

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

Яргунин С.А.¹, Лазарев А.Ф.², Шаров С.В.¹

СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С АГРЕССИВНОЙ ФОРМОЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1 МЗКК», 350040, г. Краснодар;

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Барнаул, 656038

Метастатическая меланома кожи (ММК) сегодня остаётся тяжёлой проблемой. Революцией в лечении явилось появление новых классов лекарственных препаратов: ингибиторов регуляторных молекул ключевых этапов иммунного ответа и тирозиназных рецепторов, которые в монорежиме показали преимущество по сравнению со стандартными схемами лечения, а их комбинация – объективно лучший результат по сравнению с монорежимом. Генетическое профилирование явилось обязательным для выбора персонализированных подходов к лечению. В отсутствии стандартов лечения пациентов прогрессирующей МК врачи на местах опираются на отдельные клинические случаи, пытаясь классифицировать их в схожие клинические сценарии, которые отличаются в каждом случае. Некоторые авторы рекомендуют, чтобы эти сценарии были включены в клинические испытания либо как критерии включения или факторы стратификации. Таким образом, этот подход может являться способом персонализации лечения пациентов с ММК.

Материалы и методы. Пациентка 29 лет с МК спины оперирована с последующей адъювантной иммунотерапией. При прогрессировании заболевания пациентке назначались последовательно иммуно-, химио- и комбинированная терапия анти- CTL4 + PD-1-ингибиторами, санитарное иссечение мягкотканых метастазов, комбинация BRAF + MEK-ингибиторов, полихимиотерапия.

Результаты. Персонализированная терапия пациентки с ММК привела к увеличению общей продолжительности и качества жизни.

Заключение. Несмотря на последовательное применение к пациентке большинства известных доступных схем терапии, только кратковременно удалось получить стабилизацию состояния. Достичь полного или частичного ответа ни на один из видов лечения не получилось. Но данный случай можно рассматривать вариант персонализированной терапии, позволившей замедлить развитие заболевания, сохранить пациентке удовлетворительное самочувствие и активный образ жизни длительное время, улучшить качество жизни, что уже является большим достижением. Продолжительность жизни без прогрессирования у данной пациентки составила 9 мес, общая продолжительность жизни от начала лечения – 44 мес.

Ключевые слова: метастатическая меланома кожи; хирургическое лечение; иммунотерапия; химиотерапия; ипилимумаб; ниволумаб, вемурафениб; кобиметиниб.

Для цитирования: Яргунин С.А., Лазарев А.Ф., Шаров С.В. Случай лечения пациентки с агрессивной формой метастатической меланомы кожи. Российский онкологический журнал. 2018; 23 (3–6): 171–175. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-3-6-171-175>.

Для корреспонденции: Яргунин Сергей Анатольевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургии опухолей кожи ГБУЗ «Краснодарский онкологический диспансер №1» МЗКК. Краснодар, 350040, Россия. E-mail: sdocer@rambler.ru.

Yargunin S.A.¹, Lazarev A.F.², Sharov S.V.¹

CASE OF TREATMENT OF A PATIENT WITH AN AGGRESSIVE FORM OF METASTATIC MELANOMA OF THE SKIN

¹Krasnodar cancer center #1, 350040, Krasnodar, Russian Federation;

²Altay State Medical University, 656038, Barnaul, Russian Federation.

Metastatic melanoma of the skin today remains a difficult task. A revolution in treatment was the emergence of new classes of drugs: inhibitors of regulatory molecules of the key stages of the immune response and tyrosinase receptors, which in mono-mode showed an advantage compared to standard treatment regimens, and their combination is objectively better result compared to mono-mode. Genetic profiling was indispensable for choosing personalized treatment approaches. In the absence of treatment standards for patients with advanced MK, local doctors rely on individual clinical cases, trying to classify them into similar clinical scenarios, which differ in each case. Some authors recommend that these scenarios be included in clinical trials, either as inclusion criteria or stratification factors. Thus, this approach may be a way of personalizing the treatment of patients with MMC.

Materials and methods. A 29-year-old patient with MK back surgery was operated on with subsequent adjuvant immunotherapy. When the disease progressed, the patient was prescribed sequentially immuno-, chemo- and combination therapy with anti-CTL4 + PD-1 inhibitors, sanitary excision of soft tissue metastases, a combination of BRAF + MEK inhibitors, polychemotherapy.

