

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-114-119



Использование иммуноонкологических препаратов в лечении метастатической меланомы кожи с поражением лимфатических узлов редкой локализации: клиническое наблюдение

А.П. Поляков^{1,2}, Л.В. Болотина¹, А.Л. Корниецкая¹, Д.С. Кудашкина¹, Д.В. Сидоров¹,
А.А. Троицкий¹, А.Р. Геворков¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Россия, 119992 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Дарья Сергеевна Кудашкина dariakudashkina13@gmail.com

Меланома кожи отличается агрессивным течением, что связано со склонностью к метастазированию. Длительное время прогноз пациентов с метастатической меланомой был крайне неблагоприятным. Однако введение в клиническую практику иммуноонкологических препаратов изменило не только подходы к лечению таких больных, но и принципиально улучшило прогноз и качество их жизни, что, несомненно, стало прорывом в терапии данной патологии.

В этой статье представлено клиническое наблюдение лечения иммунологическими препаратами пациентки с метастатической меланомой кожи и поражением лимфатических узлов редкой локализации с полным ответом опухоли.

Ключевые слова: метастатическая меланома, меланома кожи, иммунотерапия, таргетная терапия

Для цитирования: Поляков А.П., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л. и др. Использование иммуноонкологических препаратов в лечении метастатической меланомы кожи с поражением лимфатических узлов редкой локализации: клиническое наблюдение. Опухоли головы и шеи 2022;12(1):114–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-114-119.

Immuno-oncological drugs application in the treatment of metastatic cutaneous melanoma with lymph nodes metastases of rare localization: a case report

A.P. Polyakov^{1,2}, L.V. Bolotina¹, A.L. Kornietskaya¹, D.S. Kudashkina¹, D.V. Sidorov¹, A.A. Troitskiy¹, A.R. Gevorkov¹

¹P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 4 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Daria Sergeevna Kudashkina dariakudashkina13@gmail.com

Cutaneous melanoma is characterized by an aggressive course associated with a tendency to metastasis. For a long time, the prognosis of patients with metastatic melanoma remained extremely poor. However, the introduction of immuno-oncological drugs into clinical practice has changed the approaches to the treatment of patients with metastatic melanoma, and fundamentally improved the prognosis and quality of life of such patients, which undoubtedly became a breakthrough in the treatment of this pathology.

This article presents a clinical case of the treatment with immunological drugs of a patient with metastatic melanoma of the skin with lymph nodes of rare localization with a complete tumor response.

Key words: metastatic melanoma, cutaneous melanoma, immunotherapy, targeted therapy

For citation: Polyakov A.P., Bolotina L. V., Kornietskaya A.L. et al. Immuno-oncological drugs application in the treatment of metastatic cutaneous melanoma with lymph nodes metastases of rare localization: a case report. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(1):114–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-114-119.

Введение

Меланома — это крайне агрессивное злокачественное новообразование, характеризующееся быстрым прогрессированием и высокой частотой отдаленного метастазирования. Несмотря на то что данная патология составляет всего 1,9 % в структуре онкологической заболеваемости, более чем в 70 % случаев злокачественных новообразований кожи с ней связаны смертельные исходы, поэтому поиск подходов к ее терапии является актуальной проблемой онкологии [1].

На ранних стадиях меланома зачастую поддается успешному хирургическому лечению, однако это не исключает возможности прогрессирования заболевания даже спустя годы после первичной терапии. Для пациентов с метастатическим процессом результаты лечения на протяжении длительного времени оставались крайне неудовлетворительными: по данным литературы, до 2010 г. 5-летняя выживаемость не превышала 6–10 % [2]. Приблизительно в 3,2 % случаев обнаружить первичный очаг меланомы не представляется возможным, что является дополнительной проблемой диагностики и лечения этой патологии [3].

Введение в клиническую практику ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и таргетных препаратов существенно изменило подходы к лечению метастатической меланомы и привело к увеличению показателей 5-летней и общей выживаемости (ОВ).

В данной статье представлен клинический случай успешного лечения пациентки с метастатической меланомой без первично выявленного очага.

