

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-2-53-60>

Современное эффективное лечение внутримозговых метастазов меланомы кожи. Пример клинического наблюдения

М.И. Куржупов¹⁻³, А.В. Шабунин^{1,4}, К.С. Титов^{2,5}, Е.Л. Слобина⁶, Д.Н. Греков¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

²кафедра хирургии и онкологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, корп. 3;

³ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86;

⁴кафедра хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁵ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр. 6;

⁶ФГБУ «Федеральный высокотехнологичный центр медицинской радиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, Ульяновская обл., 433507 Димитровград, ул. Курчатова, 5в

Контакты: Михаил Иванович Куржупов ktim@mail.ru

Введение. Меланома кожи обладает самым высоким потенциалом метастазирования в головной мозг, занимает 15-е место по частоте встречаемости среди всех злокачественных опухолей и 3-е место по частоте возникновения внутримозговых метастазов. К современным методам лечения метастазов меланомы кожи в головной мозг относятся нейрохирургическое лечение, лучевая терапия и радиохирugia, противоопухолевая лекарственная терапия, включающая таргетную терапию, иммунотерапию и химиотерапию. В статье рассмотрены показания к отдельным методам лечения, приведены данные по выживаемости пациентов при использовании указанных методов лечения в самостоятельном режиме или в комбинации. Обсуждается клинический случай длительной выживаемости пациентки с меланомой кожи с прогрессированием в виде экстра- и интракраниального метастазирования.

Цель работы – оценка результата применения современных методов противоопухолевого лечения в реальной клинической практике у пациентки с метастазами меланомы кожи в головной мозг.

Материалы и методы. На клиническом примере рассмотрена возможная последовательность индивидуально-го подхода к лечению пациентки с экстракраниальными и внутримозговыми метастазами меланомы кожи на основе современных методов лечения и обследования.

Результаты. Применение современных методов противоопухолевой терапии позволило повысить общую и безрецидивную выживаемость пациентов с метастазами меланомы кожи в головной мозг и снизить необходимость нейрохирургических вмешательств. Продолжительность жизни пациентки после прогрессирования меланомы кожи в виде метастазов в головной мозг на фоне всего проводимого противоопухолевого лечения к настоящему времени составила 5,5 года, при этом нейрохирургическое лечение не проводилось по желанию пациентки, хотя и было показано, а были использованы возможности современной противоопухолевой терапии, включая последовательную лучевую терапию, таргетную терапию и иммунотерапию.

Заключение. Современные методы противоопухолевой терапии позволяют значительно повысить выживаемость пациентов с метастазами меланомы в головной мозг и индивидуализировать план лечения.

Ключевые слова: меланома, внутримозговые метастазы, иммунотерапия, таргетная терапия, лучевая терапия

Для цитирования: Куржупов М.И., Шабунин А.В., Титов К.С. и др. Современное эффективное лечение внутримозговых метастазов меланомы кожи. Пример клинического наблюдения. Российский биотерапевтический журнал 2021;20(2):53–60. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-2-53-60.

Modern effective treatment of brain metastases of skin melanoma. The example of clinical observation

Mikhail I. Kurzhepov¹⁻³, Alexei V. Shabunin^{1,4}, Konstantin S. Titov^{2,5}, Elena L. Slobina⁶, Dmitriy N. Grekov¹

¹S.P. Botkin City clinical hospital, Moscow Department of Healthcare; 5, 2nd Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia;

²Department of Surgery and Oncology of the FCME of the Medical Institute of the RUDN University; Bld. 3, 21 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia;

⁴Department of Surgery of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁵A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Bld. 6, 86 Entuziastov Shosse, Moscow 111123, Russia;

⁶Federal High-Tech Center for Medical Radiology, Federal Medical Biological Agency; 5b Kurchatova St., Dimitrovgrad 433507, Ulyanovsk Region, Russia

Contacts: Mikhail Ivanovich Kurzhepov kmim@mail.ru

Introduction. Melanoma of the skin has the highest potential for metastasis to the brain, ranking 15th in the frequency of occurrence among all malignant tumors – it is in third place in the incidence of intracerebral metastases. Modern methods of treatment of metastases of skin melanoma to the brain include neurosurgical treatment, radiation therapy and radiosurgery, antitumor drug therapy, including targeted therapy, immunotherapy and chemotherapy. The article discusses the indications for different methods of treatment, provides data on patient survival when using these methods of treatment alone or in combination. Additionally, a clinical case of long-term survival of a patient with skin melanoma with progression in the form of extra- and intracranial metastasis is discussed.

