



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Блохина

² Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования

Метастазы меланомы в головном мозге: современные возможности лечения

Г.Ю. Харкевич, к.м.н.¹, В.А. Алешин, к.м.н.¹, Д.Р. Насхлеташвили, к.м.н.¹,
К.В. Орлова, к.м.н.¹, О.П. Трофимова, д.м.н.^{1,2}, Л.В. Демидов, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Галина Юрьевна Харкевич, gkharkevich@mail.ru

Для цитирования: Харкевич Г.Ю., Алешин В.А., Насхлеташвили Д.Р. и др. Метастазы меланомы в головном мозге: современные возможности лечения // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 18. С. 92–106.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-18-92-106

Меланома занимает третье место среди солидных опухолей по частоте поражения головного мозга – 40–50% при метастатической меланоме. Ранее основной задачей лечебных подходов являлся контроль симптомов заболевания, приведших к выраженным неврологическим нарушениям. Традиционно для этого использовались хирургическое лечение и лучевая терапия. Системному лекарственному лечению отводилась второстепенная роль из-за его крайне низкой эффективности. Последние годы совершенствование методов диагностики, лучевой терапии, появление новых классов лекарственных препаратов кардинально изменили в лучшую сторону прогноз больных метастатической меланомой с поражением головного мозга. В статье проанализированы современные возможности лечения этой ранее прогностически неблагоприятной группы пациентов. Представлен обзор данных об эффективности и переносимости основных методов лечения больных метастатической меланомой с поражением центральной нервной системы.

Ключевые слова: меланома, метастазы в головном мозге, лучевая терапия, таргетная терапия, иммуноонкологическая терапия

Меланома в отличие от рака легкого, почки и молочной железы характеризуется высокой частотой поражения головного мозга (ГМ) [1]. Несмотря на совершенствование хирургических, лучевых и лекарственных методов, лечение пациентов с метастазами в центральной нервной системе (ЦНС) остается трудной задачей: метастазы в ГМ являются причиной более 50% летальных исходов [2]. Результаты эпи-

демиологических исследований свидетельствуют о значительном росте числа больных злокачественными опухолями с поражением ГМ. Это связано как с улучшением диагностики, так и с увеличением продолжительности жизни онкологических пациентов [3]. Говоря о меланоме, следует отметить, что поражение ЦНС диагностируется у 40–50% пациентов с метастатической формой заболевания [4]. Исторически подавля-

ющее большинство таких больных имели крайне неблагоприятный прогноз с медианой продолжительности жизни не более четырех месяцев [5]. До недавнего времени главной задачей лечения пациентов оставалось достижение локального (интракраниального) контроля. Основными методами считались хирургическое удаление солитарных или крупных симптомных метастазов и проведение лучевой терапии (облучение всего ГМ и стереотаксическая радиохирургия) при двух и более метастазах. Долгое время системная терапия не рассматривалась в качестве эффективной опции. В настоящее время возможности лекарственного лечения меланомы существенно расширились за счет появления таргетных и иммуноонкологических препаратов, подтвердивших свою эффективность и при метастазах в ГМ. Однако четкие практические рекомендации по лечению пациентов с метастазами в ГМ отсутствуют. Очевидно, метастатическое поражение ГМ всегда повод для мультидисциплинарного обсуждения. Команда специалистов должна состоять из нейрохирурга, лучевого терапевта и химиотерапевта. Целесообразно включать в команду и нейрорадиолога при оценке эффективности терапии в отношении метастазов в ГМ. Как правило,



команда специалистов обсуждает следующие вопросы:

- определение показаний к хирургическому лечению;
- определение показаний и выбор метода локальной лучевой терапии;
- необходимость облучения всего головного мозга после радикального хирургического удаления метастаза (метастазов);
- выбор варианта системной терапии;
- последовательность действий.

Биологические аспекты метастатического поражения ЦНС

Развитие метастазов злокачественных опухолей в ГМ представляет сложный многоступенчатый процесс, включающий пролиферацию клеток опухоли, их проникновение в системный кровоток, а затем в сосудистую сеть ГМ, экстравазацию и колонизацию паренхимы ГМ [6]. По сравнению с другими опухолями меланома имеет ряд генетических особенностей, облегчающих прохождение основных этапов данного процесса и способствующих метастатическому поражению ГМ. Некоторые из этих особенностей хорошо изучены. Так, гиперэкспрессия хемокинового рецептора 4-го типа (CCR4), происходящая в клетках меланомы, приводит к активации PI3K сигнального пути, играющего в свою очередь важную роль в пролиферации клеток опухоли [7]. Меланомные клетки способны проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) путем синтеза специфических ферментов, разрушающих связи между клетками эндотелия сосудистой стенки, а также экстраклеточный матрикс и базальную мембрану ГЭБ [8]. Установлено также, что в клетках меланомы, образующих интрацеребральные метастазы, в значительно большей степени, чем в клетках первичной опухоли, происходит активация сигнального пути STAT3, что стимулирует процесс неоангиогенеза [8]. Важную роль в прогрессировании метастатического процесса в ГМ играет уникальное взаимодействие между клетками опухоли и окружающими их структурами паренхимы

мозга (нейроны, астроциты, олигодендроциты, микроглия и др.), которые не встречаются больше ни в одном органе. Так, астроциты, которые в норме продуцируют многочисленные сигнальные молекулы, необходимые для регуляции гомеостаза в ГМ, при взаимодействии с опухолевыми клетками вызывают прометастатические эффекты. В то же время активированные астроциты высвобождают антинеопластические агенты, включая плазмин, который запускает апоптоз клеток опухоли [9].

Еще одной составляющей такого взаимодействия является система иммунорегуляции. У здоровых взрослых интактный ГЭБ ограничивает доступ Т-лимфоцитов в паренхиму ГМ, поэтому ГМ считается иммунопривилегированным органом. Однако при нарушении целостности ГЭБ в процессе метастазирования Т-клетки могут проникать в ГМ, причем они представлены как иммуноактивирующими, так и иммуносупрессорными подтипами. Таким образом, процесс возникновения и развития метастазов в ГМ происходит в условиях чрезвычайно сложного взаимоотношения клеток опухоли, паренхимы и стромы ГМ, а также иммунокомпетентных клеток. Ранее вовлеченность последних предполагала потенциальную эффективность иммуноонкологических препаратов. Сегодня этот факт подтвержден результатами клинических исследований [10].

Хирургическое лечение

Метастазы меланомы в ГМ в отличие от большинства первичных опухолей ГМ, таких как мультиформная глиобластома, как правило, имеют неинфильтративный характер роста. Псевдокапсула, окружающая метастаз, позволяет в большинстве случаев четко отличать опухолевую ткань от перифокальной мозговой ткани, что делает возможным соблюдение онкологических принципов резекции церебрального метастаза. Эти макроскопические особенности церебральных метастазов меланомы обеспечивают условную радикальность хирургического удаления метастазов мела-

номы из ГМ. Кроме того, метастазы меланомы чаще, чем другие церебральные метастазы, сопровождаются кровоизлиянием, что может потребовать нейрохирургического вмешательства по жизненным показаниям, особенно при солитарном характере поражения [11]. Преимущество нейрохирургического вмешательства состоит в том, что данный вид лечения позволяет быстро добиться регресса неврологического дефицита, внутричерепной гипертензии и открывает возможности для системного лечения пациента с сохранением адекватного качества жизни.

Современные возможности нейрохирургии с учетом микрохирургической техники и навигации позволяют улучшить радикальность проводимого вмешательства, а также избежать грубого неврологического дефицита в послеоперационном периоде. Удаление клинически значимого одиночного церебрального метастаза, вызывающего грубую неврологическую симптоматику, оправданно в отдельных группах пациентов даже при значительном экстракраниальном метастатическом поражении при наличии резервов системного лечения. Пациенты с множественными (до трех) узлами также могут рассматриваться как кандидаты для нейрохирургического вмешательства при технической возможности безопасного удаления с минимальным риском развития неврологического дефицита.

Условно радикальная резекция нескольких метастазов обеспечивает схожий прогноз по сравнению с хирургической резекцией одного узла [12]. Частичное удаление церебральных метастазов меланомы в настоящее время нельзя считать оптимальным ни с учетом онкологического прогноза, ни с учетом высокого риска последующего кровоизлияния. В то же время неполная резекция метастатического узла может облегчить острые неврологические симптомы, обеспечить возможность проведения лучевой терапии, нацеленной на резекционную полость. В отдельных случаях при изолированном поражении



ГМ хирургическое вмешательство обеспечивает гистологическое подтверждение диагноза, а также помогает уточнить молекулярно-генетические особенности опухоли. С целью повышения эффективности локального контроля в 1990-е гг. проводилось несколько рандомизированных сравнительных исследований результатов лечения пациентов с одиночными церебральными метастазами различных опухолей после облучения всего ГМ с предшествующей резекцией церебрального поражения или без него. R.A. Patchell и соавт. отмечали улучшение общей выживаемости с медианой 9–10 месяцев против 3–6 месяцев у пациентов с предшествующим хирургическим вмешательством [13].

В аналогичной работе A.H. Mintz и соавт. показали отсутствие достоверной разницы между результатами лечения [14].

