



Современные методы лечения метастатической меланомы с поражением головного мозга

Н.В. Жукова, к.м.н.¹, М.М. Крамчанинов², Г.Г. Рахманкулова³,
В.А. Миргородская⁴, М.Н. Нечаева, к.м.н.⁵

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Жукова, drnvz@yandex.ru

Для цитирования: Жукова Н.В., Крамчанинов М.М., Рахманкулова Г.Г. и др. Современные методы лечения метастатической меланомы с поражением головного мозга. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 52–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-52-60

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

³ Архангельский клинический онкологический диспансер

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

⁵ Северодвинская городская клиническая больница № 2 скорой медицинской помощи

Меланома, наряду с опухолями молочной железы и легкого, имеет наибольшую склонность к метастазированию в головной мозг (ГМ). У пациентов с симптомными метастазами в ГМ противоопухолевую лекарственную терапию рекомендовано проводить в комбинации с локальным лечением метастазов в ГМ. В то же время и у пациентов с бессимптомными метастазами наилучшие результаты показывает сочетанное применение системной лекарственной терапии (использование таргетной терапии комбинацией дабрафениб + траметиниб) с предшествующей локальной терапией. В статье представлены два клинических случая лечения пациентов с симптомным и бессимптомным поражением ГМ.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, метастатическая меланома

Эпидемиология метастазов в головной мозг

Меланома характеризуется достаточно низкой распространенностью. Так, в России доля меланомы составляет менее 2% от всех видов злокачественных новообразований [1]. При этом меланома, наряду с раком молочной железы и раком легкого, имеет наибольшую склонность к метастазированию в головной мозг (ГМ). Частота развития метастазов в ГМ при меланоме достигает 73–75% [2, 3]. На долю меланомы приходится 6–11% всех метастатических поражений ГМ, что выводит опухоль на третье место по данному показателю [1, 2].

Прогноз заболевания у пациентов с метастазами меланомы в головной мозг

Развитие метастазов меланомы в ГМ связано с плохим прогнозом: медиана общей выживаемости (ОВ) таких пациентов до внедрения в практику современных методов терапии составляла примерно 4–5 месяцев [3–5]. С началом применения и развитием таргетной терапии (ТТ) и иммуноонкологической терапии (ИТ) эффективность лечения данной когорты пациентов существенно возросла. Это доказывают результаты исследования М. Hasanov и соавт., которые сравнили выживаемость пациентов с диагностированными метастазами в ГМ (n = 791), находящихся на лечении в одном исследовательском центре, за два пятилетних периода – 2009–2013 гг. (n = 332) и 2014–2018 гг. (n = 459). Во втором периоде пациенты чаще проходили лечение ТТ (22%) и ИТ (39%), чем в первом: 12 и 14% соответственно. При этом медиана ОВ во втором периоде возросла до 14,4 месяца по сравнению с 10,3 месяца в первом. Однолетняя и двухлетняя выживаемость также были выше во втором периоде: 56 и 39% против 45 и 27% в первом периоде соответственно (табл. 1) [5].

Таблица 1. Сравнительный анализ выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг за два пятилетних периода

Критерии	2009–2013 гг. (n = 332)	2014–2018 гг. (n = 459)
Доля пациентов, получавших ТТ, %	12	22
Доля пациентов, получавших ИТ, %	14	39
Медиана ОВ, мес.	10,3	14,4
Однолетняя выживаемость, %	45	56
Двухлетняя выживаемость, %	27	39

Примечание. ТТ – таргетная терапия; ИТ – иммуноонкологическая терапия; ОВ – общая выживаемость.



Симптомные и бессимптомные метастазы в головной мозг

Метастазы в ГМ могут сопровождаться развитием общемозговой или очаговой неврологической симптоматики или оставаться бессимптомными [6, 7].

Самой тяжелой группой пациентов с меланомой являются пациенты с симптомными метастазами в ГМ из-за склонности к быстрому ухудшению состояния и частой необходимости применения глюкокортикостероидов (ГКС) для контроля неврологических симптомов [6]. Наиболее частыми общемозговыми симптомами метастазов в ГМ являются головная боль, тошнота, рвота, головокружение, двоение в глазах. Специфические проявления очаговой неврологической симптоматики связаны с локализацией метастатических очагов в различных структурах ГМ и могут включать нарушения чувствительности, памяти, зрения и слуха, различные двигательные нарушения и эпилептические припадки [7, 8].

Проблема критериев симптомности метастазов в головном мозге

Наличие симптомов при метастазах опухоли в ГМ оказывает влияние на прогноз заболевания и тактику лечения пациентов [4, 6]. Однако наличие симптомов метастазов в ГМ и степень их выраженности может трактоваться по-разному. Так, в клиническом исследовании TRICOTEL авторам пришлось произвести переоценку результатов применения комбинации атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб у пациентов с симптомными метастазами меланомы в ГМ в связи с неверной интерпретацией проявлений симптомности. Первично опубликованные результаты исследования были отозваны авторами, критерии симптомности метастазов в ГМ были пересмотрены, как и оценка эффективности применения комбинации. К сожалению, опубликованные повторно результаты продемонстрировали более низкую эффективность триплета атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб при симптомных метастазах в ГМ [9–11]. Выработка единых критериев симптомности метастазов является важной задачей, решение которой позволит проводить более объективное сравнение эффективности разных видов лечения для пациентов с метастазами в ГМ.

Лечение пациентов с метастазами в головной мозг

Для лечения пациентов с метастазами в ГМ применяют локальные и системные методы [8]:

- локальные:
 - нейрохирургическое лечение,
 - дистанционная лучевая терапия: облучение всего ГМ; стереотаксическая радиотерапия (СТРТ) (в режиме радиохирургии или гипофракционирования);
- системные:
 - химиотерапия,
 - таргетная терапия,
 - иммуноонкологическая терапия.