Purpose. Evaluation of the result of using modern methods of antitumor treatment in real clinical practice in a patient with skin melanoma metastases in the brain.

Materials and methods. On a clinical example, a possible sequence of an individual approach to the treatment of a patient with extracranial and intracerebral metastases of skin melanoma based on modern methods of treatment and examination is considered.

Results. The use of modern methods of anticancer therapy has increased the overall survival and disease-free survival of patients with metastases of skin melanoma to the brain and reduces the need for neurosurgical interventions. As a confirmation of this, the life expectancy of the patient after the progression of skin melanoma in the form of metastases to the brain against the background of all the antitumor treatment carried out to date was 5.5 years, while neurosurgical treatment was not carried out at the request of the patient, although it was shown, but were used the possibilities of modern anticancer therapy, including sequential radiation therapy, targeted therapy and immunotherapy.

Conclusion. Modern methods of anticancer therapy can significantly increase the survival rate of patients with melanoma brain metastases and individualize the treatment plan.

Key words: melanoma, brain metastases, immunotherapy, targeted therapy, radiation therapy

For citation: Kurzhepov M.I., Shabunin A.V., Titov K.S. et al. Modern effective treatment of brain metastases of skin melanoma. The example of clinical observation. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2021;20(2):53–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-2-53-60.

Введение

Внутричерепные (церебральные) метастазы – наиболее часто встречающиеся интракраниальные злокачественные опухоли взрослого населения. В Российской Федерации нет точной статистики по выявляемости метастазов в головной мозг у онкологических больных. В США, по данным разных авторов, фиксируется от 98 тыс. до 170 тыс. новых случаев метастатического поражения головного мозга в год [1–3]. По данным аутопсий умерших онкологических пациентов большинство метастазов имеют округлую форму, хорошо отграничены от окружающих мозговых тканей, однако на микроскопическом уровне отличаются инфильтративным ростом [2].

Несмотря на определенные успехи нейроонкологии в лечении больных с метастазами злокачественных опухолей в головной мозг в течение последних лет, отдаленные результаты остаются неудовлетворительными.

По данным The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG, 1997), пациенты с внутричерепными метастазами делятся на 3 класса (Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors) в зависимости от индекса Карновского, контролируемости первичного заболевания, возраста и наличия экстракраниальных метастазов (табл. 1) [4].

После выявления метастатического поражения головного мозга медиана выживаемости больных в зависимости от RPA-класса составляет: без лечения – в среднем 1 мес, при добавлении кортикостероидов – 2 мес, после облучения всего головного мозга – 2–7 мес, при использовании стереотаксической радиохирургии – 5,5–14 мес, при использовании хирургии или радиохирургии в сочетании с облучением всего головного мозга – 6–15 мес (табл. 2) [3, 4].

Меланома кожи составляет всего 1,5 % от всех злокачественных новообразований взрослых у мужчин и 2,1 % – у женщин [5]. Среди всех солидных

Таблица 1. Определение RPA-классов

Table 1. Defining of RPA-classes

Критерий Criteria	Класс 1 Class 1	Класс 2 Class 2	Класс 3 Class 3
Индекс Карновского Karnofsky scale	>70	>70	<70
Контролируемость первичного заболевания Controllability of the primary disease	Контролируемо Control	Неконтролируемо No control	Любой статус Any status
Возраст Age	<65	>65	Любой Any
Наличие экстракраниальных метастазов Presence of extracranial metastases	Нет No	Есть Yes	Любой статус Any status

опухолей меланома стоит на 1-м месте по потенциалу метастазирования в головной мозг. По результатам ряда клинических исследований больных меланомой кожи показано, что прижизненно интракраниальные метастазы в процессе развития заболевания диагностируются в 10–40 % случаев, а по данным аутопсии — до 75 % макроскопически и в виде микрометастазов [6, 7]. Неврологические осложнения при церебральных метастазах — наиболее частая причина смерти больных с меланомой. Считается, что метастазирование меланомы поздних стадий происходит уже в первые недели и месяцы после начала заболевания, неконтролируемая диссеминация опухоли определяется у многих больных уже в момент постановки диагноза [8]. Раннее метастазирование меланомы кожи объясняют тем, что в этой опухоли очень низкая дифференцировка стенок кровеносных сосудов, вследствие чего возникает непосредственный контакт клеток меланомы и эндотелия с проникновением их в просвет сосудов. К особенностям внутримозговых метастазов меланомы относится их предрасположенность к образованию множественных очагов. В 29–50 % случаев происходит кровоизлияние в опухоль. Течение заболевания при метастатическом поражении головного мозга чаще всего острое, с быстрым возникновением и нарастанием симптомов поражения церебральных структур, что характерно для инсультного варианта развития опухолей головного мозга. Меланома является радиорезистентной опухолью при классическом режиме фракционирования дозы лучевой терапии [9].

Выбор хирургического лечения церебральных метастазов меланомы из всех методов локального контроля показан при наличии перифокального отека с масс-эффектом, стремительном нарастании неврологической симптоматики, кровоизлиянии в опу-

Таблица 2. Медиана выживаемости больных в зависимости от лечения и RPA-класса по данным RTOG

Table 2. Median patient survival depending on treatment and RPA-class according to RTOG data

Лечение Treatment	Число пациентов Number of patients	Медиана выживаемости, мес Median survival, months		
		Класс 1 Class 1	Класс 2 Class 2	Класс 3 Class 3
ОВГМ WBRT	1176	7,1	4,2	2,3
CPX SRS	268	14,0	8,2	5,3
CPX + ОВГМ WBRT + SRS	301	15,2	7,0	5,5
Нейрохирургия + ОВГМ Neurosurgery + WBRT	125	14,8	9,9	6,0

Примечание. ОВГМ — облучение всего головного мозга; CPX — стереотаксическая радиохирургия.

Note. WBRT — whole-brain radiation therapy; SRS — stereotactic radiosurgery.

холь, необходимости гистологической верификации или размерах очага более 3 см [10]. В остальных случаях, особенно при множественном поражении, предпочтение следует отдать стереотаксической лучевой терапии. При этом данные критерии не являются абсолютными и тактика лечения определяется в каждом клиническом случае индивидуально, с преобладанием системной терапии.

Все вышеизложенное стимулирует поиск новых методик противоопухолевого лечения, которые позволят улучшить результаты лечения данной сложной категории онкологических пациентов без ухудшения качества жизни.

В последние годы в лечении метастатической меланомы кожи произошел значительный прогресс. После успешных клинических испытаний в практику вошли новые классы противоопухолевых препаратов. Это группа таргетных препаратов, применяющихся при наличии в опухоли мутации в гене *BRAF* — BRAF- и MEK-ингибиторы (вемурафениб и кобиметиниб; дабрафениб и траметиниб), а также новый класс иммуноонкологических препаратов — ингибиторы контрольных точек: анти-CTLA-4 (ипилимумаб) и анти-PD-1/PD-L1 (ниволумаб, пембролизумаб и пролголимаб), которые направлены на активацию и разблокировку клеток иммунной системы больного против меланомы. Непосредственной противоопухолевой активностью обладают активированные и перепрограммированные с помощью чекпойнт-ингибиторов цитотоксические Т-лимфоциты, которые

инфильтрируют опухолевую ткань и вызывают ее гибель.

Традиционно из регистрационных исследований лекарственных препаратов для лечения метастатической меланомы исключали пациентов с метастазами в головной мозг, поэтому данные об эффективности таких препаратов у этой категории пациентов ограничены.

В исследованиях II фазы по применению таргетных препаратов (COMBI-MB, BREAK-MB) продемонстрирована их значительная активность при метастазах меланомы в головной мозг, которые ранее не подвергались лечению: 39 % пациентов отвечали на терапию в монорежиме и до 58 % пациентов — при применении комбинации BRAF- и MEK-ингибиторов. Тем не менее длительность достигнутых ответов была короткой и у пациентов вновь отмечалось прогрессирование [11, 12].

Исследование эффективности ингибитора PD-1 пембролизумаба проводилось на небольшой группе пациентов. Среди включенных в исследование 18 пациентов с метастазами в головной мозг объективный ответ на терапию был достигнут у 22 % больных [13].

В исследовании II фазы, проводимом австралийским центром, 79 пациентов получали либо ингибитор PD-1 ниволумаб в комбинации с ингибитором CTLA-4 ипилимумабом, либо монотерапию ниволумабом при метастазах в головной мозг [14]. Исследование включало 3 группы пациентов. Шестнадцать пациентов, ранее получавших лечение, имели метастазы в головной мозг с выраженными неврологическими симптомами, а остальные пациенты не имели неврологических симптомов. Пациенты с асимптомными метастазами в головной мозг были рандомизи-