Клиническое наблюдение

Пациентка Т., 39 лет, в апреле 2017 г. отметила увеличение лимфатических узлов (ЛУ) верхней трети шеи справа после перенесенной респираторной инфекции. В течение месяца был обнаружен рост ЛУ, в связи с чем в мае 2017 г. больная обратилась в онкологический диспансер

по месту жительства. Заподозрено лимфопролиферативное заболевание. При осмотре выявлено пигментное образование на коже шеи справа. С целью верификации диагноза 24.05.2017 г. планировалось выполнение открытой биопсии ЛУ на шее справа, однако при интраоперационной ревизии была выявлена инвазия стенки внутренней яремной вены справа метастатическим ЛУ, в связи с чем операция проведена в объеме радикальной шейной лимфаденэктомии справа. Дополнительно иссечено пигментное образование на коже шеи справа.

По данным планового морфологического исследования от 01.06.2017: в 20 удаленных ЛУ выявлены метастазы меланомы, в дополнительно иссеченном пигментном образовании кожи шеи справа — пограничный невус. По результатам молекулярно-генетического исследования обнаружена активирующая мутация в гене *BRAF* типа V600. По данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), от 14.06.2017 выявлена метаболически активная опухолевая ткань в правостороннем верхнем яремном ЛУ: максимальный стандартизированный уровень накопления (*standardized uptake value, SUV_{max}*) = 10,47 г/мл. Пациентке рекомендовано проведение адъювантной лучевой терапии.

В июле 2017 г. больная обратилась в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России для получения второго мнения. Согласно решению консилиума от 22.07.2017 г., пациентке рекомендовано выполнение адъювантной терапии препаратами вемурафениб в дозе 960 мг 2 раза в сутки или дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в сутки.

С августа 2017 г. в течение 1 года больная получала таргетную терапию вемурафенибом в дозе 960 мг 2 раза в сутки. 22.06.2018 г. при контрольном исследовании (ПЭТ-КТ) выявлено накопление радиофармпрепарата правосторонним паховым ЛУ размером 0,9 см (*SUV_{max}* = 20,21 г/мл),

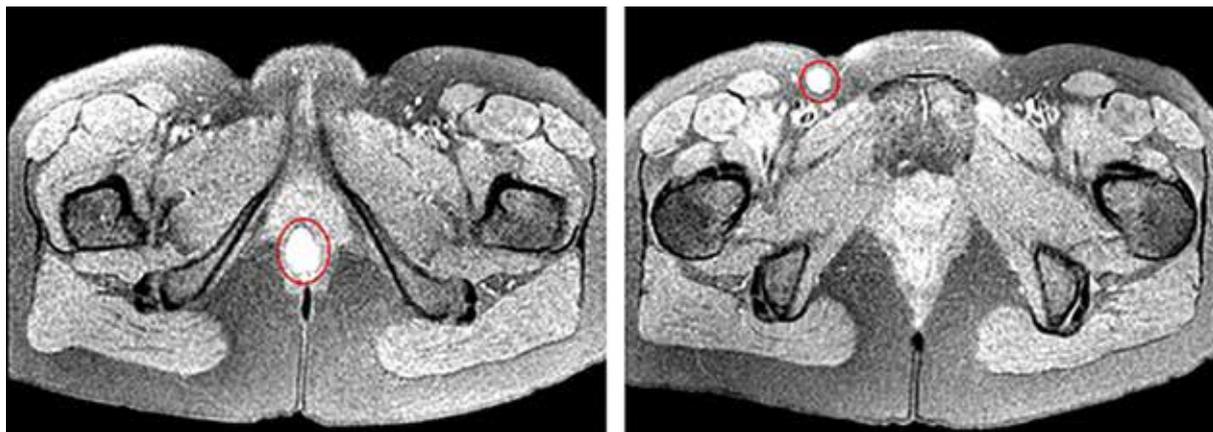


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография малого таза пациентки Т. от 02.07.2018

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the pelvis of patient T. from 02.07.2018

а также в области анального канала размерами $2,7 \times 2,4$ см ($SUV_{max} = 119,58$ г/мл).

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза от июля 2018 г.: между анусом и влагалищем определяется округлый участок структурных изменений размерами $3 \times 2,1 \times 1,4$ см (рис. 1). Выявлено увеличение паховых ЛУ с аналогичными характеристиками: справа размерами до $1,3 \times 1,2$ см, слева — $1,2 \times 0,7$ см, а также параректального ЛУ справа (размеры $0,6 \times 0,6$ см) с признаками накопления контрастного вещества.