При планировании лечения врачу необходимо оценить размеры метастатических очагов, их количество и локализацию в ГМ. Не менее важен функциональный статус

пациента с балльной оценкой по шкале Карновского или ECOG (табл. 2 и 3) [8].

Нейрохирургическое лечение

У пациентов с метастазами в ГМ нейрохирургическое лечение проводится в случае одиночных крупных метастатических очагов (максимальный диаметр очага более 25 мм или объем более 1000 мм³), у пациентов с интракраниальными рецидивами метастазов в ГМ, стабилизацией экстракраниальной болезни и высоким функциональным статусом [7]. В этом случае хирургическое удаление метастазов может способствовать уменьшению неврологической симптоматики, сохранению функционального статуса, улучшению качества

Таблица 2. Оценка функционального статуса по шкале Карновского

Нормальная физическая активность, пациент не нуждается в специальном уходе	100%	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания
	90%	Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания
	80%	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания
Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости пациента	70%	Пациент обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе
	60%	Пациент иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам
	50%	Пациенту часто требуется помощь и медицинское обслуживание
Пациент не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация	40%	Большую часть времени пациент проводит в постели, необходимы специальный уход и посторонняя помощь
	30%	Пациент прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно
	20%	Сильные проявления болезни, необходимы госпитализация и поддерживающая терапия
	10%	Умиравший пациент, быстрое прогрессирование заболевания
	0%	Смерть

Таблица 3. Оценка функционального статуса по шкале ECOG

0	Пациент полностью активен, способен выполнять всю работу, как и до заболевания (90–100% по шкале Карновского)
1	Пациент не способен выполнять тяжелую работу, но может выполнять легкую или сидячую (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70–80% по шкале Карновского)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50–60% по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30–40% по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20% по шкале Карновского)
5	Смерть



жизни и увеличению ОВ, а также в ряде случаев позволяет достичь локального контроля интракраниальных метастазов [7]. Вместе с тем реальная возможность хирургического удаления метастазов с описанными характеристиками также зависит от навыков и опыта нейрохирурга и от расположения метастазов по отношению к структурам мозга.

Применение нейрохирургического лечения при множественных метастазах в ГМ в отдельных случаях может привести к улучшению качества жизни, но не к увеличению ОВ [12].

Облучение всего головного мозга

В настоящее время облучение всего головного мозга (ОВГМ) редко применяют в режиме монотерапии у пациентов с метастазами в ГМ. Большинство исследований показывают, что ОВГМ не увеличивает выживаемость у данной когорты пациентов [7], но может быть использовано в ситуациях, когда проведение нейрохирургического лечения или СТРТ не представляется возможным или целесообразным [13]. В частности, ОВГМ в самостоятельном режиме рекомендовано для пациентов с наличием 11 и более метастатических очагов в ГМ и хорошим прогнозом ОВ [8].

Кроме низкой эффективности, к недостаткам ОВГМ можно отнести неблагоприятный профиль безопасности: ОВГМ ухудшает качество жизни, увеличивает риск нейрокогнитивных расстройств, а также может быть причиной развития лейкоэнцефалопатии и социальной дезадаптации пациента. При этом риск развития лейкоэнцефалопатии возрастает с увеличением разовой дозы радиации и возрастом пациента [7, 14].

Стереотаксическая радиотерапия

В клинических исследованиях показано увеличение ОВ при применении СТРТ у пациентов с одиночными метастазами в ГМ по сравнению с использованием ОВГМ [15].

СТРТ может быть проведена в режиме радиохирургии и в режиме гипофракционирования [8].

Радиохирургия метастазов в ГМ позволяет достичь высоких показателей локального контроля [7], особенно

у больных с ограниченным метастатическим поражением ГМ и максимальным диаметром очагов менее 25–30 мм [16]. Вместе с тем радиохирургия не снижает риск развития новых (дистантных) метастазов в ГМ [7]. Наиболее часто встречающимся осложнением СТРТ является радиационный некроз, который, как правило, сопровождается отеком окружающих тканей. Частота развития некроза напрямую зависит от объема облученной ткани, величины подведенной дозы и вида системной терапии (вероятность развития радиационного некроза выше при применении ингибиторов контрольных точек по сравнению с ТТ) [7, 9, 17]. В случае крупных метастатических очагов (больше 25 мм в диаметре) при необходимости подведения большей дозы излучения целесообразнее применять СТРТ в режиме *гипофракционирования* [7]. Это позволяет уменьшить разовую дозу излучения и снизить риск развития радиационного некроза и неврологической токсичности.

В отношении очагов небольшого размера среди исследователей нет единого мнения о преимуществах режима гипофракционирования: имеются данные и об улучшении локального контроля [18], и об отсутствии преимуществ режима гипофракционирования [15].

Системные методы лечения

Системные методы лечения у пациентов с метастазами в ГМ включают проведение химиотерапии, ТТ и ИТ. В самостоятельном варианте лечения системную противоопухолевую терапию целесообразно проводить у пациентов с небольшими по размеру, бессимптомными метастазами в ГМ [8].

Первые исследования иммунотерапии у пациентов с метастазами меланомы кожи в ГМ показали неэффективность использования только одного ниволумаба [19]. Иммунотерапия с применением двойной комбинации (ниволумаб + ипилимуаб) 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 частота объективных ответов (ЧОО) составила всего 17% [20]. Поэтому для пациентов с симптомными метастазами в ГМ остается только два вида терапии – ТТ и ТТ + ИТ. Проведем прямое сравнение результатов COMBI-MB (группа D: симптомные пациенты с мутацией в гене *BRAF V600D/E/K/R*) и TRICOTEL (когорта симптомных пациентов в группе пациентов с мутацией в гене *BRAF*) [4, 11].

