



<sup>1</sup> Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр онкологии  
им. Н.Н. Блохина

# Тактика лекарственной терапии при метастатическом поражении головного мозга у пациентов с меланомой на примере клинического случая

А.А. Мягкова<sup>1</sup>, К.В. Орлова, к.м.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Анастасия Александровна Мягкова, myan\_03@mail.ru

Для цитирования: Мягкова А.А., Орлова К.В. Тактика лекарственной терапии при метастатическом поражении головного мозга у пациентов с меланомой на примере клинического случая. 2024; 20 (5): 80–83.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-80-83

*Метастатическое поражение головного мозга (ГМ) наблюдается у 60% пациентов с меланомой IV стадии и приводит к значительному ухудшению прогноза и снижению общей выживаемости (ОВ). Традиционно варианты лечения таких пациентов были ограничены лучевой терапией и хирургическим вмешательством. Недавние исследования продемонстрировали эффективность системной лекарственной терапии, которая позволила обеспечить повышение ОВ. Применение ингибиторов контрольных точек у пациентов, не получавших глюкокортикостероиды, показало выраженную интракраниальную активность с частотой объективного ответа более 50%. С другой стороны, при наличии мутации в гене BRAF, особенно у пациентов с симптомами со стороны центральной нервной системы, таргетная терапия может стать перспективным вариантом выбора. В этом обзоре представлен клинический случай применения системной терапии в комбинации со стереотаксической лучевой терапией у пациента с бессимптомными метастазами меланомы в ГМ.*

**Ключевые слова:** метастазы в головной мозг, иммунотерапия, таргетная терапия, метастатическая меланома, мутация в гене BRAF, стереотаксическая радиохирургия

## Введение

По данным статистики, число случаев возникновения меланомы кожи в Российской Федерации неуклонно растет. Около 20% пациентов на момент постановки диагноза имеют III–IV стадию заболевания [1]. При этом меланома является третьим по распространенности источником метастазов в головной мозг (ГМ), уступая только раку легкого и молочной железы [2].

Прогноз для пациентов с метастазами в ГМ улучшился за последние 5 лет, что можно связать с началом применения ингибиторов иммунных контрольных точек и комбинированной таргетной терапии (ТТ) ингибиторами BRAF/МЕК [3]. До внедрения новых терапевтических методов медиана общей выживаемости (ОВ) таких пациентов составляла всего 4–5 месяцев [4, 5]. Эффективность химиотерапии у пациентов с метастазами меланомы в ГМ была низкой, объективный ответ (ОО) был получен менее чем у 10% больных [6, 7].

Худший прогноз для пациентов с метастатическим поражением ГМ в значительной степени связан с количеством метастазов на момент постановки диагноза, предыдущим применением иммунотерапии (ИТ), распространением заболевания лептоменингеально, повышением уровня лак-

татдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови и наличием экстракраниальных проявлений заболеваний [3].

Несмотря на применение системной терапии, метастазы в ГМ представляют собой клиническую проблему при лечении пациентов с меланомой. Такие пациенты часто исключались из крупных клинических исследований из-за низкой ОВ и, возможно, самого большого препятствия для системного лечения – трудностей, связанных с проникновением лекарств через гематоэнцефалический барьер [8]. В настоящее время получены результаты нескольких исследований, которые включали пациентов с метастазами в ГМ. В исследовании CheckMate 204 изучалось применение комбинации ниволумаб + ипилимумаб как у бессимптомных пациентов, так и у пациентов с неврологическими симптомами, принимавших или исходно не принимавших кортикостероиды. Всего было включено 119 пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет с размерами метастазов до 30 мм в диаметре. Бессимптомные пациенты (когорта А, 101 пациент) имели статус работоспособности 0 или 1 по Восточной кооперативной онкологической группе (ECOG) и не имели неврологических симптомов или не принимали стероиды; пациенты с симптомами (группа В, 18 пациентов) имели статус ECOG 0–2 со стабильными неврологическими сим-



птомами и могли получать низкие дозы дексаметазона. Ниволумаб 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг вводили внутривенно каждые три недели (всего четыре дозы), затем ниволумаб 3 мг/кг каждые две недели в течение периода до двух лет или до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Результаты у бессимптомных пациентов в CheckMate 204 продемонстрировали эквивалентную интракраниальную активность ниволумаба и ипилимумаба к экстракраниальной активности с частотой объективных ответов (ЧОО) более 50%. Кроме того, более 85% ответов были стойкими, о чем свидетельствует как медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и ОВ, которые не были достигнуты при медиане наблюдения 20,6 месяца [9].

