

Метастатическое поражение головного мозга при меланоме кожи

Image



## **Метастатическое поражение головного мозга при меланоме кожи**

### **Эпидемиология метастазов в головной мозг**

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

Image

## Основные виды злокачественных новообразований, являющиеся причиной метастазов в ГМ<sup>2</sup>



## Прогноз заболевания у пациентов с метастазами меланомы в головной мозг

Развитие метастазов меланомы в ГМ связано с плохим прогнозом: медиана общей выживаемости (ОВ) таких пациентов до внедрения в практику современных методов терапии составляла примерно 4–5 месяцев<sup>3-5</sup>. С началом применения и развитием таргетной (ТТ) и иммуноонкологической терапии (ИТ) эффективность лечения данной когорты пациентов существенно возросла. Это доказывают результаты исследования Hasanov M. и соавт., которые сравнили выживаемость пациентов с диагностированными метастазами в ГМ ( $n = 791$ ), находящихся на лечении в одном исследовательском центре, за два пятилетних периода — 2009–2013 гг. ( $n = 332$ ) и 2014–2018 гг. ( $n = 459$ ).

Во втором периоде пациенты чаще проходили лечение ТТ (22%) и ИТ (39%), чем в первом: 12% и 14% соответственно. При этом медиана ОВ (мОВ) во втором периоде выросла до 14,4 месяца по сравнению с 10,3 месяца в первом. 1-летняя и 2-летняя выживаемость также были выше во втором периоде: 56% и 39% против 45% и 27% в первом периоде соответственно<sup>5</sup>.

**Таблица 1.** Сравнительный анализ выживаемости пациентов с метастазами в ГМ за 2 пятилетних периода<sup>5</sup>

Image

Показатель	2009-2013 гг. (n = 332)	2014-2018 гг. (n = 459)
Доля пациентов, получавших ТТ, %	12	22
Доля пациентов, получавших ИТ, %	14	39
мОВ, мес.	10,3	14,4
1-летняя выживаемость, %	45	56
2-летняя выживаемость, %	27	39

## Симптомные и бессимптомные метастазы в головной мозг

Метастазы в ГМ могут сопровождаться развитием общемозговой или очаговой неврологической симптоматики или оставаться бессимптомными<sup>6,7</sup>.

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

## Проблема критериев симптомности метастазов в ГМ

Наличие симптомов при метастазах опухоли в головной мозг оказывает влияние на прогноз заболевания и тактику лечения пациентов<sup>4,6</sup>. Однако наличие симптомов метастазов в ГМ и степень их выраженности может трактоваться по-разному. Так, в клиническом исследовании TRICOTEL авторам пришлось произвести переоценку результатов применения комбинации атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб у пациентов с симптомными метастазами меланомы в ГМ в связи с неверной интерпретацией проявлений симптомности. Первично опубликованные результаты исследования были отозваны авторами, критерии симптомности метастазов в ГМ были пересмотрены, как и оценка эффективности применения комбинации. К сожалению, опубликованные повторно результаты продемонстрировали более низкую эффективность триплета атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб при симптомных метастазах в ГМ<sup>9,10,11</sup>. Подробнее об этом исследовании и его результатах в статье [«Сравнение основных опций лечения пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи в головной мозг»](#).

Выработка единых критериев симптомности метастазов является важной задачей, решение которой позволит проводить более объективное сравнение эффективности разных видов лечения для пациентов с метастазами в ГМ.

# Лечение пациентов с метастазами в головной мозг

Для лечения пациентов с метастазами в ГМ применяют локальные и системные методы<sup>8</sup>.

Локальные методы лечения:

- нейрохирургическое лечение
- дистанционная лучевая терапия
  - облучение всего головного мозга
  - стереотаксическая радиотерапия (в режиме радиохирургии или гипофракционирования)

Системные методы лечения:

- химиотерапия
- таргетная терапия
- иммуноонкологическая терапия

При планировании лечения врачу необходимо оценить размеры метастатических очагов, их количество и локализацию в ГМ<sup>8</sup>. Не менее важен функциональный статус пациента с бальной оценкой по шкале Карновского или ECOG<sup>8</sup>.

Image

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

Image

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

## Нейрохирургическое лечение

У пациентов с метастазами в ГМ нейрохирургическое лечение проводится в случае одиночных крупных метастатических очагов (максимальный диаметр очага более 2,5 см в диаметре или объем более 10 см<sup>3</sup>), у пациентов с интракраниальными рецидивами метастазов в ГМ, стабилизацией экстракраниальной болезни и высоким функциональным статусом<sup>7</sup>. В этом случае хирургическое удаление метастазов может способствовать уменьшению неврологической симптоматики, сохранению функционального статуса, улучшению качества жизни и увеличению ОВ, а также в ряде случаев позволяет достичь локального контроля интракраниальных метастазов<sup>7</sup>. Вместе с тем реальная возможность хирургического удаления метастазов с описанными характеристиками также зависит от навыков и опыта нейрохирурга и от расположения метастазов по отношению к структурам мозга.

