

*М.И. Куржупов<sup>1,2,3</sup>, К.С. Титов<sup>2,4</sup>, Д.Н. Греков<sup>1</sup>*

## Современное комбинированное лечение множественных церебральных и висцеральных метастазов меланомы кожи на примере клинического наблюдения

<sup>1</sup> ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО РУДН Министерства науки и высшего образования РФ, кафедра хирургии и онкологии ФНМО МИ, Москва

<sup>3</sup> ФГБУ РНЦРР Минздрава России, Москва

<sup>4</sup> ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва

**Введение.** В статье рассматриваются современные методы комбинированного лечения пациентов с церебральными и висцеральными метастазами меланомы, включающие лекарственную терапию и лучевую терапию, место нейрохирургии, а также обсуждается клинический случай длительной безрецидивной выживаемости после эффективного лечения множественных интракраниальных и единичных экстракраниальных метастазов беспигментной меланомы без выявленного первичного очага и без драйверных мутаций.

**Цель.** Анализ результатов применения современных методов противоопухолевого лечения меланомы с метастазами в головной мозг и их влияния на выживаемость на примере клинического случая пациента с метастатической беспигментной меланомой без выявленного первичного очага и без драйверных мутаций с множественными метастазами в головной мозг, единичными метастазами в шейный лимфоузел и левый надпочечник.

**Материалы и методы.** На клиническом примере рассмотрена возможная последовательность индивидуального подхода в лечении пациента с множественными интракраниальными метастазами беспигментной меланомы без выявленного первичного очага без драйверных мутаций и с метастазом в левый надпочечник. Использованы современные методы лечения и обследования, противоопухолевая терапия, включающая иммунотерапию и стереотаксическую радиохимию и лучевую терапию.

**Результаты.** Применение комбинации современных методов, повысило общую и безрецидивную выживаемость пациента с метастазами меланомы в головной мозг и висцеральные органы, более того, позволило избежать нейрохирургических вмешательств. Как подтверждение этого, пациент жив более 25 мес с момента прогрессирования при ожидаемой продолжительности жизни 3-6 мес.

**Выводы.** Современные методы противоопухолевой терапии позволяют значительно повысить выживаемость пациентов с метастазами меланомы в головной мозг и висцеральные органы, а накопление клинического опыта будет способствовать оптимизации подходов в комбинированном и последовательном лечении метастатической меланомы.

**Ключевые слова:** беспигментная меланома, интракраниальные метастазы, метастазы в висцеральные органы, иммунотерапия, радиохимию

### Введение

Меланома кожи — агрессивная злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, исходящая из меланоцитов. В некоторых случаях при наличии отдаленных метастазов первичный очаг не может быть обнаружен (например, вследствие, так называемой, спонтанной регрессии первичной опухоли или удаления очага во время медицинской или косметологической манипуляции без морфологического исследования) — такую болезнь следует называть метастазами меланомы без выявленного первичного очага [1]. Несмотря на то, что, в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у взрослых, меланома кожи занимает 14-е место [2], по потенциалу метастазирования в головной мозг, среди всех солидных опухолей, она занимает первое место, а по числу случаев метастазирования — третье [3]. Метастазирование меланомы в головной мозг происходит только гематогенным путем, при этом интракраниальные метастазы являются наиболее частой причиной смерти больных с меланомой [3]. Среди пациентов с метастатической меланомой у 55–75% метастазы в головной мозг (МГМ) появляются в ходе заболевания [4], у 6–43% пациентов при постановке диагноза «меланома IV стадии» уже есть МГМ [5],

в 75–80% у пациентов с меланомой IV стадии на аутопсии обнаруживают МГМ [5, 6]. Примерно у 1/3 пациентов с меланомой при обнаружении МГМ уже есть неврологические симптомы [7], 23–54% летальных исходов связаны с симптомными МГМ. 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 [3]. 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 инсультподобного варианта развития опухолей головного мозга. Проведение лучевой терапии при метастатическом поражении головного мозга является терапией выбора, однако меланома является радиорезистентной опухолью и стандартные режимы фракционирования при локальном облучении и облучении всего головного мозга (ОВГМ) не эффективны [3, 8]. По последним опубликованным данным было показано, что без проведения ОВГМ, при использовании стереотаксической радиохирургии (СРХ) или стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) без иммунотерапии чекпойнт-ингибиторами при метастазах немелкоклеточного рака легкого, меланомы и почечно-клеточного рака позволяло достичь медианы общей выживаемости в 12,9 мес, при использовании в последовательном режиме, сначала СРХ или СТЛТ и затем иммунотерапии — 14,5 мес, при одновременном — 24,7 мес [9]. При этом в статье четко не описывалось распределение по гистологическим единицам и видам примененных чекпойнт-ингибиторов (они только перечислены — анти-CTLA-4 — ипилимумаб (Bristol-Myers Squibb Company, США) и анти-PD-1/PD-L1 — ниволумаб (Bristol-Myers Squibb Company, США) и пембролизумаб (Merck Sharp & Dohme Corp., США) [9]. Отдельно хотелось бы отметить проведенный и опубликованный в 2020 г. Richard J White анализ применения иммунотерапии как в монорежиме, так и в комбинации с СРХ или ОВГМ при метастазах меланомы в головной мозг: медиана ОВ для всех пациентов составила 11,0 мес [10]. Лечение СРХ в дополнение к иммунотерапии превосходило только иммунотерапию, медиана общей выживаемости составила 19,0 против 11,5 мес. ОВГМ в сочетании с иммунотерапией оказалась

хуже, чем одна иммунотерапия, медиана общей выживаемости составила 7,7 против 11,5 мес. Таким образом, можно заключить, что ОВГМ не эффективно и пациентам не подходящими под критерии СРХ может быть целесообразна только иммунотерапия. Для тех, кто соответствует критериям СРХ, комбинированная терапия может обеспечить лучшие результаты [10].

