чему появилась возможность индивидуализации противоопухолевого лечения, повышения его эффективности и улучшения качества жизни больных. Если раньше при использовании стандартных схем лечения удавалось добиться частоты объективных ответов в 7-12 % случаев, то сейчас с внедрением в практику таргетных препаратов, этот показатель вырос до 50 %.

Ключевые слова: меланома кожи, MAPK сигнальные пути, мутация генов BRAF, таргетная терапия.