



ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДИССЕМНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ С МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.И.Куржупов^{1,2}

1. ГБУЗ «Клинико-диагностический центр №4» Департамента здравоохранения г. Москвы, 121609, Российская Федерация, г. Москва, ул. Крылатские холмы, д. 3
2. ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Резюме

В статье приводятся современные результаты клинических исследований лечения метастатической меланомы с поражением головного мозга. Обсуждается клинический случай длительной выживаемости пациентки с диссеминированной меланомой кожи и синхронным множественным метастатическим поражением головного мозга за счет контроля опухолевого заболевания с использованием современного противоопухолевого лечения, включающего таргетную терапию, иммунотерапию, лучевую терапию, радиохимию и нейрохирургию (на этапе диагностики). Продолжительность жизни пациентки с момента выявления заболевания составила 22 мес, при ожидаемой 2–3 мес.

Ключевые слова:

меланома кожи, внутримозговые метастазы, таргетная терапия, иммунотерапия, радиохимию, лучевая терапия, нейрохирургия

Оформление ссылки для цитирования статьи

Куржупов М.И. Возможности лечения диссеминированной меланомы с множественным метастатическим поражением головного мозга. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(4): 98–105. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-10

Для корреспонденции

Куржупов Михаил Иванович, к.м.н., заведующий онкологическим отделением ГБУЗ «Клинико-диагностический центр №4» Департамента здравоохранения г. Москвы, врач-нейрохирург ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 121609, Российская Федерация, г. Москва, ул. Крылатские холмы, д. 3. E-mail: kmim@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 06.11.2018 г., принята к печати 10.12.2018 г.

CLINICAL CASE REPORTS

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-10

A CASE OF LONG-TERM DISEASE CONTROL IN A PATIENT WITH DISSEMINATED MELANOMA WITH SYNCHRONOUS DETECTION OF MULTIPLE BRAIN METASTASES

M.I.Kurzhupov^{1,2}

1. Clinical Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Healthcare Department, 3 Krylatskie kholmy str., Moscow 121609, Russian Federation

2. Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, 86 Profsoyuznaya str., Moscow 117997, Russian Federation

Abstract

The article presents clinical trials data of melanoma with brain metastasis and a clinical case of long-term survival of a patient with disseminated skin melanoma and synchronous multiple metastatic brain damage by controlling a tumor disease using modern antitumor treatment, including targeted therapy, immunotherapy, radiation therapy, radiosurgery and neurosurgery (at the stage of diagnosis). The total duration of life after detection of the disease is 22 months, with an expected 2–3 months.

Keywords:

skin melanoma, brain metastases, targeted therapy, immunotherapy, radiosurgery, radiation therapy, neurosurgery

For citation

Kurzhupov M.I. A case of long-term disease control in a patient with disseminated melanoma with synchronous detection of multiple brain metastases. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(4): 98–105. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-10

For correspondence

Mikhail I. Kurzhupov, MD, PhD, head of Oncology Department, Clinical Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Healthcare Department, neurosurgeon, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology

Address: 3 Krylatskie kholmy str., Moscow 121609, Russian Federation.

E-mail: kmim@mail.ru

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Author report no conflict of interest.

The article was received 06.11.2018, accepted for publication 10.12.2018

Внутричерепные метастазы — наиболее часто встречающиеся интракраниальные опухоли взрослого населения. В Российской Федерации нет четкой статистики по выявляемости внутричерепных метастазов у онкологических больных, в США, по данным разных авторов, выявляется от 98 000 до 170 000 новых случаев метастатического поражения головного мозга в год [1, 2]. По данным аутопсий большинство метастазов имеют округлую форму, хорошо ограничены от окружающих мозговых тканей, однако на микроскопическом уровне имеют инфильтративный рост [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), все пациенты с внутричерепными метастазами делятся на три класса (Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors) в за-

висимости от индекса Карновского, контролируемости первичного заболевания, возраста, наличия экстракраниальных метастазов [3] (табл. 1). 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 (ОВГМ) — 2–7 мес, при использовании стереотаксической радиохирургии (СРХ) — 5,5–14 мес, при использовании хирургии или радиохирургии в сочетании с ОВГМ — 6–15 мес (в зависимости от RPA-класса) [3] (табл. 2).