Выбор хирургического лечения церебральных метастазов меланомы, среди всех методов локального контроля, показан при наличии перифокального отека с масс-эффектом, стремительного нарастания неврологической симптоматики, наличии кровоизлияния в метастатическую опухоль, необходимости гистологической верификации или размерах метастаза более 3 см. В остальных случаях, особенно при множественном метастатическом поражении, предпочтение следует отдать СРХ или СТЛТ. При этом, данные критерии не являются абсолютными и выбор тактики лечения определяется в каждом случае индивидуально с преимущественным использованием системной терапии [3, 11].

Применение химиотерапии, в качестве лечебной опции в комбинации с методами локального контроля или отдельно, приводило к достижению медианы общей выживаемости пациентов с метастазами меланомы в головной мозг в 4,65 мес [12].

Все вышеизложенное стимулирует поиск новых методик противоопухолевого лечения, способных 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 исследований в практику онколога вошли новые классы противоопухолевых препаратов: группа таргетных препаратов, применяющихся при наличии в опухоли мутации в гене *BRAF* — *BRAF/MEK* ингибиторы вемурафениб и кобиметиниб (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария); дабрафениб и траметиниб (Novartis AG, Швейцария), а также новый класс иммуноонкологических препаратов — ингибиторы контрольных точек: анти-CTLA-4 ипилимумаб, и анти-PD-1/PD-L1 ниволумаб, пембролизумаб и пролголимаб (Биокад, Россия), которые направлены на активацию и разблокировку клеток иммунной системы самого больного против меланомы [3, 11, 13]. Непосредственной противоопухолевой активностью обладают активированные и перепрограммированные цитотоксические Т-лимфоциты с помощью чекпойнт-ингибиторов, которые атакуют опухоль и вызывают её гибель [3].

Но у пациентов с метастазами меланомы в головной мозг и отсутствием драйверных мутаций применение таргетных препаратов не показано, и до 2016 г. им предлагалась только химиотерапия [11]. В 2016 г. в Российской Федерации появилась возможность применения ипилимумаба (Ипи), с 2017 г. ниволумаба (Ниво), и с 2018 г. — комбинации ипилимумаба и ниволумаба (Ипи+Ниво) у пациентов с метастазами меланомы в головной мозг [11, 13]. При анализе данных клинических исследований было показано, что наилучшей эффективностью обладает комбинация иммунопрепаратов [14]. Показано, что применение комбинации Ипи+Ниво позволяет достичь объективных ответов в 56% случаев, при этом ответы в интракраниальных очагах достигались так же, как и в экстракраниальных. При монотерапии ниволумабом частота объективных ответов составила 21%. Примечательно, что достигнутые ответы сохранялись длительное время: при применении комбинации Ипи+Ниво однолетняя выживаемость без прогрессирования в интракраниальных и экстракраниальных очагах близка к 60 и 70% соответственно при бессимптомных метастазах в головной мозг, а при симптомных метастазах в головной мозг — 6-месячная выживаемость без прогрессирования 29 и 33% соответственно; при использовании Ниво — 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), эти показатели составили 46 и 20% соответственно. Привлекает внимание тот факт, что через 36 мес наблюдения выживаемость без прогрессирования по интракраниальным очагам составила 43% и по экстракраниальным очагам 50% в группе комбинации Ипи+Ниво, тогда как в группе Ниво — 21 и 15% соответственно, общая же выживаемость на сроке 36 мес составила 49 и 42% соответственно [15].

В ходе исследований установлено, что меланома без драйверных мутаций и ее метастазы отвечают хуже на проводимую иммунотерапию по сравнению с BRAF-мутированной меланомой: общая выживаемость при применении ипи+ниво составляет 48 и 60%, соответственно, на сроке 60 мес с момента начала терапии, при использовании Ниво — 43 и 46%, Ипи — 25 и 30% соответственно [16].

Такой значительный обзор литературы нами был сделан для того, чтобы объяснить выбранный режим комбинированного лечения пациента с метастазами беспигментной меланомы в головной мозг без выявленного первичного очага с отсутствием драйверных мутаций и полученный уникальный по длительности и эффективности клинический ответ.

## Материалы и методы

Пациент Ч., 1955 г.р., в июне 2018 г. отметил увеличение лимфоузлов на шее справа, обратился к онкологу по месту жительства. В июне 2018 г. проведена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) всего тела с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ), при которой выявлено патологическое накопление контраста и радиофармпрепарата (РФП) в поднижнечелюстном лимфоузле справа, других очагов не выявлено (рис. 1).