рованы соответственно в группы монотерапии ниволумабом или комбинации ниволумаб + ипилимумаб. Показано, что применение комбинации ниволумаб + ипилимумаб позволяет достичь объективных ответов в 56 % случаев, при этом ответы достигались как в интракраниальных, так и в экстракраниальных очагах. При монотерапии ниволумабом частота объективных ответов составила 21 %. Примечательно, что достигнутые ответы сохранялись длительное время. При применении комбинации ниволумаб + ипилимумаб при бессимптомных метастазах в головной мозг 1-летняя выживаемость без прогрессирования в интракраниальных и экстракраниальных очагах была близка к 60 и 70 % соответственно, а при симптомных метастазах в головной мозг 6-месячная выживаемость без прогрессирования была на уровне 29 и 33 % соответственно; при использовании ниволумаба медиана выживаемости при бессимптомных метастазах в головной мозг составляла 26,1 мес, а при симптомных — около 3 мес. При оценке же общей популяции (включая пациентов с предшествующей анти-BRAF + анти-MEK терапией) аналогичные показатели составили 46 и 20 % соответственно. Привлекает внимание тот факт, что через 36 мес наблюдения выживаемость без прогрессирования по интракраниальным очагам составила 43 %, а по экстракраниальным очагам — 50 % в группе комбинации ниволумаб + ипилимумаб, тогда как в группе ниволумаба — 21 и 15 % соответственно (рис. 1), общая же выживаемость на сроке 36 мес составила 49 и 42 % соответственно (рис. 2) [15].

Цель работы — оценка результата применения современных методов противоопухолевого лечения в реальной клинической практике у пациентки с метастазами меланомы кожи в головной мозг.

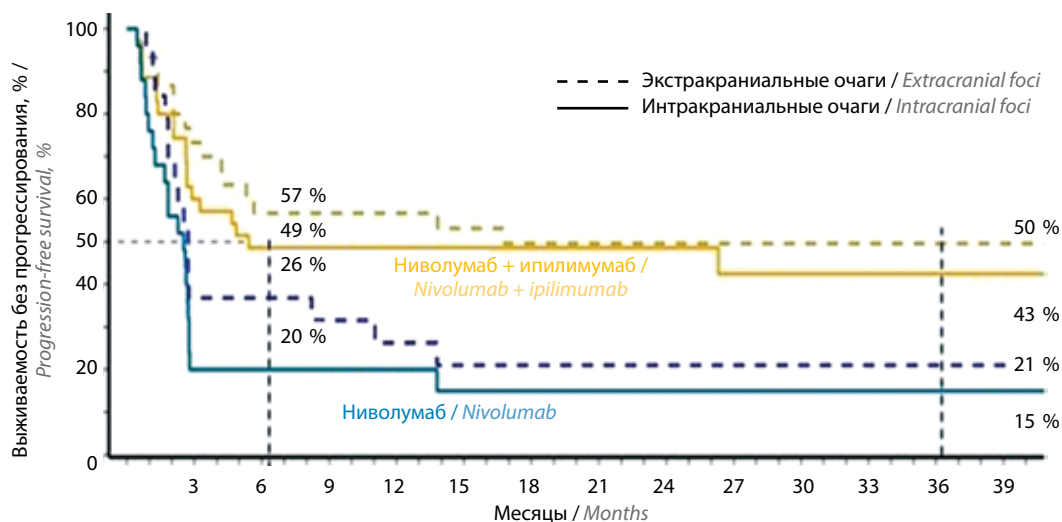


Рис. 1. Данные исследования CA209-170 по выживаемости без прогрессирования среди пациентов с бессимптомными метастазами в головной мозг

Fig. 1. Data from study CA209-170 on progression-free survival in patients with asymptomatic brain metastases