Меланома кожи составляет всего 3% всех злокачественных новообразований взрослого населения [4]. Среди всех солидных опухолей меланома стоит на первом месте по потенциалу метастазирования в головной мозг. Так, в различных клинических сериях больных меланомой показано, что прижизненно интракраниальные метастазы диагностируются от 10 до 40% случаев, а по данным

Таблица 1. Определение RPA-классов
Table 1. RPA-class evaluation

	Класс 1 / Class 1	Класс 2 / Class 2	Класс 3 / Class 3
Индекс Карновского The Karnofsky's Index	>70	>70	<70
Контролируемость первичного заболевания Control of primary disease	Контролируемо Controlled	Неконтролируемо Uncontrollably	Любой статус Any status
Возраст Age	<65	>65	Любой Any
Наличие экстракраниальных метастазов The presence of extracranial metastases	Нет No	Есть Yes	Любой статус Any status

Таблица 2. Медиана выживаемости больных в зависимости от лечения и RPA-класса по данным RTOG
Table 2. Progression-free survival by treatment and RPA-class, RTOG data

Вид лечения Type of treatment	Количество 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
СРХ SRS	268	14	8,2	5,3
СРХ + ОВГМ SRS + WBRT	301	15,2	7	5,5
Хирургия + ОВГМ Surgery + WBRT	125	14,8	9,9	6,0

ОВГМ — облучение всего головного мозга; СРХ — стереотаксическая радиохирургия.
WBRT — whole-brain radiotherapy; SRS — stereotaxic radiosurgery.

аутопсии — до 75% макроскопически и в виде микрометастазов [5, 6]. Неврологические осложнения при церебральном метастазировании являются наиболее частой причиной смерти больных меланомой. Считается, что метастазирование меланом происходит уже в первые недели и месяцы после начала заболевания, неконтролируемая диссеминация опухоли определяется у многих больных уже в момент постановки диагноза. Раннее метастазирование меланом объясняется тем, что в этой опухоли определяется очень низкая дифференцировка стенок кровеносных сосудов, вследствие чего возникает непосредственный контакт клеток меланомы и эндотелия с проникновением опухолевых элементов в просвет сосудов [7].

К особенностям внутримозговых метастазов меланомы относится их склонность к образованию множественных очагов. В 29–50% случаев в метастатических очагах головного мозга может возникать кровоизлияние в опухоль. Течение заболевания при метастатическом поражении головного мозга чаще всего острое с быстрым возникновением и нарастанием симптомокомплекса поражения церебральных структур, что характерно для инсультоподобного варианта развития опухолей головного мозга. Проведение лучевой терапии при метастатическом поражении головного мозга является терапией выбора, однако меланома является радиорезистентной опухолью [8].

Среди возможных методов локального контроля — хирургическое лечение, которое показано при наличии перифокального отека с масс-эффектом, стремительного нарастания неврологической симптоматики, наличии кровоизлияния в опухоль, необходимости гистологической верификации и размерах очага более 3 см [9]. В остальных случаях, особенно при множественном поражении, предпочтение следует отдать стереотаксической радиохирургии. Выбор метода лучевой терапии (СРХ или ОБГМ) зависит от количества и объема поражения головного мозга [10]. При этом данные критерии не являются абсолютными, и выбор тактики определяется в каждом клиническом случае отдельно. И всегда должен рассматриваться вопрос системной терапии.

Все вышеизложенное стимулирует к поиску новых методик, способных улучшить результаты лечения данной категории пациентов без ухудшения качества жизни.

В последние годы в лечении метастатической меланомы произошел значительный прогресс. В клиническую практику вошли новые классы препаратов — BRAF- и MEK-ингибиторы (вемурафениб и кобиметиниб, дабрафениб и траметиниб), груп-

па таргетных препаратов, применяющихся при наличии мутации в гене *BRAF*, а также новый класс иммуноонкологических препаратов — ингибиторы контрольных точек: анти-CTLA-4 (ипилимумаб) и анти-PD-1/PD-L1 (ниволумаб, пембролизумаб), которые направлены на активацию иммунной системы и собственных защитных сил организма больного. Непосредственной противоопухолевой активностью обладают активированные цитотоксические Т-лимфоциты, которые инфильтрируют опухолевую ткань и вызывают ее гибель.