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. Медиана ОВ (11,5 месяца) и медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) (5,5 месяца) при применении комбинации дабрафениб + траметиниб также были выше, чем при применении тройной комбинации (медиана ОВ 9,0 месяца, медиана ВБП

Таблица 4. Эффективность лечения пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи в головной мозг в исследованиях COMBI-MB и TRICOTEL

Показатель	COMBI-MB (дабрафениб + траметиниб) n = 17	TRICOTEL (атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб) n = 26 (оценка независимого комитета/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

Примечание. ЧОО – частота объективных ответов; ЧКЗ – частота контроля над заболеванием; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость.



4,5–5,1 месяца). Двойная комбинация уступала триплету только по длительности интракраниального ответа – 4,5 месяца и 6,1–7,4 месяца соответственно (табл. 4) [4, 11]. По профилю безопасности у пациентов с симптомными метастазами меланомы в ГМ комбинация дабрафениб + траметиниб значительно превосходит триплет атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб. В клинических исследованиях с нежелательными явлениями (НЯ) 3–4-й степени тяжести столкнулись восемь из десяти пациентов, получавших терапию тройной комбинацией, и только пять из десяти пациентов, принимавших дабрафениб + траметиниб. Кроме того, при применении тройной комбинации несколько чаще приходилось прерывать лечение в связи с непереносимостью терапии: 22% против 18% при применении комбинации дабрафениб + траметиниб [4, 11]. 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 [21].

Сопутствующая терапия

Для снижения степени выраженности симптомов, вызванных повышением внутричерепного давления из-за отека ГМ, пациенту с метастазами в ГМ может быть назначена терапия ГКС [8]. При назначении основного лечения следует учитывать сопутствующий прием ГКС, поскольку последние могут оказывать негативное влияние на эффективность, особенно ИТ [19, 20]. 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 иммунотерапию [22]. В случае неэффективности ГКС при стойком или нарастающем отеке и/или радиационном некрозе рекомендована терапия бевацизумабом [8]. В качестве сопутствующей терапии также возможно назначение противосудорожных препаратов [8].

Сочетание разных методов лечения

У пациентов с метастазами в ГМ допустимо сочетание различных методов лечения в зависимости от размеров метастатических очагов, их количества и локализации в ГМ, а также от функционального статуса пациента [8]. Так, для снижения риска локального рецидива после нейрохирургического лечения целесообразно проводить его в комбинации с СТРТ (предоперационная радиохирургия или послеоперационная СТРТ ложа удаленного метастатического очага) [8].

У пациентов с симптомными метастазами в ГМ противоопухолевую лекарственную терапию рекомендовано проводить в комбинации с локальным лечением метастазов в ГМ [8]. В то же время и у пациентов с бессимптомными метастазами наилучшие результаты показывает сочетанное применение системной лекарственной терапии и локальных методов лечения. Так, очень хороших результатов позволяет достичь использование

ТТ комбинацией дабрафениб + траметиниб у пациентов с бессимптомными метастазами меланомы кожи в ГМ с предшествующей локальной терапией. В исследовании COMBI-MV медиана ОВ у данной группы пациентов составила 24,3 месяца [4].

Приводим два клинических случая лечения пациентов с симптомным и бессимптомным поражением ГМ.

Клинический случай 1

Пациенту Б., 66 лет, в декабре 2016 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) ГМ по поводу жалоб на головную боль и потерю памяти. Выявлено объемное образование левого полушария ГМ (рис. 1). В феврале 2017 г. пациент обратился в Архангельский клинический онкологический диспансер с результатами гистологического исследования после проведенного оперативного лечения по удалению опухоли ГМ от декабря 2016 г. Также в анамнезе проведение нефрэктомии справа и резекции нисходящей ободочной кишки в феврале 2013 г. по поводу рака левой почки (папиллярный рак почки, тип 2, светлоклеточный вариант).

В процессе диагностического поиска первичного поражения было исключено наличие диссеминированного процесса – выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза: метастатических изменений не выявлено.

На консультации онкодерматолога в феврале 2017 г. было обнаружено и удалено путем широкого иссечения подозрительное пигментное образование в области кожи спины. По результатам гистологического исследования (ГИ) подтверждено наличие злокачественного образования – меланомы кожи.

Согласно гистологическому заключению, в коже обнаружена поверхностно-распространяющаяся меланом с началом вертикального роста, третьим уровнем инвазии по Кларку, толщина опухоли по Бреслоу – 1 мм. Путем ГИ и иммуногистохимического исследования операционного материала (опухоль ГМ) подтверждено метастатическое новообразование, патоморфологическая картина, согласно заключению, наиболее соответствует метастазу беспигментной меланомы.

Выполнено исследование ДНК полученного образца: выявлена активирующая мутация в 15-м экзоне гена *BRAF* V600.

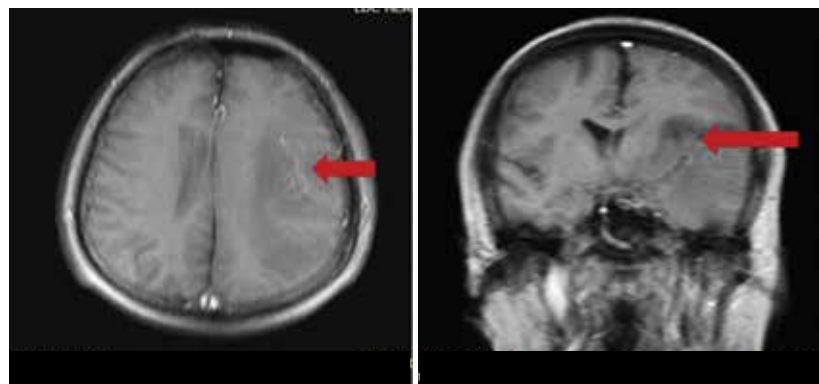


Рис. 1. МРТ головного мозга от декабря 2016 г.: объемное образование левого полушария головного мозга