Применение нейрохирургического лечения при множественных метастазах в ГМ в отдельных случаях может привести к улучшению качества жизни, но не к увеличению ОВ<sup>12</sup>.

## Облучение всего головного мозга

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

Кроме низкой эффективности, к недостаткам ОВГМ можно отнести неблагоприятный профиль безопасности: ОВГМ ухудшает качество жизни, увеличивает риск нейрокогнитивных расстройств, а также может быть причиной развития

лейкоэнцефалопатии и социальной дезадаптации пациента. При этом риск развития лейкоэнцефалопатии возрастёт с увеличением разовой дозы радиации и возрастом пациента<sup>7,14</sup>.

## Стереотаксическая радиотерапия

В клинических исследованиях показано увеличение ОВ при применении стереотаксической радиотерапии у пациентов с одиночными метастазами в ГМ по сравнению с использованием ОВГМ<sup>15</sup>.

Стереотаксическая радиотерапия может быть проведена в режиме радиохирургии и в режиме гипофракционирования<sup>8</sup>.

**Радиохирургия** метастазов в ГМ позволяет достичь высоких показателей локального контроля<sup>7</sup>, особенно у больных с ограниченным метастатическим поражением ГМ и максимальным диаметром очагов менее 2,5–3 см<sup>16</sup>. Вместе с тем радиохирургия не снижает риск развития новых (дистантных) метастазов в ГМ<sup>7</sup>.

Наиболее часто встречающимся осложнением стереотаксической радиотерапии является радиационный некроз, который, как правило, сопровождается отёком окружающих тканей. Частота развития некроза напрямую зависит от объёма облучённой ткани, величины подведённой дозы и вида системной терапии (вероятность развития радиационного некроза выше при применении ингибиторов контрольных точек по сравнению с ТТ)<sup>7,9,17</sup>. В случае крупных метастатических очагов (больше 2,5 см в диаметре) при необходимости подведения большей дозы излучения целесообразнее применять стереотаксическую радиотерапию в режиме **гипофракционирования**<sup>7</sup>. Это позволяет уменьшить разовую дозу излучения и снизить риск развития радиационного некроза и неврологической токсичности.

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

## Системные методы лечения

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

Подробнее о применении ТТ, ИТ и их комбинации у пациентов с метастазами меланомы кожи в ГМ можно прочитать в статьях [«Сравнение основных опций лечения пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи в головной мозг»](#) и [«Опции системного лечения пациентов с бессимптомными метастазами меланомы кожи в головной мозг: так ли все очевидно?»](#).

## Сопутствующая терапия

Для снижения степени выраженности симптомов, вызванных повышением внутричерепного давления из-за отёка ГМ, пациенту с метастазами в ГМ может быть

назначена терапия глюкокортикостероидами (ГКС)<sup>8</sup>. При назначении основного лечения следует учитывать сопутствующий приём ГКС, поскольку последние могут оказывать негативное влияние на эффективность, особенно ИТ<sup>19,20</sup>. Подробнее об этом можно прочитать в статье [«Сравнение основных опций лечения пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи в головной мозг»](#).

В случае неэффективности ГКС при стойком или нарастающем отёке и/или радиационном некрозе рекомендована терапия бевацизумабом<sup>8</sup>.

В качестве сопутствующей терапии также возможно назначение противосудорожных препаратов<sup>8</sup>.

## **Сочетание разных методов лечения**

У пациентов с метастазами в ГМ допустимо сочетание различных методов лечения в зависимости от размеров метастатических очагов, их количества и локализации в ГМ, а также от функционального статуса пациента<sup>8</sup>.

Так, для снижения риска локального рецидива после нейрохирургического лечения целесообразно проводить его в комбинации со стереотаксической радиотерапией (предоперационная радиохирургия или послеоперационная стереотаксическая радиотерапия ложа удалённого метастатического очага)<sup>8</sup>.

У пациентов с симптомными метастазами в ГМ противоопухолевую лекарственную терапию рекомендовано проводить в комбинации с локальным лечением метастазов в ГМ<sup>8</sup>. В то же время и у пациентов с бессимптомными метастазами наилучшие результаты показывает сочетанное применение системной лекарственной терапии и локальных методов лечения. Так, очень хороших результатов позволяет достичь использование ТТ комбинацией дабрафениб + траметиниб у пациентов с бессимптомными метастазами меланомы кожи в ГМ с предшествующей локальной терапией — в исследовании COMBI-MB медиана ОВ у данной группы пациентов составила 24,3 месяца<sup>4</sup>.

## **Ключевые выводы**

Image

Для лечения пациентов с метастазами в ГМ применяют локальные и системные методы<sup>8</sup>.

