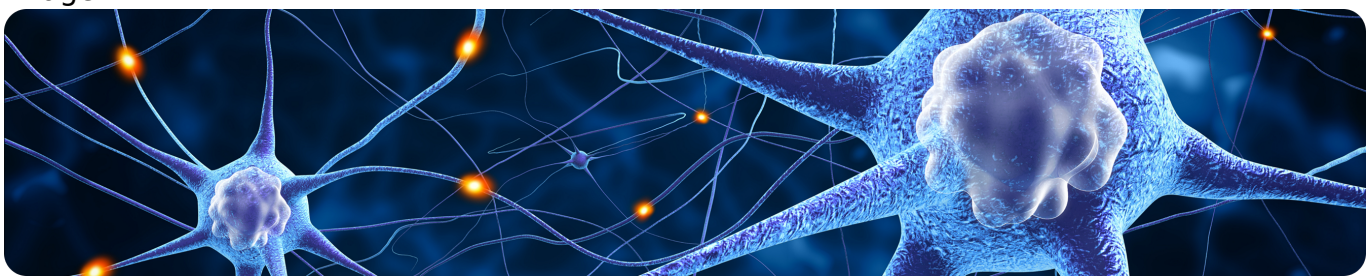
NOVARTIS

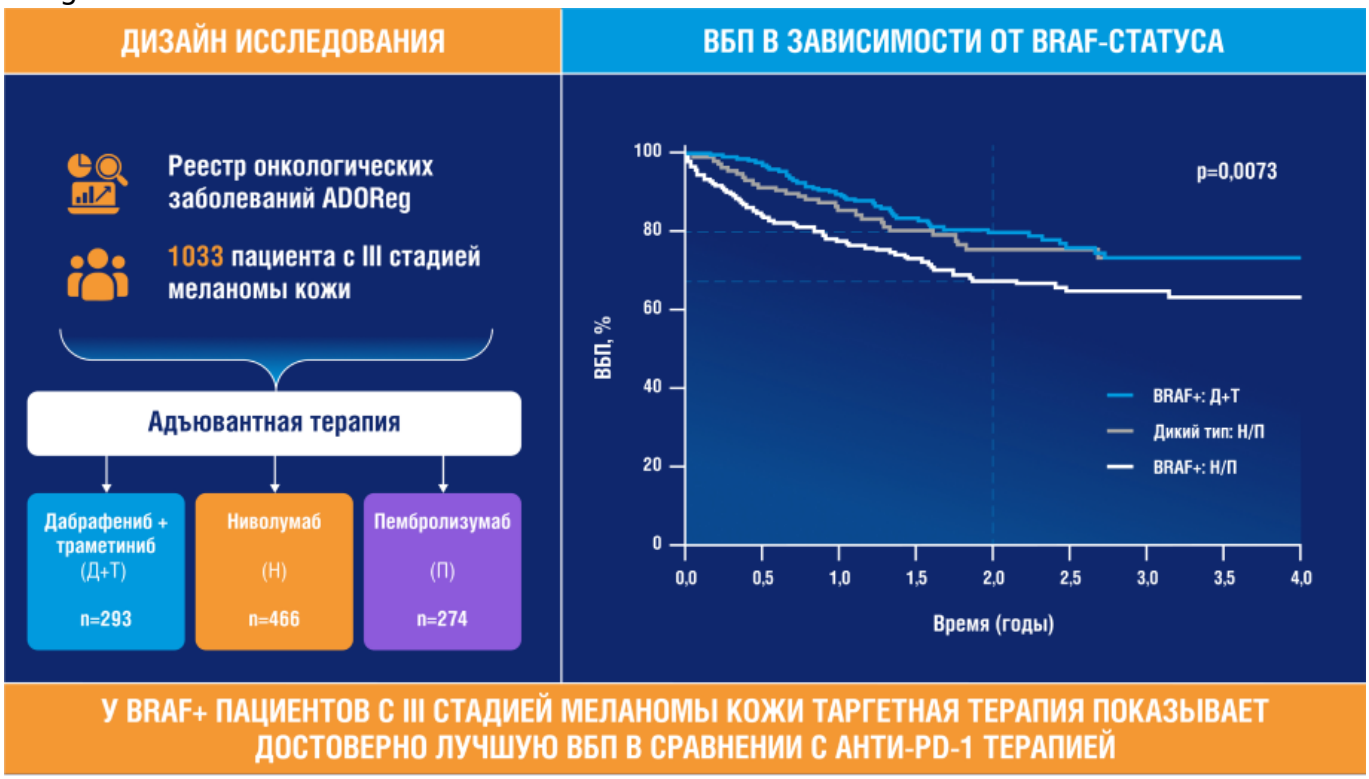
Адъювантная таргетная и иммунотерапия: эффективность и влияние на органоспецифическое метастазирование меланомы III стадии