Results. The personalized therapy of the patient with MMC has led to an increase in the overall duration and quality of life.

Conclusion. Despite the consistent application of the majority of the known available treatment regimens to the patient, stabilization of the condition was only possible for a short time. To achieve a complete or partial response to any of the types of treatment failed. But this case can be considered a variant of personalized therapy, which allowed to slow down the development of the disease, keep the patient in good health and a long time, an active lifestyle, improve its quality, which is already a great achievement. The life expectancy without progression in this patient was 9 months, the total life expectancy from the start of treatment was 44 months.

Key words: *metastatic melanoma of the skin; surgical treatment; immunotherapy; chemotherapy; ipilimumab; nivolumab; vemurafenib; cobimetinib.*

For citation: Yargunin S.A., Lazarev A.F., Sharov S.V. Case of treatment of a patient with an aggressive form of metastatic melanoma of the skin. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2018; 23 (3–6): 171–175. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-3-6-171-175>.

For correspondence: *Sergei A. Yargunin*, MD, PhD, the Head of the Department of Surgery for Skin of the Clinical Oncology Dispensary No.1, 350040, Krasnodar, Russian Federation. E-mail: sdocer@rambler.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship. The authors express our gratitude to the leadership of State Unitary Hospital No.1 in the person of the chief physician Murashko R.A. for the support and assistance in the work on the article materials.

Received 23 July 2018
Accepted 14 August 2018

Метастатическая меланома кожи (ММК) на сегодняшний день является настоящей проблемой [1, 2]. До недавнего времени лечение ММК включало системную терапию препаратами дакарбазина и темодала – с низкими результатами ответа на лечение производными нитрозомочевины, препаратами платины, таксанами или их комбинациями, которые увеличивают медиану выживаемости у пациентов [1], а также терапию рекомбинантным интерфероном- α , при которой безрецидивная выживаемость увеличивается, не влияя на общую выживаемость у таких пациентов [3].

Благодаря исследованиям в области молекулярной биологии и иммунологии опухолей появились новые классы лекарственных препаратов: ингибиторы регуляторных молекул ключевых этапов иммунного ответа (CTLA4, PD1, PD-L1) и ингибиторы тирозиназных рецепторов (BRAF, MEK, NRAS) [4]. Эти препараты в монорежиме показали преимущество по сравнению со стандартными схемами лечения (иммунотерапии и химиотерапии). Комбинации же таргетных препаратов показывают объективно лучший результат по сравнению с применением этих препаратов в монорежиме [5, 6]. Поэтому генетическое профилирование является обязательным для разработки эффективных персонализированных терапевтических подходов для пациентов с МК [7, 8]. К сожалению, борьба с болезнью не может быть бесконечной и рецидивы являются неизбежными, поэтому также большая роль отводится хирургам в комбинированном лечении больных с метастазами [9]. На практике же врачам приходится полагаться на единичные клинические случаи с быстрой динамикой болезни, классифицировать пациентов в индивидуальные схожие сценарии с тем, чтобы замедлить её течение, попытаться перевести болезнь в управляемый терапевтический процесс, выиграть время для принятия решений. Реальные цепочки терапии отличаются в каждом конкретном случае. Некоторые авторы рекомендуют, чтобы эти сценарии были включены в клинические испытания либо как критерии включения или факторы стратификации [6]. Таким образом, такой подход не только возможен, но и может являться единственным способом для получения доказательств более эффективных и индивидуальных подходов к лечению пациентов с метастатической меланомой.

Материалы и методы

Пациентка К., 29 лет, у которой диагностирована меланома кожи спины в ГБУЗКОД № 1, оперирована в отделении хирургии опухолей кожи и мягких тка-

ней с последующей адъювантной иммунотерапией. После выявленного прогрессирования заболевания пациентке назначались последовательно иммунотерапия, химиотерапия, комбинированная терапия анти- CTL- 4 + PD-1-ингибиторами, санитарное иссечение мягкотканых метастазов, комбинированная терапия BRAF + MEK- ингибиторами, полихимиотерапия.

Результаты

Произведена попытка персонализации терапии. Получено увеличение общей продолжительности и качества жизни без видимой положительной динамики от применения интерферона, ипилимумаба, ниволумаба, вемурафениба и кобиметиниба.

