

Сравнение основных опций лечения пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи в головной мозг

Image



## Сравнение основных опций лечения пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи в головной мозг

Image



Лечение пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи в головной мозг (ГМ) связано со значительными сложностями. Данная группа пациентов хуже реагирует на лечение из-за склонности к быстрому прогрессированию заболевания и частой необходимости применения для контроля неврологических симптомов глюкокортикостероидов (ГКС). Применение последних у пациентов с меланомой кожи исследователи связывают со снижением эффективности системного лечения, в первую очередь иммуноонкологической терапии (ИТ)<sup>1,2,3,4</sup>.

Мы обсудим роль и перспективы применения таргетной терапии (ТТ), ИТ и их

комбинации в лечении пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи в ГМ.

Подробнее об эпидемиологии метастазов в ГМ и о критериях, по которым метастазы в ГМ можно отнести к симптомным, можно [узнать в статье](#).

О лечении пациентов с бессимптомными метастазами можно [прочитать в статье](#).

## Исследования эффективности ТТ, ИТ и их комбинации у пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи в ГМ

Нами проведено не прямое сравнение трех наиболее крупных и показавших обнадеживающие результаты исследований эффективности ИТ и ТТ, в которых участвовали пациенты с симптомными метастазами меланомы в ГМ: COMBI-MB, CheckMate 204 и TRICOTEL. Характеристика пациентов, принимавших участие в этих исследованиях, представлена в таблице 1.

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

Image

| Показатель   | COMBI-MB <sup>5</sup><br>группа D<br>n=17 | CheckMate 204 <sup>1</sup><br>группа B<br>n=18 | TRICOTEL <sup>6</sup><br>Когорта симптомных<br>пациентов в группе<br>с мутацией BRAF<br>n=26 |
|--|---|--|--|
| Терапия  | Дабрафениб + траметиниб                   | Ниволумаб + ипилимумаб                         | Атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб<br>(3 пациента из 26 не получали атезолизумаб)      |
| Предшествующая локальная лучевая терапия                       | +/-                                       | +/-  | +/-  |
| Предшествующая системная терапия                               | +/-                                       | +/-  | +/-  |
| Медиана суммы диаметров интракраниальных очагов (диапазон), мм | 33 (10–84)                                | 26 (7–86)                                      | 35,5 (17–51)   |
| Пациенты с мутацией в гене BRAF, %                             | 100                                       | 44,4   | 100  |
| Пациенты, принимавшие ГКС, %                                   | 82% <sup>2</sup>                          | 67%  | 42%  |

## Непрямое сравнение результатов COMBI-MB и TRICOTEL в отношении пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи в ГМ

Первые исследования иммунотерапии у пациентов с метастазами меланомы кожи в ГМ показали неэффективность использования только одного ниволумаба<sup>7</sup>.

Иммунотерапия с применением двойной комбинации (ниволумаб + ипилимумаб)

продемонстрировала достаточную эффективность у пациентов с бессимптомными метастазами, однако у пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи в ГМ, по данным исследования CheckMate 204, эффективность была низкой: интракраниальная ЧОО составила всего 17%<sup>8</sup>.

Поэтому дальнейшее не прямое сравнение мы проводили только между исследованиями COMBI-MB (группа D: симптомные пациенты с мутацией в гене *BRAF* V600D/E/K/R) и TRICOTEL (когорты симптомных пациентов в группе пациентов с мутацией в гене *BRAF*).

