

Эффективность таргетной терапии у пациентов с меланомой кожи с редкими мутациями BRAF

Image



Эффективность таргетной терапии у пациентов с меланомой кожи с редкими мутациями BRAF

Image



Активирующая мутация гена белка BRAF встречается примерно у 35–60% пациентов с меланомой кожи^{1,2,3}. Большая часть мутаций BRAF относится к группе мутаций V600, в том числе от 70% до 90% приходится на мутацию V600E и еще от 10% до 20% на менее активную мутацию V600K^{1,3}. Мутация V600R является третьей по частоте мутацией BRAF при меланоме кожи, составляя 1–7%^{3,4}. Мутации BRAF, не связанные с V600 (неV600), обнаруживаются по данным из разных источников в 3–16% меланом⁴.

Image

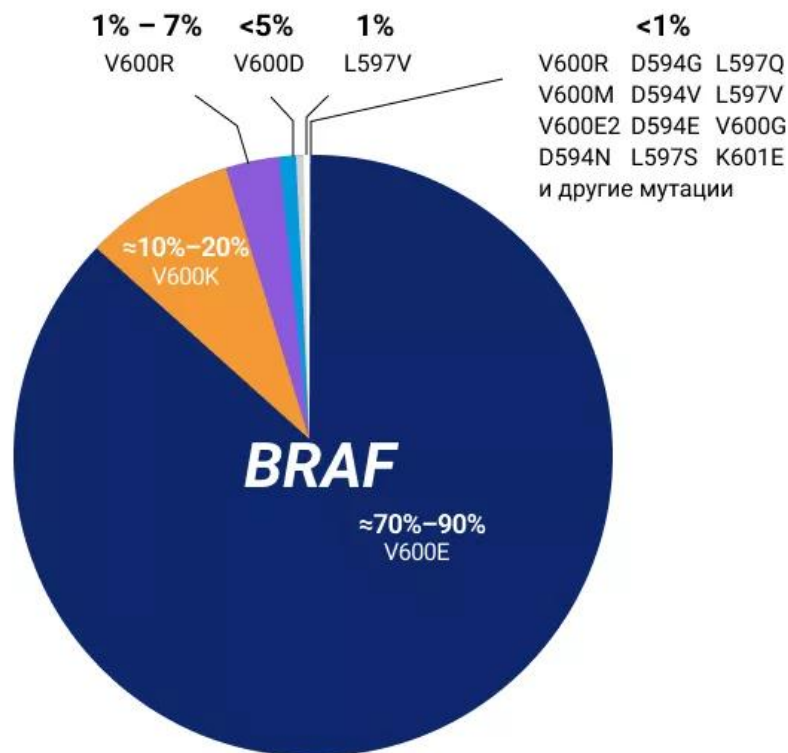


Рисунок 1. Частота встречаемости различных типов мутаций в гене BRAF у пациентов с меланомой кожи (адаптировано из Cheng L. et al., 20183)

Исследования эффективности таргетной терапии ингибиторами BRAF/MEK у пациентов с редкими мутациями BRAF

Наиболее часто встречающиеся мутации BRAF V600E и V600K являются основными мишенями для таргетной терапии (ТТ) ингибиторами BRAF/MEK (BRAFi/MEKi), такими как дабрафениб/траметиниб, вемурафениб/кобиметиниб и энкорафениб/биниметиниб. Приведенные дуплеты продемонстрировали значительное увеличение общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) в исследованиях COMBI-d/v, CoBRIM и COLUMBUS^{1,5,6,7}. В регистрационные исследования ТТ в основном были включены пациенты с мутациями BRAF V600 E/K^{5,6,7}. Терапевтическая эффективность BRAFi/MEKi у больных меланомой с более редкими мутациями BRAF не изучалась в масштабных клинических исследованиях и может быть оценена только в единичных или сериях клинических случаев^{4,8}.

Menzer C. et al. обобщили литературные данные по эффективности ТТ у 96 пациентов с меланомой с редкими мутациями в гене *BRAF* (кроме V600E/K)¹. У большинства пациентов был диагноз меланомы кожи (89% среди пациентов с мутациями неV600; 81% среди пациентов с редкими подтипами мутаций V600). В анализ были включены пациенты, которые получали лечение как BRAFi и MEKi в режиме монотерапии, так и их комбинацией.

