

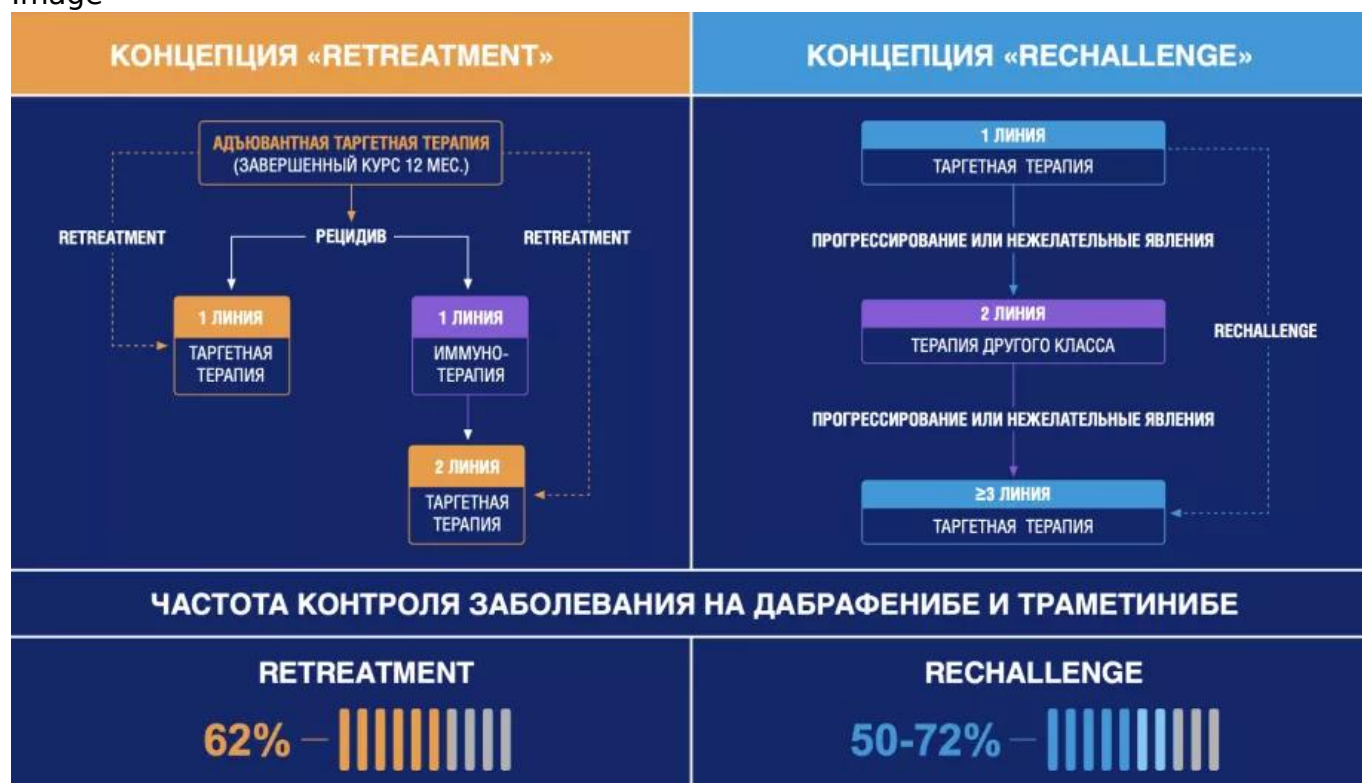
Возврат к таргетной терапии у пациентов с меланомой кожи концепции retreatment и rechallenge

Image



Возврат к таргетной терапии у пациентов с меланомой кожи: концепции retreatment и rechallenge

Image



Многих онкологов волнует вопрос: если пациенту с меланомой кожи проводили таргетную терапию (ТТ), а потом по каким-то причинам она была прекращена (прогрессирование, развитие побочных эффектов, недоступность препарата), может ли дать клинический эффект повторное назначение ТТ?

Понятия **retreatment** и **rechallenge**

Существуют два близких понятия, описывающих возврат к ТТ: **retreatment** и **rechallenge**¹.

Retreatment

Если пациент с меланомой кожи завершил полный курс адъювантной ТТ с положительным результатом, затем был перерыв без лекарственной терапии, после чего возник рецидив, то в этом случае возврат к ТТ описывается термином **retreatment**¹.