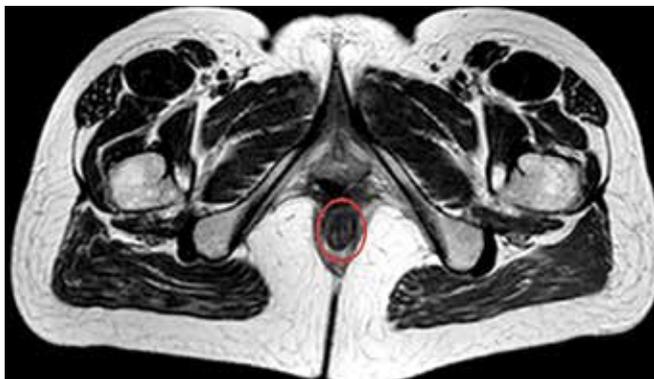


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография малого таза пациентки Т. от 12.12.2018

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the pelvis of patient T. from 12.12.2018

Результаты цитологического исследования мазков-отпечатков с опухолевого образования анального канала от 26.06.2018 г. подтвердили метастаз меланомы. Концентрация лактатдегидрогеназы в крови составила 520 Ед/л.

С учетом множественного характера метастатического процесса, прогрессирования заболевания на фоне таргетной терапии и вовлечения в опухолевый процесс сфинктера анального канала принято решение воздержаться от хирургического лечения в объеме резекции анального канала в связи с высоким риском послеоперационных функциональных нарушений (утраты удерживающей функции сфинктера, инвалидизации молодой пациентки вследствие наложения постоянной колостомы). Рекомендована системная терапия иммуноонкологическими препаратами по схеме: 4 введения ипилимумаба в дозе 3 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 нед + ниволумаб в дозе 1 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 нед. Далее через 3 нед: ниволумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед.

С августа по ноябрь 2018 г. выполнено 4 введения ипилимумаба с ниволумабом. По данным контрольного МРТ-исследования, проведенного в декабре 2018 г., отмечена положительная динамика: уменьшение размеров метастатического ЛУ в проекции сфинктера прямой кишки (рис. 2). Продолжена терапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед с декабря 2018 г. по февраль 2019 г. При очередном контрольном обследовании (ПЭТ-КТ от 22.02.2019) патологического накопления



Рис. 3. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, малого таза пациентки Т. от 22.02.2019

Fig. 3. Positron emission tomography combined with computed tomography of the pelvis of patient T. from 02.22.2019

радиофармпрепарата в полости малого таза, характерного для опухолевого процесса, не выявлено (рис. 3).

С февраля 2019 г. по декабрь 2021 г. пациентка продолжает получать иммунотерапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед. По результатам контрольных обследований, включающих ПЭТ-КТ каждые полгода, контроль концентрации лактатдегидрогеназы в крови (290–340 Ед/л), данных, свидетельствующих о прогрессировании или генерализации опухолевого процесса, не получено. Больной рекомендовано продолжение лечения до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Нежелательные явления в процессе проводимого лечения не отмечены.

Обсуждение

Как известно, меланوما кожи характеризуется агрессивным и крайне неблагоприятным течением, что в первую очередь связано с метастазированием в различные органы и ткани. Наиболее часто метастазы локализуются в легких (18–36 %), печени (14–20 %), головном мозге (12–20 %), костях (11–17 %) [4]. Нередко метастазы обнаруживаются в различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): в тонком (58 %) и толстом (22 %) кишечнике, желудке (20 %), прямой кишке (5 %). Крайне редко выявляется метастатическое поражение пищевода (4 %) и анального канала (1 %) [5].

Обнаружить изолированное метастатическое поражение ЖКТ на основании клинических данных трудно. По статистическим сведениям, в 95 % случаев метастазы меланомы в ЖКТ обнаруживаются лишь в ходе аутопсии [6]. Использование современных методов инструментальной диагностики и соблюдение рекомендаций по диспансерному наблюдению пациентов с меланомой служат ключевыми факторами раннего определения прогрессирования заболевания при отсутствии его клинических проявлений и нетипичной локализации метастатических очагов, что наглядно демонстрирует представленный клинический случай.

Основным методом лечения меланомы кожи с метастазами в регионарные ЛУ долгое время было хирургическое вмешательство с последующим проведением адъювантной лекарственной терапии [7]. Однако однозначного решения проблемы лечения пациентов с данной патологией нет. Еще 10 лет назад при единичных метастазах меланомы в ЖКТ предпочтительной тактикой было хирургическое вмешательство, которое показывало лучшие результаты по сравнению с консервативными методами лечения [8]. Радикальные операции позволяли не только улучшить качество жизни пациентов, но и увеличить ОВ. G. V. Deutsch и соавт. провели ретроспективный анализ результатов лечения больных с метастазами меланомы в органы брюшной полости и обнаружили, что медиана ОВ пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение, составила 18 мес, а пациентов, получавших лекарственную терапию, — 7 мес [9]. Однако с внедрением в клиническую практику ингибиторов сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK), а затем — ингибиторов контрольных точек иммунного ответа подходы к лечению метастатической меланомы кардинально изменились.

Открытие влияния мутаций в гене *BRAF* на терапевтический ответ при метастатической меланоме также стало одним из решающих факторов смены подходов к лечению данной патологии [10]. В приведенном выше клиническом наблюдении на основании обнаружения мутации в гене *BRAF* в качестве адъювантной терапии после радикальной шейной лимфаденэктомии была рекомендована монотерапия *BRAF*-ингибиторами, что согласуется с подходами к лечению, применяемыми в 2017 г. Согласно клиническим исследованиям, у большинства пациентов с *BRAF*-положительной опухолью в среднем через 6–7 мес после начала монотерапии таргетными препаратами развивается резистентность [11]. Сегодня, опираясь на рекомендации Минздрава России и Российского общества клинической онкологии, в качестве адъювантной терапии выбрали бы комбинацию *BRAF*- и *MEK*-ингибиторов или монотерапию пембролизумабом [12, 13].

Через 1 год после начала адъювантной терапии вемурафенибом в описанном клиническом наблюдении у пациентки было выявлено прогрессирование заболевания в виде развития метастазов в паховом ЛУ справа и в сфинктере анального канала. Применение хирургической тактики лечения в данном случае неизбежно привело бы к инвалидизации и снижению качества жизни молодой пациентки в связи с необходимостью выведения колостомы. Консервативная терапия была

предпочтительной, благодаря широкому внедрению в клиническую практику ингибиторов контрольных точек иммунного ответа.

В ходе клинических исследований CheckMate 067 проведен сравнительный анализ комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом или монотерапии данными препаратами. За период 6,5 года выявлено, что в группе пациентов с метастатической меланомой, получавших комбинированное лечение (ниволумаб + ипилимумаб), медиана ОВ составила 72,1 мес, в то время как в группах монотерапии ниволумабом и ипилимумабом — 36,9 и 19,9 мес соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости составила 11,5; 6,87 и 2,89 мес соответственно.

Показательно, что наилучшие результаты в отношении как безрецидивной, так и ОВ были достигнуты у пациентов с полным ответом на лечение, который, по данным исследования, в группах комбинированной терапии (ниволумаб + ипилимумаб), монотерапии ниволумабом и ипилимумабом зарегистрирован в 22, 19 и 6 % случаев соответственно. Частота объективного ответа на лечение в группе пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба, составила 57,6 %, в группе ниволумаба — 43,7 %, ипилимумаба — 19,0 % [14].

В связи с результатами исследований в описанной клинической ситуации была рекомендована комбинированная терапия иммуноонкологическими препаратами (ниволумабом и ипилимумабом). Через 6 мес после начала иммунотерапии по данным инструментальных исследований зарегистрирован полный ответ опухоли на лечение. В течение последующих 34 мес наблюдения после достижения ремиссии признаков прогрессирования заболевания у пациентки выявлено не было.