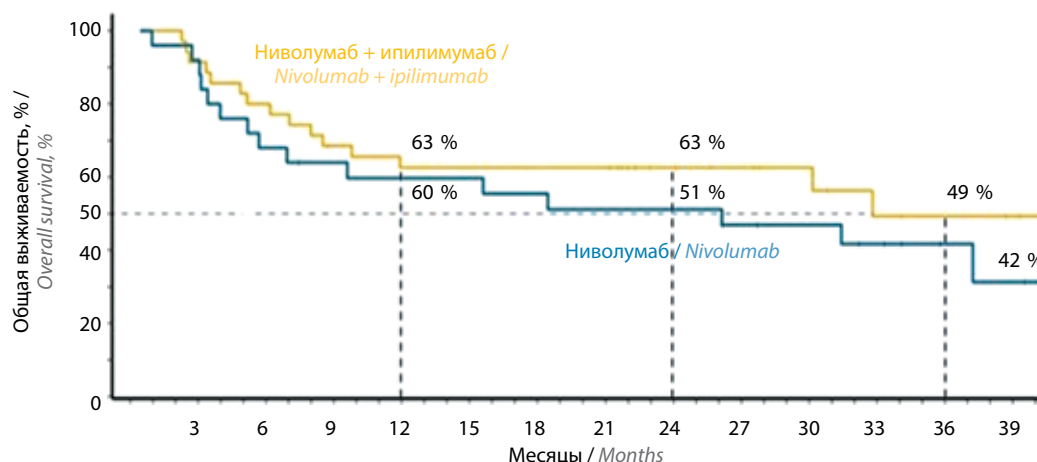


Рис. 2. Данные исследования CA209-170 по общей выживаемости среди пациентов с бессимптомными метастазами в головной мозг
Fig. 2. Data from study CA209-170 on overall survival among patients with asymptomatic brain metastases

Клинический случай

Пациентка С., 1953 г.р. В декабре 2006 г. проведено хирургическое лечение: широкое иссечение меланомы кожи центра спины с определением сторожевых лимфоузлов в правой и левой подмышечных областях. Гистологическое заключение: эпителиоверетенноклеточная меланома кожи, уровень инвазии по Кларку — IV, толщина опухоли по Бреслоу — 4,0 мм, удаленные сторожевые лимфоузлы без признаков метастатического поражения. Установлен диагноз: меланома кожи межлопаточной области, pT3aN0M0, IIA стадия.

Далее в течение 12 мес проведена адъювантная иммунотерапия интерфероном α . Спустя 6 лет и 9 мес после ее окончания отмечено прогрессирование заболевания: выявлены метастазы в зоне послеоперационного рубца спины, в подмышечных лимфоузлах слева и в мягких тканях передней грудной стенки.

В октябре 2014 г. проведено хирургическое лечение: удаление всех метастатических очагов кожи и мягких тканей туловища. При гистологическом исследовании метастатических опухолей и первичной опухоли подтверждены метастазы меланомы, в опухоли обнаружена мутация V600E в гене BRAF. В январе 2015 г. до начала лечения отмечено прогрессирование: метастазы в левую подмышечную область, левую ягодичную мышцу и плевру слева.

С февраля 2015 г. пациентка принимала вемурафениб, и через 4 мес была отмечена полная регрессия всех метастатических очагов, после чего был прекращен прием препарата (что в данной клинической ситуации было запрещено делать инструкцией производителя и практическими рекомендациями [16]). Как следствие, произошло прогрессирование опухолевого процесса в виде олигометастазов в головной мозг, выявленное в ноябре 2015 г.: в правой височной области — 46×22 мм и в правой затылочно-височной области — 5×2 мм, сопровождавшееся неврологической симптоматикой. Пациентка

отказалась от предложенного ей нейрохирургического лечения, поэтому была возобновлена таргетная терапия вемурафенибом, которая проводилась в течение 4 мес с положительным эффектом в виде уменьшения размеров метастазов в головном мозге. Однако прием препарата был прерван в связи с его отсутствием. Спустя 1 мес после прекращения приема препарата отмечено нарастание неврологической симптоматики, что явилось следствием дальнейшего прогрессирования — продолженный рост метастазов в головном мозге до 57×28 мм и 37×18 мм соответственно. Предложено нейрохирургическое лечение, от которого пациентка отказалась. Для местного контроля в июле 2016 г. была проведена радиотерапия локально на метастазы в головном мозге в режиме гиподифракционирования дозы. А уже в августе 2016 г. отмечено дальнейшее прогрессирование — появление экстракраниальных очагов в мягких тканях передней грудной стенки, правой лопаточной области и плече, тканях левого плеча и левой ягодичной области.

Вновь возобновлена таргетная терапия вемурафенибом, которая проводилась в течение 4 мес с положительным эффектом в виде уменьшения размеров метастазов в головном мозге до 46×21 мм и 30×12 мм и экстракраниальных метастазов. Далее был продолжен прием вемурафениба — до ноября 2017 г., когда было отмечено прогрессирование в виде увеличения метастазов в головном мозге до 58×26 мм и 30×18 мм, появления метастазов в мягких тканях правого плеча и правой подмышечной области. Оптимальным лечением была бы смена таргетной терапии на иммунотерапию, однако на тот момент обеспечение иммуноонкологическими препаратами было крайне затруднено и пациентка была переведена на комбинированную таргетную терапию — дабрафениб + траметиниб, что допускается рядом клинических исследований и рекомендациями NCCN (National Comprehensive Cancer Net-