Retreatment может быть проведен не сразу после рецидива, а как терапия второй линии, если сразу после рецидива пациенту был назначен другой метод лечения, но лечение было прервано из-за прогрессирования или развития нежелательных явлений¹.

Image



Rechallenge

Пациентам с нерезектабельной или метастатической меланомой кожи может быть назначена повторная ТТ после прерывания лечения по разным причинам. В этом случае возврат к ТТ обозначается термином **rechallenge**¹.

Image



Молекулярные механизмы, обеспечивающие эффективность возврата к ТТ

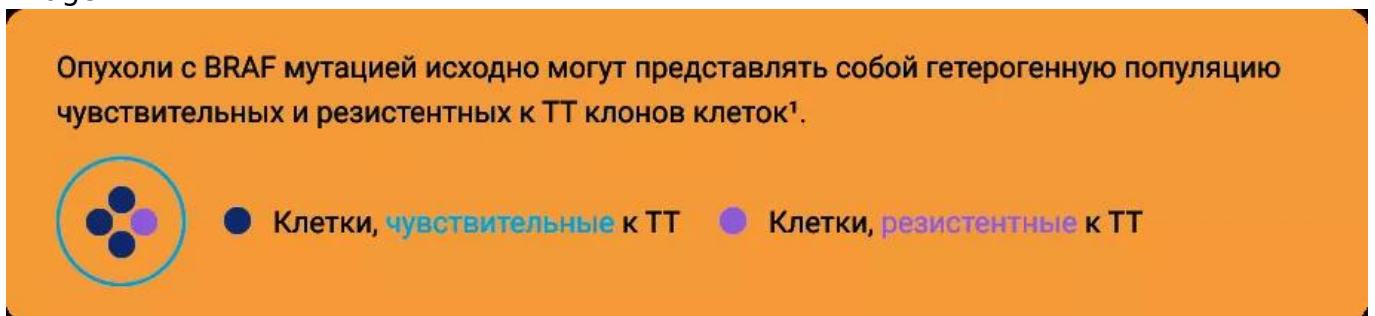
Retreatment

После успешной адъювантной ТТ отдельные опухолевые клетки могут выжить и остаться в организме. С течением времени из них снова может развиваться меланома. Эта рецидивная опухоль может быть чувствительна к ТТ, потому что развилась она из клеток чувствительного клона¹.

Rechallenge

Сложнее объяснить эффективность возврата к ТТ у пациентов с метастатической меланомой, особенно если отказ от первой линии ТТ произошел по причине прогрессирования опухолевого процесса на фоне ТТ после первоначального улучшения. Однако клинические данные подтверждают эффективность возврата к ТТ и в данном случае^{1,2}. Исследователи объясняют это следующим образом.