Рис. 1. ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ, выявлено патологическое накопление контраста и РФП в поднижнечелюстном лимфоузле справа

В июле 2018 г. выполнено хирургическое лечение: экстирпация поднижнечелюстного лимфоузла справа. По данным гистологического и иммуногистохимического исследования в августе 2018 г. — в лимфатическом узле метастаз беспигментной меланомы в лимфатический узел. Далее выполнено молекулярно-генетическое исследование и получен ответ в октябре 2018 г.: мутации в 15 экзоне гена *BRAF* не выявлено, мутаций в экзонах 9, 11, 13 и 17 гена *C-KIT* не выявлено. Установлен диагноз: метастаз беспигментной меланомы в поднижнечелюстной лимфатический узел справа без выявленного первичного очага, pTхN1M0 III стадия, состояние после шейной лимфодиссекции в июле 2018 г. Из анамнеза известно, что за 6 мес до этого, пациенту была выполнена лазерная деструкция опухолевого образования на шею справа, таким образом наиболее вероятно, первичный очаг находился на коже шеи справа, что также может подтвердить регионарное метастазирование. С октября 2018 г. получал адъювантную иммунотерапию интерфероном-α2b (Фармстандарт, Россия) 5 млн.Ед. подкожно 3 раза в неделю. В январе 2019 г. при ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ в режиме «WholebodyXL» — данных о наличии метаболически-активной специфической ткани на момент исследования не получено. Ухудшение наступило в середине февраля 2019 г. — развилась слабость в левой кисти, и пациент был госпитализирован с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. При проведении магнитно-резонансной томографии

(МРТ) головного мозга с контрастным усилением (февраль 2019 г.) выявлены множественные (9) супратенториальные метастатические очаги в головном мозге (рис. 2), размерами от 5 до 22 мм с зоной перифокального отека, в наиболее крупных образованиях определяются депозиты гемосидерина в структуре: 1 — в базальных отделах правой височной доли (21×17×22 мм); 2 — в базальных отделах левой височной доли (6×7×6 мм); 3 — в базальных ядрах справа на уровне переднего колена внутренней капсулы (10×8×7 мм), 4 — в полюсе правой лобной доли парасагиттально (19×17×19 мм), с перифокальным отеком толщиной до 18 мм; 5 — в проекции переднего рога правого бокового желудочка (6×5×5 мм); 6 — в правой лобной доле парасагиттально (8×9×8,5 мм); 7 и 8 — в конвексительных отделах правой лобной доли, в структуре прецентральной извилины (22×18×14 мм и 6×5×6 мм); 9 — в левой затылочной доле (8,5×6,5×7 мм); а также выявлена обызвествленная парасагиттальная менигиома передней трети фалькса, размерами 15×5×9 мм. Депозиты гемосидерина — обусловлены кровоизлиянием в опухоль, что свойственно для метастазов меланомы и их инсультно-подобным клиническим проявлением [3].

По месту жительства начато лечение — ОВГМ. Родственники обратились за консультацией в Федеральный центр (Москва), было рекомендовано прервать ОВГМ, провести СРХ, после окончания которой, вторым этапом, с учетом *BRAF*-негативного и *c-KIT* негативного статуса

