



# Ингибиторы иммунных контрольных точек в лечении меланомы без выявленного первичного очага: описание клинического случая

Е.В. Карабина

Адрес для переписки: Елена Владимировна Карабина, kev-251@yandex.ru

Для цитирования: Карабина Е.В. Ингибиторы иммунных контрольных точек в лечении меланомы без выявленного первичного очага: описание клинического случая. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (21): 28–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-21-28-32

*Данная статья посвящена обзору информации о применении ингибиторов иммунных контрольных точек в лечении меланомы без выявленного первичного очага и представлению клинического случая, демонстрирующего быстрый и глубокий ответ на пролголимаб у пациента с метастазами меланомы в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага с отсутствием мутации в гене BRAF V600.*

**Ключевые слова:** меланома без выявленного первичного очага, ингибиторы иммунных контрольных точек, пролголимаб, иммунотерапия

## Введение

Меланома без выявленного первичного очага (меланома без ВПО), или melanoma of unknown primary (MUP), является гетерогенным заболеванием и представлена морфологически подтвержденными метастазами одной или нескольких локализаций: лимфатические узлы, подкожная клетчатка, мягкие ткани, кожа, внутренние органы.

Широкий диапазон частоты встречаемости указанной патологии, обозначенный, по данным ряда авторов, в интервале от 1,2 до 31% [1–8], обусловлен совершенствованием технологий медицинской визуализации [9], связан со сложностями, присущими определению «меланома без ВПО/MUP», с различиями в объемах обследования и в интерпретации критериев исключения Т. Dasgupta [10]. К. Kamposioras и соавт. в 2011 г. опубликовали результаты крупного систематического обзора и продемонстрировали истинную частоту встречаемости меланомы без ВПО, равную 3,2%, указав на то, что только в 16% рецензируемых статей и рефератов использовались оригинальные критерии исключения Т. Dasgupta для постановки диагноза «меланома без ВПО» [9]. В 1963 г. Т. Dasgupta и соавт. предложили четыре диагностических критерия исключения, позволяющие выявить меланому без ВПО [11]:

1) доказательства предыдущей экзентерации или энуклеации орбиты;

- 2) доказательства предшествующего иссечения кожи, электроиссечения, коагуляции или других хирургических манипуляций невусов, веснушек, родимого пятна, паронихий или дефектов кожи;
- 3) признаки метастатической меланомы в дренирующем лимфатическом узле с наличием рубца на коже в проекции бассейна этого лимфатического узла;
- 4) отсутствие неполного медицинского осмотра, в том числе офтальмологического, анального и генитального.

Меланома без ВПО чаще всего выявляется в лимфатических узлах (40–60% всех случаев) и поражает подмышечные, шейные, паховые, околоушные лимфатические узлы в 52,2, 32,7, 28,3 и 2,6% случаев соответственно [9, 12, 13]. У мужчин данное злокачественное новообразование наиболее часто связано с поражением подмышечных и шейных лимфатических узлов, тогда как у женщин – с поражением паховых лимфатических узлов [9].

Согласно восьмому изданию критериев стадирования Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC), у пациентов с метастазами меланомы в коже, подкожной клетчатке, мягких тканях и/или лимфатических узлах без ВПО диагностируется третья стадия заболевания, у пациентов с отдаленными метастаза-



ми, включая висцеральные метастазы, – четвертая стадия болезни [14].

