

Опции системного лечения пациентов с бессимптомными метастазами меланомы кожи в головной мозг: так ли все очевидно?

Image



Опции системного лечения пациентов с бессимптомными метастазами меланомы кожи в головной мозг: так ли все очевидно?

Image



Подробнее об эпидемиологии и возможных вариантах лечения пациентов с метастазами меланомы в головной мозг (ГМ) можно [прочитать в статье](#). Внедрение в клиническую практику новых системных методов — таргетной терапии (ТТ), иммуноонкологической терапии (ИТ) и их комбинации — позволило значительно увеличить выживаемость данной когорты пациентов^{1,2}. При этом в целом на лечение лучше реагируют пациенты с бессимптомными метастазами меланомы в ГМ². В данной статье мы обсудим особенности применения ТТ, ИТ и их комбинации именно у

этой группы пациентов. А узнать последние новости о лечении пациентов с симптомными метастазами можно [здесь](#).

Основные исследования ТТ, ИТ и их комбинации у пациентов с бессимптомными метастазами меланомы кожи в ГМ

Клинические исследования эффективности ТТ и ИТ у пациентов с меланомой кожи проводятся более 20 лет. Однако в большинство исследований не были включены пациенты с метастазами в ГМ, поскольку метастатическое поражение ГМ связано с неблагоприятным прогнозом, и оценка эффективности лечения у таких пациентов должна проводиться отдельно¹.

Мы обсудим три основных исследования ТТ, ИТ и их комбинации у пациентов с бессимптомными метастазами меланомы кожи в ГМ, которые включали когорты бессимптомных пациентов и показали достаточную эффективность: COMBI-MB, CheckMate 204 и TRICOTEL^{1,2,3,4}.

Таблица 1. Характеристика пациентов с бессимптомными метастазами меланомы кожи в ГМ в исследованиях COMBI-MB, CheckMate 204 и TRICOTEL

Image

Показатель	COMBI-MB ¹			CheckMate 204 ^{2,3}	TRICOTEL ⁴
	Группа А n=76	Группа В n=16	Группа С n=16		
Терапия	Дабрафениб + траметиниб			Ниволумаб + ипилимумаб	Атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб (2 из 39 пациентов не получали атезолизумаб)
Пациенты с мутацией в гене BRAF, %	100 (BRAF V600E)	100 (BRAF V600E)	100 (BRAF V600D/K/R)	66	100
Медиана суммы диаметров интракраниальных очагов (диапазон), мм	19,5 (6-117)	14 (5-40)	20 (5-61)	15 (5-91)	15,0 (10,0-23,9)
Предшествующая локальная терапия	-	+	-/+	-/+	-/+
Предшествующая системная терапия					Могла быть проведена согласно критериям включения в исследование (кроме ТТ или ИТ). Данные по включенным пациентам не представлены
- нет	78%	69%	81%	83%	
- да	22% (кроме BRAFi/MEKi)	31% (кроме BRAFi/MEKi)	19% (кроме BRAFi/MEKi)	17% (включая BRAFi/MEKi)	

В исследовании COMBI-MB оценивали эффективность ТТ комбинацией дабрафениб + траметиниб у 3 групп пациентов (n=108) с бессимптомными метастазами меланомы кожи в ГМ с разными вариантами мутации BRAF V600, получавших или нет предшествующее местное лечение. В когортах, включающих пациентов, которые ранее получали местную терапию (группы В и С), предыдущие методы лечения могли

включать трепанацию черепа, лучевую терапию всего ГМ и стереотаксическую радиохимию. Во все группы могли быть включены пациенты, получавшие ранее до двух линий системной терапии, за исключением BRAFi/MEKi¹.

В исследование CheckMate 204 были включены пациенты (n=101) с бессимптомными метастазами меланомы кожи в ГМ, которые получали ИТ комбинацией анти-PD1 и анти-CTLA4. Часть пациентов получала в качестве предшествующего лечения системную терапию (включая ТТ) и/или стереотаксическую радиохимию^{2,3}.

Эффективность комбинации ТТ+ИТ с применением триплета атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб у пациентов с бессимптомными метастазами меланомы кожи в головной мозг оценивали в исследовании TRICOTEL (n=39). В исследование могли быть включены пациенты, получавшие предшествующую системную терапию (кроме ТТ и ИТ) и/или стереотаксическую радиохимию⁴.

Непрямое сравнение эффективности ТТ, ИТ и их комбинации у пациентов с бессимптомными метастазами меланомы кожи в ГМ

Несмотря на то, что ни в одном исследовании у пациентов с бессимптомными метастазами меланомы кожи в ГМ напрямую не сравнивали эффективность ТТ, ИТ и их комбинации, можно провести их не прямое сравнение.

Таблица 2. Эффективность ТТ, ИТ и их комбинации у пациентов с бессимптомными метастазами меланомы кожи в ГМ в исследованиях COMBI-MB, CheckMate 204 и TRICOTEL

Image

Показатель	COMBI-MB ¹			CheckMate 204 ^{2,3}	TRICOTEL ⁴
	Группа А n=76	Группа В n=16	Группа С n=16	Группа А n=101	Когорта бессимптомных пациентов в группе с мутацией BRAF n=39 оценка независимого комитета/ исследователя
Интракраниальная ЧОО, %	58	56	44	54	46/56
Интракраниальная ЧКЗ, %	78	88	75	58	Нет данных
Медиана длительности интракраниального ответа, мес.	6,5	7,3	8,3	Не достигнута	7,6/5,6
Экстракраниальная ЧОО, %	55	44	75	49	Нет данных
Экстракраниальная ЧКЗ, %	79	69	94	54	Нет данных
Медиана длительности экстракраниального ответа, мес.	10,2	Нет данных	4,9	Не достигнута	Нет данных
Медиана ВБП, мес.	5,6	7,2	4,2	Не достигнута	5,5/7,2
Медиана ОВ, мес.	10,8	24,3	10,1	Не достигнута	Нет данных

В исследовании COMBI-MB во всех группах пациентов с бессимптомными метастазами меланомы кожи в головной мозг был зарегистрирован ответ интракраниальных и экстракраниальных метастатических очагов меланомы (ЧОО от 44% до 75%; ЧКЗ от 69% до 94%). Медиана продолжительности интракраниального ответа составила 6,5–8,3 месяца в разных группах, экстракраниального ответа — 4,9–10,2 месяца¹.

В исследовании CheckMate 204 в группе бессимптомных пациентов интракраниальные ЧОО и ЧКЗ составили 54% и 58% и были выше, чем соответствующие показатели для экстракраниальных очагов (49% и 54% соответственно). Медианы ВБП и ОВ у пациентов с бессимптомными метастазами в ГМ не были достигнуты при медиане наблюдения 20,6 месяцев².

Нами было проведено не прямое сравнение результатов исследований CheckMate 204 и COMBI-MB в отношении пациентов с бессимптомными метастазами меланомы в ГМ.

По показателям ЧОО и ЧКЗ (как для интракраниальных, так и для экстракраниальных очагов) ТТ (суммарные данные по трем группам, включавшим бессимптомных пациентов) продемонстрировала большую эффективность, чем ИТ. Разница составляла от 2% до 26%^{1,2}.

Image



Провести сравнение результатов исследования COMBI-MB с результатами исследования TRICOTEL немного сложнее. Дело в том, что в исследовании TRICOTEL основной анализ результатов проводили целиком по группе пациентов с мутацией в гене BRAF, без выделения когорт симптомных и бессимптомных пациентов. Авторами представлены только отдельные данные по некоторым показателям у пациентов с

бессимптомными метастазами меланомы кожи в ГМ, и в целом они соответствуют результатам применения комбинации дабрафениб + траметиниб в исследовании COMBI-MB: так, интракраниальная ЧОО для триплета составила 46% (по данным независимого комитета) и 56% (по данным исследователя) против 44-58% для комбинации дабрафениб + траметиниб^{1,4}.

Влияние приема ГКС на эффективность терапии бессимптомных метастазов меланомы кожи в ГМ

По мнению исследователей, прием ГКС у пациентов с метастазами меланомы в ГМ может снизить выживаемость онкологических пациентов и эффективность ИТ^{2,5}. Это влияние особенно важно для пациентов с симптомными метастазами, которые часто получают терапию ГКС. Узнать подробнее о результатах влияния приема ГКС на эффективность лечения данной когорты пациентов можно [здесь](#). Однако для пациентов с бессимптомными метастазами, которые проходят лечение ИТ, вероятность приема ГКС в связи с развитием иммуноопосредованных НЯ (иоНЯ) также значительно возрастает. Согласно данным некоторых исследований, почти у половины пациентов на фоне ИТ развиваются иоНЯ, требующие приема ГКС⁶.

