

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2020-1-101-103>  
УДК 617.77

## Изолированный метастаз кожной меланомы лобковой области в веко

Е.Е. Гришина, М.М. Бяхова, М.Ю. Бяхов, А.М. Богатырев

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

### РЕФЕРАТ

В данной работе представлен случай лечения пациента с изолированным метастазом кожной меланомы лобковой области в веко, развившимся спустя 4 года после хирургического лечения первичной

опухоли. Уникальность случая заключается в отсутствии метастазов в других органах и успешном применении таргетной терапии метастатической кожной меланомы с наличием BRAF мутации.

**Ключевые слова:** меланома, метастаз, веко, таргетная терапия. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2020;1:101-103.

### ABSTRACT

#### Isolated metastasis of pubic cutaneous melanoma in the eyelid

E.E. Grishina, M.M. Byakhova, M.Y. Byakhov, A.M. Bogatyrev

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow

This article presents a case of treating a patient with isolated metastasis of pubic cutaneous melanoma in the eyelid, which developed 4 years after surgical treatment of the primary tumor. The uniqueness of the case is in the absence of metastases in other organs and the successful

use of targeted therapy for metastatic skin melanoma with the presence of a BRAF mutation.

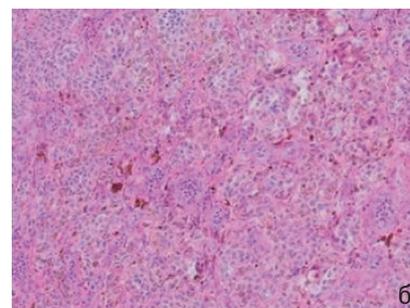
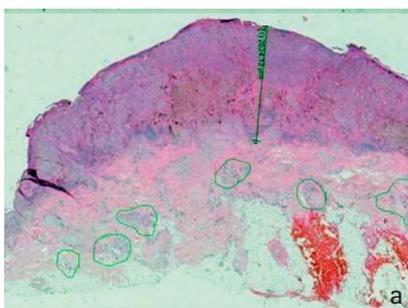
**Key words:** melanoma, metastasis, eyelid, targeted therapy. ■

Point of View. East – West. 2020;1:101-103.

**М**етастазы солидных опухолей в структурах века развиваются очень редко и, как правило, сочетаются с метастатическим поражением других органов.

Представляем уникальный клинический случай метастазирования в веко кожной меланомы лобковой области. Мужчина 64 лет был прооперирован по поводу кожной меланомы лобковой области T3aN0M0 (рис. 1).

В течение трех лет признаков рецидива опухоли или ее метастазирования не наблюдалось. Через три года на верхнем веке левого глаза появилась и стала быстро увеличиваться в размерах пигментированная опухоль. При первичном осмотре офтальмологом выявлено, что опухоль века достигла гигантских размеров, распространяется от на-



**Рис. 1.** Гистологическое исследование кожной меланомы лобковой области, окраски гематоксилином и эозином: а) увеличение x10, б) увеличение x40

ружной слайки век до внутренней слайки и прорастает всю толщу века. Со стороны конъюнктивы века опухоль имела вкрапления пигмента (рис. 2).

Больной был тщательно обследован для исключения метастазов

в других органах, включая ПЭТ/КТ. Патологического накопления радионуклеида не было зафиксировано. Учитывая возможность развития где-либо скрытого, очень маленького метастаза, было решено отказаться от эксцизионной биопсии. Диа-



Рис. 2. До начала лечения: а) внешний вид больного; б) метастаз кожной меланомы в верхнее веко левого глаза

гноз меланомы века был подтвержден методом отпечатка (импрессионной биопсии). При генетическом исследовании парафиновых блоков меланомы лобковой области была обнаружена BRAF-мутация, что позволяло провести таргетную антиBRAF терапию (рис. 3).

Для проведения молекулярно-генетического исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени использовалась ДНК, выделенная из верифицированных патоморфологом срезов, фиксированных в формалине опухолевой ткани, заключенной в парафин. ДНК выделялась

согласно инструкции набора реагентов для выделения ДНК cobas DNA Sample Preparation Kit (cobas DNA Sample Preparation Kit, 24). Выявление мутаций в гене BRAF в ткани осуществлялось методом ПЦР в режиме реального времени (Rotor-Gene Q (QIAGEN) с использованием набора реагентов для определения мутаций гена BRAF методом ПЦР-РВ на 24 определений (ткань) (Тест-Ген) по стандартной методике производителя.

