

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**

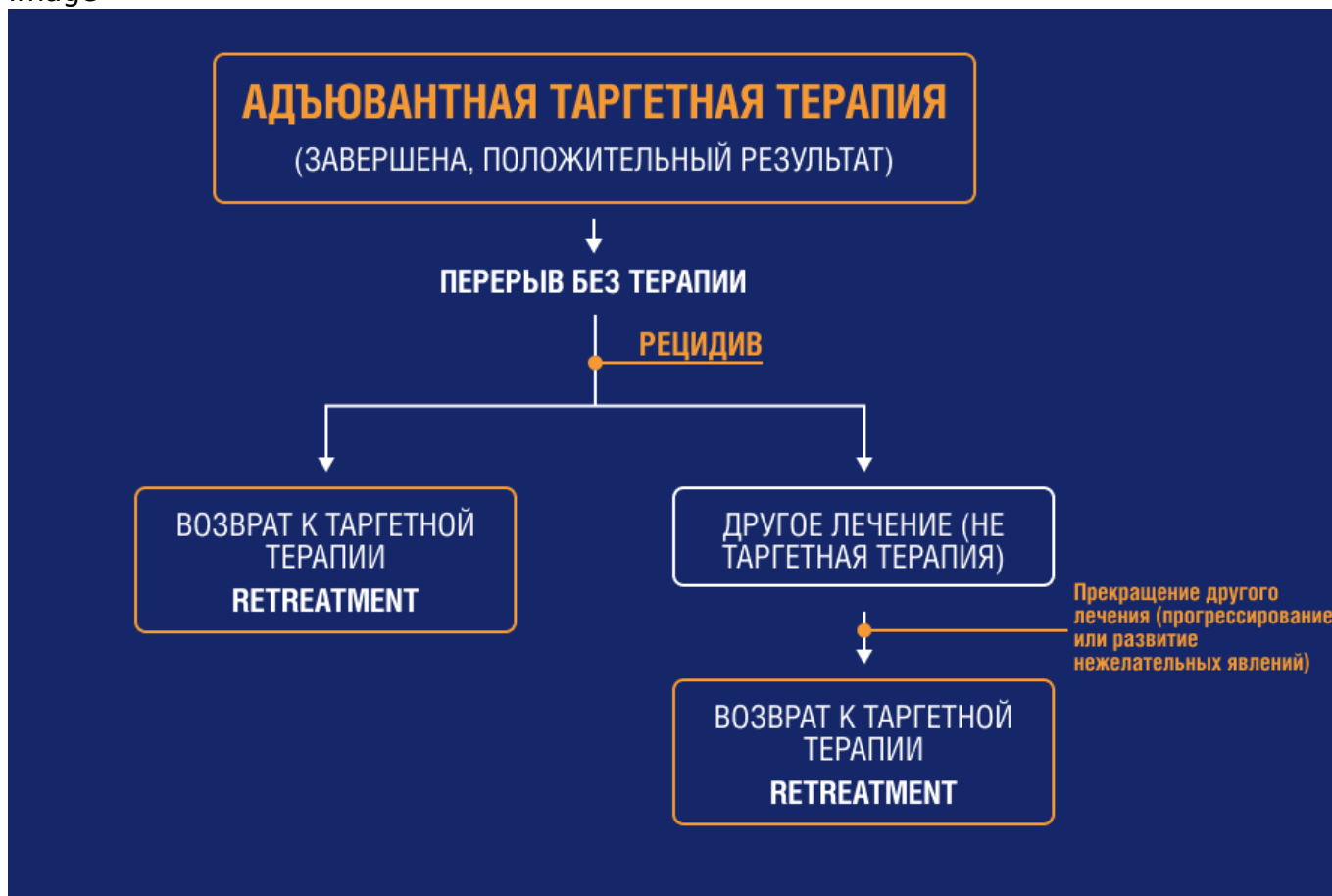
Существуют два близких понятия, описывающих возврат к ТТ: **retreatment** и **rechallenge**<sup>1</sup>.

### **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**<sup>1</sup>.

**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 явлений<sup>1</sup>.

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**<sup>1</sup>.