В исследовании CheckMate 204 в группу А были включены пациенты с бессимптомными метастазами меланомы в ГМ, не принимающие ГКС². Принимая во внимание высокую вероятность развития у этих пациентов в реальной клинической практике НЯ, требующих приема ГКС⁶, можно ожидать что эффективность ИТ у пациентов с бессимптомными метастазами меланомы в ГМ может оказаться ниже, чем в самом исследовании CheckMate 204.

Безопасность различных вариантов системного лечения пациентов с метастазами меланомы в головной мозг

Переносимость комбинации дабрафениб + траметиниб¹ у пациентов с бессимптомными метастазами меланомы кожи была значительно лучше, чем комбинации ипилимумаб + ниволумаб^{2,3} и триплета атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб⁴.

На фоне ИТ и ИТ+ТТ чаще развивались нежелательные явления (НЯ) 3-4 степени (на 6-22% чаще, чем для ТТ)^{1,2,4}.

Image

Непрямое сравнение безопасности ИТ, ТТ и их комбинации у пациентов с бессимптомными метастазами в ГМ^{1,2,4}



Пациенты, получавшие ИТ и ИТ+ТТ, прекращали лечение из-за развившихся НЯ примерно в 4 раза чаще, чем при лечении ТТ^{1,2,4}.

Кроме того, в исследовании CheckMate 204 была зарегистрирована одна смерть от миокардита, связанная с проводимым лечением². При применении комбинаций дабрафениб + траметиниб и атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб смертельных исходов, связанных с лечением, не было¹.

Ключевые выводы

Image

В арсенале врача на сегодняшний день имеется три эффективные опции системного лечения пациентов с бессимптомными метастазами меланомы кожи в ГМ: ТТ, ИТ и их комбинация^{1,2,3,4}:

Image

При применении комбинации дабрафениб + траметиниб показатели ЧОО и ЧКЗ (как для интракраниальных, так и для экстракраниальных очагов) были на 2–26% выше, чем при применении комбинации ипилимумаб + ниволумаб^{1,2}:

Image

Добавление иммунного компонента к ТТ не привело к значительному повышению эффективности. В клинических исследованиях эффективность комбинации

дабрафениба и траметиниба и триплета вемурафениба + кобиметиниба и атезолизумаба сопоставимы^{1,4}:

- интракраниальная ЧОО 44-58% vs 46/56%;
- медиана длительности интракраниального ответа 6,5–8,3 месяцев vs 7,6/5,6 месяцев.

Image

Комбинация дабрафениб + траметиниб имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с ИТ и ИТ+ТТ^{1,2,4}:

- В 4 раза ниже прекращение терапии из-за развития НЯ;
- На 6-22% реже развивались НЯ 3-4 степени.

Image

Таким образом, комбинация дабрафениба и траметиниба обладает оптимальным соотношением эффективности и безопасности. При этом лучшие результаты (медиана ОВ — 24,3 месяца) были получены при применении ТТ вместе с локальной терапией (группа В в исследовании COMBI-MB)^{1,2,3,4}.

Сокращения

BRAFi — ингибиторы BRAF

MEKi — ингибиторы MEK

ВБП — выживаемость без прогрессирования

ГКС — глюкокортикостероиды

ГМ — головной мозг

ИТ — иммуноонкологическая терапия

иоНЯ — иммуноопосредованные нежелательные явления

НЯ — нежелательные явления

ОВ — общая выживаемость

ТТ — таргетная терапия

ЧКЗ — частота контроля заболевания

ЧОО — частота объективного ответа

Список литературы

1. Davies M. A. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial //The Lancet Oncology. - 2017. - T. 18. - №. 7. - C. 863-873.
2. Tawbi H. A. et al. Safety and efficacy of the combination of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma and asymptomatic or symptomatic brain metastases (CheckMate 204) //Neuro-oncology. - 2021. - T. 23. - №. 11. - C. 1961-1973.
3. Tawbi H. A. et al. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study //The lancet oncology. - 2021. - T. 22. - №. 12. - C. 1692-1704
4. Dummer R. et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib in patients with melanoma with CNS metastases (TRICOTEL): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study // The Lancet Oncology. - 2023. - T. 24. - №. 14. - C. 1470-2035.
5. Long G. V. et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study //The Lancet

Oncology. – 2018. – Т. 19. – №. 5. – С. 672-681.

6. O'Reilly A. et al. An immunotherapy survivor population: health-related quality of life and toxicity in patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors //Supportive Care in Cancer. – 2020. – Т. 28. – С. 561-570.

11338318/ONCO/DIG/12.24/0

Вам также может быть интересно:



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/systemic-treatment-options-for-patients>