Таргетная терапия меланомы с редкими мутациями BRAF V600

По данным Menzer C. et al.¹ из 58 пациентов с редкими мутациями BRAF V600 (V600R/D/M/G/L, V600_K601 (_E/delinsE), V600_S602delinsDT) общий ответ был получен у 45% пациентов. При применении BRAFi в монорежиме и комбинации BRAFi/MEKi частота общего ответа (ЧОО) в среднем составляла 27% и 56%; частота контроля над заболеванием (ЧКЗ) — 55% и 83%; медиана выживаемости без прогрессирования (МББП) — 3,7 и 8 месяцев; медиана общей выживаемости (МОВ) — 7,3 и 17,3 месяца соответственно. Был проведен анализ по отдельным подтипам мутаций V600. При лечении меланомы у 44 пациентов с мутацией V600R (третья по распространенности мутация в гене BRAF после V600E/K) были получены обнадеживающие результаты при использовании комбинации BRAFi/MEKi: ЧОО — 55%, ЧКЗ — 83%, МББП — 8 месяцев, МОВ — 22,9 месяца. При применении у пациентов с этой же мутацией BRAFi в режиме монотерапии результаты были существенно хуже: ЧОО — 27%, ЧКЗ — 60%, МББП — 3,8 месяца, МОВ — 7,3 месяца. Наибольшая эффективность монотерапии BRAFi и терапии комбинацией BRAFi/MEKi была получена у 5 пациентов с мутацией V600D: ЧОО — 100% и 67%, ЧКЗ — 100% для обоих вариантов лечения, МББП — 14,3 месяца для монотерапии и не определена при лечении комбинацией, МОВ — 19,8 и 17,3 месяца соответственно. У пациентов с наиболее редкими подтипами мутаций (V600G/L и V600_S602delinsDT) для лечения применяли только BRAFi, и результат лечения у всех трех пациентов был оценен как прогрессирование. Малое количество пациентов в последнем случае не позволяет делать выводы о целесообразности применения ТТ BRAFi при указанных мутациях.

В целом для всех редких подтипов мутаций V600 эффективность была выше при использовании комбинации BRAFi/MEKi по сравнению с монотерапией BRAFi.

Image

Вид мутации	Вид лечения	Кол-во пациентов	ЧОО, %	ЧКЗ, %	мВБП, мес	мОВ, мес
	Всего	58	45	72	6,0	12,3
	BRAFi	22	27	55	3,7	7,3
	BRAFi+MEKi	36	56	83	8,0	17,3
	Всего	44	46	75	5,1	11,6
	BRAFi	15	27	60	3,8	7,3
	BRAFi+MEKi	29	55	83	8,0	22,9
	Всего	5	80	100	17,4	17,4
	BRAFi	2	100	100	14,3	19,8
	BRAFi+MEKi	3	67	100	Не определено	17,3
	Всего	4	25	25	1,5	3,1
	BRAFi	2	0	0	1,5	2,2
	BRAFi+MEKi	2	50	50	1,3	4,7
	BRAFi+MEKi	2	50	100	6,5	16,1
	BRAFi	1	прогрессирование		ВБП 1,9	ОВ 5,2
	BRAFi	1	прогрессирование		ВБП 2,5	ОВ 2,5
	BRAFi	1	прогрессирование		ВБП 1,4	ОВ 10,7

Таблица 1. Эффективность таргетной терапии BRAFi/MEKi у пациентов с меланомой кожи с редкими типами мутаций BRAF V600¹

Таргетная терапия меланомы с мутациями BRAF неV600

В анализ Menzer C. et al.¹ также были включены данные 38 пациентов с мутациями, неV600 (в том числе L597P/Q/R/S, K601E, G469R/S/A, A598V, 1596_1597insTAC, T599_V600insT, D594G и G593D). ЧОО у 38 пациентов составила 18%. При применении BRAFi или MEKi в режиме монотерапии и комбинации BRAFi/MEKi ЧОО составила 0%, 40% и 28%; ЧКЗ — 47%, 40% и 60%; мВБП — 1,8, 3,7 и 3,3 месяца и мОВ — 7,6, 5,9 и 11,3 месяца соответственно.