Image



## Молекулярные механизмы, обеспечивающие эффективность возврата к ТТ

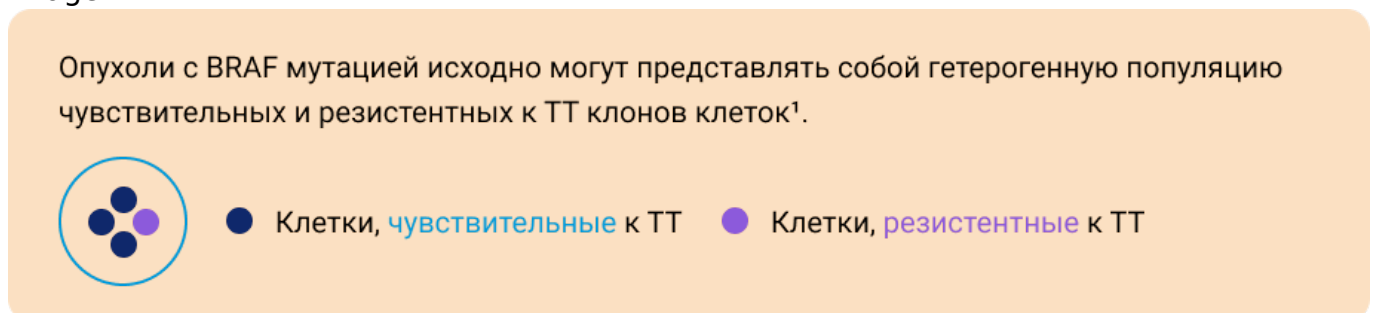
### Retreatment

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 клона<sup>1</sup>.