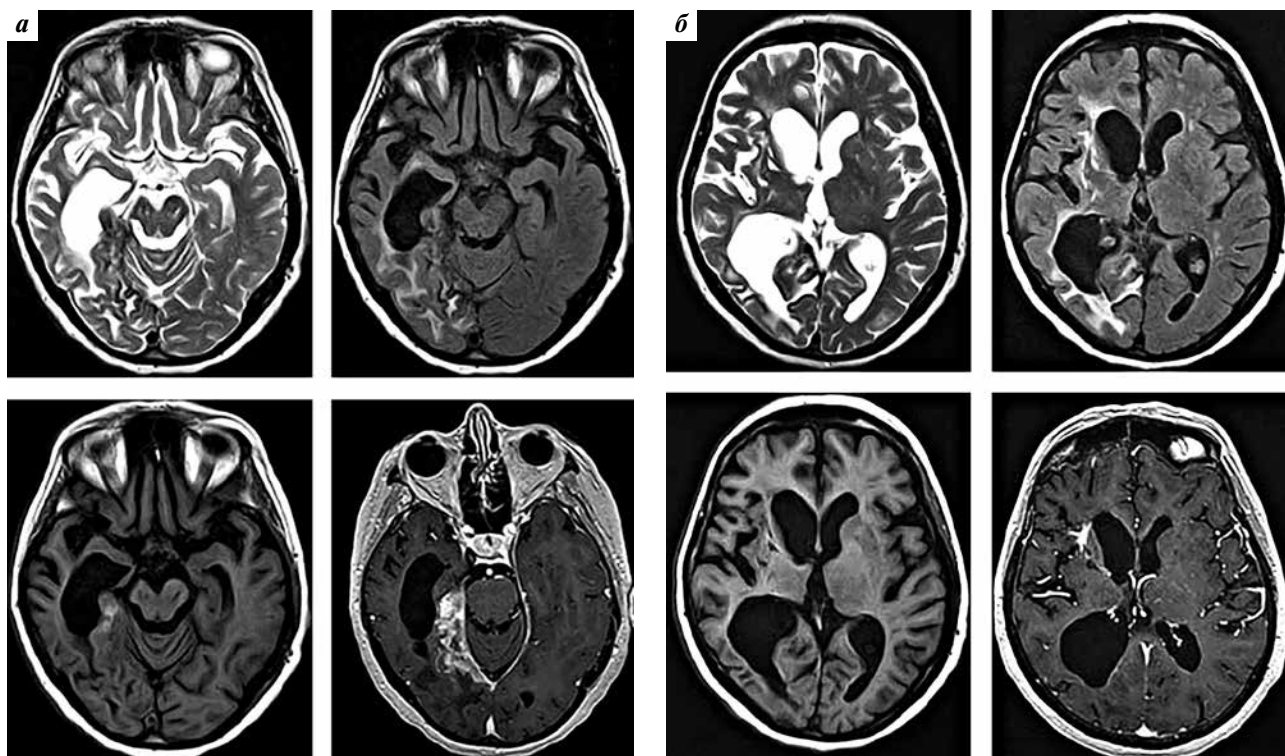


Рис. 3. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга пациентки С. с контрастным усилением (июль 2019 г.): объемные образования с нечеткими контурами, неоднородной структуры, с перифокальными изменениями, размерами в височно-затылочной области 50×21 мм (а), в височной доле – 24×12 мм (б). Без существенной динамики в сравнении с данными магнитно-резонансной томографии от апреля 2019 г.

Fig. 3. Magnetic-resonance imaging of the brain of patient S. with contrast enhancement (July 2019): volumetric lesions with fuzzy contours, heterogeneous structure, with perifocal changes, sizes in the temporo-occipital region 50×21 mm (a), in the temporal lobe – 24×12 mm (b). Without significant dynamics in comparison with the magnetic-resonance imaging data from April 2019

work). В результате проведенного лечения спустя 3 мес зарегистрирована частичная регрессия метастазов и данная терапия была продолжена.

В июне 2018 г. (спустя 6 мес после назначения комбинированной таргетной терапии) отмечено прогрессирование: продолженный рост метастазов в головном мозге (56×21 мм и 25×13 мм), мягких тканях правого плеча и правой подмышечной области. От предложенного нейрохирургического вмешательства и лучевой терапии пациентка отказалась. Был проведен онкологический консилиум и, с учетом наличия иммуноонкологических препаратов, пациентке был назначен ингибитор PD-1 ниволумаб, прием которого начат с июня 2018 г. Через 3 мес при первом контрольном обследовании отмечено уменьшение всех метастатических очагов. Продолжена иммунотерапия ниволумабом.