Клиническое наблюдение

Из анамнеза пациентки известно, что на фоне длительно существующего невуса на коже спины 6 мес назад образование резко увеличилось в размере, появился зуд. Обратилась самостоятельно в медицинское учреждение в октябре 2013 г., где была осмотрена. При дерматоскопии выявлены асимметрия образования, бело-голубые структуры, атипичная пигментная сеть. Заподозрена злокачественная меланома кожи спины. После предоперационного дообследования, на котором не выявлено признаков регионарного и отдалённого метастазирования, выполнено широкое иссечение опухоли кожи спины с отступом 2 см от края опухоли и R0- резекцией.

По ПГИ: узловая пигментная инвазивная меланома из веретенообразных эпителиоидных клеток, уровень инвазии по Кларку 2, высота опухоли по Бреслоу 3 мм, с изъязвлением и выраженной лимфоидной инфильтрацией, по линии резекции опухолевый рост нет.

На основании гистологического заключения был сформирован клинический диагноз: МБЛ кожи спины pT3bN0M0, IIb st., после оперативного лечения, II кл. гр. Решением врачебного консилиума (ВК) от 19.11.2013 была назначена адъювантная терапия интерфероном в дозировке 3 млн ЕД, которую пациентка получала вплоть до июля 2014 г. На контрольном УЗИ (рис. 2) и КТ от 18.07.2014 – выявлено метастатическое поражение печени в области V сегмента.

05.08.2014 произведена резекция V сегмента печени. ПГИ – метастаз меланомы. 20.08.2014 – выявлена мутация BRAF в гене V600. Ввиду отсутствия доступа к таргетным препаратам 21.08.2014 произведена эскалация дозы интерферона- α до 6 млн ЕД, п/к 3 раза в неделю. 14.09.14 на ПЭТ КТ выявлена патологическая абсорбция ФДГ высокой интенсив-

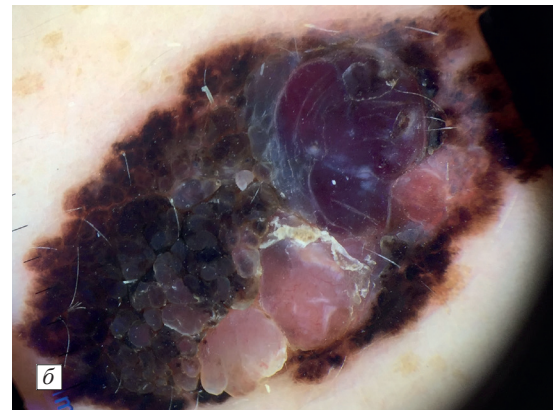
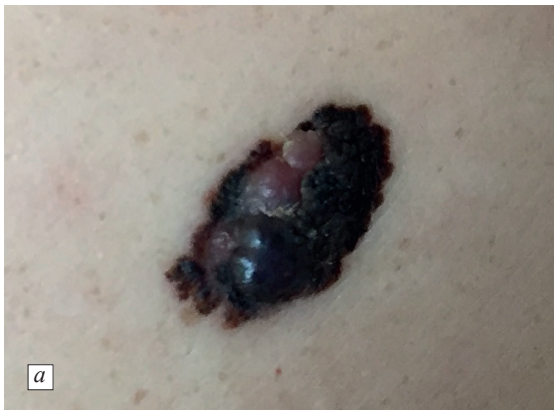


Рис. 1. Макроскопия (а) и дерматоскопия (б) опухоли кожи спины: а) опухоль асимметрична, неравномерно окрашена, б) видны остатки пигментной сети по периферии образования, бело-голубые структуры в центре опухоли

ности в гетерогенном процессе, локализованном между правой и левой долями печени (4,3 x 2,9 см), которая инфильтрирует окружающую его ткань, между поджелудочной железой (ПЖ) и левой доли (ЛД) печени (3,5 x 2,2 см), с давлением на паренхиму печени и печёночную артерию. Патологическая абсорбция глюкозы высокой интенсивности в перипортальных и забрюшинных лимфоузлах (л/у), в объёмном образовании на периферии ЛД печени.

На УЗИ от 24.11.14 в печени 4 гипоехогенных неоднородных очага в правой и левой долях печени от 15 до 34 x 30 мм. Поджелудочная железа, селезёнка без особенностей. Увеличения подмышечных, паховых л/у не выявлено. На КТ от 26.01.2015 выявлены лимфаденопатия ворот печени, конгломерантная масса в области сальниковой сумки, перитонеальные метастазы (мтс).