Исследование Anti-PD-1 Brain Collaboration (ABC), проведенное в Австралии, показало аналогичные результаты. Пациенты с бессимптомными метастазами в ГМ без предшествующей локальной терапии рандомизированы в соотношении 30:24 в когорту А (ниволумаб плюс ипилимумаб) или когорту В (ниволумаб). Пациенты с метастазами в ГМ, у которых локальная терапия оказалась неэффективной, или имелись неврологические симптомы, или наблюдалось лептоменингеальное распространение заболевания, включены в нерандомизированную группу С (ниволумаб). Пациенты в когорте А получали внутривенно ниволумаб 1 мг/кг в сочетании с ипилимумабом 3 мг/кг каждые три недели (всего четыре дозы), затем ниволумаб 3 мг/кг каждые две недели; пациенты в когорте В или когорте С получали ниволумаб внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые две недели. Интракраниальные ответы были достигнуты у 16 (46%; 95% доверительный интервал (ДИ) 29–63) из 35 пациентов в когорте А, у пяти (20%; 7–41) из 25 в когорте В и у одного (6%; 0–30) из 16 в когорте С.

Эффективность комбинированной ТТ дабрафенибом (150 мг дважды в день) и траметинибом (однократно 2 мг в день) у больных с метастазами меланомы в ГМ и мутацией в гене *BRAF* изучалась в исследовании COMBI-MB. Всего включено 125 пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет, имевших *BRAF* V600E/K/D/R-мутацию и диаметр очагов в ГМ от  $\geq 5$  до  $\leq 40$  мм. Пациенты распределены в четыре когорты:

- *BRAF* V600E-мутация, бессимптомные метастазы меланомы в ГМ, без предшествующей локальной лучевой терапии по поводу метастазов в ГМ, статус ECOG  $\leq 1$ ;
- *BRAF* V600E-мутация, бессимптомные метастазы меланомы в ГМ, с предшествующей локальной терапией, статус ECOG  $\leq 1$ ;
- *BRAF* V600D/K/R-мутация, бессимптомные метастазы меланомы в ГМ, с предшествующей локальной терапией или без нее, статус ECOG  $\leq 1$ ;
- *BRAF* V600D/E/K/R-мутация, симптомные метастазы меланомы в ГМ, с предшествующей локальной терапией или без нее, статус ECOG  $\leq 2$ .

Объективный интракраниальный ответ был получен у 44 (58%; 95% ДИ 46–69%) из 76 пациентов когорты А, у девяти (56%) из 16 пациентов когорты В, у семи (44%) из 16 пациентов когорты С и у десяти (59%) из 17 пациентов когорты D. При этом в группе А медиана ВБП составила всего 5,6 месяца (5,3–7,4), медиана длительности ответа – 6,5 месяца (4,9–10,3), а медиана ОВ – 10,8 месяца (8,7–19,6) [10]. Это показывает, что применение комбинации ингибиторов *BRAF*/МЕК

у бессимптомных пациентов приводит к развитию менее стойких ответов по сравнению с комбинированной ИТ при схожей частоте объективных интракраниальных ответов. Таким образом, результаты исследований подтверждают наибольшую эффективность комбинации ингибиторов PD-1 и CTLA-4 у пациентов с бессимптомным метастатическим поражением ГМ и небольшими размерами очагов (до 30 мм).

В данном клиническом наблюдении представлен случай применения комбинированной ИТ с последующим переходом на монотерапию у пациента с метастазами меланомы в ГМ без симптомов со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

## Материал и методы

Для описания клинического случая были исследованы медицинская документация, анамнестические данные, результаты инструментальной диагностики пациента, а также произведен анализ литературы.

### Клинический случай

Пациент В., мужчина, 53 года, обратился в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина в августе 2023 г. Предъявлял жалобы на общую слабость, снижение мышечного тонуса в правой ноге, возникшее после хирургического лечения.