Image



# Адъювантная таргетная и иммунотерапия: эффективность и влияние на органоспецифическое метастазирование меланомы III стадии

Image




## Введение

Меланома — метастазирующая опухоль. Чаще всего метастазы меланомы обнаруживаются в коже, лимфатических узлах, печени, легких и мозге[1]. Пациентам с III стадией меланомы после удаления основного очага показано проведение адъювантной терапии (АТ). Задачей АТ является снижение риска рецидива меланомы, в том числе развития отдаленных метастазов[2–4].

Согласно данным регистрационных клинических исследований COMBI-AD, Keynote-054 и CheckMate 238 проведение АТ достоверно влияет на частоту отдаленного метастазирования: 5-летнее снижение риска отдаленных метастазов при проведении АТ комбинацией дабрафениб + траметиниб (против плацебо), пембролизумабом (против плацебо) и ниволумабом (против ипилимумаба) составило 45%, 38% и 21% соответственно[2—4].

Частота метастазирования меланомы кожи в тот или иной орган может быть связана с применяемым для АТ лекарственным препаратом (дабрафениб + траметиниб, пембролизумаб, ниволумаб). Эти данные могут представлять большой интерес, однако в указанных клинических исследованиях подробный анализ такого влияния не проводился.

# Исследование Wohlfeil S.A. и соавт. (2024)

В 2024 году были опубликованы результаты крупного многоцентрового ретроспективного исследования, в рамках которого были проанализированы данные национального немецкого регистра опухолей кожи ADOReg по 1 033 пациентам, получавшим АТ после резекции первичной меланомы кожи III стадии (AJCC 8)[5].

Пациенты получали АТ комбинацией дабрафениб + траметиниб (n = 293), пембролизумабом (n = 274) или ниволумабом (n = 466)[5].

Поскольку пациенты проходили лечение в условиях реальной клинической практики, их характеристики отличались от характеристик пациентов в соответствующих клинических исследованиях. Так, частота мутации в гене BRAF (является фактором неблагоприятного прогноза меланомы[6]) у пациентов, получающих ниволумаб, составила 31,1%, а у пациентов, получающих пембролизумаб — всего 25,5%[5], что в 1,3—1,6 раз реже, чем в исследованиях CheckMate 238 и Keynote-054[3, 4].

## Досрочное прерывание адъювантной терапии

На момент анализа данных 304 (29,4%) пациента продолжали курс АТ. Среднее время получения АТ по всем пациентам составило 8,6 месяца. 345 пациентов прервали АТ до окончания срока лечения (12 месяцев) по различным причинам. Чаще всего досрочное прекращение лечения комбинацией дабрафениб + траметиниб происходило по причине токсичности (15,4%), а пембролизумабом и ниволумабом — по причине прогрессирования (14,6% и 13,3% соответственно). Для сравнения: среди пациентов, получавших таргетную терапию (ТТ), прерывание лечения в связи с прогрессированием заболевания происходило в 4 раза реже — только в 3,4% случаев[5]. При этом необходимо отметить, что в обсуждаемом исследовании пациенты проходили курс лечения ТТ в период с 2018 по 2022 год, то есть в то время, когда еще не был разработан новый адаптированный алгоритм ведения пациентов с пирексией[7]. По данным исследования COMBI-APlus применение такого алгоритма уменьшило частоту прекращения терапии по причине пирексии в 4 раза, с 8,7% до 2,2%[7]. Таким образом, в дальнейшем мы можем ожидать, что доля пациентов, прекращающих адъювантную ТТ из-за токсичности, будет существенно ниже 15,4%.