Необходимо отметить, что во всех перечисленных исследованиях пациенты представляли гетерогенную группу с точки зрения локализации первичной опухоли. Кроме того, техника нейрохирургических вмешательств не предполагала принципов абластичности. Данные нескольких ретроспективных исследований продемонстрировали улучшение результатов лечения после операции по сравнению с облучением всего ГМ в отдельных группах пациентов. E. Cattell и соавт. установили, что медиана выживаемости пациентов с метастазами в ГМ, перенесших хирургическую резекцию, колеблется от 5,4 до 12 месяцев. При этом показатели одногодичной и пятилетней выживаемости достигают 28–36 и 6,6–8% соответственно [15]. Согласно данным исследования с участием 84 пациентов с единичными метастазами меланомы в ГМ, перенесших хирургическое вмешательство в период с 1997 по 2007 г., одно-, двух- и трехлетняя выживаемость составила 38,1, 14,3 и 6% соответственно [16]. Ни один из пациентов, у которых удаление было субтотальным без соблюдения онкологических принципов «удаления единым блоком», не прожил более шести месяцев. Адьювантная

лучевая терапия не оказала статистического влияния на общую выживаемость в группе из 32 пациентов, когда хирургическая резекция выполнялась самостоятельно, против группы из 52 пациентов, где она сочеталась с адьювантной лучевой терапией на весь ГМ или стереотаксической лучевой терапией.

Таким образом, нейрохирургическое вмешательство может быть предложено пациентам с церебральным поражением при наличии крупного резектабельного узла (вызывающего неврологическую симптоматику и внутричерепную гипертензию) с целью создания плацдарма для дальнейшего лечения. При опухолевом поражении ГМ (с подозрением на метастатическое) удаление не только приводит к регрессу патологической симптоматики, но и позволяет выполнить морфологический анализ удаленной опухоли.

Экстренные нейрохирургические вмешательства по жизненным показаниям целесообразно проводить при кровоизлиянии в церебральный метастаз. Это особенно важно для пациентов, имеющих резервы лечения.

Лучевая терапия

В настоящее время лучевая терапия признана важнейшим компонентом комбинированного лечения пациентов с метастатическим поражением ГМ. Вопрос о роли и месте лучевой терапии, ее объемах и дозах, последовательности применения с лекарственным и хирургическим лечением остается дискуссионным. Основные методики лучевой терапии, применяемые при метастатическом поражении ГМ, следующие: облучение всего ГМ, стереотаксическая радиотерапия (СРТ) и стереотаксическая радиохirurgия (СРХ). Многие годы не утихает дискуссия о преимуществах и недостатках облучения всего ГМ, направленного на ликвидацию как клинически определяемых метастазов, так и микрометастазов. Большинство предыдущих рандомизированных исследований по оценке результатов лечения метастазов различных опухолей в ГМ продемонстриро-

вало снижение частоты развития внутричерепных метастазов, но не показало достоверного улучшения показателей общей выживаемости (ОВ) при проведении облучения всего ГМ после локального лечения метастазов в ГМ. Так, в рандомизированном исследовании EORTC 22952–26001 наблюдалось снижение частоты локальных рецидивов (с 31 до 19%) и дистантных метастазов (с 48 до 33%) при добавлении к радиохirurgии облучения всего ГМ. Тем не менее увеличения ОВ при этом достичь не удалось [17]. Отметим, что большинство больных, включенных в исследования, имели интракраниальные метастазы рака молочной железы и рака легкого. Доля пациентов с метастазами меланомы в этих исследованиях составляла всего 5–6% [18–20].

При выполнении облучения всего ГМ необходимо тщательно взвешивать риск развития потенциальных токсических эффектов, таких как когнитивные нарушения, алопеция, усталость и связанный с ними психологический стресс. Облучение всего ГМ может быть причиной развития лейкоэнцефалопатии, риск которой возрастает с увеличением разовой дозы радиации и возрастом пациента [21, 22].

В сентябре 2019 г. были опубликованы результаты III фазы многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования адьювантного облучения всего ГМ с наблюдением у 215 больных меланомой после локального лечения 1–3 метастазов ГМ, выполненного в 2009–2017 гг. [23]. Экстракраниальные проявления болезни зафиксированы у 67% пациентов, средние диаметры самых больших метастазов ГМ варьировались в пределах 19–24 мм. У большинства больных один или несколько метастазов ГМ были удалены хирургическим путем. Трети пациентов обеих групп в качестве локального этапа лечения проведена СРХ, хирургическое удаление + СРХ получили 10 и 6% больных группы наблюдения и облучения всего ГМ соответственно. Облучение всего ГМ начиналось в течение восьми недель после локального лечения,



на весь ГМ подводилась доза 30 Гр за десять фракций. У 24 пациентов выполнена защита гиппокампа с целью сохранения когнитивной функции. При медиане наблюдения 48 месяцев (39,6–68 месяцев) частота развития дистантных метастазов в ГМ в группах облучения всего ГМ и наблюдения достоверно не различалась и составила 52 и 58% соответственно (относительный риск 0,79; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,45–1,36; $p = 0,39$). Частота локальных неудач была достоверно ниже после облучения всего ГМ (20,0 против 33,6%; $p = 0,03$). Медиана времени до снижения работоспособности в обеих группах достоверно не различалась (3,8 и 4,4 месяца соответственно; $p = 0,32$). Авторы исследования сделали вывод, что у больных меланомой с 1–3 метастазами в ГМ адъювантное облучение всего ГМ не обеспечивает клинического выигрыша с точки зрения развития дистантных внутричерепных метастазов, показателей ОВ и сохранения работоспособности. Вместе с тем доза 30 Гр за десять фракций при облучении всего ГМ может быть недостаточной для эрадикации микроскопических метастазов меланомы, относящейся к радиорезистентным опухолям. В настоящее время показаниями к облучению всего ГМ являются наличие более десяти метастазов в ГМ, поражение оболочек ГМ, любой объем интракраниального поражения при статусе 2–3 по ESOГ или ожидаемой продолжительности жизни менее трех месяцев, наличие очагов небольших размеров при противопоказаниях к СРТ (операции), при высоком риске интракраниального распространения после СРТ (операции). Стандартным режимом фракционирования при облучении всего ГМ считается доза 30 Гр за десять фракций или 37,5 Гр за 15 фракций. При плохом прогнозе ОВ, низком функциональном статусе пациента или в случае повторного проведения облучения всего ГМ оптимальным режимом фракционирования является схема 20 Гр за пять фракций [20, 24–27].

Сегодня в лечении метастазов меланомы в ГМ активно используются высокоточные методики стереотаксического лучевого воздействия – варианты дистанционной лучевой терапии с использованием методов стереотаксической навигации и соответствующего технического оборудования, обеспечивающие прецизионное подведение высокой дозы ионизирующего излучения к четко отграниченной мишени за минимально возможное число фракций. СРТ может быть реализована в режиме радиохирургии, когда высокая доза радиации подводится за одну-две фракции, и в режиме гипофракционирования – при подведении дозы за 3–7 фракций. При выборе показаний к проведению стереотаксической радиотерапии обязательно учитываются размеры и локализация метастатических очагов, прогноз по шкале DS-GPA (Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment), наличие экстракраниального прогрессирования [24, 25]. Проведение СРТ возможно на аппаратах «Гамма-нож», «Кибер-нож», линейных ускорителях электронов, оснащенных специальными приставками.

СРХ обеспечивает стабильные результаты с высоким локальным контролем в случае как одиночных, так и множественных метастазов в ГМ. Высокая локальная эффективность, сохранение когнитивных функций мозга, возможность проведения лечения в амбулаторных условиях наряду с возможностью продолжения системного лечения в запланированном объеме относятся к преимуществам данного метода.

Для радиорезистентных опухолей диаметром до 2,5 см, таких как меланома, рак почки, колоректальный рак, СРХ – основной лечебный подход, обеспечивающий, по данным А.В. Голанова и соавт. (2015 г.), высокие показатели локального контроля (73–90%) в группе пациентов с метастатической меланомой. Отметим, что облучение всего ГМ, как правило, применяется только один раз, в то время как СРХ может быть использована многократно [28]. Минимальной дозой при СРХ считает-

ся 18 Гр. Расширяются показания к применению СРХ для пациентов с множественными (пять и более очагов) метастазами в ГМ.

Результаты проспективного многоцентрового исследования JLGK0901 продемонстрировали практически одинаковые показатели ОВ у больных с 2–4 и 5–10 метастазами в ГМ после СРХ. У пациентов с 5–10 метастазами в ГМ частота развития новых метастазов была достоверно выше. Это требовало проведения дополнительного лечения – операции, радиохирургии, облучения всего ГМ [28, 29].

Показания к проведению СРХ у больных с метастазами в ГМ отличаются в разных клиниках. По мнению ряда авторов, СРХ может проводиться:

- на зону метастатического поражения до хирургического лечения или на ложе удаленного метастаза;
- при наличии множественных (до десяти очагов) метастазов в ГМ с максимальным диаметром до 2,5 см без проявлений масс-эффекта и гидроцефалии с признаками внутричерепной гипертензии;
- при наличии оставшихся после облучения всего ГМ одиночных метастазов размером до 2,5 см;
- при наличии интракраниальных рецидивов после облучения всего ГМ, хирургического лечения или стереотаксической радиотерапии.

СРТ в режиме гипофракционирования является лучшей альтернативой облучению всего ГМ и имеет несколько потенциальных преимуществ, включающих снижение токсичности лечения, особенно при наличии крупных метастазов или очагов, которые локализируются в критических структурах мозга, улучшение локального контроля за счет увеличения общей суммарной дозы радиации [30, 31].

Показаниями к СРТ являются небольшое число метастазов в ГМ (от трех-четырех до 10–12) при ожидаемой продолжительности жизни свыше трех месяцев, статус 0–1 по ECOG, GPA – 3–4 балла, отсутствие или ограниченное число экстракра-



ниальных метастазов и контролируемая первичная опухоль, размер очагов менее 3–4 см (в стволе мозга – менее 2 см).

Имеющиеся ретроспективные исследования продемонстрировали лучшие показатели локального контроля и низкую неврологическую токсичность режима гипофракционирования по сравнению с СРХ, несмотря на преобладание в группе СРТ очагов большего объема и/или их локализацию в функционально значимых и критических зонах мозга (центральные извилины, ствол мозга, хиазма и проч.). При проведении гипофракционирования используются следующие режимы: 30 Гр за пять фракций, 24 Гр за три фракции, 35 Гр за семь фракций.