Решено было продолжить иммунотерапию в прежнем режиме. На УЗИ от 23.04.15 – стабильная лимфаденопатия ворот печени и опухолевая масса в области сальниковой сумки и уплотнение тканей в области вилочковой железы. Кистозная трансформация неувеличенных яичников и малый тазовый гидроперитонеум с вероятным функциональным ха-

рактером. Учитывая разнонаправленную динамику, 17.10.2015 произведена эскалация дозы интерферона до 9 млн ЕД 3 раза в нед п/к – вплоть до 11.04.2016.

При обследовании от 17.04.16 на ПЭТ/КТ – картина метаболически активного патологического объёмного процесса в брюшной полости. Очаги гиперметаболизма глюкозы в брюшной полости, установить анатомическую принадлежность которых не представляется возможным, метаболически неактивная надключичная лимфаденопатия слева. С 18.04.16 был назначен темозоломид 250 мг 1 раз в день 5 дней на курс. Анализ ЛДГ 24.05.16 – 552,0 Ед/л (N= 210-450 Ед/л) был незначительно выше нормы, пациентка чувствовала себя удовлетворительно, статус ECOG-0. При контрольном МРТ от 30.05.16 выявлено многоузловое кистозно-солидное образование 101 x 61 x 72 мм, исходящее из ПЖ. В забрюшинном пространстве имелись увеличенные л/у до 30 мм, инфильтрация ретропанкреатического пространства, спленомегалия.

С июня 2016 г. пациентка была включена в клиническое исследование по изучению комбинированной терапии ипилимумаб (3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед, 4 введения) + ниволумаб (3 мг/кг 1раз

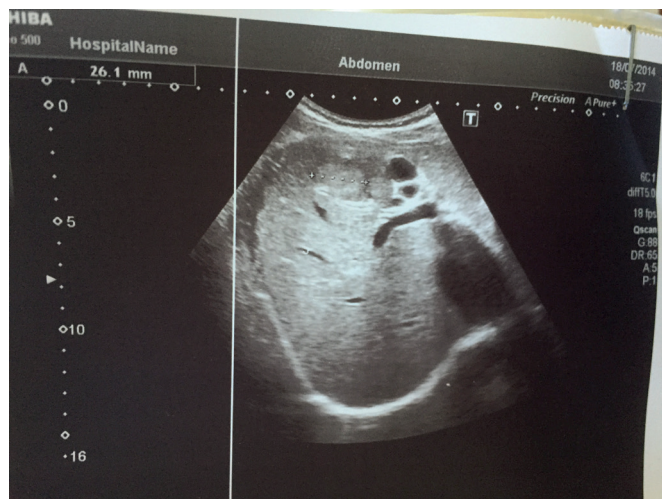


Рис. 2. Метастаз левой доли печени

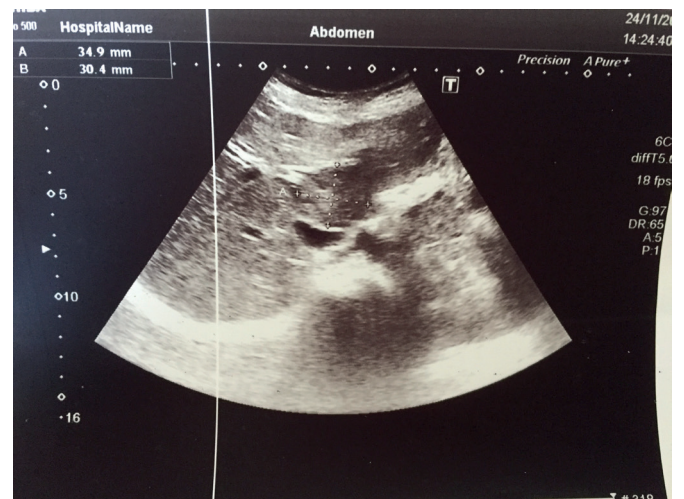


Рис. 3. Метастаз печени



Рис. 4. Внутрикожный метастаз: а) до проведения 1-го курса ПХТ, б) после курса через 2 нед, в) после иссечения мтс (10-е сут)

в 2 нед) у пациентов с метастатической меланомой в Испании. Больная получила 4 введения ипилиму-маба. С терапии ниволумабом была снята через 2 мес от начала лечения в связи с прогрессированием заболевания (по данным КТ от 28.08.2016 – состояние после резекции S5 печени. Увеличивающаяся опухолевая масса в области ворот печени. Нарастающий тазовый гидроперитонеум). Выявлен внутрикожный метастаз в области края большой грудной мышцы, который стремительно увеличивался в размере, доставляя пациентке неудобства, находился на грани распада. Выявлено увеличение уровня ЛДГ