Из анамнеза известно, что в октябре 2019 г. ему выполнено удаление невуса кожи шеи справа в частной клинике в одном из регионов России. При первичном морфологическом исследовании данное образование расценено как диспластический невус. При пересмотре гистологического материала в НМИЦ им. Н.Н. Блохина определены множественные срезы изъязвленной беспигментной меланомы, толщина по Бреслоу более 5 мм. Установлена стадия на основании морфологического исследования первичной опухоли: T4bN0M0, ПС.

В ноябре 2019 г. проведено широкое иссечение послеоперационного рубца кожи шеи справа в онкологическом диспансере. С ноября 2019 г. по февраль 2020 г. проведен курс терапии интерфероном, после которого пациент до июня 2023 г. находился на динамическом наблюдении.

В 2023 г. пациент отметил появление головных болей, к врачам в это время не обращался, принимал нестероидные противовоспалительные препараты. В июне 2023 г. у пациента возник эпизод потери сознания и генерализованных судорог. По данным обследования (компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) ГМ от июня 2023 г.), выявлены очаги опухолевого поражения ГМ: в левой лобной доле зона (до  $23 \times 18 \times 21$  мм) с умеренным отеком с участками измененного МР-сигнала (до  $10 \times 13 \times 12$  мм), а также в правой височной доле (до  $4 \times 4 \times 3$  мм) и правой гемисфере мозжечка (до  $4 \times 4 \times 4$  мм). В июле 2023 г. выполнены краниотомия в левой теменной области и удаление внутримозгового метастаза под нейронавигацией (гистологически – метастаз меланомы). По данным молекулярно-генетического тестирования, у пациента выявлена мутация V600E в гене *BRAF*. По данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) от августа 2023 г., у пациента также отмечалось метастатическое поражение легких (два очага до  $13 \times 10$  мм и  $11 \times 8$  мм) и 7-го ребра справа (до 7 мм).



Стадия после прогрессирования в июне 2023 г. – IV M1d (x), без симптомов со стороны ЦНС.

МРТ ГМ от августа 2023 г.: единичные очаговые изменения в медиальных отделах правой гемисферы мозжечка до 6,5 мм, правой височной доле до 5,5 мм и латеральных отделах правой лобной доли до 7 мм. Общее состояние по шкале ECOG 1.

Поскольку пациент не имел симптомов со стороны ЦНС и не нуждался в применении высоких доз глюкокортикоидов (ГКС), предпочтение отдано комбинированной ИТ. С августа по сентябрь 2023 г. проведены два курса по схеме: ниволумаб 1 мг/кг в/в капельно + ипилимумаб 3 мг/кг в/в капельно в один день с интервалом 21 день. В сентябре 2023 г. проведен курс стереотаксической радиотерапии (СТРТ) на ложе метастаза в левой теменной области на аппарате «Кибернож» до суммарной очаговой дозы (СОД) 25 Гр и выполнена стереотаксическая радиохирургия (СТРХ) правой гемисферы мозжечка до СОД 24 Гр. На фоне лечения развилась гепатотоксичность 3-й степени, которая контролировалась при помощи ГКС (до 2 мг/кг). Других нежелательных явлений не отмечено.

По данным МРТ головного мозга от ноября 2023 г., наблюдались появление новых очагов: на границе правой лобной и теменной долей (до 4 мм), в левой лобно-теменной области (до 2 мм), в правой лобной доле медиально (до 1 мм) и уменьшение выраженности отека. Облученные метастазы без признаков роста (в правой гемисфере мозжечка – до 8 мм, в правой лобной доле – до 8 мм, в правой височной доле – до 5 мм). На КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости от декабря 2023 г. метастазы выявлены не были.

С учетом всех факторов (отсутствия симптомов со стороны ЦНС, малых размеров метастазов в ГМ, отсутствия экстракраниальных метастазов, удовлетворительной переносимости лечения) было принято решение о возобновлении ИТ в монорежиме. С ноября 2023 г. начата терапия пембролизумабом 200 мг в/в капельно один раз в 21 день (ниволумаб был заменен на пембролизумаб в связи с отсутствием).