Image

Проведение нейрохирургического лечения у пациентов с одиночными метастазами в ГМ может повысить ОВ<sup>7</sup>.

Image

Облучение всего головного мозга характеризуется неблагоприятным профилем безопасности и не увеличивает ОВ у пациентов с метастазами в ГМ<sup>7</sup>.

Image

Проведение только системной противоопухолевой терапии целесообразно у пациентов с небольшими по размеру, бессимптомными метастазами в ГМ<sup>8</sup>.

Image

Комбинация различных вариантов локальной и системной терапии позволяют повысить эффективность лечения у пациентов с метастазами в ГМ.

## Сокращения

**ЗНО** — злокачественные новообразования

**ГКС** — глюкокортикостероиды

**ГМ** — головной мозг

**ИТ** — иммуноонкологическая терапия

**ОВ** — общая выживаемость

**ОВГМ** — облучение всего головного мозга

**ТТ** — таргетная терапия

## Список литературы

1. Nayak, L., Lee, E. Q., Wen, P. Y. (2012). Epidemiology of brain metastases. *Current oncology reports*, 14(1), 48-54.
2. Davies, M. A. et al. (2011). Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*, 117(8), 1687-1696.
3. Davies, M. A. et al. (2017). Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 18(7), 863-873.
4. Hasanov, M. et al. (2023). Changes in outcomes and factors associated with survival in melanoma patients with brain metastases. *Neuro-oncology*, 25(7), 1310-1320.
5. Tawbi, H. A. et al. (2021). Safety and efficacy of the combination of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma and asymptomatic or symptomatic brain metastases (CheckMate 204). *Neuro-oncology*, 23(11), 1961-1973.
6. Ванов, С. М. и др. (2018). Метастатическое поражение головного мозга: современные клинические рекомендации. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*, 1(3), 75-84.

7. Flickinger, J. C., Lunsford, L. D., Kondziolka, D. D. (1991). Dose-volume considerations in radiosurgery //stereotactic and Functional neurosurgery. 57(1-2), 99-105.
8. Dummer, R. et al. (2023). Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib in patients with melanoma with CNS metastases (TRICOTEL): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 24(14), 1470-2035.
9. Dummer, R., Tawbi, H. (2023). Retraction and republication—TRICOTEL: defining symptomatic brain metastases in clinical trials. *The Lancet Oncology*, 24(8), S327.
10. Patel, T. R., Knisely, J. P., Sahgal, A. A. (2012). Management of brain metastases: surgery, radiation, or both? *Hematology/oncology clinics of North America*, 26(4), 933-947.
11. Gaspar, L. et al. (1997). Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 37(4), 745-751.
12. Ebi, J. et al. (2013). Incidence of leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy for brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 85(5), 1212-1217.
13. Inoue, H. K. et al. (2014). Optimal hypofractionated conformal radiotherapy for large brain metastases in patients with high risk factors: a single-institutional prospective study. *Radiation Oncology*, 9(1), 1-9.
14. Tsao, M., Xu, W., Sahgal, A. A. (2012). A mult-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer*, 118(9), 2486-2493.
15. Kotecha, R. et al. (2017). Melanoma brain metastasis: the impact of stereotactic radiosurgery, BRAF mutational status, and targeted and/or immune-based therapies on treatment outcome. *Journal of Neurosurgery*, 129(1), 50-59.
16. Marchetti, M. et al. (2011). Hypofractionated stereotactic radiotherapy for oligometastases in the brain: a single-institution experience. *neurological sciences*, 32(3), 393-399.
17. Tawbi, H. A. et al. (2021). Safety and efficacy of the combination of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma and asymptomatic or symptomatic brain metastases (CheckMate 204). *Neuro-oncology*, 23(11), 1961-1973.
18. Long, G. V. et al. (2018). Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 19(5), 672-681.

11338313/ONCO/DIG/12.24/0

## **Вам также может быть интересно:**



---

Статья

7 минут

**Пациенты с метастазами меланомы в головной мозг: как лечить?**

Статья  
- 25 июн 2025

7 минут

**Пациенты с метастазами меланомы в головной мозг: как лечить?**

[See more details](#)

Hide details



---

Статья

5 минут

**Сравнение основных опций лечения пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи и головной мозг**

Статья  
- 02 июн 2025

5 минут

**Сравнение основных опций лечения пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи и головной мозг**

[See more details](#)

Hide details



---

Статья

4 минуты

**Опции системного лечения пациентов с бессимптомными метастазами меланомы кожи в головной мозг:  
так ли все очевидно?**

Статья  
- 02 июн 2025

4 минуты

**Опции системного лечения пациентов с бессимптомными метастазами меланомы кожи в головной мозг:  
так ли все очевидно?**

[See more details](#)

Hide details

---

## Теги

- Онкология

---

## Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/therapeutical-areas/oncology/melanoma/reviews/metastatiches-koe-porazhenie-golovnogo-mozga-pri-melanome-kozhi>