**Таблица 2.** Эффективность лечения пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи в головной мозг в исследованиях COMBI-MB и TRICOTEL

Image

| Показатель  | COMBI-MB <sup>5</sup><br>(дабрафениб + траметиниб)<br>n=17 | TRICOTEL <sup>6</sup><br>(атезолизумаб + вемурафениб +<br>кобиметиниб)<br>n=26<br>оценка независимого комитета/<br>исследователя |
|---|--|--|
| Интракраниальная ЧОО, %                             | 59   | 35/38  |
| Интракраниальная ЧКЗ, %                             | 82   | Данные по когорте симптомных пациентов не выделены   |
| Медиана длительности интракраниального ответа, мес. | 4,5  | 7,4/6,1  |
| Медиана ВБП, мес.                                   | 5,5  | 4,5/5,1  |
| Медиана ОВ, мес.                                    | 11,5   | 9,0  |

Опубликованные в 2022 году результаты исследования TRICOTEL у когорты пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи в ГМ были весьма обнадеживающими. Однако спустя несколько месяцев публикация была отозвана авторами, а сами результаты были переоценены<sup>9</sup>. Пересмотр результатов был связан с исходно нечетко определенными критериями, по которым метастазы меланомы кожи в ГМ можно отнести к симптомным или бессимптомным. В опубликованном опровержении авторы формулируют основные характеристики, по которым метастазы в ГМ можно считать симптомными:

**Использование сопутствующих кортикостероидов (>2 мг в день дексаметазона и/или эквивалента) и/или противосудорожных препаратов и/или наличие тошноты или рвоты, головных болей, судорог, дисфункции двигательных навыков, потери чувствительности или нарушения зрения или слуха<sup>9</sup>.**

Пересмотренные результаты исследования TRICOTEL оказались ниже изначально опубликованных, и в сравнении с результатами исследования COMBI-MB уже не кажутся такими обнадеживающими. Так, интракраниальная ЧОО при применении комбинации дабрафениб + траметиниб была выше почти в 1,5 раза, чем при

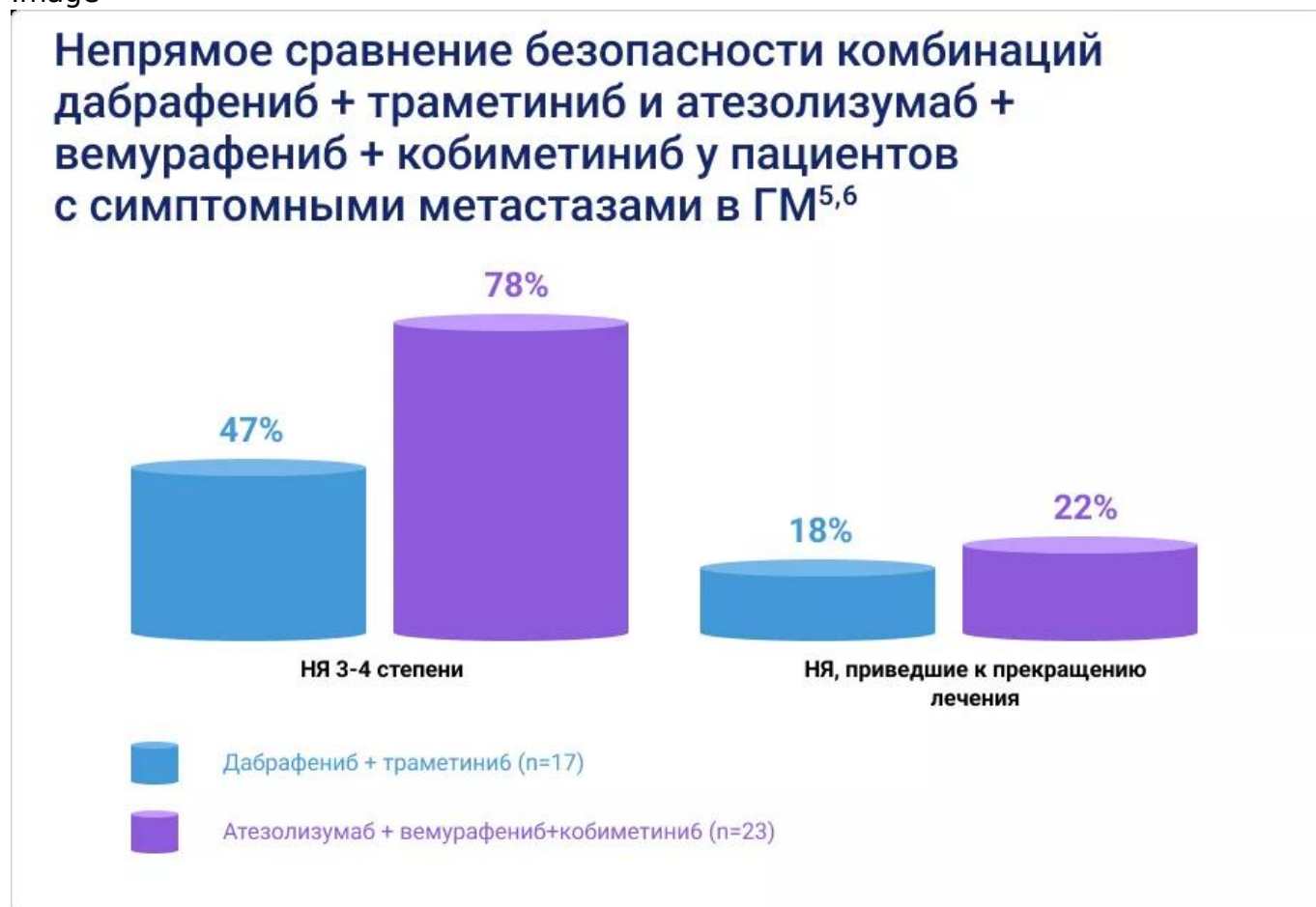
применении тройной комбинации атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб<sup>5,6</sup>. Медиана ОВ (11,5 месяцев) и медиана ВБП (5,5 месяцев) при применении комбинации дабрафениб + траметиниб также были выше, чем при применении тройной комбинации (медиана ОВ 9,0 месяца, медиана ВБП 4,5–5,1 месяца)<sup>5,6</sup>. Двойная комбинация уступала триплету только по длительности интракраниального ответа — 4,5 месяца и 6,1–7,4 месяца соответственно<sup>5,6</sup>.