### 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<sup>1,2</sup>. Исследователи объясняют это следующим образом.

Image

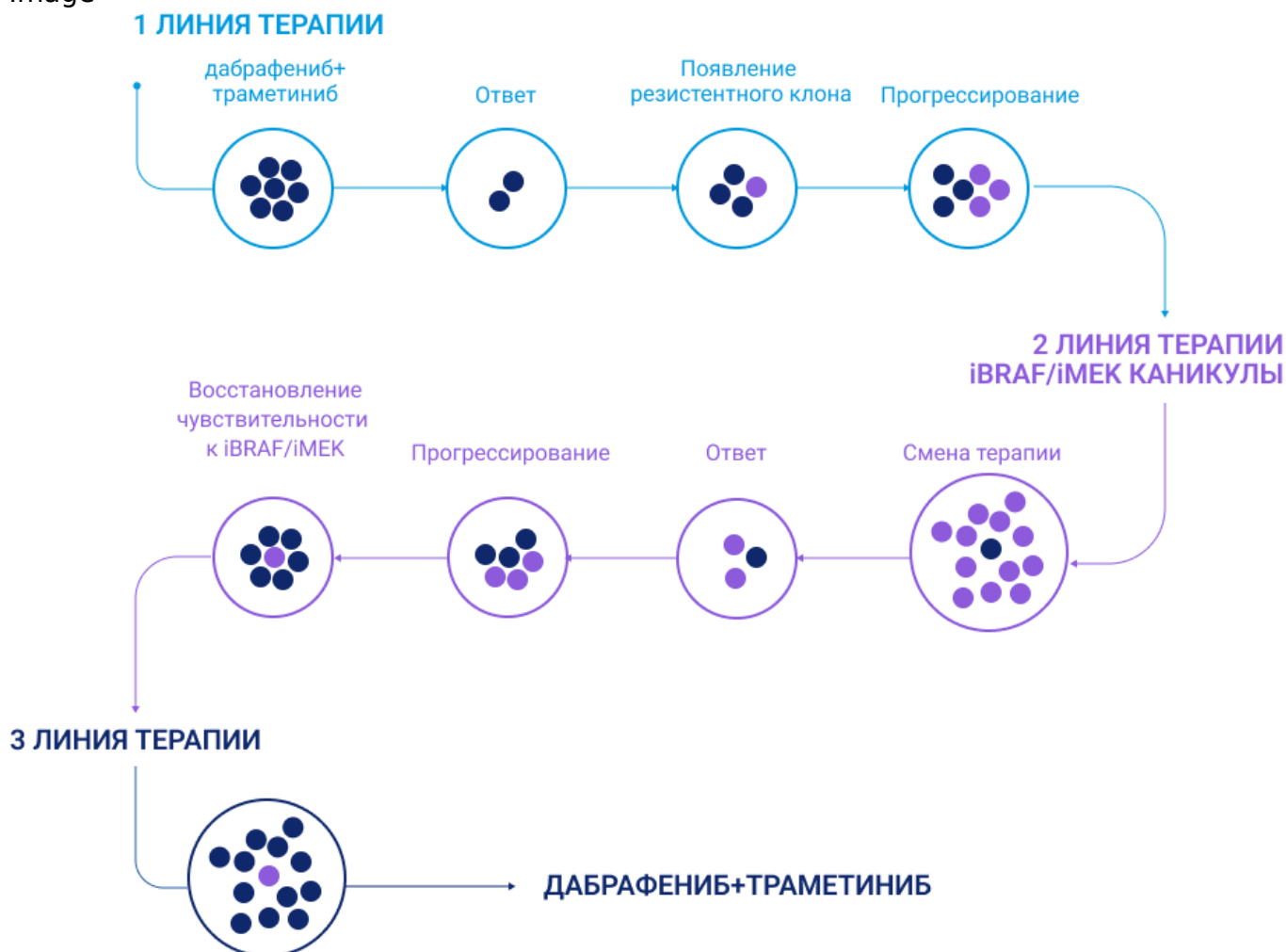


Появление резистентных к ТТ клонов опухолевых клеток может также происходить в процессе лечения<sup>1</sup>. Применение ТТ вызывает регрессию чувствительных клонов

клеток, при этом резистентные к действию ТТ клоны выживают<sup>1</sup>.

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 ТТ<sup>1</sup>.

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 ТТ<sup>1</sup>.

## 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 кожи<sup>2</sup>. 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 месяца<sup>3</sup>.

Важно отметить, что длительность эффекта после повторного лечения, как правило, меньше чем после начальной терапии<sup>1</sup>.

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.
Schreuer et al. <sup>4</sup> 2017	BRAF <sup>i</sup> , n=9 BRAF <sup>i</sup> + MEK <sup>i</sup> , n=16	BRAF <sup>i</sup> + MEK <sup>i</sup> , n=25	32	72	19,9	4,9
Rogiers et al. <sup>5</sup> 2017	BRAF <sup>i</sup> , n=9 BRAF <sup>i</sup> + MEK <sup>i</sup> , n=4	BRAF <sup>i</sup> + MEK <sup>i</sup> , n=4	100	100	нет данных	5,2
Valpione et al. <sup>6</sup> 2018	BRAF <sup>i</sup> , n=68 BRAF <sup>i</sup> + MEK <sup>i</sup> , n=1 BRAF <sup>i</sup> + ИО, n=5	BRAF <sup>i</sup> , n=39 BRAF <sup>i</sup> + MEK <sup>i</sup> , n=75 BRAF <sup>i</sup> + ИО, n=2	43	68	9,8	5,0
Tietze et al. <sup>7</sup> 2018	BRAF <sup>i</sup> , n=41 BRAF <sup>i</sup> + MEK <sup>i</sup> , n=19	BRAF <sup>i</sup> , n=19 BRAF <sup>i</sup> + MEK <sup>i</sup> , n=41	28	57	нет данных	5,0
Ayala de Miguel et al. <sup>3</sup> 2023	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.<sup>4</sup>, медиана ОВ — 19,9 месяцев; Ayala de Miguel et al.<sup>3</sup>, медиана ОВ — 22,2) сопоставимы с эффективностью первой линии ТТ в более ранних исследованиях, например в исследовании COMBI-d/v<sup>8</sup> (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%<sup>9</sup>. 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 месяцев<sup>3</sup>.

## **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 эффективным<sup>10</sup>.

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)<sup>10</sup>. 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 месяца<sup>10</sup>.

Image

## Эффективность возврата к ИТ



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

Таким образом, возврат к ИТ может быть оправдан, но только у пациентов, прервавших ранее лечение ИТ из-за развившихся НЯ<sup>10</sup>.

## 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<sup>2,3</sup>.

Image

Стратегия повторного применения ТТ после перерыва в лечении у пациентов с меланомой кожи основана на возможности<sup>1</sup>:

- 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/MEKi<sup>2</sup>.

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<sup>2,3</sup>.

## 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/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/melanoma/reviews/vozvrat-k-targetnoy-terapii-u-pacientov-s-melanomoy-kozhi-koncepcii-retreatment-i-rechallenge>