

Самое масштабное исследование возврата к таргетной терапии у пациентов с меланомой кожи: данные голландского реестра Image



## Самое масштабное исследование возврата к таргетной терапии у пациентов с меланомой кожи: данные голландского реестра

Image



До недавнего времени данные об эффективности [возврата к таргетной терапии \(ТТ\)](#) у пациентов с прогрессирующей или нерезектабельной меланомой кожи были ограничены отдельными клиническими наблюдениями и небольшими исследованиями<sup>1-5</sup> (самое крупное — 106 пациентов<sup>4</sup>), которые тем не менее демонстрировали достаточно высокую результативность повторного назначения ТТ: частота контроля заболевания (ЧКЗ) от 50% до 100%<sup>1-5</sup>, медиана общей выживаемости (МОВ) — до 22,2 месяца<sup>1</sup>. В 2024 г. были опубликованы результаты

самого масштабного на сегодняшний день исследования в данной области. Были проанализированы данные 468 пациентов из голландского реестра меланомы, получавших повторную ТТ по поводу прогрессирующей или нерезектабельной меланомы кожи в период с 2013 по 2022 гг<sup>6</sup>. Проведенное исследование позволило получить более полные данные об эффективности возврата к ТТ у различных групп пациентов, а также дать ответ на вопрос о том, какие характеристики пациентов могут повлиять на эффективность возврата к ТТ.

## Характеристика пациентов

В исследовании были проанализированы данные 468 пациентов.

Пациенты получали ингибиторы BRAF (BRAFi) в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами MEK (MEKi) в следующих последовательностях (первичное назначение ТТ → повторное назначение ТТ)<sup>6</sup>:

- BRAFi+MEKi → BRAFi+MEKi (324 пациента);
- BRAFi → BRAFi+MEKi (65 пациентов);
- BRAFi → BRAFi (63 пациента);
- BRAFi+MEKi → BRAFi (16 пациентов).

Как при первичном, так и при повторном назначении ТТ, лечение чаще всего проводили комбинацией дабрафениб + траметиниб (54,7% и 60,3% соответственно)<sup>6</sup>.

94 пациента до первичного назначения BRAFi±MEKi получали терапию ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ)<sup>6</sup>.

Интервал между первой и повторной ТТ составлял не менее 30 дней. В этот период пациентам могло быть назначено другое лечение. 357 (76,3%) пациентов получали в это время ингибиторы ИКТ<sup>6</sup>.

В табл. 1 приведены характеристики пациентов во время первой и повторной ТТ.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов, получавших первую и повторную ТТ<sup>6</sup>.

Image

Показатель	Число пациентов, n (%)	
	Первая ТТ	Повторная ТТ
<b>Возраст:</b>		
<70 лет	382 (81,6%)	369 (78,8%)
>70 лет	86 (18,4%)	99 (21,2%)
<b>ECOG:</b>		
0	181 (38,7%)	115 (24,6%)
1	166 (35,5%)	162 (34,6%)
≥2	78 (16,7%)	92 (19,7%)
Нет данных	43 (9,2%)	99 (21,2%)
<b>Уровень ЛДГ:</b>		
Норма	257 (54,9%)	257 (54,9%)
1–2 ВГН	125 (26,7%)	124 (26,5%)
>2 ВГН	77 (16,5%)	74 (15,8%)
Нет данных	6 (1,3%)	6 (1,3%)
<b>Метастазы в головной мозг:</b>		
Нет	317 (67,7%)	223 (47,6%)
Бессимптомные метастазы	62 (13,2%)	86 (18,4%)
Симптомные метастазы	84 (17,9%)	151 (32,3%)
Нет данных	5 (1,1%)	8 (1,7%)
<b>BRAF±MEK:</b>		
Дабрафениб + траметиниб	256 (54,7%)	282 (60,3%)
Вемурафениб	74 (15,8%)	41 (8,8%)
Вемурафениб + кобиметиниб	29 (6,2%)	31 (6,6%)
Энкорафениб + биниметиниб	42 (9,0%)	75 (16,0%)
Дабрафениб	41 (8,8%)	31 (6,6%)
Другие варианты	26 (5,5%)	8 (1,7%)

Во время получения повторной ТТ по ряду показателей состояние пациентов было более тяжелым<sup>6</sup>:

- статус ECOG ≥2 (19,7% против 16,7% при первичном назначении ТТ);
- доля пациентов с метастазами в головной мозг (50,7% против 31,1% при первичном назначении ТТ).

## Эффективность таргетной терапии

Медиана времени наблюдения с момента начала повторной ТТ составила 42,6 месяца<sup>6</sup>.