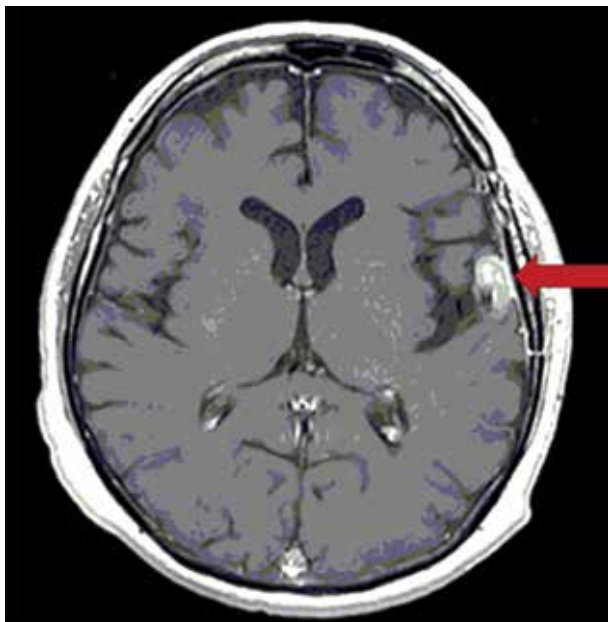


Рис. 2. МРТ головного мозга от марта 2017 г.: церебральный метастаз в коре левого полушария головного мозга размерами 31 × 26 × 15 мм

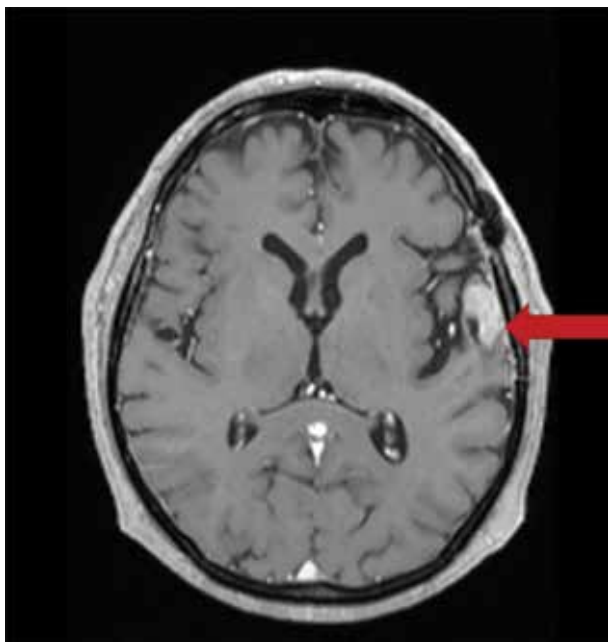


Рис. 3. МРТ головного мозга от июня 2017 г.: уменьшение образования до размеров 23 × 22 × 13 см без признаков перифокального отека

По результатам дообследования был установлен диагноз: «С43.5 злокачественная беспигментная BRAF-мутированная меланома кожи туловища; меланома кожи спины рT1aN0M1, IV стадии с метастазом в ГМ». Состояние после удаления метастаза меланомы в ГМ (декабрь 2016 г.) и широкого иссечения меланомы кожи спины (февраль 2017 г.).

В марте 2017 г. при выполнении контрольной МРТ у пациента зарегистрирован ранний рецидив церебрального метастаза в коре левого полушария ГМ размерами 31 × 26 × 15 мм (рис. 2). Врачебным консилиумом пациенту рекомендована двойная ТТ дабрафенибом и траметинибом. В связи с отсутствием возможности назначить двойную комбинацию начата лекарственная монотерапия дабрафенибом 150 мг два раза в сутки длительно. На фоне приема препарата из лекарственно-индуцированных осложнений отмечался эпизод пирексии до 38,5 °С с ознобом на второй день начала лечения, разрешившийся после применения парацетамола. В дальнейшем температура тела неоднократно возрастала не выше субфебрильных значений, снижалась под действием жаропонижающих средств (парацетамола по 500 мг до трех раз в сутки). Окончательное разрешение лихорадки зарегистрировано во время третьей недели приема дабрафениба. Также на третью неделю терапии возникло новое осложнение в виде развития множественных папиллом туловища: онкодерматологом проведена дерматоскопия, выполнено иссечение папиллом. Данные НЯ не потребовали снижения дозировки дабрафениба. На фоне лечения отмечалась следующая динамика метастатического поражения ГМ по данным МРТ.

Через месяц после начала терапии (апрель 2017 г.) в полюсе левой височной доли в сравнении с исследованием от марта 2017 г. отек значительно уменьшился. В верхнелатеральных отделах определялось мягкотканное образование размером 30 × 17 × 23 мм (в сравнении с предыдущим исследованием несколько уменьшилось в размерах).

В мае 2017 г. на область церебрального метастаза проведена СТРТ в суммарной общей дозе 29,94 Гр в режиме гипофракционирования. Прием дабрафениба во время проведения радиотерапии не прекращался, после окончания СТРТ применялся дексаметазон в дозировке 4 мг внутримышечно с противоотечной целью в течение одного месяца.

По результатам контрольной МРТ ГМ в июне 2017 г. после проведения СТРТ зафиксирована положительная динамика в сравнении с прошлым исследованием от апреля 2017 г.: уменьшение образования до размеров 23 × 22 × 13 мм (ранее 31 × 26 × 15 мм), без признаков перифокального отека (рис. 3).

В июле 2017 г. после включения в программу расширенного доступа пациент начал получать двойную ТТ: дабрафениб по 150 мг два раза в сутки, траметиниб по 2 мг один раз в сутки, длительно.

В процессе комбинированной терапии сохранялась положительная динамика. Согласно МРТ ГМ от февраля 2021 г., зарегистрировано дальнейшее уменьшение церебрального метастаза: в левой лобно-височной области сохраняется образование с четкими контурами 10 × 10 × 7 мм без признаков перифокального отека. Согласно критериям RANO, достигнута стабилизация заболелания (уменьшение максимального диаметра целевого очага > 70%).

На последнем контрольном снимке в феврале 2024 г. отмечался максимальный регресс опухоли до размеров 9 × 10 × 5 мм, без признаков перифокального отека (рис. 4).



К настоящему моменту контроль над метастатической меланомой с метастазами в ГМ с начала приема ТТ у пациента составляет 84 месяца, продолжительность терапии первой линии – 7 лет. Путем применения нескольких методов для контроля над симптомами со стороны очагового образования ГМ пациент продолжает находиться в удовлетворительном состоянии, ECOG-статус – 1. Клинически значимые НЯ, способствующие прерыванию терапии, снижению дозировки препаратов, за время лечения не зарегистрированы.

Клинический случай 2

Пациентка В., 47 лет, впервые заметила появление новообразования на коже правой голени в марте 2013 г. Спустя два года, в марте 2015 г., стала отмечать повышенную травматизацию и кровоточивость места поражения, в результате чего была направлена в Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), где выполнено иссечение новообразования. По результатам ГИ подтвердилось наличие злокачественного образования: эпителиоидно-клеточная узловатая меланома кожи средней трети правой голени, без изъязвления эпидермиса, уровень инвазии по Кларку – 4, толщина по Бреслоу – 0,8 мм, периневральная и лимфоваскулярная инвазии не выявлены, край резекции вне опухоли (pT1a).

Согласно AJCC 8th edition melanoma TNM, общий объем поражения соответствует IA стадии.

Через 21 месяц динамического наблюдения, в феврале 2017 г., возникло прогрессирование заболевания в области первичного локального лечения: внутрикожный метастаз правой голени. Повторно выполнено иссечение образования, рецидив заболевания подтвержден гистологически. В марте 2017 г. в другом лечебном учреждении начата вакцинотерапия. Спустя 14 месяцев с момента иссечения очага локального прогрессирования зарегистрировано распространение процесса: метастазы в подвздошные лимфоузлы справа. В июле 2018 г. выполнена подвздошная лимфаденэктомия справа.

С сентября 2018 г. по август 2019 г. проводилась терапия интерфероном альфа-2b по 3 млн ЕД через день. В сентябре 2019 г. – клиническое прогрессирование, у пациентки появились жалобы на периодические головные боли и головокружение. Выполнена МРТ ГМ, на которой было подтверждено прогрессирование (рис. 5).

В октябре 2019 г. проведено дообследование пациентки:

- выполнено молекулярно-генетическое исследование (МГИ): обнаружена мутация в гене *BRAF V600E*;
- по результатам КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием данных за наличие вторичного поражения не получено.

В конце октября 2019 г. после получения результатов МГИ начата комбинированная ТТ первой линии: дабрафениб по 150 мг два раза в день и траметиниб по 2 мг один раз в день, длительно. На фоне лечения отмечался частичный регресс очагов ГМ (рис. 6).

В процессе получения терапии из лекарственно-индуцированных НЯ в первый месяц лечения возникла гипер-

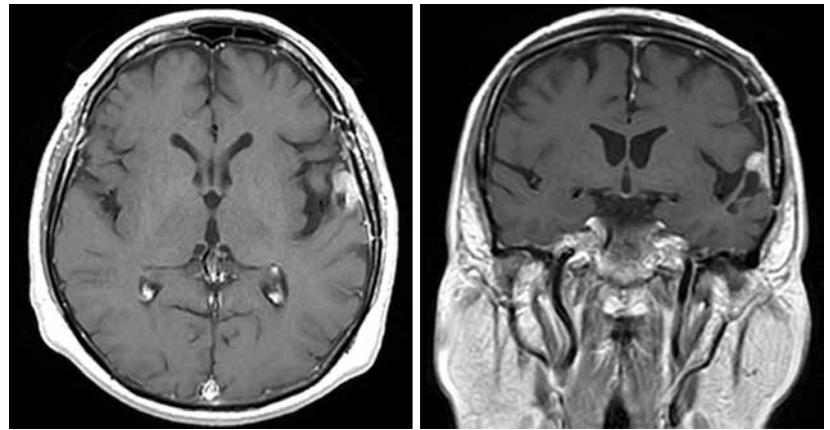


Рис. 4. МРТ головного мозга от февраля 2024 г.: максимальный регресс опухоли до размеров 9 × 10 × 5 мм, без признаков перифокального отека

термия 1-й степени. Отмены или коррекции дозировки препаратов не потребовалось, общая переносимость препаратов была хорошей.

В октябре 2022 г., суммарно спустя 35 месяцев от начала лечения, зарегистрировано прогрессирование процесса в виде продолженного роста одного из очагов ГМ, дополнительно подтвержденного методом позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) (рис. 7). В ноябре 2022 г. выполнена СТРТ аппаратом гамма-нож на метастатический очаг ГМ на фоне продолжения терапии первой линии дабрафенибом и траметинибом. При контрольной МРТ ГМ в марте 2023 г. заподозрено

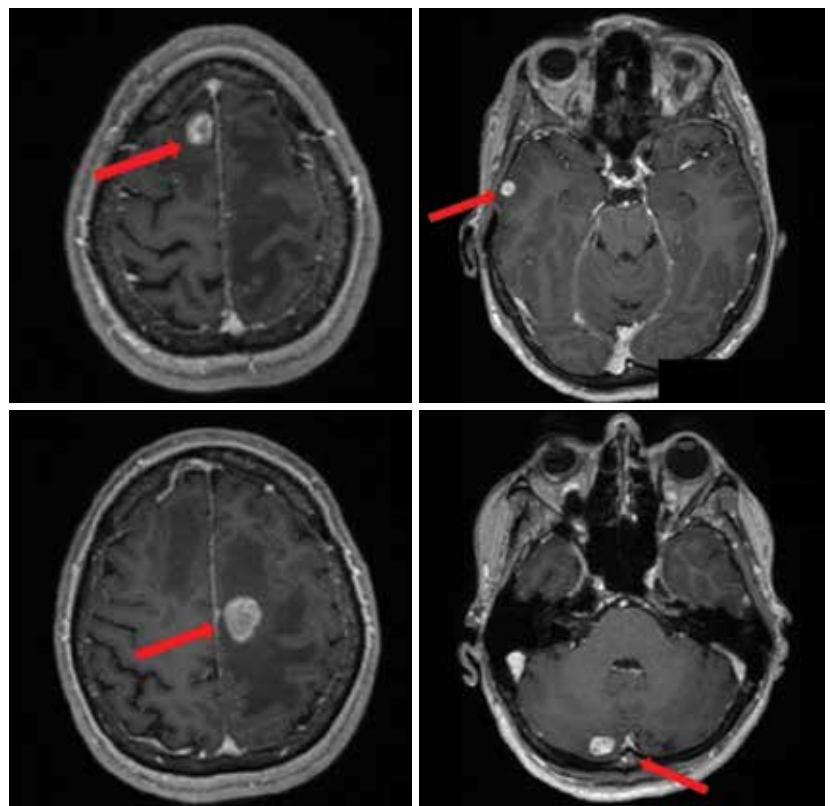


Рис. 5. МРТ головного мозга от октября 2019 г.



Октябрь 2019

Сентябрь 2021

Июнь 2022

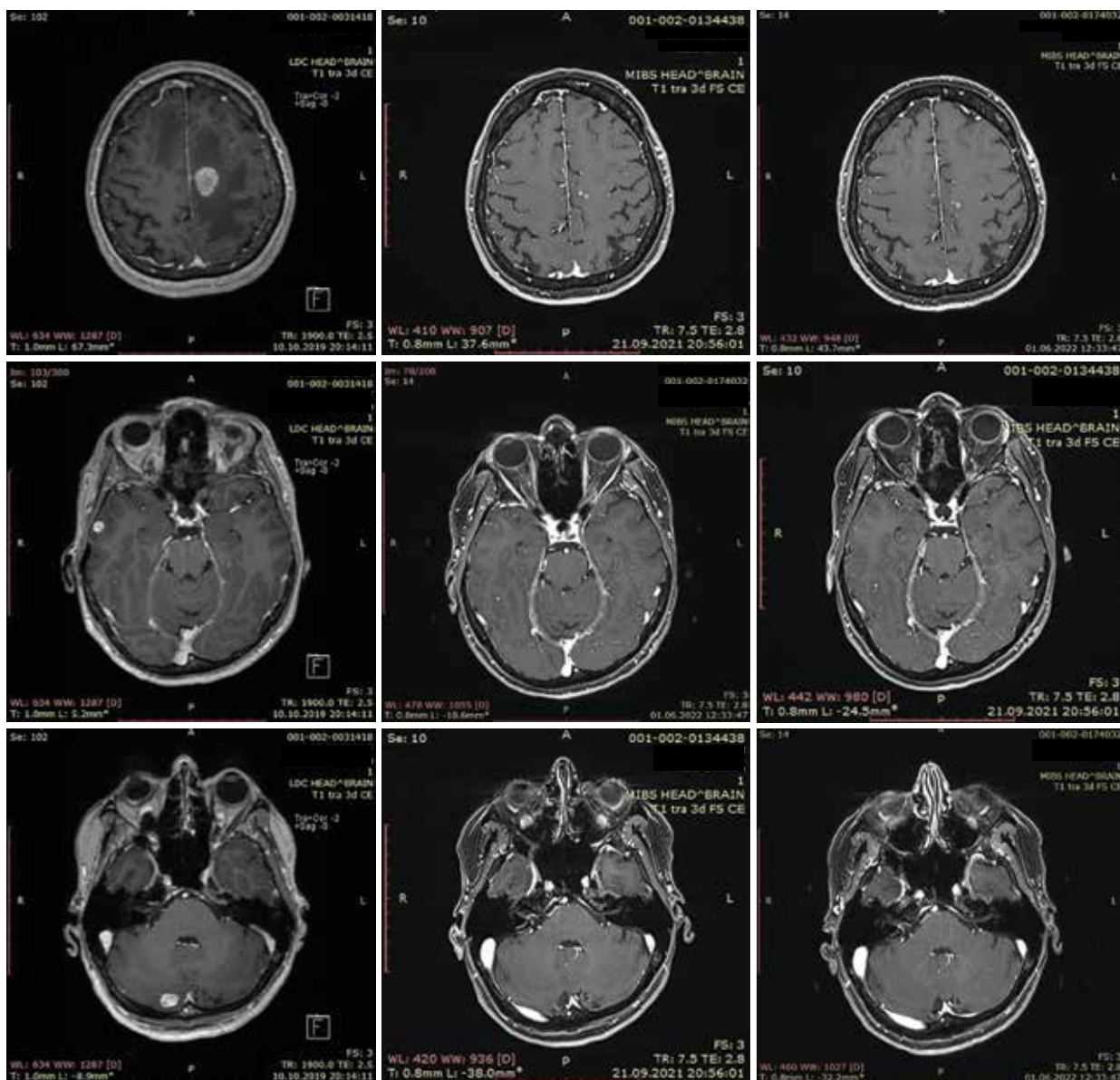


Рис. 6. Динамика метастатического поражения головного мозга по данным МРТ на фоне лечения комбинацией дабрафениб + траметиниб

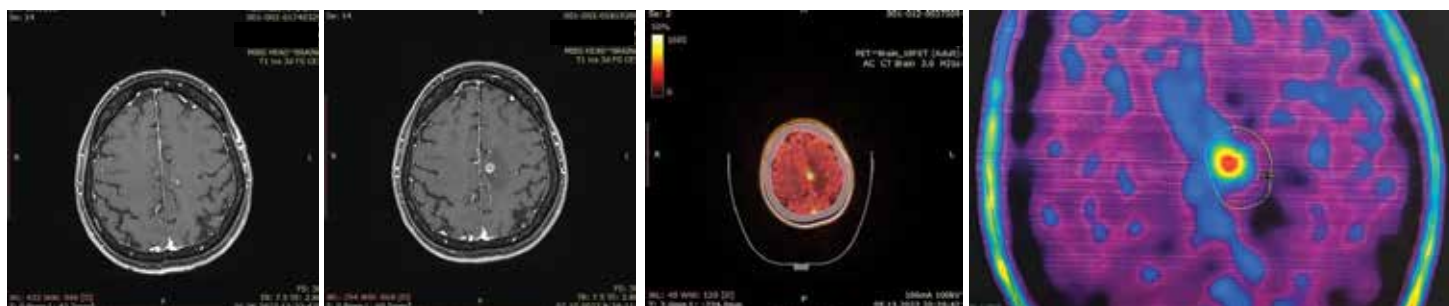


Рис. 7. МРТ головного мозга от октября 2022 г.: увеличение одиночного образования головного мозга в сравнении с МРТ от июня 2022 г. ПЭТ/КТ от ноября 2022 г.: метаболически активное образование головного мозга

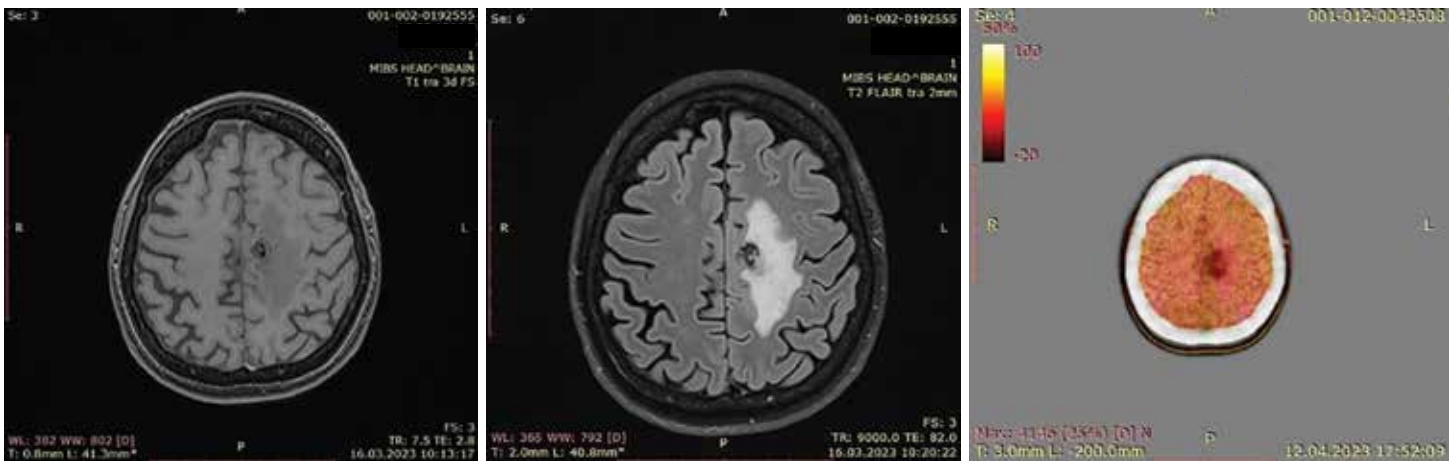


Рис. 8. МРТ головного мозга от марта 2023 г. и ПЭТ/КТ от апреля 2023 г.: увеличение размеров образования на границе левой лобной и теменной долей

прогрессирование процесса в виде продолженного роста локально пролеченного очага: согласно заключению, отмечается увеличение размеров образования на границе левой лобной и правой теменной долей. По результатам ПЭТ/КТ – так же (рис. 8).

После очередного контрольного исследования (МРТ с внутривенным контрастированием) в июне 2023 г. прогрессирование не подтверждено (рис. 9).

По последним обследованиям от марта 2024 г. данных за прогрессирование нет. В течение 54 месяцев пациентка продолжает прием комбинированной ТТ дабрафениб + траметиниб в первой линии. За это время на область местного прогрессирования вторичного образования ГМ проведена СТРТ с положительным эффектом. Дальнейшего прогрессирования заболевания по данным визуализирующих методов не наблюдается. За время лечения достигнут частичный регресс заболевания, пациентка продолжает получать терапию с хорошей переносимостью (клинически значимых нежелательных событий за весь период наблюдения не возникло).