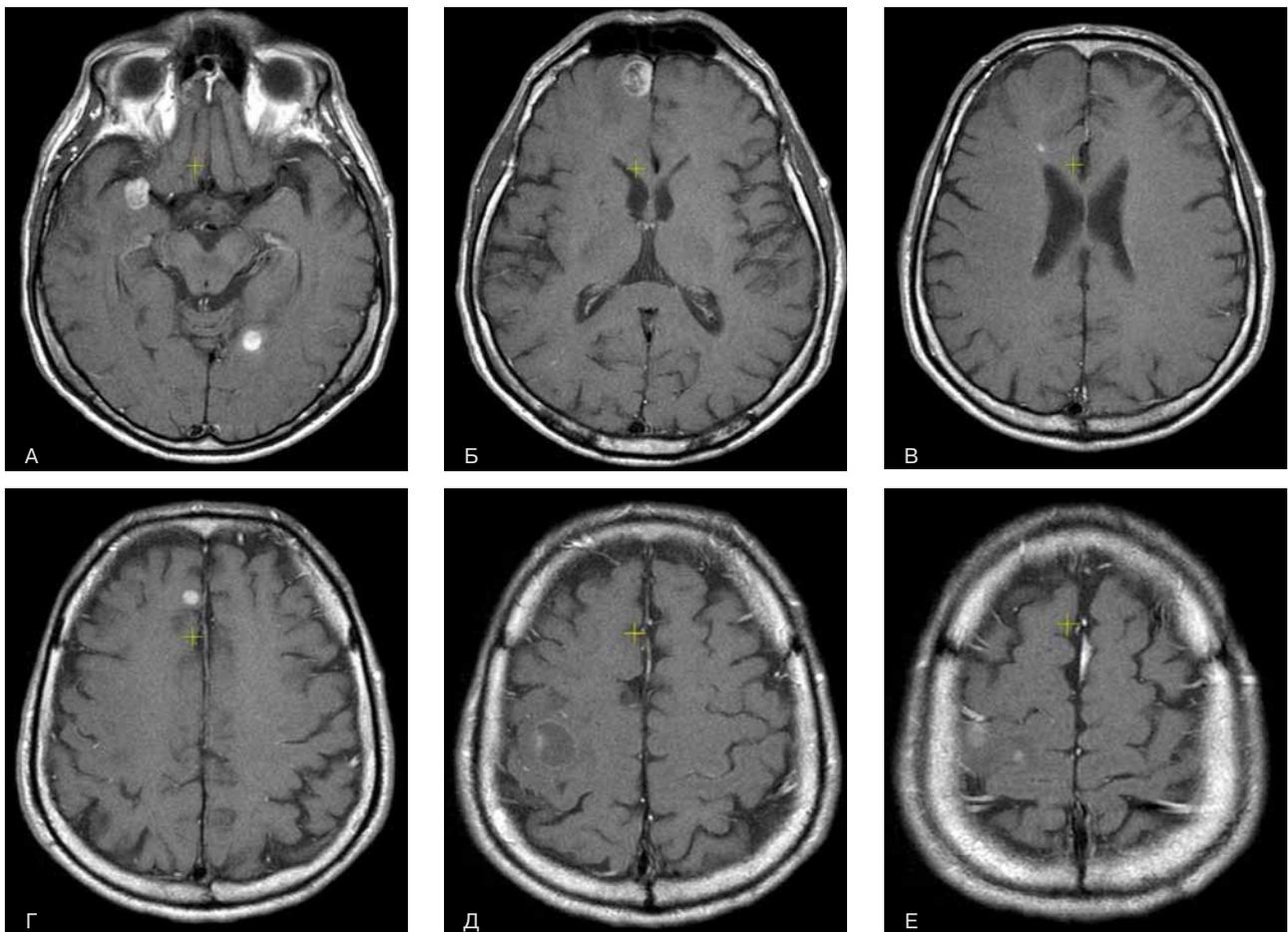


Рис. 2. МРТ головного мозга в режиме T1 с контрастным усилением 18.02.2019: множественные метастазы в головной мозг размерами от 5 до 22 мм с зоной перифокального отека.

- А — метастаз в базальных отделах правой височной доли, размерами 21×17×22 мм и в левой затылочной доле, размерами 8,5×6,5×7 мм (1, 9); Б — метастаз в полюсе правой лобной доли, расположенный парасагиттально, размерами 19×17×19 мм, окруженный перифокальным отеком (4); В — метастаз в проекции переднего рога правого бокового желудочка, размерами 6×5×5 мм (5); Г — метастаз в правой лобной доле, расположенный парасагиттально, размерами 8×9×8,5 мм (6); Д — метастаз в конвексительных отделах правой лобной доли, в структуре прецентральной извилины, размерами 22×18×14 мм (7); Е — метастаз в конвексительных отделах правой лобной доли, в структуре прецентральной извилины, размерами и 6×5×6 мм (8)

метастатической опухоли и прогрессирования в виде множественного метастатического поражения головного мозга, а также, локального контроля очагов в головном мозге путем СРХ, — провести иммунотерапию по схеме: ипилимумаб 3 мг/кг+ниволумаб 1 мг/кг 1 раз в 21 день внутривенно капельно — 4 введения, с последующим переводом на ниволумаб по 3 мг/кг (или 240 мг) 1 раз в 14 дней или 480 мг 1 раз в 28 дней внутривенно капельно — при условии отсутствия отрицательной динамики по данным контрольного обследования, терапия ниволумабом длительно — до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Контрольное обследование после 3 мес лечения иммунотерапией Ипилимумаб+Ниволумаб —

МРТ головного мозга с контрастным усилением и ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ, далее, при условии отсутствия отрицательной динамики — подобное обследование каждые 3 мес на фоне проводимой терапии. До момента проведения СРХ — дексаметазон 4 мг×3 раза в сутки с последующей снижением и отменой дексаметазона. Причиной смены терапии явилось то, что метастазирование меланомы в головной мозг носит только гематогенный характер, наиболее вероятно экстракраниальные метастазы еще не успели реализоваться для визуализации с использованием методов инструментальной диагностики, а также не эффективность ОВГМ при метастазах меланомы в головной мозг [3, 8].