**Таблица 1.** Статус пациентов на момент анализа данных и причины досрочного прерывания АТ у пациентов с III стадией первичной меланомы кожи в исследовании

Wohlfeil S.A. и соавт.[5]

Image

| | Дабрафениб + траметиниб | Пембролизумаб | Ниволумаб |
|---|---|---|---|
| **Завершили 12-месячный курс АТ, %** | **31,0** | **39,4** | **35,6** |
| **Досрочное прекращение АТ, %** | **28,4** | **35,0** | **35,6** |
| Токсичность АТ | 15,4 | 12,8 | 12,4 |
| Прогрессирование заболевания | 3,4 | 14,6 | 13,3 |
| Запрос пациента | 5,5 | 2,9 | 4,3 |
| Другое | 3,1 | 4,0 | 4,5 |
| Потеряны для наблюдения | 1,0 | 0,7 | 1,1 |
| **Продолжают 12-месячный курс АТ, %** | **40,6** | **25,6** | **28,8** |

Стоит заметить, что 25,6-40,6% пациентов на момент анализа данных продолжали курс АТ. Это означает, что после завершения АТ всеми пациентами доля пациентов, прекративших АТ по той или иной причине, может вырасти.

## Выживаемость без прогрессирования в общей популяции

Как показали исследования, в общей популяции прогрессирование чаще развивалось на фоне адъювантной иммуноонкологической терапии (ИТ), чем на фоне ТТ (табл. 2)[5]. 1-летняя и 2-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 90,3% и 81,0% для комбинации дабрафениб + траметиниб, 81,0% и 73,9% для пембролизумаба и 83,8% и 75,2% для ниволумаба соответственно[5].

Комбинация дабрафениб + траметиниб статистически значимо повышала показатели ВБП по сравнению с аналогичными показателями для пембролизумаба и ниволумаба[5].

**Таблица 2.** Цензурированные данные по ВБП после АТ у пациентов с III стадией первичной меланомы кожи в исследовании Wohlfeil S.A. и соавт.[5]

Image

| ВБП | Дабрафениб + траметиниб | Пембролизумаб | Ниволумаб |
|---|---|---|---|
| **1-летняя, %** | **90,3** | **81,0** | **83,8** |
| **2-летняя, %** | **81,0** | **73,9** | **75,2** |

Кроме того, авторы исследования отмечают, что после поправки на возраст, толщину

опухоли, стадию и проведение адъювантной лучевой терапии адъювантная ТТ также значительно увеличивает ВБП по сравнению с ИТ (отношение рисков: 0,705)[5].

## Выживаемость без прогрессирования в зависимости от BRAF-статуса

В исследовании были проанализированы кривые ВБП при разных вариантах АТ в зависимости от BRAF-статуса (рис. 1)[5].

Image

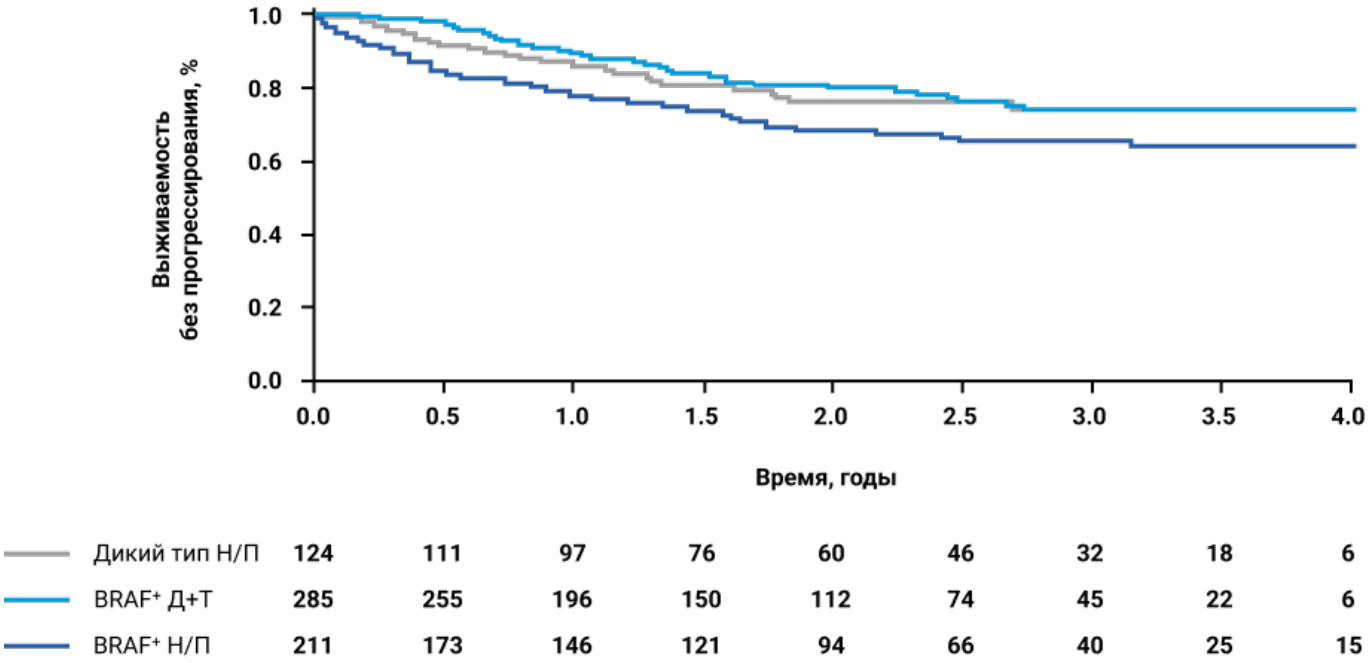



**Рисунок 1.** ВБП в зависимости от BRAF-статуса после АТ у пациентов с III стадией первичной меланомы кожи (Н/П — объединенные данные по группам ниволумаба и пембролизумаба, Д+Т — данные по группе комбинации дабрафениб + траметиниб)[5].

Анализ кривых показал, что проведение адъювантной ИТ было менее эффективно при положительном BRAF-статусе: у таких пациентов показатели ВБП были ниже, чем у получавших ИТ пациентов с BRAF дикого типа[5].

При этом в когорте пациентов с BRAF+ показатели ВБП на протяжении всего периода наблюдения были статистически значимо выше при проведении ТТ, чем при проведении ИТ ($p = 0,0022$)[5].

## Выживаемость без отдаленных метастазов в общей популяции

Частота развития отдаленных метастазов также была ниже у пациентов, получавших лечение комбинацией дабрафениб + траметиниб (табл. 3)[5]. 1-летняя и 2-летняя выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ) составила 91,1% и 83,0% для комбинации дабрафениб + траметиниб, 85,2% и 79,5% для пембролизумаба и 88,8% и 82,9% для ниволумаба соответственно[5].

**Таблица 3.** Цензурированные данные по ВБОМ после АТ у пациентов с III стадией первичной меланомы кожи в исследовании Wohlfeil S.A. и соавт.[5]

Image

| ВБОМ | Дабрафениб + траметиниб | Пембролизумаб | Ниволумаб |
|---|---|---|---|
| 1-летняя, % | 91,1 | 85,2 | 88,8 |
| 2-летняя, % | 83,0 | 79,5 | 82,9 |

### Специфичность метастазирования в отдельные органы

Частота и срок развития метастазов в отдельных органах (печень, мозг, легкие) достоверно отличались для разных вариантов АТ[5].

Так, при применении пембролизумаба в сравнении с комбинацией дабрафениб + траметиниб достоверно раньше происходило метастазирование в легкие (306,2 дня против 459,8 дня) и в кости (194,2 дня против 481,4 дня). Метастазы в головной мозг при применении пембролизумаба возникали существенно раньше, чем при применении ниволумаба (385,9 дня против 627,7 дня)[5].

Что касается особенностей метастазирования по органам, можно отметить, что частота метастазирования в печень была достоверно ниже у пациентов, получавших ТТ (1,5%) по сравнению с пембролизумабом (12,0%) и ниволумабом (9,0%). Это важно, учитывая, что метастазы меланомы в печень плохо поддаются лечению ИТ[5].

## Выводы

Image

По данным национального немецкого регистра опухолей кожи ADOReg у пациентов, получающих АТ после резекции первичной меланомы III стадии, комбинация дабрафениб + траметиниб превосходит ИТ пембролизумабом и ниволумабом по влиянию на прогрессирование меланомы[5]:

- 1-летняя ВБП 90,3% против 81-83,8,0%
- 2-летняя ВБП 81,0% против 73,9-75,2%

Image

В когорте BRAF+ пациентов ТТ статистически значимо превосходит ИТ по показателям ВБП на протяжении всего периода наблюдения[5]:

Image

Такое же преимущество ТТ демонстрирует перед ИТ в отношении развития отдаленных метастазов[5]:

- 1-летняя ВБОМ 91,1% против 85,2—88,8%
- 2-летняя ВБОМ 83,0% против 79,5—82,9%

Image

При приеме пембролизумаба метастазы в некоторые органы развиваются быстрее, чем при приеме других препаратов для АТ:

- метастазы в легкие и кости — в 1,5-2,5 раза, чем при применении комбинации дабрафениб + траметиниб[5]
- метастазы в головной мозг — в 1,6 раза быстрее, чем при применении ниволумаба[5]

# Список сокращений

**АТ** — адъювантная терапия;
**ВБОМ** — выживаемость без отдаленных метастазов;
**ВБП** — выживаемость без прогрессирования;
**Д + Т** — комбинация дабрафениб + траметиниб;
**ИТ** — иммуноонкологическая терапия;
**Н/П** — ниволумаб и пембролизумаб;
**ТТ** — таргетная терапия.

## Список литературы

1. Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH. Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. Am J Surg. 1978; 135(6): 807-810. doi:10.1016/0002-9610(78)90171-x
2. Dummer R. et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma // New England Journal of Medicine. — 2020. — Т. 383. — №. 12. — С. 1139–1148.
3. Eggermont A. M. M. et al. Five-year analysis of adjuvant pembrolizumab or placebo in stage III melanoma //NEJM evidence. – 2022. – Т. 1. – №. 11. – С. EVIDoa2200214.
4. Ascierto P. A. et al. 1089P Adjuvant nivolumab (NIVO) vs ipilimumab (IPI) in resected stage III/IV melanoma: 7-y results from CheckMate 238 // Annals of Oncology. – 2023. – Т. 34. – С. S656.
5. Wohlfeil S. A. et al. Influence of adjuvant therapies on organ-specific recurrence of cutaneous melanoma: A multicenter study on 1383 patients of the prospective DeCOG registry ADOReg //International journal of cancer. – 2024.
6. Ascierto P. A. et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and

stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial // The Lancet Oncology. – 2020. – Т. 21. – №. 11. – С. 1465-1477.
7. Atkinson V. et al. Improved pyrexia-related outcomes associated with an adapted pyrexia adverse event management algorithm in patients treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib: Primary results of COMBI-APlus //European Journal of Cancer. – 2022. – Т. 163. – С. 79-87.

11561804/onco/web/12.25/0

## Вам также может быть интересно:

Статья

6 минут

**Как выявить пациента с высоким риском развития иммуноопосредованных нежелательных явлений**

Статья
- 23 Июл. 2025

6 минут

**Как выявить пациента с высоким риском развития иммуноопосредованных нежелательных явлений**

See more details

Hide details

Статья

8 минут

**Подготовка образцов к молекулярно-генетическому исследованию**

Статья
- 23 Июл. 2025

8 минут

**Подготовка образцов к молекулярно-генетическому исследованию**

See more details

Hide details

Статья

5 минут

**Последовательность терапии при метастатической меланоме кожи в реальной клинической практике (Канада, 2022)**

Статья
- 23 Июл. 2025

5 минут

**Последовательность терапии при метастатической меланоме кожи в реальной клинической практике (Канада, 2022)**

See more details

Hide details

## Теги

- Онкология

---

**Source URL:**
*https://www.pro.novartis.ru/therapeutical-areas/oncology/melanoma/reviews/adyuvantnaya-targetnaya-i-immunoterapiya-effektivnost-i-vliyanie-na-organospecificheskoe-metastazirovanie-melanomy-iii-stadii*