После этого пациент был на консультации в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, при пересмотре МРТ ГМ данное состояние было расценено как псевдопрогрессирование и рекомендован контроль в динамике через два месяца. Однако у пациента стали нарастать слабость в верхней и нижней конечности, головные боли. По данным МРТ от декабря 2023 г., сохраняется уменьшение перифокального отека. Метастазы, подвергшиеся лучевой терапии, без признаков роста (в правой лобной доле – до 8 мм, в правой височной доле – до 5 мм). Облученный метастаз в правой гемисфере мозжечка – с признаком обширного кровоизлияния и увеличением перифокального отека с распространением на ствол мозга, что обуславливает нарастание неврологической симптоматики. Наблюдается увеличение размеров очагов на границе правой лобной и теменной долей до 6 мм (ранее 4 мм), в левой лобно-теменной области до 4 мм (ранее 2 мм). В правой лобной доле очаг не определяется (ранее 1 мм).

В настоящее время контроль опухолевого процесса сохраняется (экстракраниально зарегистрирован полный ответ), выявлено незначительное асимптоматическое увеличе-

ние ранее обнаруженных метастазов, новых очагов нет. С учетом появления единичных метастазов без нарастания перифокального отека на фоне начала ИТ данная ситуация оценена как псевдопрогрессирование по критериям RANO (критерии оценки эффекта лечения метастатических опухолей головного мозга) в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Пациенту продолжена ИТ анти-PD-1 и запланировано проведение локальной лучевой терапии.

## Обсуждение

Метастатическое поражение ГМ – самое распространенное течение метастатической меланомы. Они выявляются у 28% пациентов на момент постановки диагноза «метастатическая меланома» [11] и у 75% пациентов на момент смерти [12].

В настоящее время наиболее эффективными вариантами системной терапии при метастатическом поражении ГМ у больных с меланомой являются комбинированная ИТ (анти-PD-1 + анти-CTLA-4), которая может назначаться вне зависимости от наличия мутации в гене *BRAF*, и ТТ (*BRAF* + MEK ингибиторами), применяемая у пациентов с первым классом мутаций в гене *BRAF*, либо сочетание ТТ и ИТ.

При выборе тактики лечения учитываются такие факторы, как наличие симптомов со стороны ЦНС, множественное поражение ГМ, статус *BRAF*, уровень ЛДГ, размер очагов и др.

В данном клиническом случае выбор комбинированной ИТ был обоснован наличием у пациента бессимптомных метастазов в ГМ, доказанной эффективностью данного вида терапии в исследованиях [13], улучшением показателей ВВП и ЧОО по сравнению с монотерапией ингибиторами контрольных точек иммунитета.

При этом применение ТТ может привести к развитию быстрого ответа, но ограничено формированием приобретенной лекарственной резистентности и непродолжительным эффектом.

С учетом небольших размеров очагов метастатического поражения (менее 30 мм) и их локализации пациенту были проведены СТРТ и СТРХ. По данным недавно проведенного метаанализа, комбинация стереотаксической лучевой терапии и ингибиторов контрольных точек иммунитета является наиболее эффективным выбором для пациентов с метастазами в ГМ и ассоциирована с повышением интракраниальных показателей ВВП и ОВ [14].

Локальная лучевая терапия в сочетании с системной терапией удаленных метастазов меланомы в ГМ значительно снижает частоту рецидивов по сравнению с применением только системной терапии. При этом статус мутации *BRAF* коррелирует с худшими результатами [15].

На фоне применения ИТ наблюдались исчезновение экстракраниальных метастазов и контроль опухолевого роста в ранее удаленных и облученных метастазах. Появление новых асимптоматических очагов в ГМ расценено как псевдопрогрессирование, и в связи с исключительным экстракраниальным контролем опухолевого процесса пациент продолжил ИТ (в монорежиме).

В данном клиническом случае использование двойной комбинации ингибиторов PD-1 и CTLA-4 с последующим переходом на моноиммунотерапию позволило достичь ОО на лечение.