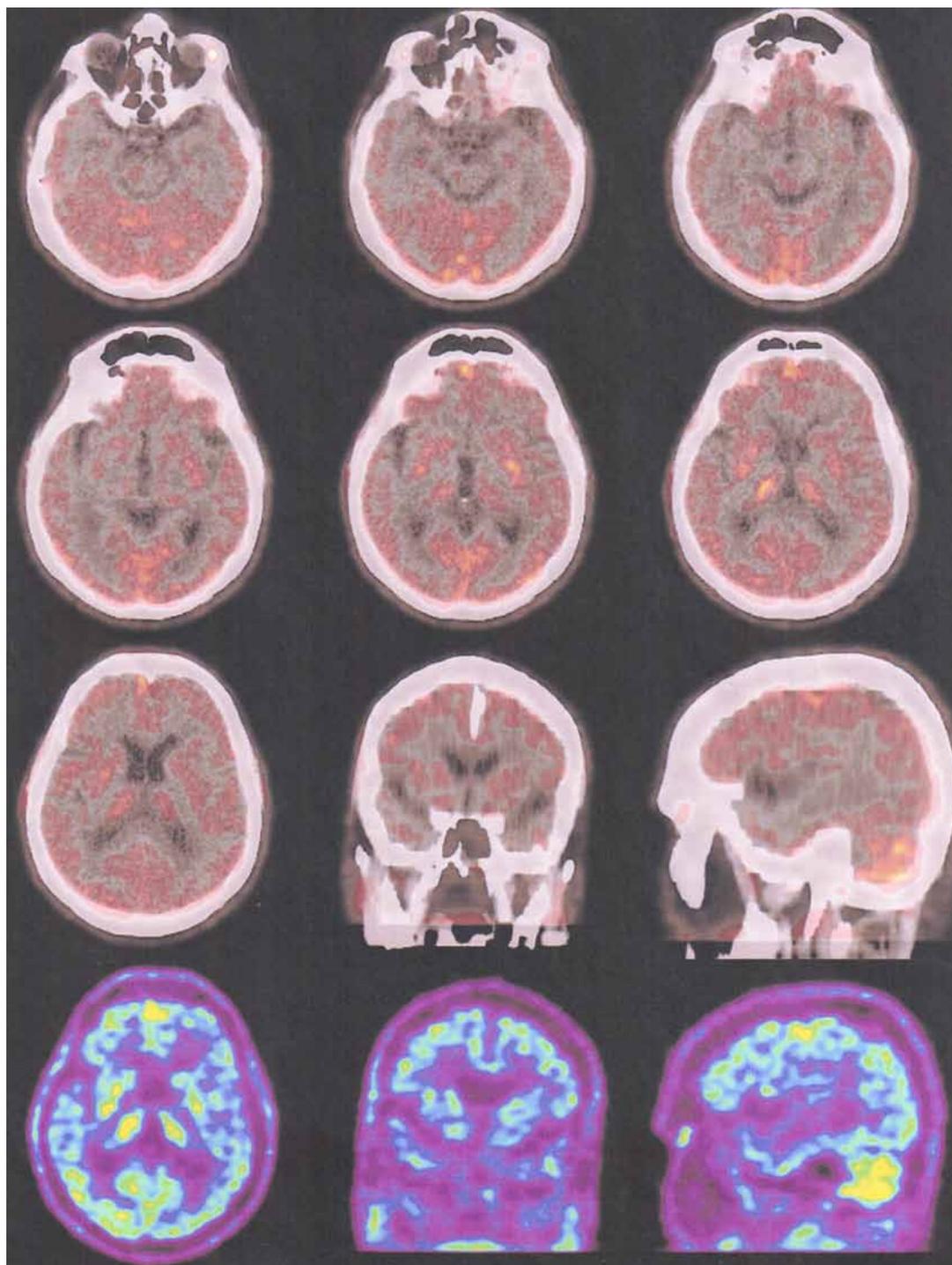


Рис. 3. ПЭТ/КТ головного мозга с 11С-метионином от октября 2019 г. — отмечена низкая метаболическая активность (ИН от 1,29 до 1,36) ранее пролеченных метастатических очагов, без признаков продолженного роста и новых метастазов

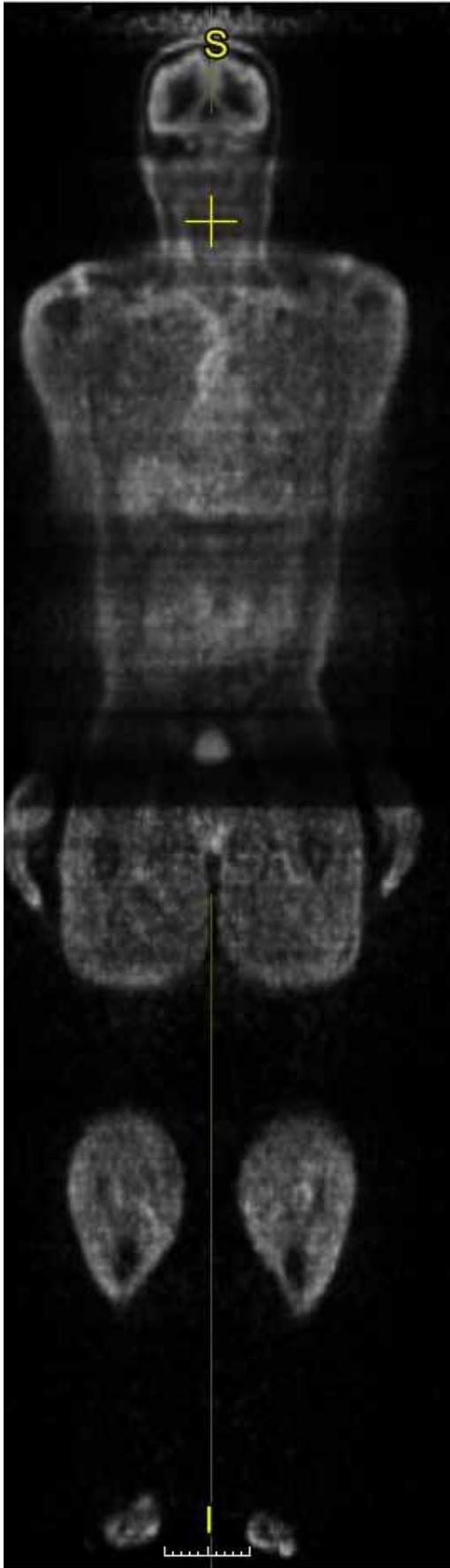


Рис. 4. Контрольная ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ от февраля 2021 г., без признаков патологического накопления РФП и контрастного вещества

