

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: 5-ЛЕТНЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНОЙ С МЕТАСТАЗОМ МЕЛАНОМЫ КОЖИ В ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ (ТАХЭ) ПЕЧЕНИ

Е. М. Рошин – д.м.н., профессор, вед. науч. сотрудник

Д. В. Мартынков – науч. сотрудник

* **И. А. Трофимов** – врач

*ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН
115478 Россия, г. Москва, Каширское шоссе, 24*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- трансартериальная химиоэмболизация
- меланома кожи
- метастазы
- печень

РЕЗЮМЕ:

Цель: представление клинического случая о 5-летнем опыте регионарного (артериальная химиоэмболизация) лечения пациента с изолированным поражением печени метастазами меланомы кожи.

Материалы и методы: в 1994 г. у пациентки выполнено иссечение меланомы кожи в правой лопаточной области. Иного лечения не получала. При обследовании в 2006 г. выявлены метастазы опухоли в печени. Проведено 5 курсов химиотерапии аранозой, темодалом с включением канглайта. Всю правую долю, деформируя ее, занимает многоузловая опухоль 16,5×14,5×18,5 см. Проведено 2 курса химиоэмболизации печени в 2008 г.

Результаты: в течение 5 лет не было выявлено признаков прогрессирования в печени.

Выводы: трансартериальная химиоэмболизация создает оптимальные возможности для эффективной доставки лекарственных средств и эмболизирующих частиц в опухоль пораженного органа, в частности, в печень. В дополнение к хирургии (при резектабельных образованиях) и системной химиотерапии, вышеупомянутые возможности регионарной трансартериальной терапии предоставляют новую перспективу длительного паллиативного лечения пациентов с метастатической меланомой.

CASE REPORT: 5-YEAR FOLLOW-UP PATIENT WITH SKIN MELANOMA' METASTATIC LESION OF LIVER RIGHT LOBE AFTER TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION (TACE) OF THE LIVER

Roschin E.M. – MD, PhD, professor

Martynkov D.V. – MD

* **Trofimov I.A.** – MD

*F.S.B.I. «N.N. Blokhin RCRC» RAMS, Moscow, Federal State Budget Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» under the Russian Academy of Medical Sciences
24, Kashirskoye Shosse, Moscow, Russian Federation, 115478*

KEY-WORDS:

- transarterial chemoembolization
- skin melanoma
- metastases
- liver

ABSTRACT:

Aim: a case report of a 5-year experience of regional (arterial chemoembolization) treatment of a patient with isolated liver metastases of skin melanoma.

Materials and Methods: in 1994, the patient performed excision of melanoma in the right scapular region. Patient didn't undergo another treatment. During examination in 2006 metastasis in the liver was revealed. Patient received five rounds of chemotherapy Aranoza, Temodal, Kangleite. Metastatic tumor, sized 16,5×14,5×18,5 cm, occupied right liver lobe with deformation of it. After gaining this data – patient received 2 courses of liver chemoembolization in 2008.

Results: during the 5 years follow-up - progression of tumor lesion is not noticed.

Conclusion: the optimal transarterial chemoembolization creates possibilities for an efficient delivery of drugs and tumor embolization particles in the affected organ, particularly in the liver. In addition to surgery (with resectable formations) and systemic chemotherapy, above capabilities regional transarterial therapy can provide long term as new palliative treatment of patients with metastatic melanoma.

Меланома кожи – злокачественная опухоль из клеток меланоцитарной системы и одно из наиболее агрессивно протекающих злокачественных новообразований человека, обладающее высоким метастатическим потенциалом. Современные эпидемиологические исследования установили стремительный рост забо-

леваемости меланомой кожи (МК) в разных странах, в том числе и в России, что позволяет рассматривать этот факт, как общемировую тенденцию. В структуре онкопатологии заболеваемость населения России меланомой составила 1,3–2,3%, а заболеваемость МК за последние 10 лет выросла в 1,5 раза и составила

*Адрес для корреспонденции (Correspondence to): Трофимов Игорь Александрович (Trofimov I.A.), e-mail: igor.trofimov@gmail.com

44,5 на 100 000 населения. Ежегодно в нашей стране свыше 8 000 человек заболевают МК и более 3 000 человек умирают от нее. С 2004 по 2009 гг. прирост абсолютного числа заболевших составил 22%. Однако удельный вес запущенных опухолевых поражений (IV стадия) среди больных с впервые установленным диагнозом МК имеет тенденцию к понижению: если в 1999 г. он составлял 10,9%, то к 2009 г. – 9,6% [1].