После первичного назначения ТТ у большинства пациентов был получен объективный ответ на лечение: частота объективного ответа (ЧОО) составила 71%, ЧКЗ — 94%. Эффективность возврата к ТТ также была достаточно высокой, несмотря на то что у пациентов, получающих повторную ТТ, функциональное состояние было достоверно

тяжелее, а симптомные метастазы в головной мозг, значительно ухудшающие прогноз заболевания, встречались почти в два раза чаще, чем у пациентов, получающих ТТ первый раз<sup>6</sup>. ЧОО составила 43%, ЧКЗ — 62% (табл. 2)<sup>6</sup>.

Медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) после первичного назначения ТТ составила 6,8 месяца, а после возврата к ТТ была несколько ниже — 4,8 месяца. мОВ при первичном и повторном назначении ТТ составила 21,1 месяца и 8,2 месяца соответственно<sup>6</sup>.

**Таблица 2.** Эффективность первой и повторной ТТ<sup>6</sup>.

Image

Показатель	Число пациентов, n (%)	
	Первая ТТ (n=461)	Повторная ТТ (n=437)
<b>Ответ на ТТ:</b>		
Полный ответ	26 (6%)	14 (3%)
Частичный ответ	301 (65%)	175 (40%)
Стабилизация	108 (23%)	84 (19%)
Прогрессирование или смерть	26 (6%)	164 (38%)
ЧОО	71%	43%
ЧКЗ	94%	62%
мВБП, мес.	6,8	4,8
мОВ, мес.	21,1	8,2

## Факторы, влияющие на эффективность возврата к таргетной терапии

Авторы исследования провели анализ факторов, влияющих на эффективность возврата к ТТ, и пришли к интересным результатам.

### Факторы, влияющие на ЧОО

Большинство оцененных факторов (возраст, пол, статус ECOG и другие) при возврате к ТТ не оказывали значимого влияния на показатель ЧОО ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем с более низкой вероятностью объективного ответа на повторную ТТ были связаны<sup>6</sup>:

- высокие уровни ЛДГ ( $>2$  ВГН) (скорректированное отношение шансов 0,30;  $p = 0,006$ );
- прекращение первой ТТ в связи с прогрессированием (скорректированное отношение шансов 0,54;  $p = 0,029$ ).

## **Факторы, влияющие на мВБП**

На риск прогрессирования влияло больше различных факторов (рис. 1).

**Рисунок 1.** Влияние различных факторов на риски прогрессирования меланомы при повторной ТТ.

Image

Достоверно более высокий риск прогрессирования при повторном назначении ТТ был связан со следующими факторами<sup>6</sup>:

- высокие уровни ЛДГ (повышение риска прогрессирования на 56% при уровне ЛДГ 1—2 ВГН, на 131% при уровне ЛДГ >2 ВГН);
- прерывание первой ТТ по причине прогрессирования (повышение риска прогрессирования на 80%);
- симптомные метастазы в головной мозг (повышение риска прогрессирования на 44%).

На риск прогрессирования при возврате к ТТ также влиял интервал времени от первой до повторной ТТ. Чем больше был данный интервал, тем меньше был риск прогрессирования:

Интересно, что риск прогрессирования не был связан с ответом пациента на первичное назначение ТТб. Также не было различий в рисках прогрессирования между пациентами, получавшими ингибиторы ИКТ до повторной ТТ, и теми, кто не получал ингибиторы ИКТ в этот период<sup>6</sup>.

## **Факторы, влияющие на мОВ**

Достоверно более высокий риск смерти во время возврата к ТТ был связан с рядом факторов (рис. 2)<sup>6</sup>:

- возраст старше 70 лет (повышение риска смерти на 62%);

- ECOG  $\geq 2$  (повышение риска смерти на 49%);
- высокие уровни ЛДГ (повышение риска смерти на 87% при уровне ЛДГ 1—2 ВГН, на 168% при уровне ЛДГ  $>2$  ВГН);
- симптомные метастазы в головной мозг (повышение риска смерти на 53%).

**Рисунок 2.** Влияние различных факторов на риски смерти при повторном назначении ТТ

Image

Более длительный интервал между первой и повторной ТТ был связан с лучшей общей выживаемостью<sup>6</sup>.

## **Эффективность возврата к таргетной терапии у пациентов с метастазами в головной мозг**

Несмотря на то что метастазы в головной мозг ухудшают прогноз течения меланомы, а также ответ меланомы на повторное назначение ТТ, эффективность возврата к ТТ у данной группы пациентов была достаточно высокая. У пациентов с метастазами в головной мозг ЧОО практически не отличалась от ЧОО в общей когорте пациентов (42% против 43%). мВБП после повторного назначения ТТ составила 4,3 месяца, а мОВ — 6,8 месяца.

## **Прекращение таргетной терапии по причине токсичности**

Интересное наблюдение было связано с частотой прекращения ТТ по причине токсичности. Нежелательные явления послужили причиной прекращения терапии у 78 (16,7%) пациентов, получающих ТТ первый раз, и в полтора раза реже во время возврата к ТТ (у 43 (10,6%) пациентов). Токсичность  $\geq 3$  степени также чаще встречалась во время первой ТТ по сравнению с повторной ТТ (21,2% против 10,9%;  $p < 0,001$ ). Возможное объяснение связано с тем, что пациенты, плохо переносившие первую ТТ, могли получать скорректированную дозу BRAFi/MEKi при возврате к лечению<sup>6</sup>.

## **Выводы**

- Опубликованы результаты голландского исследования эффективности возврата к ТТ в самой крупной на сегодняшний день когорте пациентов с метастатической и нерезектабельной меланомой (468 пациентов)<sup>6</sup>.
- Как при первичном, так и при повторном проведении ТТ пациентам чаще всего назначали комбинацию дабрафениб + траметиниб (54,7% и 60,3% соответственно)<sup>6</sup>.
- Несмотря на то что половина пациентов на момент повторной ТТ имела тяжелое функциональное состояние (ECOG  $\geq 1$ —54,3%) и метастазы в головной мозг (50,7%), эффективность возврата к ТТ оказалась клинически значимой: ЧОО — 43%, ЧКЗ — 62%, мВБП — 4,6 месяца, мОВ — 8,2 месяца<sup>6</sup>.
- Более длительный интервал между первой ТТ и возвратом к ней был связан с лучшей выживаемостью во время повторной ТТ<sup>6</sup>.
- У пациентов с неблагоприятным прогнозом (симптомные метастазы в головной мозг, повышенный уровень ЛДГ, прерывание первой ТТ по причине

прогрессирования, ECOG  $\geq 2$ , возраст старше 70 лет) риск прогрессирования был выше. Однако даже в этой подгруппе сохранялась клиническая эффективность повторной терапии.

- У пациентов с метастазами в головной мозг ЧОО составила 42%, мВБП — 4,3 месяца, мОВ — 6,8 месяца.
- Ответ на первую ТТ, а также назначение ингибиторов ИКТ до повторной ТТ не влияли на ответ или выживаемость во время возврата к ТТ<sup>6</sup>.

## Список сокращений

**ВГН** — верхняя граница нормы;

**ИКТ** — иммунные контрольные точки;

**ЛДГ** — лактатдегидрогеназа;

**мВБП** — медиана выживаемости без прогрессирования;

**мОВ** — медиана общей выживаемости;

**ТТ** — таргетная терапия;

**ЧКЗ** — частота контроля заболевания;

**ЧОО** — частота объективного ответа;

**BRAF<sup>i</sup>** — ингибиторы BRAF;

**MEK<sup>i</sup>** — ингибиторы MEK.

## Список литературы

1. Ayala de Miguel P. et al. Retreatment and rechallenge with BRAF/MEK inhibitors in patients with metastatic melanoma: Results from the observational study GEM1801 (ASCO 2023). - 2023. - C. 9547.
2. Schreuer M. et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial //The Lancet Oncology. - 2017. - T. 18. - №. 4. - C. 464-472.
3. Rogiers A., Wolter P., Bechter O. Dabrafenib plus trametinib rechallenge in four melanoma patients who previously progressed on this combination //Melanoma research. - 2017. - T. 27. - №. 2. - C. 164-167.
4. Valpione S. et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study //European Journal of Cancer. - 2018. - T. 91. - C. 116-124.
5. Tietze J. K. et al. The efficacy of re-challenge with BRAF inhibitors after previous progression to BRAF inhibitors in melanoma: A retrospective multicenter study

//Oncotarget. – 2018. – Т. 9. – №. 76. – С. 34336.

6. Van Not O. J. et al. BRAF/MEK inhibitor rechallenge in advanced melanoma patients  
//Cancer. – 2024. – Т. 130. – №. 9. – С. 1673-1683.

11456512/ONCO/DIG/06.25/0

---

## Теги

- Онкология
- 

## Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/therapeutic-areas/oncology/melanoma/reviews/samoe-masshtabnoe-issledovanie-vozvrata-k-targetnoy-terapii-u-pacientov-s-melanomoy-kozhi-dannye-gollandskogo-reestra>