В итоге, по месту жительства пациенту прервано ОВГМ, к этому моменту подведена суммарная очаговая доза (СОД) 6 Гр, разовая очаговая доза (РОД) 3 Гр. В начале апреля 2019 г. проведена СРХ («Гамма нож») на 9 метастатических очагов в головном мозге с РОД от 18 Гр до 22 Гр. При контрольной компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением в середине апреля 2019 г. — появление метастаза в латеральной ножке левого надпочечника. Пациент повторно консультирован — рекомендовано продолжить лечение комбинированной иммунотерапией по ранее предложенной схеме (Ипи+Ниво), и с третьей декады (апрель 2019 г.) начата иммунотерапия: ипилиумаб 3 мг/кг+ниволумаб 1 мг/кг 1 раз в 21 день внутривенно капельно — 4 введения. Через 3 нед после проведения СРХ, в апреле 2019 г., выполнена контрольная МРТ головного мозга с контрастным усилением — отмечено уменьшение размеров метастатических очагов в головном мозге до 20%. После первого введения Ипи+Ниво отмечена гипертермия до 39 °С, в течение 7 дней проводилась профилактическая антибактериальная терапия+нестероидные противовоспалительные средства, в результате чего, спустя 3 дня от их начала, температура тела нормализовалась, далее лечение в назначенном режиме по настоящее время (май 2021 г.). В процессе лечения проводилась контрольная диагностика — МРТ головного мозга с контрастным усилением и ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ в режиме «WholebodyXL». При контрольной МРТ головного мозга в июле 2019 г. — стабилизация. В августе 2019 г. при ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ в режиме «WholebodyXL» — сохранялся метастатический очаг в левом надпочечнике диаметром до 20 мм с гиперметаболической активностью РФП  $SUV_{max}=23,79$ . Пациенту продолжена иммунотерапия в монорежиме ниволумабом по 240 мг внутривенно 1 раз в 14 дней, так к этому моменту уже проведено 4 курса Ипи+Ниво (учитывая имеющиеся клинические данные по применению препаратов и сроках ожидаемого ответа на лечение) [3, 12–14], а также он был направлен на СТИТ метастаза в левом надпочечнике, которое проведено в конце августа 2019 г. с СОД 30 Гр и РОД 10 Гр на линейном ускорителе «Varian TrueBeam». В сентябре 2019 г. при МРТ головного мозга с контрастным усилением — стабилизация. Для оценки метаболической активности внутримозговых образований в октябре 2019 г. выполнено ПЭТ/КТ головного мозга с  $^{11}C$ -метионином — отмечена низкая метаболическая активность (ИН от 1,29 до 1,36), без признаков продолженного роста и новых метастазов (рис. 3). В декабре 2019 г. при ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ — данных за новые опухолевые очаги не получено, очаг в левом надпочечнике с полным лечебным патоморфозом, без гиперфиксации РФП, размерами до 17 мм; по данным МРТ головного мозга — дальнейшее уменьшение очагов в головном мозге. В течение 2020 г. пациент проходил контрольные обследования, признаков прогрессирования не выявлено. По данным контрольной ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ в феврале 2021 г. (рис. 4) и МРТ головного мозга с контрастным усилением в марте 2021 г. (рис. 5) — без признаков прогрессирования.

В настоящее время пациент социально и физически активен, самостоятельно строит дом.

## Результаты

Как мы видим, применение современных методов противоопухолевой терапии повысило общую выживаемость и безрецидивную выживаемость пациентов с метастазами меланомы в головной мозг и позволило избежать нейрохирургического вмешательства. Подтверждением