(29.09.16 – 629 Ед/л), статус ECOG-1. Ввиду отрицательной динамики – решено было назначить полихимиотерапию (ПХТ) по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин –AUS 6 в/в в 1 день с сентября 2016 г. Между 1 и 2 курсами (14.10.16) решено под местной анестезией произвести санитарное иссечение мягкотканного мтс передней грудной стенки (на рис. 4: а) – мтс до проведения 1-го курса ПХТ, б) – после курса через 2 нед, в) – после иссечения мтс).

По ПГИ – мтс меланомы. Через месяц после операции и окончания 2-го курса ПХТ мы наблюдали снижение уровня ЛДГ (07.11.16) до нормальных значений – 367 Ед/л. Решено было продолжить курс ПХТ с 08.11.16 в прежнем режиме. После 3-го курса был отмечен рост уровня ЛДГ (28.11.16) в 2 раза по сравнению с предыдущим анализом – 741 Ед/л. В ОАК наблюдалась анемия с Нб – 88 г/л. На контрольном обследовании КТ от 08.12.16 выявлена увеличивающаяся в динамике опухолевая масса сальниковой сумки, гепатодуоденальной связки и ворот печени. Стабильные в динамике диффузно-очаговые интерстициальные изменения в верхней доле правого лёгкого. Нарастающий правосторонний гидроторакс (вероятен воспалительный характер изменений). Гидроперитонеум без существенной динамики. Уровень ЛДГ значительно увеличился (20.12.16) до 1276,0 Ед/л при статусе ECOG-2. Биохимические анализы крови были в пределах нормы. 19.12.16 пациентка консультирована в федеральном центре – рекомендованы ингибиторы BRAF. Был назначен вемурафениб 960 мг 2 раза в день в монорежиме с 01.2017.

После 2 мес лечения таргетным препаратом наблюдалась стабилизация состояния. 31.03.17 – у пациентки выявлено желудочное кровотечение в связи с инвазией опухоли в желудок, что потребовало экстренной госпитализации и проведения консервативных мероприятий по гемостазу и заместительной терапии. Пациентка выписана 08.04.17 с показателями красной крови: Эр-3,93 $\times 10^{12}$ /л; Нв-127 г/л. Статус ECOG 0-1. С 19.04.17 пациентке назначена комбинированная таргетная терапия: вемурафениб 960 мг 2 раза в день + кобиметиниб 60 мг 1 раз в день. Через 5 мес лечения мы наблюдали снижение уровня ЛДГ 11.05.17 до 703,0 Ед/л, стабилизацию инструментального контроля и общего состояния со статусом ECOG 0-1 (пациентка работала). Но, несмотря на проводимую терапию, уровень ЛДГ резко существенно увеличился (15.06.17) до 1154,0 Ед/л, С-РБ – 161,00 (N- 0,00- 5,00) при ECOG-3. Через 10 дней пациентка умерла – 25.06.17. Продолжительность жизни без прогрессирования у данной пациентки составила 9 мес, общая продолжительность жизни от начала лечения – 44 мес.

Заключение

Несмотря на то что к пациентке были применены последовательно большинство известных доступных схем терапии, только кратковременно удалось получить стабилизацию состояния. Достичь полного или частичного ответа ни на один из видов лечения не получилось. Но всё-таки данный случай можно рассматривать как вариант персонализации лечения, который замедлил развитие заболевания, позволил сохранить пациентке удовлетворительное самочувствие и активный образ жизни длительное время,