## Профиль безопасности комбинаций дабрафениб + траметиниб и атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб

По профилю безопасности у пациентов с симптомными метастазами меланомы в ГМ комбинация дабрафениб + траметиниб значительно превосходит триплет атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб<sup>5,6</sup>.

В клинических исследованиях с НЯ 3-4 степени тяжести столкнулись 8 из 10 пациентов, получавших терапию тройной комбинацией, и только 5 из 10 пациентов, принимавших дабрафениб + траметиниб. Кроме того, при применении тройной комбинации несколько чаще происходило прерывание лечения в связи с непереносимостью терапии: 22% против 18% при применении комбинации дабрафениб + траметиниб<sup>5,6</sup>. Также важно помнить, что в состав триплета входит ингибитор контрольных точек атезолизумаб, а препараты этой группы способны вызывать иммуноопосредованные НЯ, которые могут переходить в хроническую форму и требовать длительной терапии ГКС<sup>10</sup>.

Image



## Влияние приема ГКС на эффективность терапии симптомных метастазов меланомы кожи в ГМ

Прием ГКС негативно сказывается на выживаемости онкологических пациентов и эффективности ИТ у пациентов с метастазами меланомы в ГМ. Последние исследования убедительно доказывают эту связь<sup>1,3</sup>. Возможное объяснение связано с тем, что ГКС повышают уровень ингибитора цистеиновой протеазы цистатина С, который, предположительно, обладает иммуносупрессорными свойствами. Высокие уровни цистатина С связывают со снижением выживаемости при всех видах рака и отсутствием ответа на ИТ<sup>4</sup>.

Однако оказалось, что прием ГКС влияет на эффективность не только ИТ, но и других видов системного лечения у пациентов с меланомой кожи. В 2023 году были опубликованы новые данные исследования COMBI-MB, показавшие, что при применении ТТ у пациентов с метастазами меланомы кожи в ГМ, принимавших ГКС, показатели интракраниальной ЧОО, медианы ОБП и медианы ВБП были существенно ниже<sup>2</sup>. Авторы оценивали влияние на данные показатели не только приема ГКС, но и более 10 других факторов (в том числе, уровня ЛДГ, предшествующего лечения, размера метастазов и др.). Только связь между приемом ГКС и эффективностью лечения была подтверждена одномерным и многомерным анализом.