Ряд исследований продемонстрировал лучшую выживаемость у пациентов с меланомой без ВПО третьей и четвертой стадий по сравнению с пациентами, имеющими меланому третьей и четвертой стадий с известным первичным очагом [1, 15–18]. Данный факт косвенным образом указывает на биологические различия между этими проявлениями болезни [19]. В 2021 г. D. Verver и соавт. сообщили о том, что при проведении сравнительного анализа у пациентов с меланомой без ВПО чаще выявлялось распространенное и метастатическое заболевание, ассоциированное с более низким функциональным статусом, высоким уровнем лактатдегидрогеназы и метастазами в центральной нервной системе [20]. Несмотря на выявленную закономерность, в скорректированном анализе общая выживаемость (ОВ) у больных с меланомой без ВПО была выше (относительный риск (ОР) 0,70 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,58–0,85;  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами, имеющими распространенную и метастатическую меланому с известным первичным очагом [20], тогда как при проведении грубого анализа ОВ была сопоставимой. По мнению исследователей, данный факт указывает на то, что пациенты с меланомой без ВПО и больные меланомой с известным первичным очагом в равной степени получают пользу от терапии новыми препаратами (ингибиторами иммунных контрольных точек (ИИКТ), ингибиторами BRAF/MEK) [20]. Авторы акцентируют внимание на нецелесообразности отказа в назначении инновационной лекарственной терапии пациентам с поздней стадией меланомы без ВПО [20].

### **Ингибиторы иммунных контрольных точек в лечении меланомы без выявленного первичного очага**

Иммуноопосредованный контроль над первичной опухолью у пациентов с меланомой без ВПО [21], ассоциированный с регрессией первичного очага, высокая частота мутаций V600K [22] теоретически могут указывать на высокий ожидаемый ответ от использования ИИКТ.

Результаты эффективности применения данной группы препаратов у пациентов с меланомой без ВПО в рандомизированных клинических исследованиях отдельно не сообщались.

В 2020 г. D. Verver и соавт. опубликовали результаты популяционного обсервационного исследования, посвященного изучению результатов лечения меланомы без ВПО в эпоху иммунотерапии и таргетной терапии в Нидерландах [19]. Исследователи оценили ОВ среди пациентов с третьей и четвертой стадиями меланомы без ВПО, используя общенациональную базу данных в период 2003–2016 гг. Популяция была разделена на группы в зависимости от того, в какой временной период пациенты получали современную противоопухолевую терапию. Для пациентов с третьей стадией меланомы, получавших терапию

в интервале 2003–2010 гг., пятилетняя выживаемость составила 48,5% и 50,2% – для больных, лечившихся с 2011 по 2016 г. ( $p = 0,948$ ). Авторы исследования продемонстрировали статистически достоверное увеличение ОВ с 4 до 11 месяцев в когорте пациентов с четвертой стадией меланомы без ВПО, у которых проводилась терапия ИИКТ и таргетными препаратами ( $p < 0,001$ ). Мультипараметрический анализ факторов, влияющих на ОВ у данной категории больных, показал, что применение иммунотерапии в первой линии ассоциировано с более благоприятным прогнозом по сравнению с таргетной терапией – медиана ОВ при использовании иммунотерапии составила 18 месяцев и 8 месяцев – в случае применения таргетной терапии ( $p < 0,001$ ) [19].

P. Del Fiore и соавт., проводя ретроспективное когортное исследование, проанализировали данные 127 (2,7%) пациентов с меланомой без ВПО, обращавшихся в два медицинских учреждения Северо-Восточной Италии с 1985 по 2018 г. [21]. При медиане наблюдения 32 месяца трехлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 54%, а трехлетняя ОВ – 62%. Наихудшие показатели ОВ и ВБП ассоциированы с более старшим возрастом ( $p = 0,0001$  для ОВ,  $p = 0,008$  для ВБП), четвертой стадией ( $p < 0,0001$  для ОВ,  $p = 0,0001$  для ВБП) и высоким индексом коморбидности Чарлсона ( $p < 0,0001$  для ОВ,  $p = 0,01$  для ВБП). Пациенты с наличием метастазов в лимфатических узлах без ВПО имели более продолжительные показатели ВБП ( $p = 0,001$ ) и ОВ ( $p = 0,0008$ ) по сравнению с больными, страдающими (под)кожными формами метастатической меланомы. Медиана размера поражения лимфатических узлов составляла 4 см независимо от стадии по AJCC – третьей или четвертой. Наиболее распространенным вариантом хирургического лечения являлась полная диссекция лимфатических узлов. Показатель ОВ пациентов, перенесших данное вмешательство, ассоциирован с количеством метастатических лимфатических узлов (ОР 1,06 (95% ДИ 1,01–1,11);  $p = 0,01$ ) без существенной корреляции с числом удаленных лимфатических узлов (ОР 1,00 (95% ДИ 0,96–1,03);  $p = 0,79$ ). У больных, получавших иммунотерапию, отмечены более высокие показатели выживаемости в отличие от таковых при использовании химио- и таргетной терапии. Согласно результатам данного исследования, типичный портрет пациента с меланомой без ВПО представлен больными мужского пола со средним возрастом 59 лет и наличием метастазов меланомы в лимфатические узлы без ВПО. Исследователи пришли к выводам о том, что полная диссекция лимфатических узлов и иммунотерапия (интерфероны, ИИКТ) были связаны с лучшими показателями выживаемости [21]. Ретроспективный характер данного одноцентрового исследования с длительным периодом включения и наблюдения, по мнению его авторов, связан с рядом существенных ограничений и искажений полученной информации: узкие границы возможности обобщения результатов и доступа к материалам для оценки мутационного

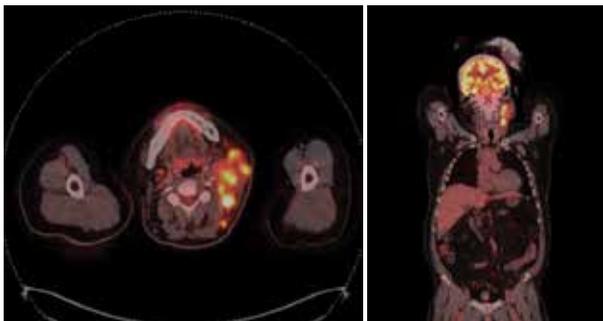


Рис. 1. ПЭТ/КТ на момент скрининга от 16.04.2021

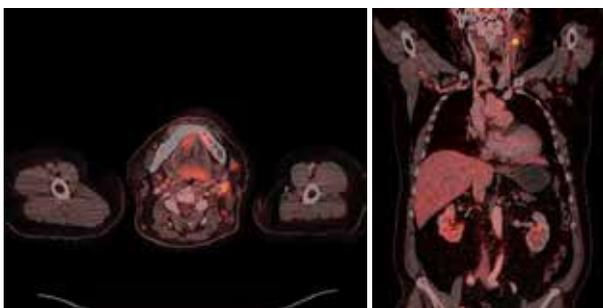


Рис. 2. Частичный ответ по результатам ПЭТ/КТ от 06.10.2021

статуса, гетерогенность лечения, современные лечебно-диагностические возможности, доступные в настоящее время как на этапе адъювантного лечения, так и в условиях терапии метастатических форм заболевания, могут нивелировать различия между меланомой без ВПО и меланомой с известным первичным очагом [21].

Анализ базы данных PubMed продемонстрировал ограниченное количество исследований по изучению использования ИИКТ при метастазах меланомы без ВПО, в том числе при метастазах меланомы в лимфатические узлы без ВПО [19, 23–25]. Результаты поиска сводились в основном к анализу информации, полученной из конкретных клиник, или к описанию отдельных клинических случаев [7, 19–21, 26, 27]. Пациенты с меланомой без ВПО, получающие иммунотерапию ИИКТ, вероятно, демонстрируют лучшие результаты лечения по сравнению с пациентами с меланомой с известным первичным очагом [23]. В 2019 г. T. Gambichler и соавт. опубликовали предварительные результаты эффективности ИИКТ у пациентов с меланомой без ВПО, продемонстрировав достижение контроля над заболеванием после начала иммунотерапии у 77,8% (7 из 9) пациентов против 40,6% (13 из 32) больных, имевших меланому с известным первичным очагом ( $p = 0,052$ ) [24].

#### Описание клинического случая

Пациент 1961 г. р. Дебют заболевания в 60 лет. Основной диагноз: метастазы меланомы в лимфатические узлы шеи слева без ВПО. Мутации в генах BRAF и C-KIT не выявлены.

Сопутствующий диагноз: артериальная гипертензия второй стадии третьей степени четвертого риска, НК – 0, ФК – 2, ожирение первой степени.

В феврале 2021 г. обратил внимание на появление опухолевидного образования в области левой половины шеи. Обследован челюстно-лицевым хирургом по месту жительства. Произведена инцизионная биопсия конгломерата лимфатических узлов шеи слева. Гистологическое исследование от 03.04.2021 – фиброзная строма с пигментом темно-коричневого цвета, микроскопическая группа мономорфных клеток эпителиоидной формы. Проведено иммуногистохимическое исследование: экспрессия S100, Melan A, HMB-45, выявлена экспрессия CK AE1/AE3, CD68 – морфологическая и иммуногистохимическая картина меланомы. Молекулярно-генетическое исследование: мутации в генах BRAF и C-KIT не выявлены. На момент обращения в Тульский областной клинический онкологический диспансер состояние пациента удовлетворительное, ECOG –1, индекс Карновского – 90. Лабораторные анализы без клинически значимых отклонений. *Status localis*: в средней и верхней трети шеи слева с переходом на левую околоушную область пальпируется конгломерат фиксированных лимфатических узлов до 7,5 см в наибольшем измерении. Произведен поиск первичного очага – данных за наличие первичного очага не выявлено. При проведении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), на момент скрининга от 16.04.2021 выявлен конгломерат верхних передних и задних яремных лимфатических узлов (IIa и IIb уровни) размером 48 × 72 × 66 мм (SUV 16,25) (рис. 1). Произведена оценка резектабельности опухолевого процесса: конгломерат метастатических узлов шеи слева фиксирован к бифуркации общей сонной артерии – опухолевый процесс признан нерезектабельным. Учитывая результаты молекулярно-генетического тестирования, ожидаемую продолжительность жизни пациента – более трех месяцев, наличие нерезектабельного опухолевого процесса, принято решение о назначении ИИКТ пролголимаба в стандартной зарегистрированной дозе. С 25.06.2021 начата иммунотерапия пролголимабом. Через две недели зафиксирован выраженный положительный эффект в виде частичного регресса. 09.07.2021 при пальпации определялся относительно смещаемый конгломерат лимфатических узлов в зоне бифуркации общей сонной артерии слева диаметром 40 мм. 09.07.2021 на ультразвуковом исследовании лимфатических узлов шеи визуализированы множественные увеличенные лимфатические узлы с диффузной резко сниженной эхогенностью, с потерей дифференцировки и изменением формы лимфатических узлов: VI уровень – 7 × 6 мм, III уровень – 15 × 10 мм, V уровень – 13 × 11 мм, IIb уровень – 28 × 10 мм, Ib уровень – 15 × 13 мм, одиночные аналогичного вида Ia уровня лимфоузлы справа до 10 × 6 мм. Через три месяца проведено контрольное обследование по ПЭТ/КТ, по результатам которого зафиксировано существенное уменьшение контрольного очага до 15 мм (в 4,8 раза) и снижение SUV до 13,8 (рис. 2). Терапия пролголима-



### Нетаргетные очаги в динамике по данным ПЭТ/КТ

Локализация	16.04.2021	06.10.2021	30.03.2022
Поднижнечелюстные лимфатические узлы слева	8 мм по короткой оси (SUV 5,11)	15 мм по короткой оси (SUV 13,8)	–
Надключичные слева	8 мм (SUV 6,31)	–	–
Заднего треугольника шеи (Va и Vb)	7 мм (SUV 14,09)	–	–
Средние яремные III	17 мм по короткой оси (SUV 18,43)	15 мм по короткой оси (SUV 13,8)	–
Паротидные	–	15 мм по короткой оси (SUV 13,8)	–
Подбородочные	–	15 мм по короткой оси (SUV 13,8)	–
Нижние яремные	–	15 мм по короткой оси (SUV 13,8)	–
Аксиллярные слева	–	12 мм по короткой оси (SUV 7,6)	–
Лимфатические узлы справа III группа	–	–	19 мм (SUV 12,6)
Подключичные слева	–	–	13 мм (SUV 3,8)

бом продолжена. Цикличность лечения прервана один раз по причине острого бронхита в декабре 2021 г., интервал между введениями препарата составил 33 дня. С 25.06.2021 по 15.07.2022 проведено 25 циклов иммунотерапии препаратом пролголимаб в дозе 1 мг/кг в/в один раз в две недели. Реализация частичного ответа продолжается. При пальпаторном исследовании шеи в июле 2022 г. в проекции бифуркации общей сонной артерии определен плотно-эластичный лимфатический узел до 1,5 см в диаметре. При очередной ПЭТ/КТ 30.03.2022 на шее слева (IIa, IIb) визуализирован лимфатический узел размером 11 мм (SUV 11,0). При оценке динамики по данным ПЭТ/КТ определены нетаргетные очаги (таблица).

Серьезных нежелательных явлений и отклонений лабораторных параметров во время лечения не отмечалось. В течение года лечения зафиксировано несколько эпизодов изменения массы тела с максимальной прибавкой 17 кг. Указанные изменения обусловлены образом жизни и алиментарными при-

чинами. Лабораторных и клинических данных за наличие эндокринопатий не выявлено. Повторно проведен поиск первичного очага. Данных за наличие первичного очага не выявлено.

### Выводы

Данный клинический случай демонстрирует быстрый, глубокий и стойкий частичный ответ на иммунотерапию пролголимабом у пациента с метастазами меланомы в лимфатические узлы шеи без ВПО с отсутствием мутации в гене BRAF V600.

Эффективность применения пролголимаба у пациентов с меланомой без ВПО требует дальнейшего изучения.

Целесообразно создание национальной базы данных больных с меланомой без ВПО, включая их биобразцы, для изучения патогенеза, биологических особенностей опухолевого процесса, разработки оптимального алгоритма диагностики и анализа результатов лечения. 🌟

### Литература

1. Lee C.C., Faries M.B., Wanek L.A., Morton D.L. Improved survival for stage IV melanoma from an unknown primary site. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (21): 3489–3495.
2. Sutherland C.M., Chmiel J.S., Bieligg S., et al. Patient characteristics, treatment, and outcome of unknown primary melanoma in the United States for the years 1981 and 1987. *Am. Surg.* 1996; 62 (5): 400–406.
3. Wang B.Y., Lawson W., Robinson R.A., et al. Malignant melanomas of the parotid: comparison of survival for patients with metastases from known vs unknown primary tumor sites. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999; 125 (6): 635–639.
4. Tarhini A.A., Lee S.J., Tan A.C., et al. Improved prognosis and evidence of enhanced immunogenicity in tumor and circulation of high-risk melanoma patients with unknown primary. *J. Immunother. Cancer.* 2022; 10 (1): e004310.
5. De Andrade J.P., Wong P., O'Leary M.P., et al. Multidisciplinary care for melanoma of unknown primary: experience in the era of molecular profiling. *Ann. Surg. Oncol.* 2020; 27 (13): 5240–5247.



- Rassy E., Boussios S., Chebly A., et al. Comparative genomic characterization of melanoma of known and unknown primary. *Clin. Transl. Oncol.* 2021; 23 (11): 2302–2308.
- Doyle C., O'Sullivan B., Watchorn R.E., Eustace K. Melanoma of unknown primary: a case series. *Ir. J. Med. Sci.* 2022.
- Scott J.F., Conic R.Z., Thompson C.L., et al. Stage IV melanoma of unknown primary: A population-based study in the United States from 1973 to 2014. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 79 (2): 258–265.e4.
- Kamposioras K., Pentheroudakis G., Pectasides D., Pavlidis N. Malignant melanoma of unknown primary site. To make the long story short. A systematic review of the literature. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011; 78 (2): 112–126.
- Scott J.F., Gerstenblith M.R. Melanoma of Unknown Primary // *Non cutaneous Melanoma* / ed. J.F. Scott, M.R. Gerstenblith. 2018.
- Dasgupta T., Bowden L., Berg J.W. Malignant melanoma of unknown primary origin. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1963; 117: 341–345.
- Savoia P., Fava P., Osella-Abate S., et al. Melanoma of unknown primary site: a 33-year experience at the Turin Melanoma Centre. *Melanoma Res.* 2010; 20 (3): 227–232.
- Eltawansy S.A., Panasiti R., Hasanien S., et al. Metastatic malignant melanoma of the inguinal lymph node with unknown primary lesion. *Case Rep. Med.* 2015; 2015: 879460.
- Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J. Clin.* 2017; 67 (6): 472–492.
- De Waal A.C., Aben K.K., van Rossum M.M., et al. Melanoma of unknown primary origin: a population-based study in the Netherlands. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49 (3): 676–683.
- Bae J.M., Choi Y.Y., Kim D.S., et al. Metastatic melanomas of unknown primary show better prognosis than those of known primary: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; 72 (1): 59–70.
- Preuss S.P., van der Ploeg A.P., van Akkooi A.C., et al. Outcome after therapeutic lymph node dissection in patients with unknown primary melanoma site. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18 (13): 3586–3592.
- Van der Ploeg A.P., Haydu L.E., Spillane A.J., et al. Melanoma patients with an unknown primary tumor site have a better outcome than those with a known primary following therapeutic lymph node dissection for macroscopic (clinically palpable) nodal disease. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21 (9): 3108–3116.
- Verver D., van der Veldt A., van Akkooi A., et al. Treatment of melanoma of unknown primary in the era of immunotherapy and targeted therapy: a Dutch population-based study. *Int. J. Cancer.* 2020; 146 (1): 26–34.
- Verver D., Grünhagen D.J., van Akkooi A.C.J., et al. Clinical outcome of patients with metastatic melanoma of unknown primary in the era of novel therapy. *Cancer Immunol. Immunother.* 2021; 70 (11): 3123–3135.
- Del Fiore P., Rastrelli M., Dall'Olmo L., et al. Melanoma of unknown primary: evaluation of the characteristics, treatment strategies, prognostic factors in a monocentric retrospective study. *Front. Oncol.* 2021; 11: 627527.
- Beasley G.M. Melanomas of unknown primary may have a distinct molecular classification to explain differences in patient outcomes. *Ann. Surg. Oncol.* 2020; 27 (13): 4870–4871.
- Boussios S., Rassy E., Samartzis E., et al. Melanoma of unknown primary: new perspectives for an old story. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2021; 158: 103208.
- Gambichler T., Chatzipantazi M., Schröter U., et al. Patients with melanoma of unknown primary show better outcome under immune checkpoint inhibitor therapy than patients with known primary: preliminary results. *Oncoimmunology.* 2019; 8 (12): e1677139.
- Utter K., Goldman C., Weiss S.A., et al. Treatment outcomes for metastatic melanoma of unknown primary in the new era: a single-institution study and review of the literature. *Oncology.* 2017; 93 (4): 249–258.
- Mei J., Wang H., Fan H., et al. Case report: successful immunotherapy improved the prognosis of the unfavorable subset of cancer of unknown primary. *Front. Immunol.* 2022; 13: 900119.
- Rieth J.M., Bowen R.C., Milhem M.M., et al. Presumed melanoma of unknown primary origin metastatic to the choroid mimics primary uveal melanoma. *Case Rep. Ophthalmol.* 2021; 12 (3): 987–993.

## Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Melanoma of Unknown Primary: Description of the Clinical Case

E.V. Karabina

*Tula Regional Clinical Oncological Dispensary*

Contact person: Elena V. Karabina, kev-251@yandex.ru

*This article is devoted to the review of information on the use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of melanoma of unknown primary and the presentation of a clinical case demonstrating a rapid and deep response to prolglolimab in a patient with melanoma unknown primary with metastases in the neck lymph nodes and without mutation in the BRAF V600 gene.*

**Key words:** melanoma of unknown primary, immune checkpoint inhibitors, prolglolimab, immunotherapy