Больной получил Dabrafenib 150,0 мг в сочетании с Trametinib 1,0 мг и переходом на иммунотерапию ингибитором конечных точек – Пем-

бролизумабом 2мг\кг в\в капельно каждые две недели. Уже через месяц от начала лечения наблюдалась значительная регрессия опухоли века (рис. 4). Через 12 мес. от начала лечения опухоли века больной чувствует себя удовлетворительно, и у него не имеется признаков прогрессирования заболевания.

Данное клиническое наблюдение является уникальным. Метастазы в веках развиваются очень редко и обычно сочетаются с множественными метастазами в различных органах. Так, С. Bianciotto et al. проанализировали 1773 случая метастазирования в глаз и его придаточный аппарат и обнаружили только 20 пациентов (1,1%) с метастазами в веках [1].

Наиболее часто в веко метастазирует рак молочной железы и кожная меланома. В основе развития кожной меланомы лежит митоген-активирующий протеин-киназный сигнальный путь (MAPK), который отвечает за пролиферацию, дифференцировку и выживание клеток. Активация MAPK сигнального пути приводит к многообразным процессам в клетке, но главное событие в патогенезе кожной меланомы – активация мутированной BRAF киназы [2-4].

Онкоген BRAF кодирует молекулу, участвующую в передаче пролиферативного сигнала с мембран-

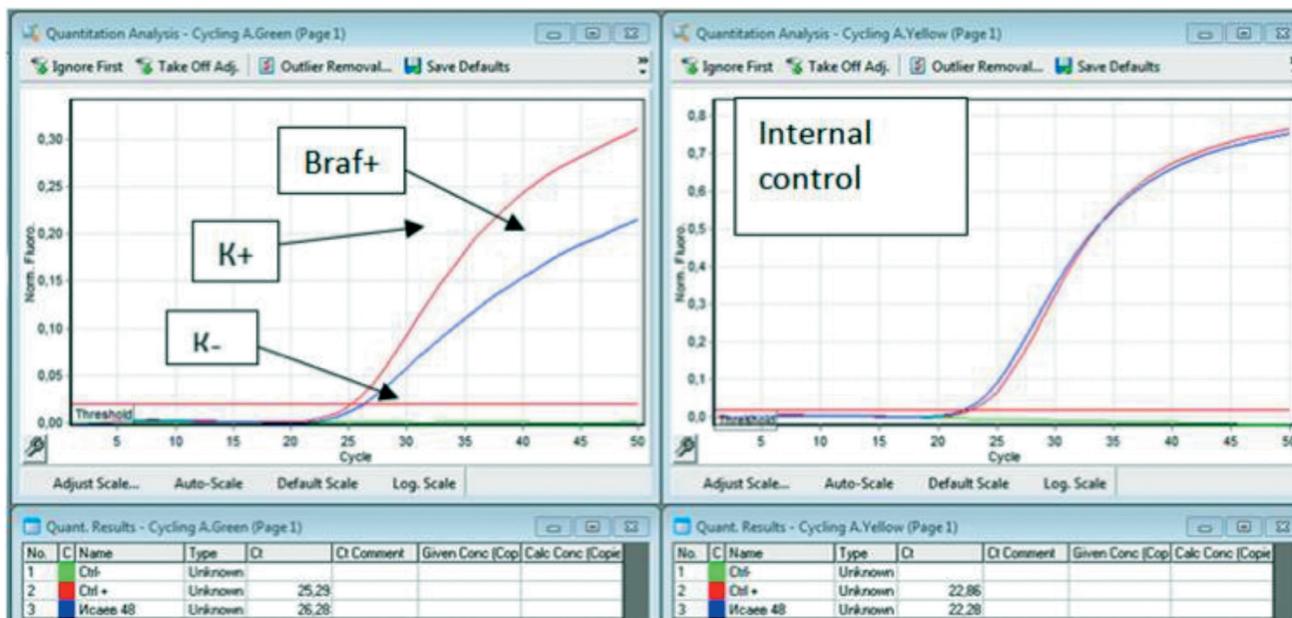


Рис. 3. Генетическое исследование парафинового блока первичной опухоли

ных тирозинкиназных рецепторов к ядру. Семейство киназ RAF представлено несколькими генами, однако неслучайные опухоль-ассоциированные повреждения установлены только для BRAF. В то время как нормальный BRAF активируется только в случае поступления сигнала от расположенного выше белка семейства RAS [5].