Image

Вид мутации	Вид лечения	Кол-во пациентов	ЧОО, %	ЧКЗ, %	мВБП, мес	мОВ, мес
	Всего	38	18	47	2,6	7,8
	BRAF _i	15	0	40	1,8	7,6
	MEK _i	5	40	50	3,7	5,9
	BRAF _i +MEK _i	18	28	50	3,3	11,3
	Всего	15	20	53	3,3	16,3
	BRAF _i	5	0	60	16,3	16,2
	MEK _i	1	100	100	ВБП 3,7	ОВ ≥57,8
	BRAF _i +MEK _i	9	22	44	2,2	Не определено
	Всего	11	9	45	2,5	8,4
	BRAF _i	6	0	50	1,6	7,8
	MEK _i	1	0	0	ВБП 0,4	ОВ 5,2
	BRAF _i +MEK _i	4	25	50	3,8	Не определено
	Всего	5	40	60	8	8
	BRAF _i	2	0	0	1,5	6,6
	BRAF _i +MEK _i	3	67	100	9,2	9,4
	BRAF _i	1	прогрессирование		ВБП 0,9	ОВ 2,5
	MEK _i +MK _i	1	прогрессирование		ВБП 1,8	ОВ 4,8
	BRAF _i +MEK _i	1	прогрессирование		ВБП 2,2	ОВ ≥2,2
	BRAF _i +MEK _i	1	прогрессирование		ВБП 2,6	ОВ 2,8
	BRAF	1	прогрессирование		ВБП 2,8	ОВ 5,7
	MEK _i	1	частичный ответ		неизвестно	ОВ 7,8
	MEK _i	1	стабилизация		неизвестно	ОВ 5,9

Таблица 2. Эффективность таргетной терапии BRAF_i/MEK_i у пациентов с меланомой кожи с редкими типами мутаций BRAF неV600¹

Ключевые выводы

Image

В клинической практике информация о подтипе мутации в гене *BRAF* у пациента с меланомой кожи может помочь правильно спланировать дальнейшее лечение.

Image

Пациенты с меланомой с редкими мутациями в гене *BRAF* отвечают на терапию BRAFi/MEKi, хотя и менее выраженно, чем пациенты с мутацией в гене *BRAF V600E/K*.

Image

Наиболее чувствительными к таргетной терапии BRAFi/MEKi оказались редкие мутации в гене *BRAF V600R/D/M*.

Image

При применении комбинированной таргетной терапии ЧОО среди пациентов с редкими мутациями *BRAF V600* составила 56%, не*V600* – 28%.

Клинические данные по эффективности таргетной терапии BRAFi/MEKi у пациентов с редкими мутациями в гене *BRAF* ограничены и требуют уточнения.

Список сокращений

ВБП — выживаемость без прогрессирования

мВБП — медиана выживаемости без прогрессирования

мОВ — медиана общей выживаемости

ОВ — общая выживаемость

ТТ — таргетная терапия

ЧКЗ — частота контроля заболевания

ЧОО — частота объективного ответа

BRAFi — ингибиторы BRAF

MEKi — ингибиторы MEK

MKi — мультикиназный ингибитор

Номенклатура генных мутаций

К генным мутациям относят мутации, связанные с заменой, удалением, вставкой одного или нескольких нуклеотидов, а также с переносом, удвоением или инверсией отдельных частей гена. Генные мутации, в отличие от хромосомных и геномных мутаций, как правило, затрагивают только небольшую часть гена.

Как описать генную мутацию, чтобы не возникло путаницы, а другие исследователи точно могли понять, о каком изменении структуры кодирующей ДНК или образующегося белка идет речь?

Чтобы дать точное определение мутации на уровне ДНК, нужно указать, какие нуклеотиды и в каком положении были удалены, заменены или добавлены. При описании мутации на уровне белка нужно также указать удаленные, замененные или добавленные в результате мутации аминокислоты и их расположение (порядковый номер) в полипептидной цепи⁹.

Для удобства используют различные варианты сокращенных обозначений мутаций⁹.