Для исключения нежелательного явления в виде эндокринопатии пациентка была проконсультирована эндокринологом. Установлен диагноз: первичный гипотиреоз после правосторонней гемитиреоидэктомии по поводу фолликулярной аденомы щитовидной железы, медикаментозная компенсация, левосторонний узловый коллоидный зоб.

Далее пациентка регулярно проходила контрольные обследования – 1 раз в 3 мес. При обследовании в апреле

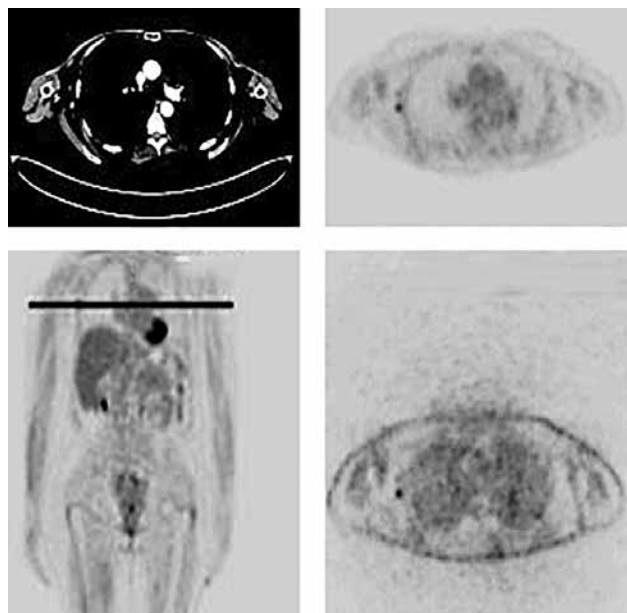


Рис. 4. Данные совмещенной с компьютерной томографией позитронно-эмиссионной томографии всего тела пациентки С. с фтордезоксиглюкозой, меченной ^{18}F (июль 2019 г.)

Fig. 4. Whole body positron emission tomography combined with computerized tomography data with fluorodeoxyglucose labeled with ^{18}F of patient S. (July 2019)

2019 г. отмечена положительная динамика в виде частичной регрессии метастазов, а уже в июле 2019 г. — стабилизация (рис. 3, 4). Пациентка по настоящее время (январь 2021 г.) продолжает иммунотерапию ниволумабом, без признаков прогрессирования и нежелательных явлений, социально и физически активна.

Результаты

Как мы видим, применение современных методов противоопухолевой терапии повышает общую и безрецидивную выживаемость пациентов с метастазами меланомы кожи в головной мозг и позволяет снизить необходимость нейрохирургических вмешательств. Подтверждением этого является представленный клинический случай: пациентка жива более 5 лет, и в настоящее время у нее сохраняется стабилизация заболевания — после развития метастазов меланомы кожи в головном мозге и при отсутствии нейрохирургического вмешательства, благодаря использованию современной терапии (при медиане выживаемости данной когорты пациентов около 3–4 мес).

Заключение

Современные методы противоопухолевого лечения позволяют достоверно повысить выживаемость пациентов с метастазами меланомы кожи в головной мозг. В клинических исследованиях медиана общей выживаемости при применении ниволумаба в монорежиме составляет 26,1 мес, а безрецидивной по интракраниальным бессимптомным очагам — 2,7 мес,

однако в клинические исследования отбираются пациенты с несимптомными метастазами в головной мозг, лечение которых ранее не проводилось.

В представленном клиническом случае у пациентки с прогрессированием меланомы кожи в виде экстракраниальных и интракраниальных метастазов были использованы современные противоопухолевые методы лечения, что позволило взять заболевание под контроль более чем на 5 лет (метастазы в головном мозге — на 2 года и 7 мес таргетной терапией, на 31 мес — иммунотерапией). Благодаря использованию современной терапии продолжительность жизни пациентки на фоне всего проводимого противоопухолевого лечения к настоящему времени составила почти 14 лет с момента выявления первичной опухоли, и более 5 лет — после прогрессирования в виде метастазов в головной мозг. При этом нейрохирургическое лечение не проводилось, хотя и было показано. Ранее медиана выживаемости пациентов с метастатическим поражением головного мозга меланомой кожи была в пределах 3–4 мес.