Image

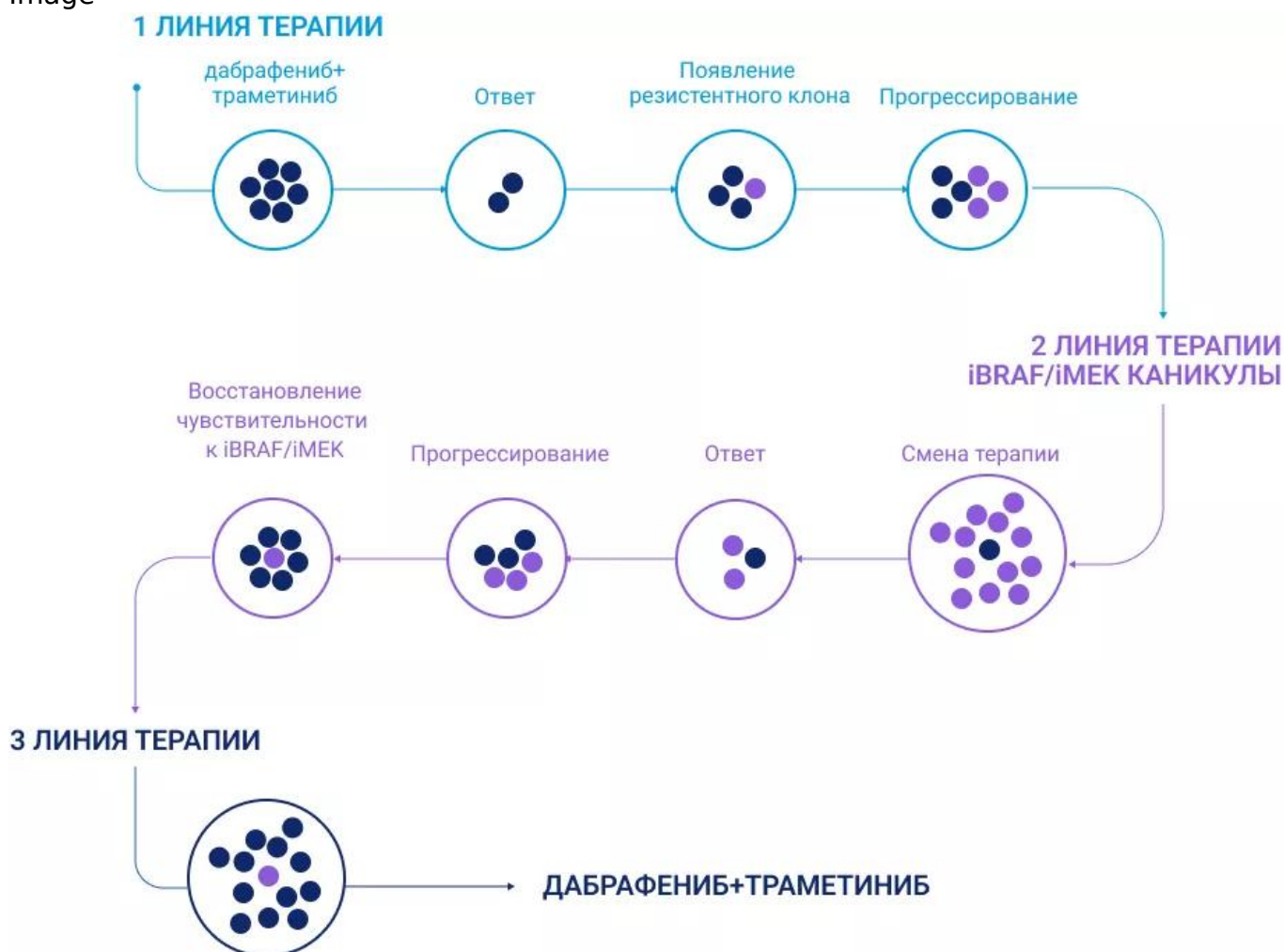


Появление резистентных к ТТ клонов опухолевых клеток может также происходить в процессе лечения¹. Применение ТТ вызывает регрессию чувствительных клонов

клеток, при этом резистентные к действию ТТ клоны выживают¹.

Однако в результате лечения популяция чувствительных к ТТ клеток может быть уничтожена не полностью. При прогрессировании опухоли после второй линии терапии (не ТТ) рост опухоли может быть связан как раз с увеличением популяции чувствительных к ТТ опухолевых клеток. В этом случае опухоль вновь будет отвечать на ТТ¹.

Image



Итак, основной механизм, обеспечивающий эффективность возврата к ТТ, – восстановление с течением времени популяции чувствительных к ТТ опухолевых клеток. Но есть и второй механизм – обратимая резистентность. Некоторые приобретенные механизмы резистентности (например, реактивация пути MAPK выше BRAF – активация RAS, или ниже BRAF – активация MEK1 или MEK2) могут быть обратимыми после прекращения ТТ, и спустя время опухоль может восстановить чувствительность к ТТ¹.

Клинические подтверждения эффективности возврата к ТТ

Ряд исследований и отдельных наблюдений подтверждают эффективность возврата к ТТ у пациентов с меланомой кожи, у которых ранее был получен клинический ответ на ТТ.

Rechallenge

В 2019 году был опубликован большой обзор, в котором были представлены результаты повторного применения ТТ ингибиторами BRAF и MEK суммарно у 238 пациентов с метастатической меланомой кожи². Интервал между первым и повторным применением ТТ составлял не менее 4 недель. В целом было показано, что пациенты реагировали на повторное применение препаратов, даже если у них ранее наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне ТТ. ЧОО в среднем составила 47%, ЧКЗ – 67%. Медиана ВБП составляла от 4,9 до 11 месяцев в разных сериях наблюдений.