Традиционно в регистрационных исследованиях метастатической меланомы исключались пациенты с метастазами в головной мозг, поэтому данные об эффективности этих препаратов у данной категории пациентов ограничены.

В исследованиях 2-й фазы применения таргетных препаратов (COMBI-MB, BREAK-MB) продемонстрирована значительная активность на ранее не леченные метастазы в головной мозг, 39% пациентов отвечали на монотерапию и до 58% пациентов — на применение комбинации BRAF- и MEK-ингибиторов. Тем не менее достигнутые ответы были короткими, у пациентов вновь отмечалось прогрессирование [10, 11].

Исследование эффективности пембролизумаба (ингибитор PD-1) проводилось на небольшой группе пациентов. Среди 18 пациентов, включенных в исследование с метастазами в головной мозг, объективный ответ на терапию был достигнут у 22% больных [12].

В исследовании 2-й фазы, проводимом австралийским центром, 79 пациентов получали либо ниволумаб (ингибитор PD-1) в комбинации с ипилимумабом (ингибитор CTLA-4), либо монотерапию ниволумабом при метастазах в головной мозг [13]. В исследовании участвовали 3 группы. Метастазы в головной мозг с выраженными неврологическими симптомами имели 16 пациентов, ранее получавших лечение, остальные пациенты не имели неврологических симптомов. Пациенты с асимптотическими метастазами в головной мозг были рандомизированы соответственно в группы монотерапии ниволумабом или терапии комбинацией ниволумаба и ипилимумаба. Показано, что применение комбинации ниволумаба и ипилимумаба позволяет достичь объективных ответов в 56% случаев, при этом объективные ответы в интракраниальных очагах достигались так же, как и в экстракраниальных очагах. При монотерапии ниволумабом частота объективных ответов составила 21%. Примечательно, что достигнутые ответы сохранялись длительное время (80% пациентов удерживали достигнутый ответ не менее 6 мес).

Комбинация ниволумаба и ипилимумаба изучалась в еще одном исследовании 2-й фазы CheckMate 204 [14]. В исследование включены 94 пациента, медиана наблюдения составила 14 мес. Частота объективных ответов интракраниальных очагов составила 57%, при этом у 26% пациентов были достигнуты полные ответы. Частота объективных ответов экстракраниальных очагов составила 56%. Выживаемость без прогрессирования 6 мес составила 67%, при наблюдении 1 год медиана не была достигнута. Общая выживаемость 6 мес составила 92%, 9 мес — 83%.

Мы хотим представить собственное клиническое наблюдение больной с диссеминированной меланомой с синхронным выявлением метастатического поражения головного мозга.

Пациентка Ч., 1989 года рождения. В декабре 2016 г. появились головные боли и координаторные нарушения. В связи с этим выполнена МРТ головного мозга с контрастным усилением (декабрь 2016 г.) — выявлены множественные (21) метастазы в головной мозг, размерами от 5 до 25 мм, окруженные перифокальным отеком. Пациентка была госпитализирована в состоянии средней степени тяжести, ECOG 2, и для морфологической верификации процесса 28.12.2016 г. проведена открытая биопсия опухоли левой теменной доли. Гистологически — меланома, при исследовании полученного образца выявлена мутация в гене *BRAF* (V600E).

Проведено полное обследование (МРТ всего тела, ПЭТ/КТ всего тела) в декабре 2016 г. — январе 2017 г. установлен первичный очаг — меланома кожи левого бедра (спонтанно-регрессирующий очаг) с метастазами в лимфоузлы малого таза, оба яичника, легкие, мягкие ткани правой ягодичной области, левой подвздошной кости, головной мозг. Также отмечено нарушение уродинамики в чашечно-лоханочной системе почек с двух сторон, правом мочеточнике.