Пациенты с метастазами меланомы в головной мозг являются особой группой, с плохим клиническим прогнозом и небольшой продолжительностью жизни. Внедрение в клиническую практику новых современных методов лечения может улучшить выживаемость у данных больных. Накопление клинического опыта будет способствовать оптимизации подходов к комбинированному лечению метастазов меланомы в головной мозг.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Куржупов М.И. Возможности лечения диссеминированной меланомы с множественным метастатическим поражением головного мозга. Исследования и практика в медицине 2018;5(4):98–105. [Kurzhupov M.I. Treatment options for disseminated melanoma with multiple metastatic brain lesions. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practice in Medicine 2018;5(4):98–105. (In Russ.)]. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-10.
2. Larson D., Rubenstein J.M., McDermott M. et al. Treatment of Metastatic Cancer: Cancer Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. Pp. 2323–2398.
3. Pollock B.E., Brown P.D., Foote R.L. et al. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease. J Neurooncol 2003;61(1):73–80. DOI: 10.1023/a:1021262218151.
4. 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):745–51. DOI: 10.1016/s0360-3016(96)00619-0.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова В.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova V.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: MNIOI n. a. P.A. Herzen — branch of the FSBI “NMIRC” of the Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.)].
6. Bafaloukos D., Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. Cancer Treat Rev 2004;30(6):515–20. DOI: 10.1016/j.ctrv.2004.05.001.
7. Sloan A.E., Nock C.J., Einstein D.B. et al. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. Cancer Control 2009;16(3):248–55. DOI: 10.1177/107327480901600307.
8. Акимов М.А., Гершанович М.Л. Клиническая оценка эффективности современных режимов химиотерапии первой, второй и третьей линии у больных диссеминированной меланомой кожи. Вопросы онкологии 2001;47(4):428–35. [Akimov M.A., Gershanovich M.L. Clinical evaluation of the effectiveness of modern regimens of first, second and third line chemotherapy in patients with disseminated skin melanoma. Voprosy onkologii = Problems of Oncology 2001;47(4):428–35. (In Russ.)].
9. Gonzalez-Martinez J., Hernandez L., Zamorano L. et al. Gamma knife radiosurgery for intracranial metastatic

- melanoma: a 6-year experience. *J Neurosurg* 2002;97(5 Suppl):494–8. DOI: 10.3171/jns.2002.97.supplement.
10. Nabors L.B., Ammirati M., Bierman P.J. et al. National Comprehensive Cancer Network. Central nervous system cancers. NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(9):1114–51. DOI: 10.6004/jnccn.2013.0132.
 11. Davies M.A., Saiag P., Robert C. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with *BRAF* V600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(7):863–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30429-1.
 12. 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;13(11):1087–95. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70431-X.
 13. Goldberg S.B., Gettinger S.N., Mahajan A. et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):976–83. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30053-5.
 14. 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):672–81. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6.
 15. Long G.V., Atkinson V.G., Lo S. et al. Long-term outcomes from the randomised phase II study of nivolumab (nivo) or nivo + ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): Anti-PD1 brain collaboration (ABC). *Ann Oncol* 2019;30(5 Suppl):534. DOI: 10.1093/annonc/mdz255.001.
 16. Демидов Л.В., Булавина И.С., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли 2015; 4(специальный выпуск):162–70. [Demidov L.V., Bulavina I.S., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for the drug treatment of skin melanoma. *Zlokachestvenniye opuholy* = Malignant tumors 2015;4(Spec. Issue):162–70 (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-162-170.

Вклад авторов

М.И. Куржупов: сбор материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 А.В. Шабунин: редактирование статьи;
 К.С. Титов: обзор публикаций по теме статьи, анализ результатов хирургического лечения;
 Е.Л. Слобина: обзор публикаций по теме статьи, анализ результатов лучевой терапии;
 Д.Н. Греков: разработка дизайна статьи.

Authors contributions

M.I. Kurzhupov: collecting material, reviewing publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;
 A.V. Shabunin: editing the article;
 K.S. Titov: a review of publications on the topic of the article, an analysis of the surgical results of treatment;
 E.L. Slobina: review of publications on the topic of the article, analysis of the results of radiation therapy;
 D.N. Grekov: article design development.

ORCID автора / ORCID of author

М.И. Куржупов / M.I. Kurzhupov: <https://orcid.org/0000-0002-6407-5736>
 А.В. Шабунин / A.V. Shabunin: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0681>
 К.С. Титов / K.S. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>
 Е.Л. Слобина / E.L. Slobina: <https://orcid.org/0000-0001-7657-7496>
 Д.Н. Греков / D.N. Grekov: <https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 11.01.2021. Принята к публикации: 16.04.2021.

Article submitted: 11.01.2021. Accepted for publication: 16.04.2021.