## Заклучение

Применение новых системных методов лечения меланомы увеличило ОВ пациентов с метастазами в ГМ, однако такие пациенты по-прежнему имеют худший прогноз по сравнению с теми, у кого наблюдается экстракраниальное распространение болезни. Этот обзор демонстрирует необходимость комплексного подхода к лечению больных

с метастатическим поражением ГМ. В данном клиническом случае пациенту проводилось комбинированное лечение с использованием системной ИТ в сочетании со стереотаксической лучевой терапией для обеспечения интракраниального контроля заболевания. В настоящий момент пациент продолжает получать лекарственную ИТ анти-PD-1, переносит лечение удовлетворительно. ☺

## Литература

1. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 г. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22 (5): 5–13.
2. Berghoff A.S., Schur S., Füreder L.M., et al. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers. ESMO open. 2016; 1 (2): e000024.
3. Bander E.D., Yuan M., Carnevale J.A., et al. Melanoma brain metastasis presentation, treatment, and outcomes in the age of targeted and immunotherapies. Cancer. 2021; 127 (12): 2062–2073.
4. Placzke J., Teterycz P., Quaglino P., et al. The analysis of trends in survival for patients with melanoma brain metastases with introduction of novel therapeutic options before the era of combined immunotherapy – multicenter Italian–Polish report. Cancers. 2022; 14 (23): 5763.
5. Davies M.A., Liu P., McIntyre S., et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. Cancer. 2011; 117 (8): 1687–1696.
6. Atkins M.B., Sosman J.A., Agarwala S., et al. Temozolomide, thalidomide, and whole brain radiation therapy for patients with brain metastasis from metastatic melanoma: a phase II cytokine working group study. Cancer. 2008; 113 (8): 2139–2145.
7. Margolin K., Atkins B., Thompson A., et al. Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: a phase II trial of the cytokine working group. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2002; 128 (4): 214–218.
8. Flanigan J.C., Jilaveanu L.B., Faries M., et al. Melanoma brain metastases: is it time to reassess the bias? Curr. Probl. Cancer. 2011; 35 (4): 200–210.
9. Tawbi H.A., Forsyth P.A., Hodi F.S., 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 Oncol. 2021; 23 (11): 1961–1973.
10. Davies M.A., Saiag P., Robert C., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017; 18 (7): 863–873.
11. Cagney D.N., Martin A.M., Catalano P.J., et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. Neuro Oncol. 2017; 19 (11): 1511–1521.
12. Sloan A.E., Nock C.J., Einstein D.B., et al. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. Cancer Control. 2009; 16 (3): 248–255.
13. Tawbi H.A., Forsyth P.A., Hodi F.S., 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. Lancet Oncol. 2021; 22 (12): 1692–1704.
14. Li C., Li K., Zhong S., et al. Which is the best treatment for melanoma brain metastases? A Bayesian network meta-analysis and systematic review. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2024; 194: 104227.
15. Vasudevan H.N., Susko M.S., Ma L., et al. Mutational status and clinical outcomes following systemic therapy with or without focal radiation for resected melanoma brain metastases. World Neurosurg. 2023; 170: e514–e519.

## Tactics of Drug Therapy for Metastatic Brain Damage in Patients with Melanoma on the Example of the Clinical Case

A.A. Miagkova<sup>1</sup>, K.V. Orlova, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov Moscow State Medical University

<sup>2</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Anastasia A .Miagkova, myan\_03@mail.ru

*Metastatic brain damage is observed in 60% of patients with stage IV melanoma and leads to a significant deterioration in prognosis and a decrease in overall survival (OS). Traditionally, treatment options for such patients have been limited to radiation therapy and surgery. Recent research demonstrated the effectiveness of systemic drug therapy, which made it possible to ensure an increase in OS. The use of checkpoint inhibitors in patients who did not receive glucocorticosteroids showed pronounced intracranial activity with an objective response rate of more than 50%. On the other hand, in the presence of a mutation in the BRAF gene, especially in patients with symptoms from the central nervous system, targeted therapy may become a promising option. This review presents a clinical case of systemic therapy in combination with stereotactic radiation therapy in a patient with asymptomatic melanoma brain metastases.*

**Keywords:** brain metastases, immunotherapy, targeted therapy, metastatic melanoma, mutation in the BRAF gene, stereotactic radiosurgery