Возникающие активирующие мутации в гене BRAF ведут к постоянной активации сигнального каскада и, как следствие, повышенной клеточной пролиферации и резистентности к апоптозу, то есть к злокачественной трансформации клеток. Мутации в киназном домене приводят к конформационным изменениям и повышению активности киназы в 70-130 раз. Мутантный белок способствует не только гиперактивации каскада MAPK, но и выживанию меланомы, регулируя экспрессию и функционированию проапоптотических и антиапоптотических белков BCL-2 и MLC-1. Миграция клеток также усиливается при этой мутации.

Частота мутаций в гене BRAF при меланоме кожи, по данным различных исследователей, варьирует от 30-40% до 70% [5]. Наиболее распространенная мутация в 15-м экзоне BRAF с 1799T>A (GTG>GAG) приводит к замене валина на глутаминовую кислоту (V600E) в киназном домене серин-треонинкиназы BRAF [6,7].

BRAF-мутированные опухоли имеют характерные клинические особенности. Так, было обнаружено, что наиболее часто BRAF мутации встречаются у более молодых пациентов, в частности, эти генетические повреждения выявляются практически во всех случаях меланомы у пациентов, возраст которых не превышает 30 лет. Частота возникновения мутаций у мужчин и женщин достоверно не различается, также не обнаружена корреляция с наличием семейного онкологического анамнеза. Пациенты с мутацией часто сообщают об эпизодах повышенной инсоляции и солнечных ожогов, полученных в возрасте до 20 лет. При этом данных о

хроническом солнечном повреждении и признаки солнечного кератиоза отсутствуют. Первичный очаг обычно располагается на туловище и проксимальных отделах конечностях. Для меланомы с мутацией характерны преимущественно поверхностный тип роста, усиленная пигментация, изъязвление ее поверхности. Наиболее частыми областями для метастазирования являются лимфатические пути и внутренние органы, менее характерно появление кожных метастазов, а также метастазов в головной мозг [8].

Изучение генетических мутаций, лежащих в основе развития кожной меланомы, привело к созданию новых препаратов таргетной терапии этой опухоли. Так, в лечении кожной меланомы используются селективные ингибиторы мутированной V-600 BRAF киназы (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) и ингибиторы MEK киназы (trametinib, cobimetinib, binimetinib). Наиболее эффективна комбинация ингибиторов мутированной BRAF киназы и MEK киназы [9-11]. Данная комбинация ингибиторов мутированной BRAF киназы и MEK киназы с успехом применена у нашего пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетические исследования опухоли и применение таргетной терапии в лечении метастатической кожной меланомы позволяет добиться значимых клинических результатов и улучшить качество жизни этой тяжелой категории больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bianciotto C, Demirci H, Shields CL et al. Metastatic Tumors to the Eyelid. Report of 20 Cases and Review of the Literature. Arch. Ophthalmol. 2009;127(8):999-1005.
2. Ny L, Nyakas M, Hernberg M et al. BRAF mutation as a prognostic marker for survival in malignant melanoma: A systematic review and meta-analysis. J. Clin. Oncol. 2018;26.
3. Stathis A, Katoulis AC, Damaskou V et al. BRAF mutation status in primary, recurrent, and metastatic malignant melanoma and its



Рис. 4. Внешний вид больного через месяц после начала таргетной терапии

relation to histopathological parameters. Dermatol. Pract. Concept. 2019;9:54-62.

4. Heppt MV, Siepmann T, Engel J et al. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: A German study from routine care. BMC Cancer. 2017; 17:536.

5. Мазуренко Н.Н. Генетическая гетерогенность меланомы кожи: новые мишени для селективного воздействия. Злокачественные опухоли. 2015;(4s2):3-8.

6. Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В., Лушников А.А. и др. Мутантный статус и некоторые клинико-морфологические особенности меланомы кожи. Российский онкологический журнал. 2017; 22 (2): 60-65.

7. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Кекева Т.В. и др. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF. Архив патологии. 2014; (3): 65-72.

8. Корчагина К.С., Гамаюнов С.В., Воропаева Л.А. Клинические аспекты классификации меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. 2017; 36: 6-12.

9. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: A multicenter, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2025;386:444-45.

10. Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. N. Eng. J. Med. 2015;372:30-39.

11. Liu M, Yang X, Liu J, Zhao B et al. Efficacy and safety of BRAF inhibition alone versus combined BRAF and MEK inhibition in melanoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. Oncotarget. 2017;8:32258-32269.