Клинический диагноз: меланома кожи левого бедра T4N3M1 c, IV стадия, метастазы в головной мозг, легкие, мягкие ткани правой ягодичной области, яичники, кости. RPA-класс 3.

Таким образом, у пациентки отмечено синхронное выявление метастатического поражения головного мозга и экстракраниальной диссеминации с выявлением первичного очага и невысоким ECOG-статусом, RPA-класс 3, что, согласно клиническим рекомендациям, было показанием к симптоматической терапии.

Но, с учетом молодого возраста пациентки и наличия *BRAF*-мутации и уровня лактатдегидрогеназы (в декабре 2016 г. — в пределах нормальных значе-

ний), принято решение о проведении лекарственного противоопухолевого лечения — таргетной терапии (ТТ). С февраля по май 2017 г. — ТТ дабрафениб 300 мг/сут. При контрольном обследовании в мае 2017 г. (МРТ головного мозга, ПЭТ/КТ) — положительная динамика (частичный ответ) в виде уменьшения размеров очагов как в головном мозге, так и экстракраниально. С учетом положительной динамики по данным контрольного обследования, улучшения состояния пациентки до удовлетворительного ТТ продолжена и модифицирована: 06.09.2017 — ТТ ингибиторами протеинкиназ в комбинации: дабрафениб 300 мг/сут + траметиниб 2 мг/сут.

При втором контрольном обследовании в сентябре 2017 г. (МРТ головного мозга с контрастным усилением и ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ) — прогрессирование: метастаз в селезенку, метастазы в паховые лимфоузлы справа, лимфоузлы малого таза справа.

Таким образом, после 8 мес ТТ отмечено экстракраниальное прогрессирование.

При этом на момент прогрессирования состояние пациентки оставалось удовлетворительным, и принято решение о смене режима терапии и назначении ингибиторов PD-1.

С октября 2017 г. начата иммунотерапия ниволумабом, который вводился в дозе 180 мг (3 мг/кг) — 24.10.2017, 07.11.2017, 20.11.2017.

По данным ПЭТ/КТ от 23.11.2017 отмечена отрицательная динамика при сравнении с ПЭТ/КТ от 25.10.2017, продолженный рост метастазов в паховые лимфоузлы и лимфоузлы малого таза.

В исследованиях с ингибиторами PD-1 в среднем ответы достигаются на 8-й неделе. С учетом сроков от начала лечения — 4 нед, эффект иммунотерапии мог еще не наступить. Однако, основываясь на данных исследования CA209-064 [15], сравнение 2 режимов последовательной терапии (ипилимумаб, затем ниволумаб в сравнении с ниволумабом, затем ипилимумаб), в котором было показано, что при начале терапии с ниволумаба и дальнейшем присоединении к терапии ипилимумаба эффективность лечения выше (медиана общей выживаемости в группе ниволумаб-ипилимумаб при медиане наблюдения 20 мес не была достигнута, в то время как в группе ипилимумаб-ниволумаб составила 16,0 мес) — произведена модификация режима иммунотерапии на комбинацию ниволумаба и ипилимумаба.

Ниволумаб вводился в дозе 60 мг (1 мг/кг) — 14.12.2017, 06.01.2018, 26.01.2018, 14.02.2018.

Ипилимумаб вводился в дозе 180 мг (3 мг/кг) — 14.12.2017, 06.01.2018, 26.01.2018, 14.02.2018.

Далее, через 3 нед, продолжена иммунотерапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг (180 мг) 1 раз в 2 нед.

В марте 2018 г. по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением и ПЭТ-КТ наблюдалась смешанная динамика (разнонаправленная динамика по очагам в головном мозге, увеличение размеров, в полушариях и стволе мозга до 10–15% объема со снижением выраженности перифокального отека и нарастанием перифокального отека вокруг очага в правой теменной доле и его увеличением в размерах на 25–30%, повышение метаболизма в очаговых образованиях в правой ягодичной мышце, появление новых образований, а также сохраняются образования с гиперметаболизмом фтордезоксиглюкозы в трапецевидной мышце и в области копчика справа — с уменьшением размеров и метаболизма, очаги в легких с уменьшением размеров и снижением метаболизма, очаг гиперметаболизма в тощей кишке — без динамики, брыжеечные лимфоузлы без динамики).