На ASCO 2023 было сообщено о результатах повторного лечения по поводу первого прогрессирования метастатической меланомы у 26 пациентов. В данной группе ЧОО составила 38,5%, ЧКЗ — 50%, медиана ВБП — 11,1 месяцев, медиана ОВ — 22,2 месяца³.

Важно отметить, что длительность эффекта после повторного лечения, как правило, меньше чем после начальной терапии¹.

Таблица – Результаты основных исследований клинической эффективности возврата к ТТ у пациентов с метастатической/прогрессирующей меланомой кожи

Image

| Исследование | Первая линия ТТ | Rechallenge | ЧОО, % | ЧКЗ, % | мОВ, мес. | мВБП, мес. |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|------------|------------|
| | BRAF ⁱ , n=9 BRAF ⁱ + MEK ⁱ , n=16 | BRAF ⁱ + MEK ⁱ , n=25 | 32 | 72 | 19,9 | 4,9 |
| | BRAF ⁱ , n=9 BRAF ⁱ + MEK ⁱ , n=4 | BRAF ⁱ + MEK ⁱ , n=4 | 100 | 100 | нет данных | 5,2 |
| | BRAF ⁱ , n=68 BRAF ⁱ + MEK ⁱ , n=1 BRAF ⁱ + ИО, n=5 | BRAF ⁱ , n=39 BRAF ⁱ + MEK ⁱ , n=75 BRAF ⁱ + ИО, n=2 | 43 | 68 | 9,8 | 5,0 |
| | BRAF ⁱ , n=41 BRAF ⁱ + MEK ⁱ , n=19 | BRAF ⁱ , n=19 BRAF ⁱ + MEK ⁱ , n=41 | 28 | 57 | нет данных | 5,0 |
| | n=26 | n=26 | 38,5 | 50,0 | 22,2 | 11,1 |

В целом эффективность возврата к таргетной терапии у пациентов с

метастатической или прогрессирующей меланомой можно оценить, как достаточно высокую, учитывая, что это терапия третьей и последующих линий, и состояние пациентов более тяжелое, чем в начале лечения. При этом показатели эффективности в некоторых исследованиях (Schreuer et al.⁴, медиана ОВ — 19,9 месяцев; Ayala de Miguel et al.³, медиана ОВ — 22,2) сопоставимы с эффективностью первой линии ТТ в более ранних исследованиях, например в исследовании COMBI-d/v⁸ (медиана ОВ — 25,9 месяца).

Retreatment

Данных по эффективности возврата к адъювантной ТТ у пациентов с меланомой кожи существенно меньше.

На ASCO 2020 были представлены результаты возврата к ТТ у 13 пациентов с рецидивом меланомы кожи после адъювантной ТТ: ЧОО составила 46,2%, ЧКЗ — 61,5%⁹. На ASCO 2023 было сообщено о 4 пациентах, которые получали повторную ТТ по поводу рецидива меланомы после адъювантной ТТ. Срок от окончания адъювантной ТТ до повторной ТТ составил в среднем 17,8 месяцев. ЧОО у данных пациентов составила 25%, медиана ВБП — 5,7 месяцев, медиана ОВ — 8,5 месяцев³.

Является ли возврат к ИТ таким же эффективным, как возврат к ТТ?

Учитывая высокую эффективность возврата к ТТ у пациентов с меланомой кожи, возникает резонный вопрос, будет ли возврат к ИТ демонстрировать такие же хорошие результаты.

Исследования показывают, что возврат к ИТ оправдан только у пациентов, прекративших ИТ первой линии по причине развившейся токсичности. Возврат к ИТ после отмены из-за прогрессирования заболевания оказался менее эффективным¹⁰.

В 2021 году были опубликованы результаты мета-анализа эффективности возврата к ИТ по данным 49 исследований, в том числе по 24 — у пациентов с меланомой кожи (n = 4380)¹⁰. У пациентов (со всеми нозологиями), прекративших первое лечение ИТ в связи с прогрессированием, ЧОО составила всего 15,2%, медиана ВБП — 2,9 месяца, медиана ОВ — 7,9 месяца. У пациентов, прекративших первое лечение ИТ по причине развившейся токсичности, показатели эффективности повторной ИТ были выше: ЧОО — 44%, медиана ВБП — 13,2 месяца¹⁰.