улучшить качество жизни, что уже является большим достижением.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Выражаем благодарность руководству ГБУЗКОД №1 в лице главного врача Мурашко Р.А. за оказанную поддержку и помощь в работе над материалами статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидов Л.В., Утяшев И.А., Харкевич Г.Ю. Роль вемурафениба в лечении диссеминированной меланомы кожи. *Современная онкология*. 2013; 2: 58–61.
2. Орлова К.В., Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Молекулярно-генетическая гетерогенность меланомы кожи и ее значение для разработки индивидуальных подходов к лечению. *Фарматека*. 2014; 17: 18–24.
3. Eggermont A., Chiarion-Sileni V., Grob J., Dummer R., Wolchok J.D., Schmidt H. et al. Ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: Initial efficacy and safety results from the EORTC 18071 phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32(suppl): Abstract LBA 9008.
4. Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В., Новик А.В., Орлова К.В., Проценко С.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. *Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей*. 2017; 7: 190–202. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-190-202.
5. Fedorenko I.V., Abel E.V., Koomen J.M., Fang B., Wood E.R., Chen Y.A. et al. Fibronectin induction abrogates the BRAF inhibitor response of BRAF V600E/PTEN-null melanoma cells. *Oncogene*. 2015; DOI: 10.1038/onc.2015.188. [Epub ahead of print]. PMID: 26 52.
6. Grob J.J., Amonkar M.M., Karaszewska B., Schachter J., Dummer R., Mackiewicz A. et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, *op Lancet Oncol.* 2015; 16: 1389–98.
7. Bowyer S., Prithviraj P., Lorigan P., Larkin J., McArthur G., Atkinson V., et al. Efficacy and toxicity of treatment with the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in patients with metastatic melanoma after prior anti-PD-1 therapy. *J. Cancer*. 2016; 114 (10): 1084–89. Published online 2016 Apr 28. doi: 10.1038/bjc.2016.107. PMID: PMC4865968.
8. Marzagalli M., Casati L., Moretti R.M., Montagnani M.M., Limonta P. Estrogen Receptor β Agonists Differentially Affect the Growth of Human Melanoma Cell Lines. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0134396. DOI: 10.1371/journal.pone.0134396. eCollection

2015. PMID: 26225426 [PubMed - in process]. PMCID: PMC4520550 Free PMC Article.

9. DePeralta D.K., Zager J.S. Metastasectomy for Abdominal Visceral Oligometastatic Melanoma. *JAMA Surg.* 2017; 152 (7): 678. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0460. PMID: 28384678 DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0460.

REFERENCES

1. Demidov L.V., Utiashev I.A., Kharkevich G.Y. The role of vemurafenib in the treatment of disseminated melanoma of the skin. *Sovremennaya onkologiya*. 2013; 2: 58–61 (in Russian).
2. Orlova K.V., Kharkevich G.Y., Demidov L.V. Molecular genetic heterogeneity of melanoma of the skin and its importance for the development of individual approaches to treatment. *Farmateka*. 2014; 17: 18–24 (in Russian).
3. Eggermont A., Chiarion-Sileni V., Grob J., Dummer R., Wolchok J.D., Schmidt H. et al. Ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: Initial efficacy and safety results from the EORTC 18071 phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32(suppl): Abstract LBA 9008.
4. Stroyakovskij D.L., Abramov M.E., Demidov L.V., Novik A.V., Orlova K.V., Procenko S.A. et al. // Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu melanomy kozhi. *Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu zlokachestvennykh opuholej*. 2017; 7: 190–202. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-190-202 (in Russian).
5. Fedorenko I.V., Abel E.V., Koomen J.M., Fang B., Wood E.R., Chen Y.A. et al. Fibronectin induction abrogates the BRAF inhibitor response of BRAF V600E/PTEN-null melanoma cells. *Oncogene*. 2015; Jun 15. DOI: 10.1038/onc.2015.188. [Epub ahead of print]. PMID: 26 52.
6. Grob J.J., Amonkar M.M., Karaszewska B., Schachter J., Dummer R., Mackiewicz A. et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, *op Lancet Oncol.* 2015; 16: 1389–98.
7. Bowyer S., Prithviraj P., Lorigan P., Larkin J., McArthur G., Atkinson V. et al. Efficacy and toxicity of treatment with the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in patients with metastatic melanoma after prior anti-PD-1 therapy. *J. Cancer*. 2016; 114 (10): 1084–89. Published online 2016 Apr 28. doi: 10.1038/bjc.2016.107. PMID: PMC4865968.
8. Marzagalli M., Casati L., Moretti R.M., Montagnani M.M., Limonta P. Estrogen Receptor β Agonists Differentially Affect the Growth of Human Melanoma Cell Lines. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0134396. DOI: 10.1371/journal.pone.0134396. eCollection
9. DePeralta D.K., Zager J.S. Metastasectomy for Abdominal Visceral Oligometastatic Melanoma. *JAMA Surg.* 2017; 152 (7): 678. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0460. PMID: 28384678 DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0460.

Поступила 23.07.2018
Принята к печати 14.08.2018