Несмотря на появление новых очагов, продолжено лечение ниволумабом 180 мг 1 раз в 2 нед с добавлением методов локального контроля СРХ внутримозгового метастаза в правой теменной доле (04.2018) и дистанционной лучевой терапии очага в правой ягодичной области (04.2018).

При контрольном обследовании (ПЭТ-КТ) в июне 2018 г. достигнута стабилизация по сравнению с предыдущим ПЭТ-КТ-исследованием, продолжена терапия ниволумабом до 10.07.2018.

При контрольном обследовании 16.07.2018 (ПЭТ/КТ) — признаки прогрессирования: появление новых очагов в мышце, поднимающей задний проход, в коже правой ягодичной области, рост очага в правой теменной доле с компрессией желудочка головного мозга, в то же время была положительная динамика со стороны очагов в легких (полная регрессия).

Клинически у пациентки отрицательная динамика: появился распад в области очага на правой ягодичке. На фоне лечения отмечаются нежелательные реакции — колит, нефрит, которые успешно купированы преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут. Также у пациентки появился болевой синдром. С учетом кли-

нической картины функциональный статус оценен как ECOG 3. В связи с чем специальное противоопухолевое лечение прекращено, пациентка продолжала паллиативное и симптоматическое лечение. Скончалась в октябре 2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентки с IV стадией диссеминированной меланомы с метастазами в головной мозг с использованием современных противоопухолевых препаратов удалось контролировать заболевание на протяжении 18 мес (8 мес ТТ + 10 мес иммунотерапией). Продолжительность жизни пациентки с момента выявления заболевания благодаря лечению современными противоопухолевыми препаратами составила 22 мес, при медиане выживаемости пациентов с поражением головного мозга на стандартной химиотерапии — 3–4 мес.

В клинических исследованиях с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба медиана общей выживаемости при медиане наблюдения 19 мес не была достигнута, однако в клинические исследования отбираются пациенты, ранее не получавшие лечение, с асимптоматическими метастазами в головной мозг. У нашей пациентки общая выживаемость от момента начала терапии (таргетная и иммунотерапия) составила 22 мес, что также является высоким показателем, доказывающим, что пациентам с метастазами меланомы в головной мозг показана иммунотерапия даже при отсутствии контроля заболевания до начала лечения.

Пациенты с метастазами в головной мозг являются особой группой пациентов, с плохим клиническим прогнозом и небольшой продолжительностью жизни. Внедрение в клиническую практику новых современных методов лечения может помочь улучшить выживаемость этих больных. Накопление клинического опыта будет способствовать оптимизации подходов в комбинированном лечении метастазов меланомы в головной мозг.

Список литературы

1. Коршунов А. Г. Классификация опухолей нервной системы. Клиническая неврология. Под редакцией А. Н. Коновалова. Том III. М., 2014, 171 pp.
2. Larson D, Rubenstein JM, McDermott, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Treatment of Metastatic Cancer: Cancer Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 2323–2398 pp.
3. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metasta-

- ses trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Mar 1;37 (4):745–51. DOI: 10.1016/j.ijro.2004.05.001
4. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова В. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017, 266 с.
5. Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. Cancer Treat Rev. 2004 Oct;30 (6):515–20.
6. Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. Cancer Control.

2009 Jul;16 (3):248–55. DOI: 10.1177/107327480901600307

7. 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.

8. Gonzalez-Martinez J, Hernandez L, Zamorano L, Sloan A, Levin K, Lo S, Li Q, Diaz F. Gamma knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: a 6-year experience. J Neurosurg. 2002 Dec;97 (5 Suppl):494–8.