Image

Эффективность возврата к ИТ



Рисунок – Эффективность возврата к ИТ у пациентов, прервавших лечение из-за токсичности терапии или прогрессирования заболевания (все нозологии)¹⁰

Таким образом, возврат к ИТ может быть оправдан, но только у пациентов, прервавших ранее лечение ИТ из-за развившихся НЯ¹⁰.

Ключевые выводы

Image

В большинстве случаев возврат к ТТ оправдан и показывает хорошую эффективность у пациентов с меланомой кожи, у которых ранее был получен клинический ответ на ТТ^{2,3}.

Image

Стратегия повторного применения ТТ после перерыва в лечении у пациентов с меланомой кожи основана на возможности¹:

- восстановления популяции чувствительных к BRAFi/MEKi клеток в период перерыва в лечении после первой линии ТТ;
- обратимости механизмов приобретенной вторичной резистентности к ТТ.

Image

Даже если ранее наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне ТТ, пациенты, как правило, реагировали на повторное применение BRAFi/MEKi².

Image

У пациентов с метастатической меланомой при возврате к ТТ ЧКЗ в среднем составляла 65%, медиана ВБП — от 4,9 до 11,1 месяцев и медиана ОВ — от 9,8 и 22,2 месяцев в разных сериях наблюдений^{2,3}.

Список сокращений

ВБП — выживаемость без прогрессирования

иоНЯ — иммуноопосредованные нежелательные явления

ИТ — иммунотерапия

мОВ — медиана общей выживаемости

мВБП — медиана выживаемости без прогрессирования

НЯ — нежелательные явления

ОВ — общая выживаемость

ТТ — таргетная терапия

ЧКЗ — частота контроля заболевания

ЧОО — частота объективного ответа

Список литературы

1. Gebhardt C. et al. The concepts of rechallenge and retreatment in melanoma: a proposal for consensus definitions //European Journal of Cancer. - 2020. - T. 138. - C. 68-76.
2. Reschke R., Simon J. C., Ziemer M. Rechallenge of targeted therapy in metastatic melanoma //JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. - 2019. - T. 17. - №. 5. - C. 483-486.
3. 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.
4. 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.
5. Rogiers A., Wolter P., Bechter O. Dabrafenib plus trametinib rechallenge in four melanoma patients who previously progressed on this combination //Melanoma

research. - 2017. - Т. 27. - №. 2. - С. 164-167.

6. Valpione S. et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study //European Journal of Cancer. - 2018. - Т. 91. - С. 116-124.
7. 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.
8. Robert C. et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma //New England Journal of Medicine. - 2019. - Т. 381. - №. 7. - С. 626-636.
9. Bhave P. et al. Melanoma recurrence after adjuvant targeted therapy: A multicenter analysis (ASCO 2023) //Journal of Clinical Oncology. - 2020. - Т. 38. - № 15. - С. 10016.
10. Inno A. et al. Rechallenge of immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis //Critical Reviews in Oncology/Hematology. - 2021. - Т. 165. - С. 103434

11338317/ONCO/DIG/12.24/0

Вам также может быть интересно:



Landing

Говорим о меланоме за чашкой кофе

Landing

- 25 июн 2025

Говорим о меланоме за чашкой кофе

[See more details](#)

Hide details



Статья

7 минут

Тройная комбинация - оправдала ли ожидания новая схема лечения метастатической меланомы кожи?

Статья
- 02 июн 2025

7 минут

Тройная комбинация - оправдала ли ожидания новая схема лечения метастатической меланомы кожи?

[See more details](#)

Hide details



Статья

6 минут

Как выбрать комбинацию ингибиторов BRAF и MEK для лечения пациента с метастатической меланомой?

Статья
- 02 июн 2025

6 минут

Как выбрать комбинацию ингибиторов BRAF и MEK для лечения пациента с метастатической меланомой?

Фокусируемся на безопасности

[See more details](#)

Hide details

Теги

- Онкология

Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/therapeutical-areas/oncology/melanoma/reviews/vozvrat-k-targ-etnoy-terapii-u-pacientov-s-melanomoy-kozhi-koncepcii-retreatment-i-rechallenge>