Одним из векторов метастатического распространения является печень, при этом при кожной меланоме чаще поражается несколько органов-мишеней. Изолированное поражение печени встречается приблизительно у 90% больных увеальной меланомой, у половины из них это единственное проявление отдаленного метастазирования, что является одной из основных детерминант клинического течения и выживаемости [2–4]. Помимо системного лечения, исследуются возможности и регионарных методов воздействия, таких как хирургические вмешательства на печени, регионарная химиотерапия и артериальная химиоэмболизация.

Значение хирургического вмешательства в лечении пациентов с метастазами меланомы кожи в печени в литературе описано скудно. Aubin J.M. с соавт., из University of Ottawa провели мета-анализ имеющихся на 2013 год данных: медиана общей выживаемости колебалась от 14 до 41 месяцев [5]. Исследовательская группа под руководством Ramia J.M. в 2013 г. сообщает, что в случаях, где распространение метастазов меланомы кожи ограничивается печенью или представляет собой резектабельные внепеченочные поражения, применима хирургическая тактика. При этом уровень общей 5-летней выживаемости достигает 25%, хотя, в дальнейшем, рано возникают рецидивы [6].

Схожие сведения получены и из иных источников специальной информации. Таким образом, данные лите-

ратуры свидетельствуют о том, что резекция печени по поводу метастазов меланомы кожи приводит к некоторому повышению выживаемости у отдельной группы пациентов. О хирургическом лечении следует помнить в случаях, когда возможно выполнение радикальной резекции печени.

Пациенты с нерезектабельными метастазами меланомы в печени представляют собой сложную клиническую группу из-за низкой эффективности системной химиотерапии. При метастазах меланомы в печени медиана выживаемости составляет около 4 месяцев, несмотря на применение системной химиотерапии, без лечения же такие пациенты живут 2–3 месяца [7]. Несмотря на успехи в диагностике и лечении первичной меланомы, печеночные метастазы остаются рефрактерными к стандартным способам лекарственной терапии. Различные варианты системного подхода с включением как химио- (дакарбазин, производные платины, темозоломид, ломустин), так и иммунотерапии (интерфероны, интерлейкин-2) в самостоятельном варианте или в комбинации препаратов обеих групп, применяются для лечения пациентов с метастатической меланомой [8,9], однако их результаты неудовлетворительны.

Лечение пациентов с отдаленными метастазами меланомы требует комплексного подхода. К настоящему времени эффективность системной химиотерапии больных с распространенной меланомой ограниченная, так как необходимый для преодоления первичной или вторичной лекарственной устойчивости клеток меланомы уровень противоопухолевой активности препаратов вряд ли может быть достигнут. Для контроля очагов метастатической меланомы с учетом их топографического расположения в печени могут быть использованы регионарные техники воздействия. Российский онкологический научный центр им Н.Н. Блохина РАМН располагает 5-летним опытом регионарного



Рис. 1. Метастатический узел в правой доле печени в нативном изображении (А) и после контрастного усиления (Б).

(артериальная химиоэмболизация) лечения пациентов с изолированным поражением печени метастазами меланомы. Приводим одно из клинических наблюдений, иллюстрирующих достижение поставленной цели. Клиническое наблюдение: больная К. 52 лет.

В 1994 г. выполнено иссечение меланомы кожи в правой лопаточной области. Иного лечения не получала. При обследовании в 2006 г. выявлены метастазы опухоли в печени. Проведено 5 курсов химиотерапии аранозой, темодалом с включением канглайта. Первоначально наблюдался положительный эффект, однако в дальнейшем выявлена отрицательная динамика. Консультирована хирургом: хирургическое лечение не показано. Данные РКТ исследования с в/в контрастированием от 25.10.07: печень увеличена. Всю правую долю, деформируя ее, занимает многоузловая опухоль 16,5×14,5×18,5 см (**рис. 1**). В левой доле печени явных метастатических очагов не обнаружено.

Цитологическое исследование пунктата опухолевого очага печени: метастаз меланомы. В ноябре 2007 г. выполнена внутриартериальная химиоэмболизация (450 мг карбоплатина + 10 мл липиодола ультрафлюида, затем микросферы PVA Cook 200 до остановки кровотока) расширенной сегментарной питающей опухолью артерии с частичным эффектом (**рис. 2**).

В январе 2008 г. выполнен второй этап регионарного лечения – химиоэмболизация правой печеночной артерии (**рис. 3**).