9. National Comprehensive Cancer Network. Central nervous system cancers. NCCN Guidelines. Version 1.2013. 2012.

10. Насхлеташвили Д. Р., Банов С. М., Бекашев А. Х., Борисова Т. Н., Ветлова Е. Р., Голанов А. В., Зайцев А. М., Кобяков Г. Л., Назаренко А. В., Смолин А. В. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2017;7 (S2):93–104. DOI: 10.18027/2224–5057–2017–7-3s2–93-104

11. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Jul;18 (7):863–873. DOI: 10.1016/S1470–2045 (17)30429–1

12. Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, 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 Nov;13 (11):1087–95. DOI: 10.1016/S1470–2045 (12)70431-X.

13. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, 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 Jul;17 (7):976–983. DOI: 10.1016/S1470–2045 (16)30053–5.

14. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. Lancet Oncol. 2018 May;19 (5):672–681. DOI: 10.1016/S1470–2045 (18)30139–6

15. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. N Engl J Med. 2018 Aug 23;379 (8):722–730. DOI: 10.1056/NEJMoa1805453.

16. Weber J, Gibney G, Sullivan RJ, Sosman JA, Slingluff CL Jr, Lawrence DP, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17 (7):943–955. DOI: 10.1016/S1470–2045 (16)30126–7

References

1. Korshunov A. G. Klassifikatsiya opukholei nervnoi sistemy. Klinicheskaya nevrologiya [Classification of tumors of the nervous system. Clinical neurology]. Edited by A. N. Konovalov. Vol. III. Moscow, 2014, 171 pp. (In Russian).

2. Larson D, Rubenstein JM, McDermott, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Treatment of Metastatic Cancer: Cancer Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 2323–2398 pp.

3. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, 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 Mar 1;37 (4):745–51. DOI: 10.1016/j.ijro.2004.05.001

4. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova VV. State of cancer care to the population of Russia in 2016. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2017, 266 p. (In Russian).

5. Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. Cancer Treat Rev. 2004 Oct;30 (6):515–20.

6. Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. Cancer Control. 2009 Jul;16 (3):248–55. DOI: 10.1177/107327480901600307

7. Akimov M. A., Gershanovich M. L. Klinicheskaya otsenka effektivnosti sovremennykh rezhimov khimioterapii pervoi, vto-roi i tret'ei linii u bol'nykh disseminirovannoi melanomy kozhi.

Voprosy oncologii (Problems in Oncology). 2001;47 (4):428–35. (In Russian).

8. Gonzalez-Martinez J, Hernandez L, Zamorano L, Sloan A, Levin K, Lo S, Li Q, Diaz F. Gamma knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: a 6-year experience. J Neurosurg. 2002 Dec;97 (5 Suppl):494–8.

9. National Comprehensive Cancer Network. Central nervous system cancers. NCCN Guidelines. Version 1.2013. 2012.

10. Naskhletashvili DR, Banov SM, Bekyashev AK, et al. Practical guidelines of systemic treatment of cancer brain metastases. Malignant Tumours. 2017;7 (S2):93–104. DOI: 10.18027/2224–5057–2017–7-3s2–93-104

11. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Jul;18 (7):863–873. DOI: 10.1016/S1470–2045 (17)30429–1

12. Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, 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 Nov;13 (11):1087–95. DOI: 10.1016/S1470–2045 (12)70431-X.

13. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, 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. Lan-

cet Oncol. 2016 Jul;17 (7):976–983. DOI: 10.1016/S1470–2045 (16)30053–5.

14. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 May;19 (5):672–681. DOI: 10.1016/S1470–2045 (18)30139–6

15. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Meta-

static to the Brain. *N Engl J Med.* 2018 Aug 23;379 (8):722–730. DOI: 10.1056/NEJMoa1805453.

16. Weber J, Gibney G, Sullivan RJ, Sosman JA, Slingluff CL Jr, Lawrence DP, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17 (7):943–955. DOI: 10.1016/S1470–2045 (16)30126–7

Информация об авторе:

Куржупов Михаил Иванович, к.м.н., заведующий онкологическим отделением ГБУЗ «Клинико-диагностический центр №4» Департамента здравоохранения г. Москвы, врач-нейрохирург ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about author:

Mikhail I. Kurzhupov, MD, PhD, chief of oncology department, Clinical Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Healthcare Department, neurosurgeon, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology