

ЛЕЧЕНИЕ ЛОКОРЕГИОНАРНОГО РЕЦИДИВА МЕЛАНОМЫ КОЖИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

О. Н. Ганусевич¹, Т. Н. Нестерович^{2,*}, И. В. Федоркевич¹, А. С. Яковенко¹

¹ Учреждение «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»,
ул. Медицинская, д. 2, г. Гомель, 246012, Республика Беларусь

² Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,
ул. Ланге, д. 5, г. Гомель, 246000, Республика Беларусь

Аннотация

Цель: продемонстрировать интересный клинический случай лечения пациентки с внутрикожными метастазами меланомы.

Материалы и методы. Пациентке с внутрикожными метастазами меланомы было проведено комбинированное лечение, сочетающее фотодинамическую терапию (ФДТ) и иммунотерапию (внутрикожное введение иммунопрепарата в метастатические очаги).

Результаты. В статье приведено описание клинического случая лечения пациентки с локорегионарным рецидивом меланомы кожи (МК) левой голени. Учитывая распространенность патологического субстрата, наличие сопутствующей патологии, было принято решение об использовании двух методов лечения пациентки, сочетающих локальное воздействие и системный эффект: ФДТ и внутрикожное введение интерферона в метастатические очаги. Благодаря такому лечению удалось достичь стабилизации опухолевого процесса.

Заключение. Комбинированное лечение локорегионарного рецидива МК с применением ФДТ и внутриметастатических инъекций иммунопрепаратов возможно применять как альтернативу хирургическому вмешательству у соматически ослабленных пациентов при большой площади поражения внутрикожными метастазами, что позволит добиться стабилизации опухолевого процесса. В тех случаях, когда площадь локорегионарного внутрикожного рецидива у соматически компенсированных пациентов не позволяет провести оперативное лечение, предложенная нами методика может стать единственным возможным методом лечения.

Ключевые слова: меланома, внутрикожные метастазы, фотодинамическая терапия, иммунотерапия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ганусевич О.Н., Нестерович Т.Н., Федоркевич И.В., Яковенко А.С. Лечение локорегионарного рецидива меланомы кожи (клинический случай). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(3): 105–112. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-105-112>

Поступила 30.03.2020

Принята после доработки 10.04.2020

Опубликована 29.06.2020

TREATMENT OF A LOCOREGIONAL RECURRENCE OF SKIN MELANOMA (A CLINICAL CASE)

Olga N. Ganusevich¹, Tatyana N. Nesterovich^{2,*}, Igor V. Fedorkevich¹, Aleksei S. Yakovenko¹

¹Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary, Meditsinskaya str., 2, Gomel, 246012, Republic of Belarus

²Gomel State Medical University, Lange str., 5, Gomel, 246000, Republic of Belarus

Abstract

Aim. To demonstrate an interesting clinical case of treating a patient with intradermal melanoma metastases.

Materials and methods. A patient with intradermal melanoma metastases was given a combined treatment including photodynamic therapy (PDT) and immunotherapy (intradermal administration of an immunological preparation into metastatic foci).

Results. A clinical case of a patient with a locoregional recurrence of skin melanoma (SM) of the left lower leg was described. Given the prevalence of the pathological substrate and the presence of concomitant pathologies, two treatment methods were selected – PDT and intradermal administration of interferon into metastatic foci. These methods provided both the local and systemic effect. As a result, the stabilisation of the tumour process was achieved.

Conclusion. Combined treatment of locoregional recurrences of skin melanoma using PDT and intrametastatic injections of immunopreparations can be used as an alternative to surgical intervention in somatically weakened patients with a large area of intradermal metastases, which will allow the tumour process to be stabilised. In cases where the area of locoregional intradermal recurrences in somatically compensated patients does not permit surgical treatment, the proposed technique may be the only possible treatment method.

Keywords: melanoma, intradermal metastases, photodynamic therapy, immunotherapy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ganusevich O.N., Nesterovich T.N., Fedorkevich I.V., Yakovenko A.S. Treatment of Locoregional Recurrences of Skin Melanoma (a Clinical Case). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(3): 105–112. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-105-112>

Submitted 30.03.2020

Revised 10.04.2020

Published 29.06.2020

Введение

Меланома кожи (МК) является третьей по частоте причиной внутрикожных метастазов после рака молочной железы и легкого. Внутрикожные метастазы относятся к локорегиональному рецидиву и могут регистрироваться в 2–18% случаев [1, 2].

Реализация данного метастазирования происходит как лимфогенным, так и гематогенным путем. Традиционно их подразделяют на два вида: сателлиты и транзитные метастазы, которые считаются локорегиональным рецидивом МК. Сателлиты расположены на расстоянии менее 2 см от основного очага, а транзитные ме-

тастазы располагаются в коже или подкожной клетчатке более чем в 2 см от первичной опухоли, но не далее уровня регионарных лимфатических узлов [2, 3].

Внутрикожные метастазы могут быть единичными или множественными, располагаться вблизи первичного очага или вдали от него. Как правило, представляют собой внутри- или подкожные узлы, окраска, величина и консистенция которых может быть различной. Проблема, с которой сталкивается врач-онколог при лечении пациентов с внутрикожными метастазами, — это наличие множественного характера поражения [3, 4]. В таких случаях применение хирургического

лечения зачастую оказывается невозможным. Использование же лучевой или химиотерапии малоэффективно. Показатели отдаленной выживаемости у этой категории больных не превышают 30%. Этим можно объяснить все больший интерес в применении фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении пациентов с внутрикожными метастазами меланомы [3, 5]. Кроме того, в отличие от других злокачественных опухолей, МК способна демонстрировать склонность индуцировать иммунный ответ. В ткани меланомы часто присутствует лимфоцитарная инфильтрация, некоторые меланомы экспрессируют специфические антигены [6]. МК можно считать иммуногенной опухолью и этим объяснить применение иммунотерапии в лечении данной нозологии.

Цель исследования: продемонстрировать интересный клинический случай лечения пациентки с внутрикожными метастазами меланомы.

Материалы и методы

Пациентке с внутрикожными метастазами меланомы было проведено комбинированное лечение, сочетающее ФДТ и иммунотерапию (внутрикожное введение иммунопрепарата в метастатические очаги).

Результаты и обсуждение

Приводим описание клинического случая.

Пациентка, 1944 года рождения, поступила в онкологическое отделение общей онкологии и реабилитации Гомельского областного клинического онкологического диспансера с диагнозом МК средней трети левой голени T4b N0 M0 IIC стадии. Из сопутствующей патологии у пациентки ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, имплантация искусственного водителя ритма в 2007 году, недостаточность аортального клапана I степени, трикуспидального клапана II степени, недостаточность кровообращения 2 А.

25.10.2016 г. пациентке было выполнено оперативное вмешательство в объеме радикального электрохирургического иссечения опухоли кожи средней трети левой голени. Гистологическое заключение (№ 76359–61 от 31.10.2016 г.): узловатая меланома с изъязвлением, 3-й уровень инвазии, толщина опухоли 25 мм, умеренное отложение пигмента, лимфоплазмоцитарная инфильтрация по периферии опухоли выражена умеренно.

В апреле 2018 г. у пациентки диагностирован метастаз в области послеоперационного рубца. Других метастазов по данным инструментальных методов обследования не выявлено. Было выполнено оперативное вмешательство в объеме иссечения послеоперационного рубца с метастатическим очагом.

Спустя 2 месяца, в июне 2018 г., у пациентки диагностировано дальнейшее прогрессирование меланомы в виде локорегионарного рецидива, представлено на рисунке 1.

При осмотре: на коже задней поверхности левой голени, в нижней и средней трети, имеется бугристость кожных покровов в виде сливающихся друг с другом опухолевых узлов красно-багрового цвета с цианотичными вкраплениями, образующими опухолевый инфильтрат, приподнятый над окружающей кожей до 0,5–0,8 см в высоту, длиной 10–11 см и занимающий 1/3 окружности голени. По периферии от описанного инфильтрата имеются также одиночные метастатические очаги до 0,3–0,5 см в диаметре красно-синего цвета. Выше инфильтрата имеется окрепший послеоперационный рубец длиной до 12 см. Кожа и мягкие ткани верхней трети голени, коленного сустава, бедра без признаков опухолевого поражения. Паховые лимфоузлы не увеличены (овальной формы, мягко-эластичной консистенции, до 1,5–1,7 см). По результатам цитологического исследования из опухолевых узелков — клетки меланомы. Других метастатических очагов не было выявлено.

Учитывая местно-распространенный локализованный патологический субстрат, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у пациентки, принято решение об использовании двух методов, сочетающих локальное воздействие и системный эффект: ФДТ и внутрикожное введение интерферона в метастатические очаги. ФДТ выполнялась под спинномозговой анестезией, учитывая необходимость воздействия несколькими полями.

В первый день проводился сеанс ФДТ с препаратом тринатриевой солью хлорина E₆ из расчета 2 мг/кг. Поля облучения при первом сеансе ФДТ представлены на рисунке 2.

На следующий день после ФДТ проводилась внутриметастатическая иммунотерапия. Применяли интерферон альфа-2b в суммарной дозе от 9 до 18 миллионов ЕД. В день введения иммунопрепарата у пациентки отмечалась гипертермия до 38,0–38,5 °С. Других побочных эффектов зарегистрировано не было. Доза препарата определялась площадью патологического процесса. При уменьшении зоны поражения доза уменьшалась.

Всего было выполнено 3 сеанса такого комбинированного лечения в период с июня по ноябрь 2018 года. Интервалы между сеансами зависели от времени, необходимого для эпителизации зон некрозов (зоны некрозов и эпителизации представлены на рисунке 3).



*Рис. 1. Локорегионарный рецидив меланомы кожи в июне 2018 г.
Fig. 1. A locoregional recurrence of skin melanoma in June 2018.*



*Рис. 2. Поля облучения первого сеанса ФДТ.
Fig. 2. Irradiation fields during the first PDT session.*



*Рис. 3. Вид рецидива с зонами некрозов и эпителизации.
Fig. 3. The locoregional recurrence with the zones of necrosis and epithelisation.*

Для терапии воспаления в зоне воздействия ФДТ применялось местное противовоспалительное лечение.

В декабре 2018 и марте 2019 года у пациентки отмечено появление двух метастатических очагов в мягких тканях голени в зоне послеоперационного рубца размерами до 5–8 мм. Было выполнено их иссечение.

В июле 2019 года пациентке выполнено ФДТ сохраняющихся внутрикожных диссеminatов.

По данным инструментальных методов обследования (компьютерная томография, ультразвуковое исследование) у пациентки не выявлено данных за прогрессирование опухолевого процесса по состоянию на февраль 2020 года.

Благодаря комбинированному воздействию на зону локорегионарного рецидива удалось достичь стабилизации опухолевого процесса, что можно считать удовлетворительным результатом.

Заключение

В последние десятилетия активно изучается применение ФДТ в лечении пациентов с МК. В основе метода лежит способность фотосенсибилизаторов в сочетании со световым облучением определенной длины волны вызывать деструкцию опухолевой ткани. Положительные результаты получены при лечении рака кожи, внутрикожных метастазов меланомы, рака молочной железы. В качестве фотосенсибилизаторов применяются различные препараты, в нашей практике мы применяли тринатриевую соль хлорина E₆, которая избирательно накапливается в злокачественных опухолях и при локальном воздействии монохроматического света с длиной волны 666 нм обеспечивает фотосенсибилизирующий эффект, приводящий к повреждению опухолевой ткани. Препарат быстро выводится из организма: спустя 24 часа после внутривенного введения в крови обнаруживаются следовые количества фотосенсибилизатора [3, 7].

Внутриметастатическая иммунотерапия имеет преимущества по сравнению с системной, поскольку позволяет доставлять более высокую дозу препарата, тем самым повышая эффективность и снижая токсичность лечения. При введении препарата предпочтительно вводить через одно место инъекции, направляя иглу в разные стороны. Это позволяет предотвратить

вытекание препарата через дополнительные проколы во время инъекции [4, 8, 9]. Наиболее частым побочным эффектом (85%) при применении внутриметастатической иммунотерапии являются гриппоподобные симптомы (гипертермия). Для лечения пациентки мы решили скомбинировать два метода лечения, учитывая объем поражения, возраст и сопутствующую патологию. Из побочных эффектов в описанном нами случае отмечалась гипертермия в день введения иммунопрепарата. Развивающиеся после ФДТ очаги некроза не требуют особого лечения, а только предотвращения инфицирования ран.

Выводы

Комбинированное лечение локорегионарного рецидива МК с применением ФДТ и внутриметастатических инъекций иммунопрепаратов возможно применять как альтернативу хирургическому вмешательству. Это допустимо у соматически ослабленных пациентов при большой площади поражения внутрикожными метастазами и позволяет добиться стабилизации опухолевого процесса. В тех случаях, когда площадь локорегионарного внутрикожного рецидива у соматически компенсированных пациентов не позволяет провести оперативное лечение, предложенная нами методика может стать единственным возможным методом лечения.

Соответствие принципам этики

Соответствие принципам этики Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая и фотоматериалов (дата подписания 26.07.2018 г.).

Compliance with the principles of ethics

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki. The patient gave her written voluntary informed consent to participate in the study and to publish the clinical case and photomaterials (signed 26.07.2018).

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no financial support was received for the research.

Литература

1. Михеева О.Ю., Титов К.С., Серяков А.П., Ламоткин И.А., Драпун С.В. Метастатическое поражение кожи при меланоме. *Злокачественные опухоли*. 2016; (3): 37–43. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-3-37-43
2. Филоненко Е.В., Серова Л.Г., Урлова А.Н. Фотодинамическая терапия больных с внутрикожными метастазами меланомы. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2015; 4(2): 22–25. DOI: 10.24931/2413-9432-2015-4-2-22-25
3. Закурдяева И.Г., Каплан М.А., Капинус В.Н., Боргуль О.В. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении транзитных метастазов меланомы в кожу и мягкие ткани. *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2013; 22(2): 77–83.
4. Sloot S., Rashid O.M., Zager J.S. Intralesional therapy for metastatic melanoma. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2014; 15(18): 2629–2639. DOI: 10.1517/14656566.2014.967682
5. Naidoo C., Kruger C.A., Abrahamse H. Photodynamic therapy for metastatic melanoma treatment: a review. *Technol. Cancer. Res. Treat.* 2018; 17: 1533033818791795. DOI: 10.1177/1533033818791795
6. Анохина Е.М., Новик А.В., Проценко С.А., Балдуева И.А., Семиглазова Т.Ю., Семенова А.И. и др. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой в рамках программы расширенного доступа: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. *Вопросы онкологии*. 2018; 64(3): 388–393.
7. Шейко Е.А., Сустретов В.А., Шихлярова А.И. Фотодинамическая терапия в онкологии кожи (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 10(4): 658–665.
8. Faries M.B. Intralesional immunotherapy for metastatic melanoma: the oldest and newest treatment in oncology. *Crit. Rev. Oncog.* 2016; 21(1–2): 65–73. DOI: 10.1615/CritRevOncog.2016017124
9. Agarwala S.S. Intralesional therapy for advanced melanoma: promise and limitation. *Curr. Opin. Oncol.* 2015 Mar; 27(2): 151–156. DOI: 10.1097/CCO.000000000000158

References

1. Mikheeva O.Y., Titov K.S., Seryakov A.P., Lamotkin I.A., Drapun S.V. Melanoma skin metastasis. *Malignant Tumours*. 2016; (3): 37–43 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-3-37-43
2. Filonenko E.V., Serova L.G., Urlova A.N. Photodynamic therapy in patients with skin metastases of melanoma. *Photodynamic Therapy And Photodyagnosis*. 2015; 4(2): 22–25 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24931/2413-9432-2015-4-2-22-25
3. Zakurdyeva I.G., Kaplan M.A., Kapinus V.N., Borgul O.V. Efficacy of photodynamic therapy in combined treatment of in-transit melanoma metastases in skin and soft tissues. *Radiatsiya I Risk (Byulleten' Natsional'nogo Radiatsionno-Epidemiologicheskogo Registra)*. 2013; 22(2): 77–83 (In Russ., English abstract).
4. Sloot S., Rashid O.M., Zager J.S. Intralesional therapy for metastatic melanoma. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2014; 15(18): 2629–2639. DOI: 10.1517/14656566.2014.967682
5. Naidoo C., Kruger C.A., Abrahamse H. Photodynamic therapy for metastatic melanoma treatment: a review. *Technol. Cancer. Res. Treat.* 2018; 17: 1533033818791795. DOI: 10.1177/1533033818791795
6. Anokhina E.M., Novik A.V., Protsenko S.A., Baldueva I.A., Semiglazova T.Yu., Semenova A.I., et al. Ipilimumab in patients with disseminated melanoma: the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology Expanded Access Program experience. *Voprosy Onkologii*. 2018; 64(3): 388–393 (In Russ., English abstract).
7. Sheiko E.A., Sustretov V.A., Shihlyarova A.I. Photodynamic skin therapy in oncology (literature review). *Mezhdunarodnyi Zhurnal Prikladnykh i Fundamental'nykh Issledovaniy*. 2015; 10(4): 658–665 (In Russ., English abstract).
8. Faries M.B. Intralesional immunotherapy for metastatic melanoma: the oldest and newest treatment in oncology. *Crit. Rev. Oncog.* 2016; 21(1–2): 65–73. DOI: 10.1615/CritRevOncog.2016017124
9. Agarwala S.S. Intralesional therapy for advanced melanoma: promise and limitation. *Curr. Opin. Oncol.* 2015 Mar; 27(2): 151–156. DOI: 10.1097/CCO.000000000000158

Вклад авторов

Ганусевич О.Н.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Нестерович Т.Н.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания, подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Федоркевич И.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Яковенко А.С.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Author contributions

Ganusevich O.N.

Conceptualisation — concept development; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, participation in scientific design, preparation and creation of a published work.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Nesterovich T.N.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content, preparation and creation of a published work.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Fedorkevich I.V.

Conceptualisation — concept formulation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content, participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Yakovenko A.S.

Conceptualisation — concept formulation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Ганусевич Ольга Николаевна — врач-онколог-хирург онкологического отделения общей онкологии и реабилитации учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0003-2202-2254>

Нестерович Татьяна Николаевна* — ассистент кафедры онкологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0001-5692-1042>

Контактная информация: e-mail: nesterovichtanya10@gmail.com; тел. 810-375-0232-49-11-54;

ул. Медицинская, д. 2, г. Гомель, 246012, Республика Беларусь.

Федоркевич Игорь Владимирович — врач-онколог-хирург, заведующий онкологическим отделением общей онкологии и реабилитации учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0002-7695-8042>

Яковенко Алексей Сергеевич — врач-онколог-хирург онкологического отделения общей онкологии и реабилитации учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0003-3596-2667>

Olga N. Ganusevich — Surgical Oncologist, Oncology Department of General Oncology and Rehabilitation, Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0003-2202-2254>

Tatyana N. Nesterovich* — Research Assistant, Oncology Department, Gomel State Medical University, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0001-5692-1042>

Contact information: e-mail: nesterovichtanya10@gmail.com; tel. 810-375-0232-49-11-54;

Meditsinskaya str., 2, Gomel, 246012, Republic of Belarus.

Igor V. Fedorkevich — Surgical Oncologist, Departmental Head, Oncology Department of General Oncology and Rehabilitation, Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0002-7695-8042>

Aleksei S. Yakovenko — Surgical Oncologist, Oncology Department of General Oncology and Rehabilitation, Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0003-3596-2667>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author