При последующих РКТ исследованиях констатирован тотальный (по критериям EASL) некроз метастатического узла (**рис. 4**).

Маркеры. S100 (норма <0,12 мкг/л): 11,0 мкг/л от 30.10.2007 (до химиоэмболизации) и 0,24 мкг/л от 18.03.2008 (через 3 м. после химиоэмболизации).

В последующий период признаков прогрессирования заболевания в печени не наблюдается, однако появились метастазы в лимфатических узлах средостения (март 2009 г.) и ворот печени (ноябрь 2009 г.), по поводу чего проводилась системная химиотерапия: карбоплатин + ломустин + тамоксифен + интрон А; детисен + цисплатин + тамоксифен; CCNU + гемзар; таксол + блеомицин; детисен + цисплатин. При контрольных исследованиях наблюдался частичный эффект химиотерапии, при признаках прогрессирования – смена линии химиотерапии.

В настоящее время пациентка жива.

Дискуссия: Об использовании трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) для контроля за метастазами меланомы в печени впервые сообщено в 1988 г. [10]. С помощью данной методики: достигается большая, чем при системной химиотерапии концентрация препарата в опухоли при одновременном снижении системной токсичности [11], уменьшается кровоток в опухоли, так как основные источники кровоснабжения новообразований печени исходят преимущественно из бассейна печеночной артерии. В качестве эмболизи-

рующего компонента могут быть использованы различные материалы, такие как: липиодола ультрафлюид, гемостатическая губка, частицы поливинилалкоголя (PVA), микросферы, микросферы с лекарственным покрытием (DEB – drug eluting beads). Химиоэмболизация артерий печени показана пациентам с изолированным поражением органа, отсутствием тромбоза ствола воротной вены и обструкции желчных протоков.

В медицинской литературе мало информации об обсуждаемом методе лечения метастазов меланомы, в отличие от большого массива публикаций по использованию ТАХЭ при гепатоцеллюлярной карциноме. К тому же, преобладающее количество публикаций посвящено отображению результатов применения регионарных методов воздействия при изолированном поражении печени метастазами увеальной меланомы.

В Department of Diagnostic Radiology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center провели анализ результатов лечения 42 пациентов с метастазами меланомы кожи в печени, перенесших ТАХЭ печеночной артерии. Использование данного метода в 38,9% случаев привело к получению зафиксированного рентгенологически ответа на лечение, а в 47,2% случаев к стабилизации метастатического поражения. Медиана общей выживаемости и времени до прогрессирования болезни в печени составили 7,7 и 6 месяцев, соответственно. Значимыми предикторами общей выживаемости после ТАХЭ были признаны: возраст пациента, уровень лактатдегидрогеназы, тип лечения, количество внепеченочных метастазов и ответ на лечение. Увеличение выживаемости было отмечено у пациентов, среагировавших на проведенную ТАХЭ ($p = 0,034$) [12].

В 2011 г. были представлены данные многоцентрового проспективного исследования о лечебной эффективности ТАХЭ с микросферами DC Bead. Шести пациентам проводилась химиоэмболизация печени по поводу нерезектабельных метастазов меланомы кожи. За период наблюдения от 6 до 17 месяцев (медиана 12 мес.), объективный ответ наблюдался в 100%, 83%, 60% случаев через 3, 6, 9 месяцев соответственно. Медиана общей выживаемости составила 12,3 месяцев после первичного лечения с использованием DEBDOX (микросферы DC Bead с доксорубицином) [13].

В 2008 г. Sharma K.V. сообщает о 20 пациентах, которым было проведено 46 сеансов ТАХЭ. Медиана общей выживаемости составила 9 месяцев. Не было отмечено ни одного случая смерти в течение 30 дней лечения. Прогрессирование болезни было обнаружено у 13 из 20 пациентов. Медиана безрецидивной выживаемости для этих пациентов составила 6,2 мес. У пациентов с узловой формой метастатического поражения печени, где васкуляризация метастаза позволяла выполнить

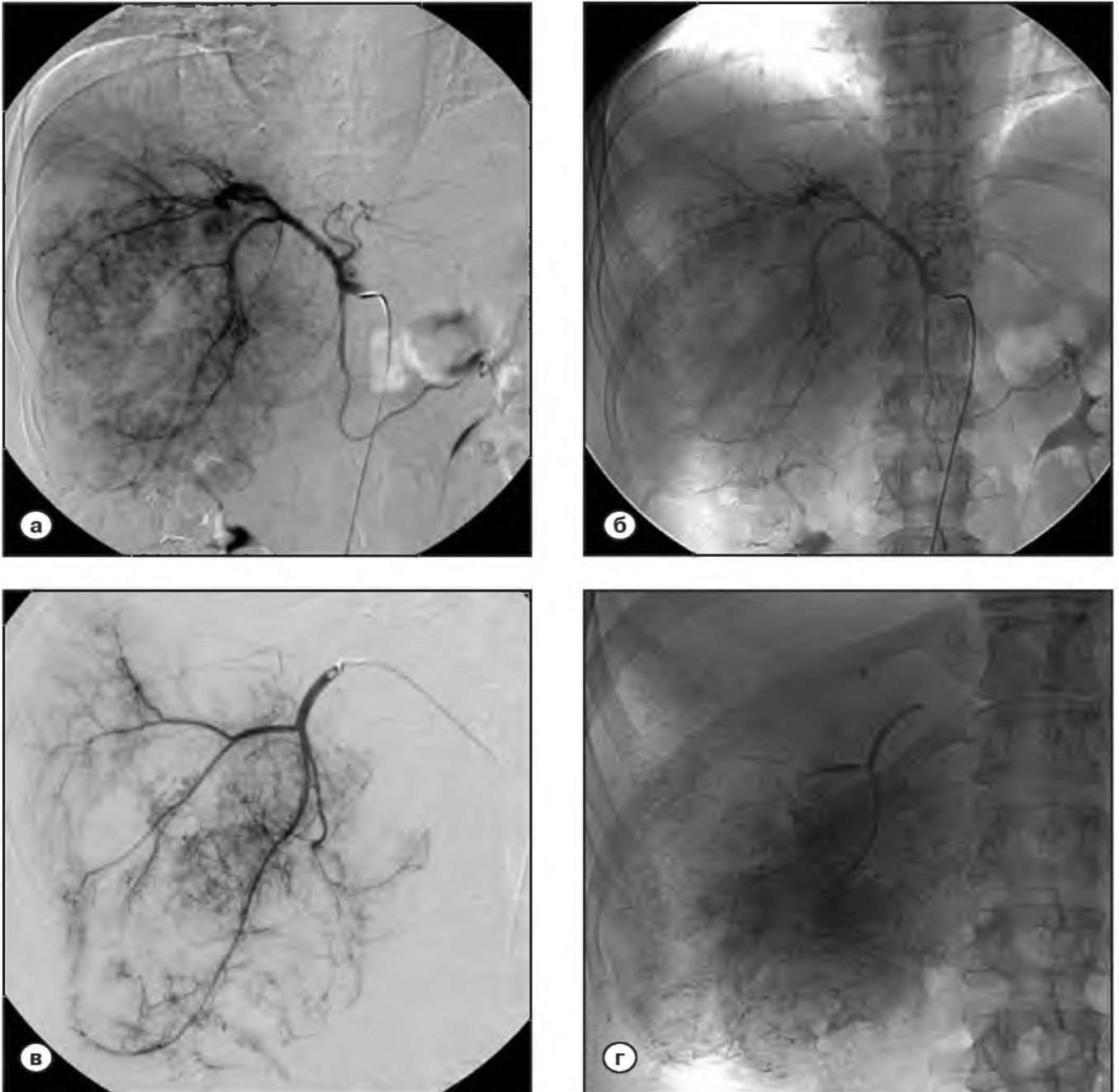


Рис. 2. 1 этап химиэмболизации печени.
*а, б – гепатография в субфракционном и нативном изображении;
 в – селективная катетеризация основной питающей опухоль артерии;
 г – нативный снимок после введения в питающую опухоль артерию эмболизирующей смеси из 450 мг карбоплатина + 10 мл липиодола ультрафлюида, с последующим введением микросфер PVA Cook 200 до остановки кровотока.*

тотальную эмболизацию, отмечено увеличение безрецидивной (249 против 63 дней) и общей выживаемости (621 против 114 дней, $p=0,0002$), по сравнению с наблюдениями больных с инфильтративными типами метастатического поражения печени [14].

В некоторых публикациях представлены данные о лечении пациентов с метастазами меланомы в печени, без указания уточненной локализации первичного оча-

га. Кроме того, методологические подходы к регионарному воздействию на печень аналогичны независимо от того, идет ли речь о метастазах кожной или о метастазах увеальной меланомы.

Patel K. и соавт. провели II фазу клинических испытаний по применению химиэмболизации печеночной артерии кармустином с липиодолом [15]. В качестве эмболизирующего агента была использована желатиновая



Рис. 3. *а* – состояние непосредственно после проведения 2-го курса химиоэмболизации печени. В бассейн правой печеночной артерии селективно введен эмболизирующий материал: 450 мг карбоплатина + 10 мл липиодола ультрафлюида, затем введены микросферы PVA Cook 200 до остановки кровотока; *б* – отмечается выраженное накопление химиоэмболизирующей смеси в сосудах массива опухолевого узла.

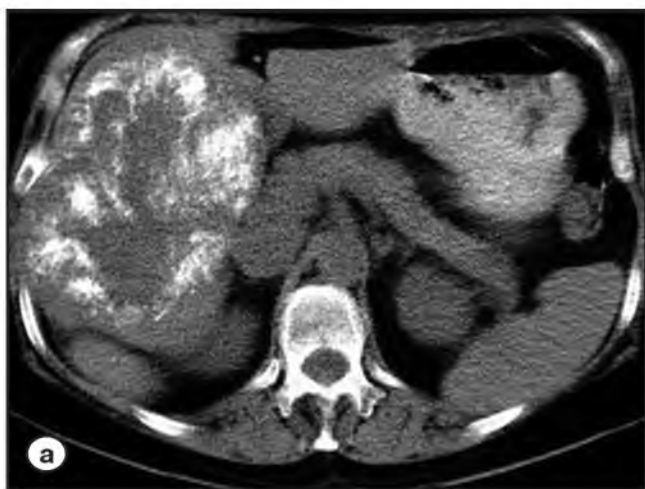


Рис. 4. *а* – нативная фаза; *б* – артериальная фаза. В массиве метастатического узла определяется рентгеноконтрастный эмболизирующий материал (липидол ультрафлюид). Накопления контрастного вещества в массиве опухолевого узла не отмечается.

губка. Оценка эффекта произведена у 24 пациентов. У 18 из 24 пациентов была отмечена регрессия или стабилизация метастазов в печени в течение 6 недель (1 полный ответ, 4 частичных ответа, 13 стабилизации). У 13 из этих 18 пациентов, достигших полного ответа, частичного ответа или стабилизации, впоследствии отмечено появление внепеченочных метастазов, однако без изменения размеров и количества очагов в печени. Авторы пришли к выводу, что химиоэмболизация с BCNU является эффективным паллиативным

вариантом контроля печеночных метастазов у больных с меланомой.

Vogl T. и соавт. сообщают о лечении 12 пациентов с метастазами увеальной меланомы в печени с использованием ТАХЭ [16]. Размеры опухоли составляли до 12 см. Вводилось не более 10 мг/м² митомидина С, 10 мл липиодола и 200-450 мг рассасывающихся микросфер для окклюзии сосудов. У 3 пациентов отмечен частичный ответ на лечение, у 5 – стабилизация болезни, у 4 – увеличение объема опухоли более чем на 25%.

Общая выживаемость после первой ТАХЭ – 19,5 месяцев. По данным авторов, ТАХЭ является хорошим методом контроля метастазов увеальной меланомы в печени, однако использование митомицина С представляется недостаточно эффективным при данной опухоли. Кроме того, смесь липиодола и рассасывающихся микросфер создает непродолжительную окклюзию сосудов.

Таким образом, трансартериальная химиоэмболизация при метастазах меланомы кожи в печени является безопасным методом лечения и приводит к увеличению выживаемости, что доказано при сравнении с группой исторического контроля. Пациенты с узловым видом опухоли лучше отвечают на лечение и имеют большую выживаемость, чем пациенты с инфильтративным характером поражения из-за различий в характере кровоснабжения метастазов, по данным ангиографии.

С нашей точки зрения, заслуживают внимания две методики химиоэмболизации артерий печени при метастатической меланоме печени:

а) смесью цитостатика (преимущественно, производных платины) с липиодолом и с последующей эмболизацией нерезорбируемыми эмболами (PVA, микросферы); б) DEBDOX: микросферами, элиминирующими доксорубицин. Этот выбор обусловлен гиперваскулярностью метастазов меланомы (необходим выраженный ишемический компонент химиоэмболизирующего материала) и чувствительностью опухоли у части пациентов к производным платины и доксорубицину в высоких тканевых концентрациях (по данным литературы и нашему опыту).