В представленном клиническом случае на сегодняшний день ОВ с момента постановки диагноза составляет 54 мес, а безрецидивная выживаемость на фоне проведения иммунотерапии — 40 мес. Таким образом, экстраполируя результаты ранее проведенных клинических испытаний, мы можем говорить о возможности достижения у некоторых пациентов стойкой ремиссии, или даже «излечения», что также подтверждает данное клиническое наблюдение.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение является ярким примером достижения устойчивой долговременной выживаемости пациентки с метастатической меланомой на фоне монотерапии *BRAF*-ингибиторами, а также полного ответа при переходе на комбинированную терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen MNIIOI – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of the Russia, 2020. 252 p. (In Russ.)].
2. Cummins D.L., Cummins J.M., Pantle H. et al. Cutaneous malignant melanoma. *Mayo Clin Proc* 2006;81(4):500–7. DOI: 10.4065/81.4.500.
3. Scott J.F., Gerstenblith M.R. Melanoma of unknown primary. In: Noncutaneous melanoma. Brisbane: Codon Publications, 2018. Pp. 99–117. DOI: 10.15586/codon.noncutaneousmelanoma.2018.ch7.
4. Tas F. Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors. *J Oncol*;2012;2012:647684–9. DOI: 10.1155/2012/647684.
5. Liang K.V., Sanderson S.O., Nowakowski G.S. et al. Metastatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Mayo Clin Proc* 2006;81(4):511–6. DOI: 10.4065/81.4.511.
6. Park J.-S., Ng K.-S., Saw R.P.M. et al. Metastatic melanoma to the colon, rectum, and anus: A 50-year experience. *Ann Surg Oncol* 2018;25(8):2178–83. DOI: 10.1245/s10434-018-6451-4.
7. Поляков А.П., Ребрикова И.В., Мордовский А.В. Современная стратегия лечения резектабельной меланомы кожи головы и шеи. *Опухоли головы и шеи*. 2021;11(2):50–6. [Polyakov A.P., Rebrikova I.V., Mordovskiy A.V. Current treatment strategy for resectable scalp and neck melanoma. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021; 11(2):50–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-50-56.
8. Sanki A., Scolyer R.A., Thompson J.F. Surgery for melanoma metastases of the gastrointestinal tract: indications and results. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(3):313–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2008.04.011.
9. Deutsch G.B., Flaherty D.C., Kirchoff D.D. Association of Surgical Treatment, Systemic Therapy, and Survival in Patients With Abdominal Visceral Melanoma Metastases, 1965–2014: Relevance of Surgical Cure in the Era of Modern Systemic Therapy. *JAMA Surg* 2017;152(7):672–678. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0459.
10. Поляков А.П., Мордовский А.В. Современная стратегия терапии метастатической BRAF-положительной меланомы кожи. *Фарматека* 2020;11:14–20. [Polyakov A.P., Mordovskiy A.V. Current therapy strategy for metastatic BRAF-positive cutaneous melanoma. *Farmateca* = Pharmateca 2020;11:14–20 (In Russ.)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.11.14-20.
11. Nazarian R., Shi H., Wang Q. et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 2010;468(7326):973–7. DOI: 10.1038/nature09626.
12. Клинические рекомендации «Меланома кожи и слизистых оболочек», 2020. (утв. Минздравом России). Доступно по: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-melanoma-kozhi-i-slizistykh-obolochek-utv-minzdravom_3/. [Clinical recommendations “Melanoma of the skin and mucous membranes”, 2020. (Approved by the Ministry of Health of Russia). Available at: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-melanoma-kozhi-i-slizistykh-obolochek-utv-minzdravom_3/. (In Russ.)].
13. Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. *Злокачественные опухоли* 2021;11(3s2-1):244–63. [Stroyakovskiy D.L., Abramov M.E., Demidov L.V. et al. Practical recommendations on cutaneous melanoma drug treatment. *Zlokachestvennye opukholi* = Malignant tumors 2021;11(3s2-1):244–63. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-16.
14. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2021;39(15):9506. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9506.

Вклад авторов

А.П. Поляков: научное редактирование, научное консультирование, проведение лечения;
Л.В. Болотина: проведение лечения, научное консультирование;
А.Л. Корниецкая: проведение лечения, написание текста статьи, научное редактирование;
Д.С. Кудашкина: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
Д.В. Сидоров, А.А. Троицкий, А.Р. Геворков: проведение лечения, научное консультирование.

Authors' contributions

A.P. Polyakov: scientific editing, scientific consulting, treatment;
L.V. Bolotina: conducting treatment, scientific consulting;
A.L. Kornietzkaya: conducting treatment, article writing, scientific editing;
D.S. Kudashkina: literature review on the topic of the article, article writing;
D.V. Sidorov, A.A. Troitskiy, A.R. Gevorkov: treatment, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.П. Поляков / A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>
Л.В. Болотина / L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>
А.Л. Корниецкая / A.L. Kornietzkaya: <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>
Д.С. Кудашкина / D.S. Kudashkina: <https://orcid.org/0000-0002-1879-5548>
Д.В. Сидоров / D.V. Sidorov: <https://orcid.org/0000-0002-8282-9351>
А.А. Троицкий / A.A. Troitskiy: <https://orcid.org/0000-0003-0618-2573>
А.Р. Геворков / A.R. Gevorkov: <https://orcid.org/0000-0002-9181-7811>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка дала письменное информированное согласие на публикацию результатов и своих данных.
Compliance with patient rights. The patient signed a written informed agreement for publication results and personal information.