При составлении краткой записи мутации на уровне изменений в структуре белка следуют следующим основным правилам⁹:

1. Используется однобуквенный аминокислотный код.
2. Указывается положение измененной в результате мутации аминокислоты в белке (порядковый номер аминокислоты в полипептидной цепи с N-конца).
3. При замене одной аминокислоты указывается ее название и положение в немутантном белке, а также аминокислота, на которую произошла замена (например, запись V600E обозначает, что в результате мутации произошла замена аминокислоты валин (V) в положении 600 на глутаминовую кислоту (E)).
4. Диапазон аминокислот, измененных в результате мутации, обозначается нижним подчеркиванием (например, запись G345_E347 обозначает, что в результате мутации произошли изменения с аминокислотами в положениях 345 (глицин (G)), 346 (не указывается в краткой записи) и 347 (глутаминовая кислота (E))).
5. Для обозначения удаленной аминокислоты используется обозначение del (от deletion — «удаление») (например, запись K132del обозначает, что в результате мутации произошло удаление лизина (K) в положении 132).
6. Для обозначения добавленной аминокислоты используется обозначение ins (от insertion — «вставка») (например, запись Q36_G37insR обозначает, что в результате мутации произошла вставка аргинина (R) между аминокислотами глутамин (Q) и глицин (G) в 36 и 37 положениях).
7. Обозначение delins используется, если необходимо описать одновременное удаление и вставку аминокислот и если эти изменения затрагивают более чем одну аминокислоту (например, запись C67delinsWV обозначает удаление цистеина (C) в 67 положении с заменой его на две аминокислоты: триптофан (W) и валин (V)).

Для описания более сложных мутаций могут использоваться дополнительные обозначения.

Image

Мутация в гене BRAF	Расшифровка
V600R	Замена валина на аргинин в положении 600
V600D	Замена валина на аспарагиновую кислоту в положении 600
V600M	Замена валина на метионин в положении 600
V600G	Замена валина на глицин в положении 600
V600L	Замена валина на лейцин в положении 600
V600_K601 (_E/delinsE)	Делеция валина в положении 600, делеция лизина в положении 601 и вставка вместо них глутаминовой кислоты
V600_S602delinsDT	Замена трех аминокислот в положениях 600 (валин), 601 (не указана) и 602 (серин) на аспарагиновую кислоту и треонин
L597P/Q/R/S	Замена лейцина в 597 положении на пролин или глутамин или аргинин или серин
K601E	Замена лизина в положении 601 на глутаминовую кислоту
G469R/S/A/T170delinsAK	Гетерозиготная мутация: замена глицина в положении 469 на аргинин или серин или аланин + замена треонина в положении 170 на две аминокислоты: аланин и лизин
G593D	Замена глицина в положении 593 на аспарагиновую кислоту
D594G	Замена аспарагиновой кислоты в положении 594 на глицин
A598V	Замена аланина в положении 598 на валин
1596_1597insTAC	Вставка трех аминокислот (треонин, аланин и цистеин) между аминокислотами в положениях 1596 и 1597
T599_V600insT	Вставка треонина между аминокислотами в положениях 599 (треонин) и 600 (валин)
BRAF транслокация. MET T9921	Вставка трех аминокислот (треонин, аланин и цистеин) между аминокислотами в положениях 1596 и 1597
BRAF транслокация. Слияние: KIAA1549–BRAF	Слияние гена BRAF и гена KIAA1549

Таблица 3. Расшифровка обозначений мутаций, встречающихся в статье

Список литературы

1. Menzer C. et al. Targeted therapy in advanced melanoma with rare BRAF mutations //Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2019. – Т. 37. – №. 33. – С. 3142–3151.
2. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Кекеева Т.В., и др. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF. Архив патологии. – 2014. – № 76(3). – С. 65-73
3. Cheng L. et al. Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine //Modern Pathology. – 2018. – Т. 31. – №. 1. – С. 24–38.
4. Menzer C., Hassel J. C. Targeted therapy for melanomas without BRAF V600 mutations //Current Treatment Options in Oncology. – 2022. – Т. 23. – №. 6. – С. 831–842.
5. Long G. V. et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial //The Lancet. – 2015. – Т. 386. – №. 9992. – С. 444–451.
6. Larkin J. et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma

//New England Journal of Medicine. – 2014. – Т. 371. – №. 20. – С. 1867–1876.

7. Dummer R. et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial //The Lancet Oncology. – 2018. – Т. 19. – №. 5. – С. 603–615.
8. Choi J. S., Chandra S. Targeted Therapy for Melanomas Without BRAF V600 Mutation //Current Oncology Reports. – 2022. – С. 1–9.
9. Dunnen J. T., Antonarakis S. E. Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a discussion //Human mutation. – 2000. – Т. 15. – №. 1. – С. 7–12.

11338312/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/effektivnost-targetnoy-terapii-u-pacientov-s-melanomoy-kozhi-s-redkimi-mutacijami-braf>