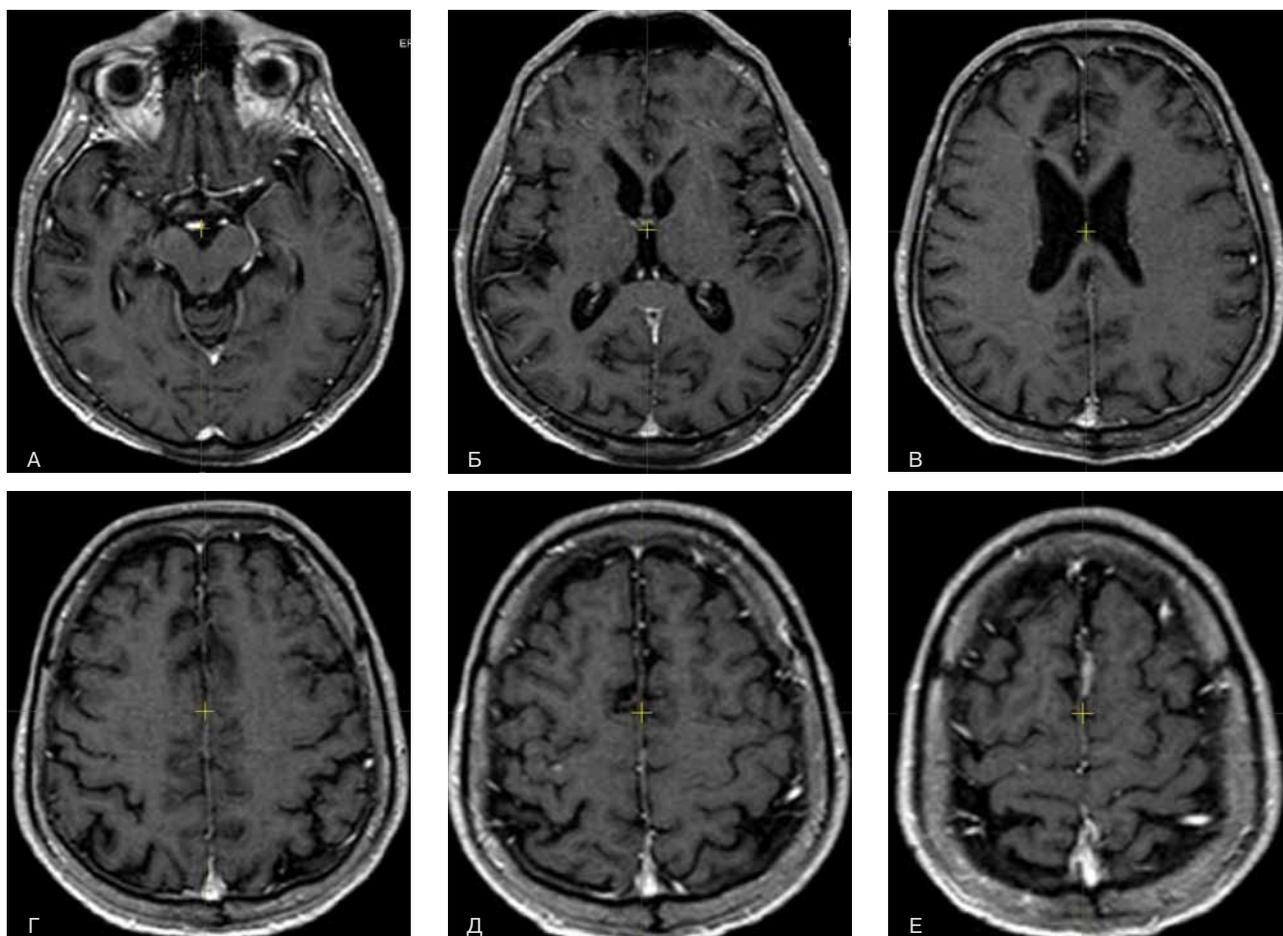


Рис. 5. Контрольная МРТ головного мозга с контрастным усилением от марта 2021 г., без признаков прогрессирования, и отмечено уменьшение ранее выявленных и пролеченных метастазов в головной мозг.

А — в базальных отделах правой височной доли и в левой затылочной доле (1, 9); Б — в полюсе правой лобной доли (4); В — в проекции переднего рога правого бокового желудочка (5); Г — в правой лобной доле, расположенный парасагиттально, размерами 8×9×8,5 мм (6); Д — в конвекситальных отделах правой лобной доли, в структуре прецентральной извилины (7); Е — в конвекситальных отделах правой лобной доли, в структуре прецентральной извилины (8)

этого является представленный клинический случай, в котором пациент с множественными метастазами меланомы без выявленного первичного очага и отсутствием драйверных мутаций в течение 2-х лет успешно проходит комбинированное лечение с полным клиническим ответом при отсутствии нейрохирургического вмешательства, благодаря использованию современной терапии, при медиане общей выживаемости данной когорты пациентов в 3–6 мес.

### Выводы

Современные методы противоопухолевого лечения позволяют достоверно повысить выживаемость пациентов с множественными метастазами меланомы в головной мозг и висцеральные органы. В клинических исследованиях медиана общей выживаемости при применении ипилимумаба+ниволумаба с симптомными интракраниальными очагами — 6 мес.

В описанном клиническом случае у пациента с множественными метастазами беспигментной

меланомы без драйверных мутаций и без выявленного первичного очага были использованы современные противоопухолевые методы лечения, в связи с чем удалось взять под контроль заболевание в течение более 25 мес с полным клиническим ответом. Продолжительность жизни пациента с момента выявления симптомных метастазов в головной мозг и отсутствии нейрохирургического вмешательства, благодаря использованию современной иммунотерапии и СРХ/СТЛТ — достигла 25 мес, при медиане общей выживаемости пациентов данной когорты в 3–6 мес.

Пациенты с метастазами меланомы 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 у данных больных. Накопление клинического опыта будет способствовать оптимизации подходов в комбинированном и последовательном лечении метастазов меланомы в головной мозг.

*Вклад авторов:*

Куржупов М.И. — сбор материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Титов К.С. — доработка и исправление статьи;

Греков Д.Н. — окончательное утверждение для публикации.

*Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

*Финансирование*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. 2020. doi:oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/melanoma\_kozhi.pdf [Melanoma of the skin and mucous membranes. Clinical guidelines. 2020 (In Russ.)]. doi:oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/melanoma\_kozhi.pdf
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова В.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019 [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova VV. Malignant neoplasms in Russia in 2018. M.: MNI OI them. P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIRC» of the Ministry of Health of Russia, 2019 (In Russ.)].
3. 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 [Kurzhupov MI. Treatment options for disseminated melanoma with multiple metastatic brain lesions // Research and Practice in Medicine. 2018;5(4):98–105 (In Russ.)]. doi:10.17709 / 2409-2231-2018-5-4-10
4. Long GV, Margolin KA. Multidisciplinary approach to brain metastasis from melanoma: the emerging role of systemic therapies // Am Soc Clin Oncol Educ Book 2013;393–8. doi:10.14694/EdBook\_AM.2013.33.393
5. Kircher DA et al. Melanoma Brain Metastasis: Mechanisms, Models, and Medicine // Int J Mol Sci. 2016;17:1468. doi:10.3390/ijms17091468
6. Cohen JV et al. Melanoma central nervous system metastases: current approaches, challenges, and opportunities // Pigment Cell Melanoma Res. 2016;29:627–642. doi:10.1111/pcmr.12538
7. Staudt M et al. Determinants of survival in patients with brain metastases from cutaneous melanoma // Br J Canc. 2010;102:1213–1218. doi:10.1038/sj.bjc.6605622
8. Hong AM 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. 2019;37(33):3132–3141. doi:10.1200/JCO.19.01414
9. Linda Chen et al. Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(4):916–925. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.11.041
10. Richard J White et al. Melanoma brain metastases: is it time to eliminate radiotherapy? // J Neurooncol. 2020;149(1):27–33. doi:10.1007/s11060-020-03485-w
11. Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга // Злокачественные опухоли. 2016;4(2):85–96 [Naskhletashvili DR, Banov SM, Bekyashev AKh et al. Practical recommendations for drug treatment of metastatic brain tumors // Malignant tumors. 2016;4(2):85–96 (In Russ.)].
12. Davies MA et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases // Cancer. 2011;117(8):1687–96. doi:10.1002/cncr.25634. Epub 2010 Oct 19
13. Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2018;8:100–112 [Naskhletashvili DR, Banov SM, Bekyashev AKh et al. Practical recommendations for drug treatment of metastatic brain tumors // Malignant tumors: Practical recommendations of RUSSCO # 3s2. 2018;8:100–112 (In Russ.)].
14. Long GV, 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 GV, Atkinson VG, Lo S. et al. Long-term outcomes from the randomized phase II study of nivolumab (nivo) or nivo+ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): Anti-PD1 brain collaboration (ABC) // Annals of Oncology. 2019;30(5):534.
16. Larkin J et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma // N Engl J Med. 2019;381(16):1535–1546. doi:10.1056/NEJMoa1910836

Поступила в редакцию 17.05.2021

*M.I. Kurzhupov<sup>1,2,3</sup>, K.S. Titov<sup>2,4</sup>, D.N. Grekov<sup>1</sup>*

**Modern combined treatment of multiple cerebral and visceral metastases of skin melanoma on the example of clinical observation**

<sup>1</sup> SBHI «S.P. Botkin CCH DHM», Moscow

<sup>2</sup> FSAEI HE PFUR Department of Surgery and Oncology FCME MI, Moscow

<sup>3</sup> FBSI RSCRR, Moscow

<sup>4</sup> SBHI «A.S. Loginov MCSPC DHM», Moscow

Introduction. The article discusses modern methods of combined treatment of patients with cerebral and visceral metastases of melanoma, including drug therapy and radiation therapy, the place of neurosurgery, and also discusses a clinical case of long-term relapse-free survival after effective treatment of multiple intracerebral and extracranial metastases of non-pigmented melanoma without a driver mutations.

Purpose. Analysis of the results of the application of modern methods of antitumor treatment of melanoma with metastases to the brain and their effect on survival on the example

of a clinical case of a patient with metastatic non-pigmented melanoma without an identified primary focus without driver mutations with multiple metastases to the brain, single metastases to the cervical lymph node and left adrenal gland.

**Materials and methods.** Using a clinical example, a possible sequence of an individual approach to the treatment of a patient with multiple intracerebral metastases of non-pigmented melanoma without a primary identified focus without driver mutations and metastasis to the left adrenal gland is considered, the place of modern methods of treatment and examination.

**Results.** The use of a combination of modern methods of anticancer therapy, including immunotherapy, stereotactic radiosurgery and radiation therapy, has increased the overall and

relapse-free survival of patients with metastases of melanoma to the brain and visceral organs, and, moreover, reduces the need in neurosurgical interventions. As confirmation of this, the patient is alive for more than 25 months from the moment of progression with a life expectancy of 3-6 months.

**Conclusions.** Modern methods of anticancer therapy can significantly increase the survival rate of patients with metastases of melanoma to the brain and visceral organs, and the accumulation of clinical experience will contribute to the optimization of approaches in the combined and sequential treatment of metastatic melanoma.

**Key words:** non-pigmented melanoma, brain metastases, metastases to the visceral organs, immunotherapy, radiosurgery