Результаты исследований демонстрируют равную эффективность и приемлемую токсичность указанных режимов СРТ у больных с крупными метастазами в ГМ [31–33]. Таким образом, стереотаксическая лучевая терапия обеспечивает высокие показатели локального контроля у больных меланомой с метастазами в ГМ. Продолжительность жизни определяется в основном системным прогрессированием. Целесообразна комбинация локальных методов лечения и эффективной системной терапии.

Терапия иммуноонкологическими препаратами

Первые данные, подтвердившие эффективность новых иммуноонкологических препаратов – ингибиторов контрольных иммунных точек при метастатическом поражении ГМ при меланоме кожи, были опубликованы в 2012 г.

В первом проспективном исследовании II фазы 51 пациент с бессимптомными метастазами (группа А) и 21 пациент с симптомными метастазами (группа В) получали ипилимумаб в монорежиме [34]. Согласно результатам, контроль над метастазами в ГМ на 12-й неделе был достигнут у 24 и 10% больных, а частота интракраниального объективного ответа (ОО) составила 16 и 5% в группах А и В

соответственно. Медиана ОВ в группе А достигла семи месяцев (0,4–31+), в группе В – четырех месяцев (0,5–25+). Двухгодичная выживаемость составила 26 и 10% соответственно. Как и следовало ожидать, более высокие показатели эффективности ипилимумаба имели место у пациентов с бессимптомными метастазами меланомы, не получавших стероиды.

Во втором исследовании изучали эффективность комбинации ипилимумаба и фотемустина у 86 пациентов с метастатической меланомой [35]. Среди 20 больных с бессимптомными метастазами в ГМ на момент включения в исследование контроль над заболеванием был достигнут у половины пациентов. Во всей популяции он составил 46,5%. 28% пациентов перешагнули трехлетний рубеж независимо от наличия или отсутствия метастазов в ГМ [36]. В ходе дальнейшего наблюдения у пяти пациентов была зарегистрирована полная регрессия метастазов в ГМ длительностью от 16 до более чем 94 месяца [37].

По сравнению с ипилимумабом анти-PD-моноклональные антитела (ниволумаб и пембролизумаб) продемонстрировали более высокую эффективность у пациентов с метастатической меланомой и поражением ЦНС. В ретроспективном исследовании оценивали эффективность ниволумаба и пембролизумаба у 66 пациентов с метастазами меланомы в ГМ [38]. Частота интракраниального ОО и контроля над заболеванием составила 21 и 56% соответственно, медиана ОВ – 9,9 месяца.

В проспективном исследовании II фазы 23 больных меланомой с метастатическим поражением ГМ получали пембролизумаб [39]. У четырех пациентов зарегистрирована полная регрессия, у двух – частичная регрессия метастазов в ГМ. Таким образом, частота интракраниального ОО достигла 26%. При медиане наблюдения 24 месяца медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и медиана ОО составили 2 и 17 месяцев соответственно. 11 (48%) пациен-

тов пережили два года от момента начала терапии.

Как показал объединенный ретроспективный анализ нескольких клинических исследований эффективности пембролизумаба с участием 157 больных меланомой с метастатическим поражением ГМ, остававшимся стабильным в течение не менее четырех недель до начала лечения [40], частота ОО составила 33%, включая 8% полных ответов, а двухлетние показатели ВБП и ОВ – 26 и 45% соответственно. Причем эти показатели существенно не отличались от аналогичных показателей в группе пациентов без метастазов в ГМ. Надо отметить, что медиана длительности ответа не была достигнута в обеих группах при медиане наблюдения 19 месяцев. Сопоставимой оказалась и переносимость лечения. У пациентов с метастазами в ГМ связанные с лечением нежелательные явления (НЯ) 3–5-й степени и частота отмены терапии из-за НЯ составили 76 и 9% соответственно, а в группе пациентов без метастазов в ГМ – 81 и 8% соответственно.

Самый большой опыт использования анти-PD-1-антител в монорежиме у пациентов с метастазами меланомы в ГМ получен в проспективном исследовании II фазы, в котором оценивали эффективность ниволумаба у 1008 пациентов с метастатической меланомой, ранее получавших ипилимумаб [41]. Особенностью данного исследования была возможность включения в него пациентов из групп наиболее неблагоприятного прогноза. Речь идет о пациентах с метастазами в ГМ (n = 165), со статусом 2 по ECOG (n = 66), метастатической формой увеальной меланомы (n = 103) и меланомой слизистых оболочек (n = 63). В группе пациентов с бессимптомными метастазами меланомы в ГМ медиана ОВ составила 11,6 месяца, 18-месячный рубеж преодолели 42,3% больных. Результаты лечения в этой группе оказались сопоставимы с результатами в общей популяции больных. При этом надо понимать, что пациенты, включенные в данное исследование, получали ниволумаб



в третьей и последующих линиях терапии. Другим важным выводом исследования стало то, что переносимость лечения в данной группе больных не хуже, чем в общей популяции: частота связанных с лечением НЯ 3–4-й степени и серьезных НЯ не превысила 18 и 13% соответственно. Для сравнения: аналогичные показатели в общей популяции – 18 и 11% соответственно. Еще более впечатляющие результаты при метастатическом поражении ГМ у пациентов с меланомой продемонстрировала комбинированная иммунотерапия ниволумабом и ипилимумабом. Следует отметить, что на сегодняшний день проведение комбинированной иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой в первой линии обеспечивает наиболее высокие показатели ОВ. Согласно обновленным результатам исследования CheckMate 067, представленным на конференции ESMO в 2019 г., 52% пациентов с метастатической меланомой пережили пять лет с момента начала комбинированной терапии [42]. Однако, как и в большинстве регистрационных исследований III фазы, в этом исследовании сравнивали эффективность комбинированной иммунотерапии и монотерапии ниволумабом с эффективностью ипилимумаба в монорежиме. Пациенты с метастатическим поражением ГМ в данном исследовании не участвовали. Эффективность и безопасность комбинированной иммунотерапии у пациентов с метастазами меланомы в ГМ оценивали в двух исследованиях. В 2018 г. G. Long и соавт. представили результаты рандомизированного исследования II фазы, в котором сравнивали эффективность ниволумба в монорежиме и комбинации с ипилимумабом у пациентов с бессимптомными метастазами меланомы в ГМ. Пациентам с симптомными интракраниальными метастазами ниволумаб назначали в монорежиме [43]. Таким образом, в соответствии с дизайном исследования, 76 пациентов с метастазами в ГМ, ранее не получавших иммунотерапии, были разделены на три лечебные группы А, В и С. Группу А составили 35

Таблица 1. Оценка эффективности комбинированной иммунотерапии ипилимумабом и ниволумабом и ниволумабом в монорежиме у пациентов с метастазами меланомы в головном мозге

Показатель	Группа А (n = 35)	Группа В (n = 25)	Группа С (n = 16)
Интракраниальный ответ			
Полный ответ (ПО)	6 (17%)	3 (12%)	0
Частичный ответ (ЧО)	10 (29%)	2 (8%)	1 (6%)
Стабилизация более шести месяцев (СЗ)	4 (11%)	0	2 (13%)
Контроль над заболеванием (ПО + ЧО + СЗ)	20 (57%)	5 (20%)	13 (19%)
Прогрессирование	14 (40%)	19 (76%)	13 (81%)
Выживаемость без прогрессирования в ГМ			
Медиана, мес.	Не достигнута	2,5	2,3
Шестимесячная ВБП, %	53	20	13
Экстракраниальный ответ			
Полный ответ (ПО)	1 (3%)	2 (10%)	1 (8%)
Частичный ответ (ЧО)	16 (53%)	4 (19%)	2 (17%)
Стабилизация более шести месяцев (СЗ)	4 (13%)	2 (10%)	1 (8%)
Контроль над заболеванием (ПО + ЧО + СЗ)	21 (69%)	8 (39%)	4 (33%)
Прогрессирование	8 (27%)	9 (53%)	7 (58%)
ВБП вне ГМ			
Медиана, мес.	13,8	2,6	2,6
Шестимесячная ВБП	51%	35%	19%
Общая выживаемость			
Медиана, мес.	Не достигнута	18,5	5,1
Шестимесячная ОВ	78%	68%	44%

бессимптомных пациентов, ранее не получавших локального лечения по поводу метастазов в ГМ (хирургии, лучевой терапии). Они получали комбинированную иммунотерапию (четыре введения ниволумаба в дозе 1 мг/кг внутривенно с последующим внутривенным введением ипилимумаба в дозе 3 мг/кг с интервалом три недели, далее ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые две недели). В группу В вошли 25 бессимптомных пациентов, ранее не получавших локального лечения по поводу метастазов в ГМ (хирургии, лучевой терапии). Им назначали монотерапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые две недели. Группу С представляли 16 пациентов с симптомными метастазами в ГМ и прогрессированием после предшествующего хирургического лечения или лучевой терапии. Они получали монотерапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые две недели. В качестве основного показателя эффективности была выбрана частота интракраниального ответа на 12-й неделе. На момент анализа дан-

ных медиана наблюдения достигла 17 месяцев. Показатели эффективности проведенного лечения приведены в табл. 1 [43]. Согласно дизайну исследования, прямое сравнение эффективности возможно только между группами А и В. Из представленных данных видно, что у бессимптомных пациентов эффективность комбинированной иммунотерапии (группа А) превышает таковую ниволумаба в монорежиме (группа В). Частота интракраниального ОО составила 46 и 20%, а экстракраниального ответа – 56 и 29% в группах А и В соответственно. Контроль над заболеванием достигнут у 57% больных группы А и 20% пациентов группы В. Комбинированная иммунотерапия продемонстрировала также более высокие показатели ВБП и ОВ. С практической точки зрения интерес вызывает тот факт, что интракраниальный ответ, ВБП и ОВ были ниже у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне терапии BRAF- и MEK-ингибиторами, которые они получа-



Таблица 2. Оценка эффективности комбинированной иммунотерапии ипилимумабом и ниволумабом у пациентов с бессимптомными метастазами меланомы в головном мозге

Показатель	Интракраниальный ответ (n = 94)	Экстракраниальный ответ (n = 94)	В целом (n = 94)
Полный ответ (ПО)	24 (26%)	7 (7%)	8 (9%)
Частичный ответ (ЧО)	28 (30%)	40 (43%)	40 (43%)
Стабилизация более шести месяцев (СЗ)	2 (2%)	6 (6%)	5 (5%)
Контроль над заболеванием (ПО + ЧО + СЗ)	54 (57%)	53 (56%)	53 (56%)
Прогрессирование	31 (33%)	28 (30%)	33 (35%)
Шестимесячная ВБП	64,2%	75,9%	–
Девятимесячная ВБП	59,5%	70,4%	–

ли до начала комбинированной иммунотерапии.

Пациенты группы С с симптомными метастазами в ГМ, не контролируемые локальными методами лечения, в реальной практике представляют наиболее трудную для лечения популяцию больных. Однако результаты данного исследования показали, что эффективность терапии ниволумабом в этой группе значительно не отличается от эффективности в группе В (пациенты с бессимптомными метастазами). Вместе с тем, если говорить об ОВ, то пациенты с симптомными метастазами имеют значительно более низкие показатели: медиана ОВ на фоне монотерапии ниволумабом у пациентов с симптомными и бессимптомными метастазами в ГМ составила 5,1 и 18,5 месяца соответственно. Оценка переносимости лечения также входила в задачи исследования. Частота НЯ 3–4-й степени составила 63% в группе А, 16% в группе В и 13% в группе С. Из них наиболее частыми НЯ были диарея/колит, гепатит, дерматит, головная боль. В ходе наблюдения за пациентами не зарегистрировано ни одного смертельного исхода, связанного с осложнениями лечения. Полученные данные подтверждают, что наличие метастазов в ГМ не приводит к ухудшению переносимости комбинированной иммунотерапии, а наличие симптомных метастазов в ГМ не увеличивает частоту тяжелых осложнений монотерапии ниволумабом. В 2019 г. на конференции ESMO были представлены обновленные результаты этого исследования, получившего название ABC [44]. При медиане наблюдения за пациентами 34 месяца частота наилучшего интракрани-

ального и экстракраниального ОО в группах А, В и С составила 51/57, 20/29 и 6/25% соответственно. Частота полного интракраниального ответа в группах А, В и С достигла 26, 16 и 0% соответственно. Одно- и двухгодичная выживаемость без интракраниального прогрессирования в группе А составила 49%, группе В – 20 и 15%, группе С – 6 и 6% соответственно. Аналогичные показатели одно- и двухгодичной ОВ достигли в группе А 63%, группе В – 60 и 51%, группе С – 31 и 19% соответственно. Обновленные данные подтвердили ранее полученные доказательства, что комбинированная иммунотерапия обеспечивает длительные ответы более чем у половины пациентов с бессимптомными метастазами меланомы в ГМ в отсутствие новых НЯ.

В исследовании II фазы CheckMate 204 у пациентов с бессимптомным поражением ГМ изучали эффективность комбинированной иммунотерапии, включавшей индукционную фазу (четыре введения ниволумаба 1 мг/кг внутривенно с последующим внутривенным введением ипилимумаба 3 мг/кг с интервалом три недели) и поддерживающую фазу (ниволумаб 3 мг/кг каждые две недели) [45]. Максимальная длительность лечения составила 24 месяца. Показаниями для досрочного прекращения лечения служили прогрессирование заболевания, выраженные НЯ или отказ пациента. Эффективность комбинированной терапии оценивали у 94 больных с медианой наблюдения 14 месяцев. В исследование включались пациенты с бессимптомными метастазами меланомы в ГМ и статусом 0–1 по ECOG. Допускались проведение стереотакси-

ческой лучевой терапии (9% больных) и системная терапия BRAF- и/или MEK-ингибиторами (17% больных). 76% пациентов имели не более двух метастазов в ГМ. Таким образом, оцениваемая когорта представляла собой пациентов с относительно благоприятным прогнозом, олигометастатическим поражением ГМ, хорошим соматическим статусом. Большинство больных ранее не получали лечения. Больше трети пациентов (35%) получили комбинированную терапию в полном объеме (среднее число комбинированных введений – 3), 59% пациентов продолжили монотерапию ниволумабом в поддерживающей фазе (в среднем 15 введений). Медиана длительности лечения составила 3,4 месяца. На момент анализа данных у 74% пациентов терапия по протоколу была прекращена, 26% больных продолжили лечение.

Показатели эффективности лечения приведены в табл. 2 [45]. Как видим, согласно модифицированным критериям RECIST (версия 1.1), объективные ответы по интракраниальным метастазам зарегистрированы у 52 (55%) пациентов, причем у 24 (26%) больных зафиксирован полный регресс метастазов в ГМ. С учетом двух стабилизаций контроль над интракраниальными метастазами достигнут у 57% пациентов. Близкие показатели ОО (50%) и контроля над заболеванием (56%) получены для экстракраниальных метастазов. Ценным для клинической практики является тот факт, что интракраниальные ответы зафиксированы независимо от количества метастазов в ГМ, в том числе у пациентов с тремя и более метастазами. Следует особо отметить, что среди пациентов с ОО в 90% случаев ответ сохранялся на момент анализа данных, медиана времени до наступления ответа составила 2,3 месяца, а медиана длительности ответа не была достигнута. Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что комбинированная иммунотерапия ниволумабом и ипилимумабом характеризуется сопоставимой эффективностью в отношении как интракраниальных, так и экстракраниальных метастазов меланомы по частоте объективных ответов и их длительности. При медиане наблюдения 14 месяцев шести- и девятимесяч-



ный рубеж преодолели 92,3 и 82,8% больных соответственно. Расчетная одногодичная ОВ достигла 81,5%.

Другой не менее важной задачей, поставленной в рамках данного исследования, стала оценка переносимости комбинированной иммунотерапии пациентами с метастатическим поражением ГМ. Как показали результаты уже упоминавшегося исследования CheckMate 067, НЯ 3–4-й степени тяжести по критериям СТС, связанные с лечением, на фоне комбинированной терапии отмечались в 59% случаев [42]. Были все основания предполагать, что у пациентов с метастатическим поражением ГМ этот показатель будет еще выше, что существенно ограничит использование у них комбинированной терапии, даже несмотря на высокую эффективность. Однако результаты исследования CheckMate 204 не подтвердили это предположение. НЯ 3–4-й степени, связанные с лечением, были зафиксированы у 55% пациентов. Причем наиболее частыми НЯ были увеличение уровня печеночных ферментов – аспартатаминотрансферазы (15%) и аланинаминотрансферазы (16%). Частота НЯ 3–4-й степени со стороны ЦНС составила 7%. Эти осложнения включали головную боль (3%), отек головного мозга (2%), кровоизлияние в ГМ (1%), периферическую моторную нейропатию (1%). Необходимость отмены лечения из-за НЯ возникла у 19 (20%) больных.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что наличие бессимптомных метастазов в ГМ не приводит к ухудшению переносимости комбинированной иммунотерапии.

В 2019 г. были опубликованы обновленные результаты исследования CheckMate 204, подтвердившие высокую эффективность комбинированной иммунотерапии с возможностью достижения длительных интракраниальных ответов [46]. У пациентов с бессимптомными метастазами меланомы в ГМ (когорты А, n = 111) с увеличением медианы наблюдения с 14 до 20,6 месяца частота полных интракраниальных ответов достигла 29%, а контроль над заболеванием сохранялся у 58% больных. В настоящий анализ включены также данные 18 пациентов с симптомным метаста-

тическим поражением ГМ (когорты В). В этой группе медиана наблюдения была значительно меньше (5,2 месяца). Частота интракраниальных полных ответов, частичных ответов и стабилизаций свыше шести месяцев составила 11, 5,6 и 5,6% соответственно. Контроля над заболеванием удалось добиться только у 22% пациентов. Переносимость лечения существенно не отличалась: частота НЯ 3–4-й степени составила 54,5% в когорте А и 55,6% в когорте В.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать вывод, что комбинированная иммунотерапия является высокоэффективной опцией и может использоваться в качестве первой линии у больных меланомой с бессимптомным поражением ГМ.

Таргетная терапия

Общепринятым при определении тактики лечения пациентов с метастатической меланомой кожи (мМК) является молекулярно-генетическое исследование опухоли на наличие мутации в гене BRAF. Данный онкоген кодирует молекулу, участвующую в передаче пролиферативного сигнала с тирозинкиназных рецепторов, расположенных на мембране, к ядру. Самой частой мутацией в гене BRAF при МК является мутация V600E – замена аминокислоты валина глутамином, что приводит к увеличению киназной активности фермента BRAF по отношению к нижестоящей киназе MEK во внутриклеточном пути передачи сигнала. Помимо мутации V600E могут встречаться и другие мутации: V600K (замена валина лизином), V600R (замена валина аргинином), V600D (замена валина аспарагиновой кислотой), V600M (замена валина метионином). По данным С.М. Lovly и соавт., фактически среди мутаций BRAF V600 79, 12, 5 и 4% были мутации V600E, V600K, V600R и V600M соответственно [47]. Наиболее часто данный вид мутации встречается у пациентов с меланомой, возникшей на коже без хронического солнечного повреждения (отпуск на пляже).

При наличии мутации в гене BRAF используют препараты, блокирующие BRAF (вемурафениб, дабрафениб), а также нижележащую киназу MEK

(траметиниб, кобиметиниб). Имеющиеся на сегодняшний день данные об эффективности таргетной терапии среди пациентов с метастазами меланомы в ГМ приведены в табл. 1.

Одним из первых исследований, продемонстрировавших эффективность таргетной терапии у пациентов с BRAF-положительной мМК, было исследование BREAK-MB (дабрафениб) (2012 г.). В исследовании II фазы включались пациенты как минимум с одним метастазом в ГМ (диаметр ≥ 5 и ≤ 40 мм). Пациентов разделили на две когорты – А (89 пациентов без локального лечения метастазов в ГМ) и В (83 пациента с прогрессированием в ГМ после ранее проведенного локального лечения) [48]. Это наиболее крупное исследование, в котором участвовали 172 пациента. Интракраниально объективного ответа удалось достичь у 29 (39,2%) пациентов с мутацией V600E из когорты А и 20 (30,8%) пациентов когорты В, а также у одного (6,7%) пациента с мутацией V600K когорты А и у четырех (22,2%) пациентов когорты В.

Результаты другого исследования эффективности монотерапии вемурафенибом среди пациентов из наиболее неблагоприятной подгруппы – с симптомными метастазами в ГМ были опубликованы в 2014 г. Основной целью исследования, включавшего 24 пациента, стала оценка безопасности. Исследователи также проанализировали частоту ОО, ВБП и ОВ. Из 19 пациентов с измеримыми интракраниальными проявлениями болезни у семи (37%) удалось достичь уменьшения опухоли интракраниально $> 30\%$. У трех (16%) больных (95% ДИ 3,4–39,6) достигнут подтвержденный частичный ответ. При этом медиана ОВ составила 5,3 месяца (95% ДИ 3,9–6,6) [49]. Авторы сделали вывод, что вемурафениб, который можно безопасно использовать у пациентов неблагоприятной подгруппы, позволяет достигать в ряде случаев ОО.

Таким образом, в первых исследованиях изучали эффективность монотерапии ингибитором BRAF при метастазах меланомы в ГМ. Сегодня хорошо известно, что эффективность комбинированных режимов для мМК выше, чем эффективность монотерапии ингибитором BRAF



Таблица 3. Данные непрямого сравнения эффективности таргетной терапии у пациентов с мМК с метастатическим поражением головного мозга

Исследование			Характеристика пациентов				Лечебная группа	Частота объективных ответов		Медиана ВВП	Медиана ОВ
ссылка	фаза	медиана наблюдения, мес.	предшествующая терапия			симптомные метастазы		экстра-	интра-		
			BRAF ⁱ	системная лекарственная	локальная (лучевая или химиотерапия)						
NCT01253564 [49]	Пилотное	–	0	83%	79%	100%	Вемурафениб (n = 24)	62%	16%	3,8	5,3
MO25515 подгруппа NCT01307397 [50, 52]	IV	32,2	1%	50%	–	0	Вемурафениб (n = 753)	24%		3,7	7,4
McArthur 2017 [51]	II	9,6	0 0	20% 30%	0 100%	Н/д ¹	Вемурафениб (n = 90) Вемурафениб (n = 56)	33% 23%	18% 18%	3,7 4,0	8,9 9,6
BREAK-MB [48]	II	≥ 4 ≥ 4	0 0	≥ 26% ≥ 42%	0 100%	0 0	А: дабрафениб (n = 89) В: дабрафениб (n = 83)	38% 31%	39% 31%	3,8 3,9	7,7 7,3
								(0) ² (28%) ²	(7%) ² (22%) ²	(1,9) ² (3,7) ²	(3,8) ² (5,1) ²
COMBI-MB [53]	II	8,5 20,0 9,5 11,0	0 0 0 0	22% 31% 19% 41%	0 100% Н/д Н/д	0 0 0 100%	А: дабрафениб + траметиниб (n = 76) В: дабрафениб + траметиниб (n = 16) С: дабрафениб + траметиниб (n = 16) D: дабрафениб + траметиниб (n = 17)	55% 44% 75% 41%	58% 56% 44% 59%	5,6 7,2 4,2 5,5	10,8 24,3 10,2 11,5

¹ Исследование включало пациентов с симптомными и бессимптомными метастазами.

² Данные представлены для пациентов с мутацией V600E (V600K).

Примечание. Н/д – нет данных.

[50]. Данные более поздних исследований подтвердили более высокую эффективность комбинированной терапии ингибитором BRAF и ингибитором MEK у пациентов с метастазами в ГМ [51, 52].

В исследовании II фазы COMBI-MB оценивали эффективность комбинации «дабрафениб 150 мг два раза в сутки р.о. + траметиниб 2 мг в сутки р.о.». В нем участвовали пациенты с метастазами меланомы в ГМ из четырех когорт:

- А – BRAF^{V600E}-положительная меланома с бессимптомными метастазами в ГМ без предшествующей локальной лучевой терапии с общим соматическим статусом 0 или 1 по ECOG;

- В – BRAF^{V600E}-положительная меланома с бессимптомными метастазами в ГМ с предшествующей локальной лучевой терапией с общим соматическим статусом 0 или 1 по ECOG;

- С – BRAF^{V600D/K/R}-положительная меланома с бессимптомными метастазами в ГМ без или с предшествующей локальной лучевой терапией с общим соматическим статусом 0 или 1 по ECOG;

- D – BRAF^{V600D/E/K/R}-положительная меланома с симптомными метастазами в ГМ без или с предшествующей локальной лучевой терапией с общим соматическим статусом 0, 1 или 2 по ECOG.

Первичной целью исследования стала оценка частоты ОО интракраниально в когорте А среди всей популяции пациентов, получивших лечение, и вторично – в когортах В, С и D [53]. С февраля 2014 по август 2016 г. в исследование было включено 125 пациентов: 76 – в когорту А, по 16 – в когорты В и С, 17 – в когорту D. На момент анализа (28 ноября 2016 г.) при медиане наблюдения 8,5 месяца 44 (58%) пациента (95% ДИ 46–69) из 76 пациентов когорты А достигли ОО интракраниально. ОО также достигли девять (56%) (95% ДИ 30–80) из 16 пациентов когорты В, семь (44%) (95% ДИ 20–70) из 16 пациентов когорты С, десять (59%) (95% ДИ 33–82) из 17 пациентов когорты D. Наиболее ча-



стыми побочными эффектами были пирексия у восьми (6%) пациентов и снижение фракции выброса у пяти (4%). ОВ при сроке наблюдения 12 месяцев составила в когорте А – 46% (33–58), когорте В – 69% (40–86), С – 44% (20–66) и D – 44% (20–66). Как мы видим, ОВ оставалась высокой даже в когорте пациентов с симптомными метастазами в ГМ.

Комбинация «дабрафениб + траметиниб» продемонстрировала высокую эффективность с управляемым профилем безопасности у пациентов с метастазами в ГМ, что соответствовало результатам предыдущих исследований этой комбинации у пациентов с меланомой BRAF^{V600} без метастатического поражения ГМ. Полученные результаты свидетельствуют о клинической пользе комбинации «дабрафениб + траметиниб» в этой неблагоприятной подгруппе пациентов. Сводные данные об эффективности таргетной терапии среди пациентов с метастазами в ГМ представлены в табл. 3. При выборе варианта лечения для пациента с BRAF^{V600}-положительной МК следует рассмотреть возможность назначения именно комбинированных режимов лекарственной терапии.

Химиотерапия

Меланома относится к химиорезистентным заболеваниям. Арсенал химиопрепаратов, применяемых при меланоме, ограничен дакарбазином, производными платины и нитрозопроизводными. С учетом высокой частоты метастатического поражения ГМ у больных диссеминированной МК (до 50%) были проведены специальные исследования эффективности химиотерапии в данной подгруппе [54, 55].

Как известно, дакарбазин, считавшийся ранее препаратом выбора в химиотерапии метастатической меланомы, обладает низкой способностью проникать через ГЭБ, а также низкой эффективностью в лечении метастазов меланомы в ГМ. В связи с этим объектом изучения стали препараты с высокой проникающей способностью через ГЭБ, к которым относятся темозоломид и производные нитрозомочевины (фотемустин, ломустин). В ряде исследований II фазы фоте-

мустин показал умеренную эффективность в лечении метастазов меланомы в ГМ. В одном из исследований эффект лечения оценили у 153 пациентов. Объективный ответ (полный и частичный) со стороны метастазов в ГМ был достигнут у 25% больных [56]. Медиана выживаемости больных меланомой с объективным ответом составила 85 недель, со стабилизацией болезни – 42 недели, при прогрессировании болезни – только 17 недель. Основной токсичностью была гематологическая (тромбоцитопения, лейкопения).

В другом исследовании фотемустина с участием 54 больных меланомой с метастазами в ГМ из 11 различных медицинских центров ОО (частичные регрессии и стабилизации) в головном мозге был достигнут только у 12% больных [57].

К препаратам, с которыми связано расширение возможности лечения метастазов злокачественных опухолей в ГМ, относится темозоломид. Темозоломид – алкилирующий препарат второго поколения из класса имидазотетразинов. Темозоломид был синтезирован в 1984 г. Он характеризуется высокой проникаемостью через ГЭБ, имеет низкую гематологическую токсичность. Темозоломид обладает 100%-ной биодоступностью при приеме внутрь и быстрой, полной всасываемостью в кишечнике [58]. Ученые изучали эффективность темозоломида при метастазах меланомы в ГМ в монорежиме, в сочетании с лучевой терапией, а также в комбинации с другими лекарственными средствами.

Во II фазе исследования S.S. Agarwala и соавт. назначали темозоломид (150–200 мг/м²/сут в 1–5-й дни каждые 28 дней) 151 больному меланомой с метастазами в ГМ [59]. Все пациенты ранее не получали лучевой терапии на ГМ. ОО (полная и частичная регрессия) отмечался у восьми (7%) больных, стабилизация – у 34 (29%). Медиана выживаемости в группе больных, не получавших ранее химиотерапию (n=117), составила 3,5 месяца, а в группе пациентов, получавших ранее лечение (n=34), – 2,5 месяца.

В исследовании комбинированной химиотерапии темозоломида в сочетании с талидомидом, обладающим антиангиогенным эффектом, был

продемонстрирован контроль роста опухоли (полная регрессия + частичная регрессия + стабилизация) у 25% больных меланомой с метастазами в ГМ [60]. Однако в исследовании II фазы [8] показана высокая токсичность схемы лечения с включением талидомида: кровоизлияние в ГМ – 29% случаев, тромботические осложнения – 12,5% [61].

Экспериментальные исследования показали, что темозоломид обладает синергизмом при сочетании с лучевой терапией, что может увеличивать эффективность лечения метастазов в ГМ у пациентов с солидными опухолями. Так, M. Hofmann и соавт. изучали темозоломид в монорежиме и комбинации с лучевой терапией у 34 больных меланомой с метастазами в ГМ. 22 (65%) больных получали темозоломид в сочетании с лучевой терапией [62]. ОО (одна полная регрессия и две частичные) зарегистрирован у трех (9%) пациентов, стабилизация – у девяти (27%). Медиана продолжительности жизни составила восемь месяцев. Темозоломид в сочетании с лучевой терапией продемонстрировал эффективность и низкую токсичность в другом небольшом исследовании II фазы у больных с метастазами меланомы в ГМ [63]. ОО достигнут в 9,7% случаев. Медиана времени до прогрессирования составила два месяца.

В исследовании эффективности химио- и химиолучевой терапии, проведенном в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина, участвовали 102 больных меланомой с метастатическим поражением ГМ [64]. 20 пациентов получали лечение производными нитрозомочевины (фотемустин 100 мг/м² внутривенно в первый день, каждые четыре недели, или ломустин (CCNU) 100 мг/м² внутрь в первый день, каждые шесть недель). 21 пациенту назначали темозоломид в монотерапии – 150–200 мг/м²/сут внутрь в 1–5-й дни, каждые 28 дней цикла. 29 пациентам проведена химиолучевая терапия по схеме: темозоломид 75 мг/м²/сут внутрь в 1–14-й дни + лучевая терапия на весь ГМ (суммарная очаговая доза – 30 Гр). 32 пациентам проведена комбинированная химиотерапия по схеме: темозоломид – 150 мг/м²/сут внутрь



Таблица 4. Химио- и химиолучевая терапия у больных меланомой с метастазами в головном мозге (данные НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина)

Схема лечения	Полный ответ в головном мозге	Частичный ответ в головном мозге	Стабилизация в головном мозге	Одногодичная выживаемость	Медиана выживаемости
Темозоломид (n = 21)	1 (4,8%)	4 (19%)	9 (42,9%)	4 (19%)	6,0 месяца
Темозоломид + лучевая терапия (n = 29)	2 (6,9%)	3 (13,8%)	13 (44,8%)	5 (17,2%)	6,0 месяца
Производные нитрозомочевины (фотемустин, ломустин) (n = 20)	–	2 (10%)	6 (30%)	3 (15%)	5,0 месяца
Темозоломид + цисплатин (n = 32)	4 (12,5%)	7 (21,9%)	7 (21,9%)	9 (28,1%)	8,0 месяца

в 1–5-й дни + цисплатин – 20 мг/м²/сут внутривенно в 1–5-й дни, цикл – каждые 28 дней. Эффект лечения метастазов в ГМ и данные о выживаемости больных представлены в табл. 4. Наилучшие результаты получены при изучении комбинированной химиотерапии по схеме «темозоломид + цисплатин» (n = 32). Полная и частичная регрессия метастазов в ГМ в этой группе зарегистрирована у 11 (34,4%) больных, стабилизация – у семи (21,9%). Комбинированная химиотерапия по схеме «темозоломид + цисплатин» показала также высокую эффективность в отношении контроля за экстракраниальным опухолевым процессом (метастазы в других органах). Полная и частичная регрессия метастазов в других органах достигнута у 36,6% больных, стабилизация – у 26,7%. Медиана выживаемости составила восемь месяцев. Год и более прожили девять (28,1%) пациентов. При дальнейшем наблюдении больные с полной регрессией в ГМ и других органах (четыре (12,5%) пациента) прожили три года и более. При генетическом исследовании опухоли выявлено наличие метилирования гена MGMT в опухоли у всех четырех пациентов с полной регрессией, что, возможно, является прогностически благоприятным признаком в отношении эффективности химиотерапии темозоломидом и длительной выживаемости [65]. В настоящее время с учетом результатов исследований таргетных и иммуноонкологических препаратов химиотерапию нельзя рассматривать как стандарт лечения при метастазах меланомы, в том числе в ГМ. Тем не менее подобная опция у отдельных пациентов с хорошим соматическим статусом может рассматриваться при рефрактерности к стандартному лечению.

Алгоритм лечения пациентов с метастазами меланомы в головном мозге

Лечение пациентов с метастазами меланомы в ГМ остается трудной задачей и требует обсуждения на мультидисциплинарном консилиуме с участием нейрохирурга, радиотерапевта и онколога. Основными лечебными подходами являются:

- ✓ хирургическое лечение;
- ✓ лучевая терапия (СРХ и СРТ);
- ✓ комбинированная таргетная терапия (BRAF/MEK-ингибиторы) и комбинация ингибиторов блокаторов иммунного ответа (анти-CTLA-4/PD-1-антитела).

В условиях, когда оптимальная последовательность использования этих видов лечения не определена, можно использовать алгоритмы, предложенные в современных российских и международных клинических рекомендациях [66, 67]. Для определения тактики лечения необходимо принимать во внимание следующие критерии [68, 69]:

- ✓ экстракраниальное распространение заболевания и его контроль;
- ✓ размер метастазов в ГМ (больше или меньше 3 см);
- ✓ количество метастазов в ГМ (солитарный метастаз, олигометастатическое поражение, множественные метастазы);
- ✓ общее состояние по шкале Карновского (более 70, менее 70);
- ✓ расположение метастазов в функционально значимых частях мозга;
- ✓ наличие или отсутствие неврологической симптоматики.

Открытая хирургическая операция имеет преимущества перед стереотаксической радиохирургией у пациентов с симптомными очагами, а также бессимптомными очагами, расположенными в функционально незначимых частях мозга размером

более 3 см при ожидаемой продолжительности жизни (без учета влияния метастаза в ГМ) свыше трех месяцев. При этом возможно проведение сеанса СРХ на операционную полость для улучшения локального контроля. При расположении метастаза в функционально значимой части мозга, олигометастатическом поражении ГМ (3–10 очагов размером до 3 см каждый) СРХ может быть рекомендована дополнительно к лекарственному лечению и имеет преимущества перед облучением всего мозга [67, 68]. С учетом низкой эффективности облучения всего ГМ при метастазах меланомы и риска отдаленных неврологических последствий эта процедура может быть предложена только в качестве паллиативного лечения пациентам с неврологическими симптомами при множественных метастазах в ГМ или поражении мозговых оболочек в случае быстрого прогрессирования на фоне лекарственной терапии [67, 69].

Результаты клинических исследований показали, что комбинация BRAF/MEK-ингибиторов и комбинация ингибиторов блокаторов иммунного ответа могут эффективно использоваться у пациентов с метастазами меланомы в ГМ, причем их наличие не приводит к ухудшению переносимости лекарственного лечения [43, 45]. Комбинированные режимы продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с монотерапией BRAF-ингибиторами, анти-PD-1- и анти-CTLA-4-антителами. У больных с бессимптомными метастазами меланомы в ГМ при отсутствии мутации в гене BRAF комбинированная иммунотерапия (анти-CTLA-4 и пиллимумаб + анти-PD-1-терапия ниволумабом) является наиболее эффективным вариантом лечения [67]. Опыт использования данной комбинации у пациентов



с симптомными метастазами на сегодняшний день ограничен [46]. В связи с этим для пациентов без BRAF-мутации, имеющих неврологические симптомы, на первом этапе целесообразно рассмотреть вопрос о проведении хирургического лечения или стереотаксической лучевой терапии в комбинации с симптоматическим лекарственным лечением (обезболивание, снятие перифокального отека и т.д.). Цель этого этапа – устранение или максимально возможная кор-

рекция симптомов, связанных с метастатическим поражением ГМ. При достижении цели можно вернуться к обсуждению вопроса о проведении комбинированной иммунотерапии. При этом доза стероидных гормонов не должна превышать 10–15 мг преднизолона в день. При объективной невозможности устранения неврологических симптомов рекомендована попытка проведения химиотерапии. При наличии симптомных метастазов в ГМ у BRAF-позитивных пациентов

терапией выбора следует считать комбинированную таргетную терапию ингибиторами BRAF и MEK. Дополнительно с целью локального контроля у таких пациентов также могут быть использованы хирургическое лечение и стереотаксическая лучевая терапия. При бессимптомном поражении ГМ у BRAF-позитивных пациентов может с эффектом использоваться как комбинация ипилимумаба и ниволумаба, так и комбинированная таргетная терапия ингибиторами BRAF и MEK. ☺

Литература

1. 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. Vol. 19. № 1. P. 1511–1521.
2. Achrol A.S., Rennert R.C., Anders C. et al. Brain metastases // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019. Vol. 5. № 1. P. 5.
3. Ostrom Q.T., Wright C.H., Barnholtz-Sloan J.S. Brain metastases: epidemiology // *Handb. Clin. Neurol.* 2018. Vol. 149. P. 27–42.
4. Davies M.A., Liu P., McIntyres S. et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases // *Cancer.* 2011. Vol. 17. № 8. P. 1687–1696.
5. Goyal S., Silk A.W., Tian S. et al. Clinical management of multiple melanoma brain metastases: a systematic review // *JAMA Oncol.* 2015. Vol. 1. № 5. P. 668–676.
6. Kienast Y., von Baumgarten L., Fuhrmann M. et al. Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation // *Nat. Med.* 2010. Vol. 16. № 1. P. 116–122.
7. Klein A., Sagi-Assif O., Meshel T. et al. CCR4 is a determinant of melanoma metastasis // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8. № 19. P. 31079–31091.
8. Fazakas C., Wilhelm I., Nagyoszi P. et al. Transmigration of melanoma cells through the blood-brain barrier: role of endothelial tight junctions and melanoma-released serine proteases // *PLoS One.* 2011. Vol. 6. № 6. P. e20758.
9. Liddelow S.A., Barres B.A. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential // *Immunity.* 2017. Vol. 46. № 6. P. 957–967.
10. Di Giacomo A.M., Valente M., Cerase A. et al. Immunotherapy of brain metastases: breaking a 'dogma' // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019. Vol. 38. № 1. P. 419.
11. Прозоренко Е.В., Карахан В.Б., Бекяшев А.Х. и др. Хирургическая тактика при церебральных метастазах с кровоизлиянием // *Опухоли головы и шеи.* 2015. Т. 5. № 1. С. 8–14.
12. Pack S.H., Audu B.P., Sperling M.R. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastase, review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques // *Neurosurgery.* 2005. Vol. 56. № 5. P. 1021–1034.
13. Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322. № 8. P. 494–500.
14. Mintz A.H., Kestle J., Rathbone M.P. et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis // *Cancer.* 1996. Vol. 78. № 7. P. 1470–1476.
15. Cattell E., Kelly C., Middleton M.R. et al. Brain metastases in melanoma: a European perspective // *Semin. Oncol.* Vol. 29. № 5. P. 513–517.
16. Salvati M., Frati A., D'Elia A. et al. Single brain metastases from melanoma: remarks on a series of 84 patients // *Neurosurg. Rev.* 2012. Vol. 35. № 2. P. 211–217.
17. Kocher M., Soffietti R., Abacioglu U. et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 2. P. 134–141.
18. Brown P.D., Ballman K.V., Cerhan J.H. et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2017. Vol. 18. № 8. P. 1049–1060.
19. Fogarty G.B., Hong A.M., Thompson J.F. Should patients with melanoma brain metastases receive adjuvant whole-brain radiotherapy? // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 5. P. e195–196.
20. Sahgal A., Soliman H., Larson D.A. Whole-brain radiation therapy of brain metastasis // *Prog. Neurol. Surg.* 2012. Vol. 25. P. 82–95.
21. Brown P.D., Jaeckle K., Ballman K.V. et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial // *JAMA.* 2016. Vol. 316. № 4. P. 401–409.
22. Ebi J., Sato H., Nakajima M., Shishido F. Incidence of leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy for brain metastases // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 85. № 5. P. 1212–1217.
23. Hong A.M., Fogarty G.B., Dolven-Jacobsen K. et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy compared with observation after local treatment of melanoma brain metastases: a multicenter, randomized phase III trial // *J. Clin. Oncol.* Vol. 37. № 33. P. 3132–3141.



24. Банов С.М., Голанов А.В., Ильялов С.Р. и др. Современные стратегии лечения пациентов с метастазами в головной мозг // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. № 4. С. 523–536.
25. 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. Vol. 37. № 4. P. 745–751.
26. Shaffrey M., Mut M., Asher A. et al. Brain metastases // Curr. Probl. Surg. 2004. Vol. 41. № 8. P. 665–741.
27. Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61. № 4. С. 530–545.
28. Yamamoto M., Kawabe T., Sato Y. et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2–9 versus 10 or more tumors // J. Neurosurgery. 2014. Vol. 121. Suppl. P. 16–25.
29. Kim Y.-J., Cho K., Kim J.-Y. et al. Single-dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011. Vol. 81. № 2. P. 483–489.
30. Kwon A., Dibiasi S., Wang B. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of brain metastases // Cancer. 2009. Vol. 115. № 4. P. 890–898.
31. Ammirati M., Kshetry V., Lamki T. et al. A prospective phase II trial of fractionated stereotactic intensity modulated radiotherapy with or without surgery in the treatment of patients with 1 to 3 newly diagnosed symptomatic brain metastases // Neurosurgery. 2014. Vol. 74. № 6. P. 586–594.
32. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С. и др. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2016. Т. 80. № 2. С. 35–46.
33. Назаренко А.В., Тер-Арутюнянц С.А. Результаты стереотаксической лучевой терапии пациентов с метастазами меланомы в головной мозг – опыт ЦИТ «Онкостоп» // Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7. № 3-S1. С. 109.
34. Margolin K., Ernstoff M.S., Hamid O. et al. Ipilimumab in patients with melanoma brain metastases: an open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. № 5. P. 459–465.
35. Di Giacomo A.M., Ascierto P.A., Pilla S. et al. Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. № 9. P. 879–886.
36. Di Giacomo A.M., Ascierto P.A., Queirolo P. et al. Three-year follow-up of advanced melanoma patients who ipilimumab plus fotemustine in Italian network for tumor biotherapy (NIBIT-M1) phase 2 study // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. № 4. P. 798–803.
37. Di Giacomo A.M., Valente M., Cerase A. et al. Immunotherapy of brain metastases: breaking a 'dogma' // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2019. Vol. 38. ID 419.
38. Parakh S., Park J.J., Mendis R. et al. Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases // Br. J. Cancer. 2017. Vol. 116. № 12. P. 1558–1563.
39. Kluger H.M., Chiang V., Mahajan A. et al. Long-term survival of patients with active brain metastases treated with pembrolizumab on a phase II trial // J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 37. № 1. P. 52–60.
40. Hamid O., Ribas A., Daud A. et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with advanced melanoma with stable brain metastases at baseline: a pooled retrospective analysis // Ann. Oncol. 2018. Vol. 29. № 8. P. viii444.
41. Schadendorf D., Ascierto P.A., Haanen J. et al. Safety and efficacy of nivolumab in challenging subgroups with advanced melanoma who progressed on or after ipilimumab treatment: a single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172) // Eur. J. Cancer. 2019. Vol. 121. P. 144–153.
42. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. № 16. P. 1535–1546.
43. Long G.V., Atkinson V., Lo S. et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicenter randomized phase 2 study // Ann. Oncol. 2018. Vol. 19. № 5. P. 672–681.
44. Long G.V., Atkinson V.G., Lo S. et al. Long-term outcomes from the randomized phase II study of nivolumab or nivolumab + ipilimumab in patients with melanoma brain metastases: anti-PD1 collaboration (ABC) // Ann. Oncol. 2019. Vol. 30. Suppl. 5. P. v543.
45. Tawbi H.A., Forsyth P.A., Algazi A. et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. № 8. P. 722–730.
46. Tawbi H.A., Forsyth P.A., Hodi F.S. et al. Efficacy and safety of the combination of nivolumab and ipilimumab in patients with symptomatic melanoma brain metastases // JCO. 2019. Vol. 37. № 15. Suppl. P. 9501–9501.
47. Lovly C.M., Dahlman K.B., Fohn L.E. et al. Routine multiplex mutational profiling of melanomas enables enrollment in genotype-driven therapeutic trials // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 4. P. e35309.
48. Long G.V., Trefzer U., Davies M.A. et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. № 11. P. 1087–1095.
49. Dummer R., Goldinger S.M., Turtzchi C.P. et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study // Eur. J. Cancer. 2014. Vol. 50. № 3. P. 611–621.
50. Larkin J., Del Vecchio M., Ascierto P.A. et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 4. P. 436–444.
51. McArthur G.A., Maio M., Arance A. et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study // Ann. Oncol. 2017. Vol. 28. № 3. P. 634–641.

ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ С МУТАЦИЕЙ BRAF V600 КОМБИНАЦИЕЙ ТАФИНЛАР® И МЕКИНИСТ® ПОЗВОЛЯЕТ:

- ◆ При применении в адъювантном режиме у больных III стадии после полной резекции опухоли увеличить 3-летнюю общую выживаемость до 86%¹
- ◆ При применении в 1-й линии терапии метастатической меланомы у больных с благоприятным прогнозом* увеличить 5-летнюю общую выживаемость до 55%²

Реклама

РУ ЛП-002274 от 12.10.2018; РУ ЛП-002945 от 24.11.2016



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ПРИМЕЧАНИЕ: Примечание: перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. При одновременном назначении дабрафениба траметинибом ознакомьтесь с соответствующими инструкциями. **ТАФИНЛАР®** Дабрафениб, капсулы 50 мг, 75 мг. Регистрационный номер: ЛП-002274. **МЕКИНИСТ®** Траметиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,5 мг, 2,0 мг. Регистрационный номер: ЛП-002945.