Выводы

- Для лечения пациентов с метастазами в ГМ применяют локальные и системные методы [8].
- Проведение нейрохирургического лечения у пациентов с одиночными метастазами в ГМ может повысить ОВ [7].
- Облучение всего ГМ характеризуется неблагоприятным профилем безопасности и не увеличивает ОВ у пациентов с метастазами в ГМ [7].
- Проведение только системной противоопухолевой терапии целесообразно у пациентов с небольшими

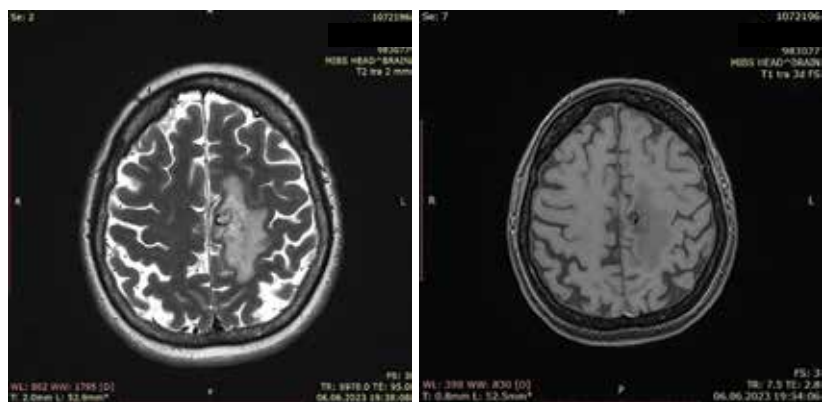


Рис. 9. МРТ головного мозга от июня 2023 г.: прогрессирование не подтверждено

по размеру, бессимптомными метастазами в ГМ [8]. Эффективность ИТ у пациентов с симптомными метастазами меланомы в ГМ была достаточно низкой [22].

- Пациентам с симптомными метастазами меланомы в ГМ часто требуется прием ГКС, которые могут снижать ответ опухоли на любую лекарственную терапию, особенно на иммунотерапию.
- 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 [4, 10]. Комбинация различных вариантов локальной и системной терапии позволяет повысить эффективность лечения у пациентов с метастазами в ГМ. 🌟

Литература

1. Потехаев Н.Н., Титов К.С., Маркин А.А. и др. Эпидемиология меланомы кожи в Российской Федерации и в городе Москве за 10 лет (2008–2018 гг.). Клиническая дерматология и венерология. 2020; 19 (6): 81–816.
2. Nayak L., Lee E.Q., Wen P.Y. Epidemiology of brain metastases. Curr. Oncol. Rep. 2012; 14: 48–54.
3. 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.



4. Davies M.A., Saiag P., Robertet C., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (7): 863–873.
5. Hasanov M., Milton D.R., Davieset A.B., et al. Changes in outcomes and factors associated with survival in melanoma patients with brain metastases. *Neuro Oncol.* 2023; 25 (7): 1310–1320.
6. 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.
7. Банов С.М., Голанов А.В., Долгушин М.Б. и др. Метастатическое поражение головного мозга: современные клинические рекомендации. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2018; 1 (3): 75–84.
8. Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru). Дата обращения: 03.11.2023.
9. Flickinger J.C., Lunsford L.D., Kondziolka D. Dose-volume considerations in radiosurgery. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 1991; 57 (1–2): 99–105.
10. Dummer R., Queirolo P., Duhardet P.G., et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib in patients with melanoma with CNS metastases (TRICOTEL): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023; 24 (12): e46–e471.
11. Dummer R., Tawbi H. Retraction and republication – TRICOTEL: defining symptomatic brain metastases in clinical trials. *Lancet Oncol.* 2023; 24 (8): e327.
12. Patel T.R., Knisely J.P.S., Chiang V.L.S., et al. Management of brain metastases: surgery, radiation, or both? *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2012; 26 (4): 933–947.
13. Gaspar L., Scott C., Rotman M., et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37 (4): 745–751.
14. Ebi J., Sato H., Nakajima M., et al. Incidence of leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy for brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85 (5): 1212–1217.
15. Inoue H.K., Sato H., Suzuki Y., et al. Optimal hypofractionated conformal radiotherapy for large brain metastases in patients with high risk factors: a single-institutional prospective study. *Radiat. Oncol.* 2014; 9 (1): 1–9.
16. Tsao M., Xu W., Sahgal A., et al. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer.* 2012; 118 (9): 2486–2493.
17. Kotecha R., Miller J.A., Venur V.A., et al. Melanoma brain metastasis: the impact of stereotactic radiosurgery, BRAF mutational status, and targeted and/or immune-based therapies on treatment outcome. *J. Neurosurg.* 2017; 129 (1): 50–59.
18. Marchetti M., Milanese I., Falcone C., et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for oligometastases in the brain: a single-institution experience. *Neurol. Sci.* 2011; 32: 393–399.
19. Long G.V., Atkinson V., Lo S., et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (5): 672–681.
20. 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.
21. Patrinely J.R., Johnson R., Lawless A.R., et al. Chronic immune-related adverse events following adjuvant anti-PD-1 therapy for high-risk resected melanoma. *JAMA Oncol.* 2021; 7 (5): 744–748.
22. Kleeman S.O., Thakir T.M., Demestichas B., et al. Cystatin C is glucocorticoid responsive, directs recruitment of Trem2+ macrophages, and predicts failure of cancer immunotherapy. *Cell Genom.* 2023; 3 (8): 100347.

Modern Methods of Treatment of Metastatic Melanoma with Brain Damage

N.V. Zhukova, PhD¹, M.M. Kramchaninov², G.G. Rakhmankulova³, V.A. Mirgorodskaya⁴, M.N. Nechaeva, PhD⁵

¹ St. Petersburg State University

² St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)

³ Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University

⁵ Severodvinsk City Clinical Hospital No. 2 emergency Medical Service

Contact person: Natalia V. Zhukova, drnvz@yandex.ru

Melanoma, along with breast cancer and lung cancer, has the greatest tendency to metastasize to the brain (GM). In patients with asymptomatic metastases in GM, antitumor drug therapy is recommended in combination with local treatment of metastases in GM. At the same time, in patients with asymptomatic metastases, the best results are shown by the combined use of systemic drug therapy (the use of TT with a combination of dabrafenib + trametinib) and previous local therapy. The article presents two clinical cases of treatment of patients with symptomatic and asymptomatic GM lesions.

Keywords: brain metastases, metastatic melanoma