Трансартериальная химиоэмболизация создает оптимальные возможности для эффективной доставки лекарственных средств и эмболизирующих частиц в опухоль пораженного органа, в частности, в печень. В дополнение к хирургии (при резектабельных образованиях) и системной химиотерапии, вышеупомянутые возможности регионарной трансартериальной терапии предоставляют новую перспективу длительного паллиативного лечения пациентов с метастатической меланомой. ■

Список литературы/References

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011; 22(3), прил. 1: 57.
2. Davydov M.I., Axel E.M. Mortality in Russia and the CIS countries from cancer in 2009 [Mortality of population in Russian Federation and CIS from malignant neoplasms in 2009]. Vestnik RCRC im. N.N. Blokhin RAMS. 2011; 22(3) 1: 57 [In Russ].
3. Tuomaala S., Eskelin S., Tarkkanen A., Kivela T. Population-based assessment of clinical characteristics predicting outcome of conjunctival melanoma in whites. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci* 43: 3399-3408, 2002.
4. Becker J.C., Terheyden P., Kampgen E., Wagner S., Neumann C., Schadendorf D., Steinmann A., Wittenberg G., Lieb W., Bröcker E.B. Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alpha, and inter-leukin 2. *Br. J. Cancer* 2002;87: 8400–845.
5. Bedikian A.Y., Legha S.S., Mavligit G., Carrasco C.H., Khorana S., Pager C., Papadopoulos N., Benjamin R.S. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver. *Cancer* 76: 1665–1670, 1995.
6. Aubin J.M., Rekman J., Vandenbroucke-Menu F., Lapointe R., Fairfull-Smith R.J., Mimeault R., Balaa F.K., Martel G. Systematic review and meta-analysis of liver resection for metastatic melanoma. *Br. J. Surg.* 2013 Aug;100(9):1138-47. doi: 10.1002/bjs.9189. Epub 2013 Jun 17.
7. Ramia J.M., García-Bracamonte B., de la Plaza R., Ortiz P., García-Parreño J., Vanaclocha F. Surgical treatment of melanoma liver metastases. *Cir. Esp.* 2013 Jan;91(1):4-8. doi: 10.1016/j.ciresp.2012.10.002. Epub 2012 Dec 6.
8. Gragoudas E.S., Egan K.M., Seddon J.M., Glynn R.J., Walsh S.M., Finn S.M., Munzenrider J.E., Spar M.D. Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology.* 1991 ; 98:383–389.
9. Agarwala S.S., Eggermont A.M., O'Day S., Zager J.S. Metastatic melanoma to the liver: A contemporary and comprehensive review of surgical, systemic, and regional therapeutic options. *Cancer.* 2013 Dec 2. doi: 10.1002/cncr.28480.
10. Pyrhonen S. The treatment of metastatic uveal melanoma. *Eur. J. Cancer* 34(Suppl 3): S27–30, 1998.
11. Mavligit G.M., Charnsangavej C., Carrasco C.H., Patt Y.Z., Benjamin R.S., Wallace S. Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge. *JAMA.* 1988; 260:974 –976.
12. Stuart K. Chemoembolization in the management of liver tumors. *Oncologist.* 2003;8 : 425–437.
13. Ahrar J., Gupta S., Ensor J., Ahrar K., Madoff D.C., Wallace M.J., Murthy R., Tam A., Hwu P., Bedikian A.Y. Response, survival, and prognostic factors after hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases from cutaneous melanoma. *Cancer Invest.* 2011 Jan;29(1):49-55. doi: 10.3109/07357907.2010.535052.
14. Brown R.E., Gibler K.M., Metzger T., Trofimov I.,

Krebs H., Romero F.D., Scoggins C.R., McMasters K.M., Martin R.C. 2nd. Imaged guided transarterial chemoembolization with drug-eluting beads loaded with doxorubicin (DEBDOX) for hepatic metastases from melanoma: early outcomes from a multi-institutional registry. *Am. Surg.* 2011 Jan;77(1):93–8.

14. Sharma K.V., Gould J.E., Harbour J.W., Linette G.P., Pilgram T.K., Dayani P.N., Brown D.B. Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2008 Jan;190(1): 99–104.

15. Patel K., Sullivan K., Berd D., Mastrangelo M.J., Shields C.L., Shields J.A., Sato T. Chemoembolization of hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study. *Melanoma Res* 15(4): 297-304, 2005.

16. Vogl T., Eicheler K., Zangos S., Herzog C., Hammerstingl R., Balzer J., Gholami A. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 133: 177–184, 2007.