ПОКАЗАНИЯ: • Нерезектабельная или метастатическая меланوما: Тафинлар® и Мекинист® в монотерапии* и/или их комбинация для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600. • Препарат Мекинист® не эффективен в монотерапии у пациентов с прогрессированием на фоне предшествующей терапии ингибиторами BRAF. • Распространенный немелкоклеточный рак легкого: препарат Тафинлар® в комбинации с препаратом Мекинист® показан для адъювантной терапии у пациентов после тотальной резекции меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** • Взрослые: Тафинлар®: Рекомендуемая доза при применении в монотерапии или в комбинации траметинибом составляет 150 мг 2 р/д. Мекинист®: Рекомендуемая доза при применении в виде монотерапии или в комбинации с дабрафенибом составляет 2 мг 1 р/д. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Беременность и период грудного вскармливания. • Детский возраст до 18 лет. *Только для препарата Тафинлар®: Повышенная чувствительность к дабрафенибу или другим компонентам, входящим в состав препарата. Противопоказано применение у пациентов с меланомой или немелкоклеточным раком легкого с «диким» типом гена BRAF в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Только для препарата Мекинист®: Ожесточение вен сетчатки (ОВС). Повышенная чувствительность траметинибу или другим компонентам препарата. **СПЕЦИАЛЬНЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** • Лихорадка, возникающая на фоне терапии, может сопровождаться выраженной дрожью, обезвоживанием и артериальной гипотензией. Требуется мониторинг уровня креатинина сыворотки и функции почек при тяжелой лихорадке и непосредственно после ее разрешения. • Кровотечение: отмечались геморрагические явления, в том числе, обширные кровоизлияния как при монотерапии, так при комбинированном лечении. *Только для препарата Тафинлар®: Плоскоклеточный рак кожи и первичная меланомы: осмотр кожи до начала лечения, в период лечения и через 6 месяцев после его прекращения или до начала другой противоопухолевой терапии. • Внеочередные вторичные/рецидивирующие злокачественные новообразования: контроль в соответствии с клинической необходимостью в течение 6 месяцев после прекращения лечения дабрафенибом или до начала другой противоопухолевой терапии. • Панкреатит: боль в животе неясного генеза требует проведения обследования, включая измерение активности сывороточной амилазы и липазы. • Увеит: контроль офтальмологических симптомов в период лечения. *Только для препарата Мекинист®: «Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ)/Дисфункция левого желудочка: Всем пациентам должна проводиться оценка ФВЛЖ до начала и в период проведения лечения. При ухудшении зрения: Не рекомендуется применение у пациентов с окклюзией вен сетчатки (ОВС) в анамнезе. Необходима консультация офтальмолога перед началом лечения и периодически во время его проведения. При выявлении патологии сетчатки следует немедленно прекратить лечение и обратиться к специалисту. При выявлении ОВС лечение необходимо отменить. • Тромбоз глубоких вен (ТГВ)/Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА): При возникновении ТГВ или ТЭЛА следует немедленно обратиться в соответствующее лечебное учреждение. • Колит и перфорация органов желудочно-кишечного тракта: Следует с осторожностью проводить лечение препаратом Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом у пациентов с факторами риска развития перфорации органов желудочно-кишечного тракта. При появлении симптомов колита или перфорации органов желудочно-кишечного тракта пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью. **РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ:** • Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом: Необходимо использовать эффективные методы контрацепции в период лечения и в течение 4 недель после прекращения терапии дабрафенибом и, по меньшей мере, в течение 4 месяцев после применения последней дозы траметиниба. Дабрафениб может снижать эффективность гормональных контрацептивов, следует пользоваться альтернативными методами контрацепции. • Тафинлар®: Существует риск необратимого нарушения сперматогенеза. • Мекинист®: Может оказывать неблагоприятное влияние. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Монотерапия дабрафенибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой. • Очень часто: паллиомы, снижение аппетита, головная боль, кашель, тошнота, рвота, диарея, проявления со стороны кожи (сыпь, гиперкератоз), алопеция, синдром ладони-опухолевой эритродимезии, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, астения, озноб, утомляемость, лихорадка. Монотерапия траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: Очень часто: артериальная гипертензия, кровотечение, кашель, одышка, диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, сухость во рту, сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, кожный зуд, алопеция, утомляемость, периферические отеки, лихорадка. Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: • Очень часто: инфекция мочевыводящих путей, нейтропения, назофарингит, снижение аппетита, головная боль, головокружение, артериальная гипертензия, кровотечение, кашель, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, сухость кожи, зуд, сыпь, акнеформный дерматит, артралгия, миалгия, боль в конечностях, повышенная утомляемость, периферический отек, лихорадка, озноб, астения. Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого: • Очень часто: нейтропения, гипонатриемия, головная боль, головокружение, кровотечение, артериальная гипотензия, тошнота, рвота, диарея, ухудшение аппетита, запор, эритема, сухость кожных покровов, сыпь, зуд, гиперкератоз (в том числе гиперкератоз, актинический гиперкератоз, себорейный кератоз, фолликулярный кератоз), мышечный спазм, артралгия, миалгия, лихорадка, астения (в том числе повышенная утомляемость и ухудшение самочувствия), отек, повышенная утомляемость, озноб, увеличение активности ЩФ (щелочной фосфатазы). Полный список нежелательных реакций указан в полных инструкциях по применению. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** • Только для препарата Тафинлар®: • Требуется осторожность при одновременном применении с мощными ингибиторами или индукторами CYP2C8 или CYP3A4, с препаратами, изменяющими pH желудка. • Дабрафениб может индуцировать CYP3A4, CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT и P-гликопротеин. *Только для препарата Мекинист®: Лекарственные взаимодействия неизвестны. **Новартис Фарма АГ, Швейцария.**

* Нормальный уровень ЛДГ и не более трех очагов метастазирования.

1. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. J Clin Oncol. DOI:18.01219; 2. Long et al, J Clin Oncol. 2018 Mar;36(7):667-673.

1207169/TafMek/A4/07.2019/1

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.



52. Blank C.U., Larkin J., Arance A.M. *et al.* Open-label, multicentre safety study of vemurafenib in 3219 patients with BRAF(V600) mutation-positive metastatic melanoma: 2-year follow-up data and long-term responders' analysis // *Eur. J. Cancer.* 2017. Vol. 79. P. 176–184.
53. 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. Vol. 18. № 7. P. 863–873.
54. Schouten L.J., Rutten J., Huveneers H.A. *et al.* Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma // *Cancer.* 2002. Vol. 94. № 10. P. 2698–2705.
55. Wen P.Y., Schiff D., Kesari S. *et al.* Medical management of patients with brain tumors // *J. Neurooncol.* 2006. Vol. 80. № 3. P. 313–332.
56. Jacquilat C., Khayat D., Banzer P. *et al.* Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosore ftemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases // *Cancer.* 1990. Vol. 66. № 9. P. 1873–1878.
57. Kleeberg U.R., Engel E., Israels P. *et al.* Palliative therapy of melanoma patients with fotemustine. Invers relationship between tumor load and treatment effectiveness. A multicenter phase II trial of the EORTC. Melanoma Cooperative Group (MCG) // *Melanoma Res.* 1995. Vol. 5. № 3. P. 195–200.
58. Горбунова В.А. Темодал – новые возможности и перспективы лечения опухолей головного мозга // *Фарматека.* 2004. № 18. С. 15–20.
59. Agarwala S.S., Kirkwood J.M., Gore M. *et al.* Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 11. P. 2101–2107.
60. Hwu W.J., Krown S.E., Lis E. *et al.* Phase II study of temozolomide (TMZ) plus thalidomide in patients with brain metastases from metastatic melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 22. Suppl. 14. P. 2894a.
61. Danson S., Lorigan P., Arance A. *et al.* Randomized phase II study of temozolomide given every 8 hours or daily with either interferon alfa-2b or thalidomide in metastatic malignant melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 13. P. 2551–2557.
62. Hofmann M., Kiecker F., Wurm R. *et al.* Temozolomide with or without radiotherapy in melanoma with unresectable brain metastases // *J. Neurooncol.* 2006. Vol. 76. № 1. P. 59–64.
63. 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. Vol. 128. № 4. P. 214–218.
64. Naskhletashvili D.R., Gorbunova V.A., Bychkov M.B. *et al.* Chemotherapy for patients with brain metastases from melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. Suppl. Abstr. e19012.
65. Naskhletashvili D., Gorbounova V., Bychkov M. *et al.* Temozolomide-cisplatin combination for patients with brain metastases from melanoma // *Neuro Oncol.* 2012. Vol. 14. Suppl. 3. Abstr. P. 245.
66. Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // *Злокачественные опухоли.* 2019. Т. 9. №3-s2. С. 243–258.
67. Michelin O., van Akkooi A.C.S., Ascierto P.A. *et al.* Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30. № 12. P. 1884–1901.
68. Liew D.N., Kano H., Kondziolka D. *et al.* Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases // *J. Neurosurg.* 2011. Vol. 114. № 3. P. 769–779.
69. 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. Vol. 113. № 8. P. 2139–2145.

Melanoma Metastases in the Brain: Current Treatment Options

G.Yu. Kharkevich, PhD¹, V.A. Alyoshin, PhD¹, D.R. Naskhletashvili, PhD¹, K.V. Orlova, PhD¹, O.P. Trofimova, PhD^{1,2}, L.V. Demidov, PhD, Prof.¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Contact person: Galina Yu. Kharkevich, gkharkevich@mail.ru

Melanoma ranks third among solid tumors in the frequency of brain damage and is 40–50% in metastatic melanoma. The main task of treatment approaches was to control the symptoms of the disease that led to severe neurological disorders. Traditionally, surgical treatment and radiation therapy were used for this purpose. Systemic drug treatment was given the secondary role because of its extremely low effectiveness. In recent years, improvements in diagnostic methods, radiation therapy, and the emergence of new classes of medications have dramatically changed the prognosis of patients with metastatic melanoma with brain damage for the better. The article analyzes the current treatment options for this previously prognostically unfavorable group of patients. Presented the review of data on the effectiveness and tolerability of the main methods of treatment of patients with metastatic melanoma with central nervous system damage.

Key words: melanoma, brain metastases, radiation therapy, targeted therapy, immuno-oncological therapy