Image



По мнению авторов исследования, влияние приема ГКС на эффективность терапии (как ИТ, так и ТТ) настолько велико, что должно учитываться, как ключевой фактор при интерпретации результатов клинических исследований<sup>2</sup>.

С учетом этих данных интересно еще раз вернуться к результатам исследований COMBI-MB и TRICOTEL у пациентов с симптомными метастазами меланомы в ГМ. Учитывая, что в исследовании COMBI-MB доля симптомных пациентов, принимавших ГКС, была почти в 2 раза выше, чем в исследовании TRICOTEL (82%<sup>5</sup> против 42%<sup>6</sup>), мы могли бы ожидать более низкой эффективности комбинации дабрафениб + траметиниб по сравнению с триплетом. Что же видим мы? При применении комбинации дабрафениб + траметиниб в исследовании COMBI-MB получены лучшие результаты (ЧОО, медиана ОВ), чем у менее тяжелых пациентов (реже принимавших ГКС) при применении тройной комбинации в исследовании TRICOTEL<sup>5,6</sup>.

## Ключевые выводы

Image

Среди пациентов с меланомой кожи наиболее тяжелой для лечения группой являются пациенты с симптомными метастазами в ГМ<sup>1,2</sup>.

Image

Пациентам с симптомными метастазами меланомы в ГМ часто требуется прием ГКС, которые могут снижать ответ опухоли на любую лекарственную терапию, особенно на ИТ<sup>1,2,3</sup>.

Image

Эффективность ИТ у пациентов с симптомными метастазами меланомы в ГМ была достаточно низкой<sup>8</sup>.

Image

При непрямом сравнении у пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи в ГМ комбинация дабрафениб + траметиниб превосходила триплет атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб и по эффективности, и по безопасности<sup>5,6</sup>:

- интракраниальная ЧОО 59% vs 35/38%;
- медиана ОВ 11,5 месяцев vs 9 месяцев;
- НЯ 3-4 степени тяжести 47% vs 78%.

## Сокращения

**ВБП** — выживаемость без прогрессирования

**ГКС** — глюкокортикостероиды

**ГМ** — головной мозг

**ИТ** — иммуноонкологическая терапия

**ЛДГ** — лактатдегидрогеназа

**ОВ** — общая выживаемость

**ТТ** — таргетная терапия

**ЧКЗ** — частота контроля заболевания

**ЧОО** — частота объективного ответа

## Список литературы

1. 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. - Т. 23. - №. 11. - С. 1961-1973.
2. Wilmott J. S. et al. Clinical features associated with outcomes and biomarker analysis of dabrafenib plus trametinib treatment in patients with BRAF-mutant melanoma brain metastases //Clinical Cancer Research. - 2023. - Т. 29. - №. 3. - С. 521-531.
3. 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.
4. Kleeman S. O. et al. Cystatin C is glucocorticoid responsive, directs recruitment of Trem2+ macrophages, and predicts failure of cancer immunotherapy //Cell Genomics. - 2023.
5. 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. – Т. 18. – №. 7. – С. 863-873.
6. 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. – Т. 24. – №. 14. – С. 1470-2035.
  7. 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.
  8. 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. – Т. 22. – №. 12. – С. 1692-1704.
  9. Dummer R., Tawbi H. Retraction and republication — TRICOTEL: defining symptomatic brain metastases in clinical trials //The Lancet Oncology. – 2023. – Т. 24. – №. 8. – С. e327.
  10. Patrinely J. R. et al. Chronic immune-related adverse events following adjuvant anti-PD-1 therapy for high-risk resected melanoma //JAMA oncology. – 2021. – Т. 7. – №. 5. – С. 744-748.

11338311/ONCO/DIG/12.24/0

---

## Теги

- Онкология
- 

## Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/therapeutic-areas/oncology/melanoma/comparison-of-main-patient-treatment-options>