



¹ Башкирский
государственный
медицинский
университет

² Республиканский
клинический
онкологический
диспансер, г. Уфа

Клинический случай лечения распространенной меланомы вульвы

К.В. Меньшиков, к.м.н.^{1,2}, А.В. Султанбаев, к.м.н.², А.В. Пушкарев²,
И.А. Меньшикова, к.м.н.¹, Д.О. Липатов¹, К.Т. Ахметгареева¹

Адрес для переписки: Константин Викторович Меньшиков, kmenshikov80@bk.ru

Для цитирования: Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Пушкарев А.В. и др. Клинический случай лечения распространенной меланомы вульвы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 58–64.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-11-58-64

Злокачественные опухоли женских наружных половых органов редко встречающаяся патология. Менее 10% всех злокачественных опухолей наружных половых органов у женщин приходится на такие нозологии, как меланома, саркома, рак из клеток Меркеля, рак бартолиновой железы. Меланомы женских наружных половых органов локализуются главным образом на вульве и влагалище. Меланома вульвы – второй по распространенности после плоскоклеточного рака тип злокачественных опухолей женских половых органов. По данным различных авторов, на меланому приходится до 7–10% всех злокачественных новообразований вульвы. В настоящее время таргетная терапия генерализованной меланомы признана наиболее эффективным методом. Одним из важных факторов, влияющих на выбор терапии распространенной меланомы, является BRAF-мутация. Частота встречаемости мутации в гене BRAF при меланоме составляет от 30–40 до 70%. Ингибиторы киназ BRAF/MEK относятся к основным компонентам лечения распространенной меланомы при наличии в опухоли мутации в гене BRAF V600. В статье приведен клинический случай лечения генерализованной меланомы вульвы. Пациентке проведено хирургическое лечение в объеме вульвэктомии, пахово-бедренной лимфаденэктомии слева, широкого иссечения метастатической опухоли мягких тканей поясничной области с пластикой дефекта местными тканями и свободным кожным лоскутом. Выявлена активирующая мутация в экзоне гена BRAF типа V600E. После прогрессирования заболевания пациентке проводилась терапия препаратами дабрафениб 150 мг два раза в сутки, траметиниб 2 мг один раз в сутки. После 18 месяцев терапии отмечалось прогрессирование заболевания. Приведенный клинический случай демонстрирует возможности таргетной терапии генерализованной меланомы.

Ключевые слова: меланома, BRAF-мутация, хирургическое лечение, таргетная терапия, редкие опухоли вульвы

Актуальность

Злокачественные опухоли женских наружных половых органов не самая распространенная патология. Заболеваемость злокачественными опухолями вульвы в Российской Федерации, по данным различных авторов, в среднем не превышает двух случаев на 100 тыс. населения. В России в 2018 г. выявлено всего 2068 пациенток со злокачественными новообразованиями вульвы. Пик заболеваемости приходился на возраст 75–79 лет. Удельный вес составил 0,61%.

Менее 10% всех злокачественных опухолей наружных половых органов у женщин связано с такими нозологиями, как меланома, саркома, рак из клеток Меркеля, рак бартолиновой железы.

Меланомы женских наружных половых органов локализуются главным образом на вульве и влагалище – 95 и 3% соответственно. Меланома вульвы – второй по распространенности после плоскоклеточного рака тип злокачественных опухолей женских половых органов. На меланому, по данным различных авторов, приходится до 7–10% всех злокачественных новообразований вульвы. Эта локализация встречается у женщин всех возрастов, пик заболеваемости приходится на возраст 70 лет [1, 2]. Более 90% случаев меланомы вульвы регистрируются у светлокотых женщин [2].



Некоторые авторы разделяют меланому вульвы на два отдельных вида – меланому кожи и слизистой оболочки. По локализации меланома распределяется следующим образом: большие половые губы – 5%, малые половые губы – 11%, обе половые губы – 5%, клитор – 26% [3, 4]. Встречаются как пигментные, так и беспигментные формы – 73 и 27% соответственно. Сателлиты отмечаются в 20% наблюдений. Пятилетняя выживаемость при меланоме вульвы всех стадий составляет 21,7–54%.

Факторы, влияющие на прогноз, схожи с факторами при меланоме кожи. Толщина опухоли по Breslow, наличие изъязвления безусловно влияют на прогноз при меланоме вульвы. По данным многих авторов, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов относится к наиболее неблагоприятным прогностическим факторам [5–7].

В исследовании SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) с участием 644 пациенток общая пятилетняя выживаемость составила 61% [8]. Пожилой возраст, наличие местнораспространенной опухоли, толщина по Breslow, регионарные метастазы являлись независимыми неблагоприятными прогностическими факторами.

Одним из важных факторов, влияющих на выбор терапии распространенной меланомы, считается BRAF-мутация (serine/threonine-protein kinase B-Raf). Частота встречаемости мутации в гене BRAF при меланоме варьируется от 30–40 до 70%. Самой частой разновидностью BRAF-мутации является V600E – замена валина глутамином в 600-м кодоне – до 94% случаев, по данным разных авторов. Реже встречается мутация V600K (5–10%), еще реже мутации V600D и V600R (рис. 1) [9, 10].

В настоящее время таргетная терапия генерализованной меланомы признана наиболее эффективным методом. Зарегистрированы несколько препаратов ингибиторов BRAF/MEK. Препараты этой группы применяются для неоперабельной или метастатической

меланомы, содержащей мутации в киназном домене, BRAF V600E и BRAF V600E или V600K [11, 12]. В исследовании BREAK-3 – Тафинлар vs дакарбазин (DTIC) в первой линии терапии метастатической меланомы продемонстрирована эффективность таргетной терапии (рис. 2) [11].

Результаты рандомизированных исследований показали, что двойное ингибирование сигнального пути MAPK, которое достигается

при одновременном использовании ингибиторов BRAF и MEK, обладает более высокой эффективностью по сравнению с ингибитором BRAF в монорежиме [13–15]. Исследование COMBI-V (дабрафениб + траметиниб vs монотерапия вемурафенибом) продемонстрировало лучшие результаты в группе комбинированной терапии по сравнению с группой вемурафениба без ингибитора MEK (рис. 3) [16].

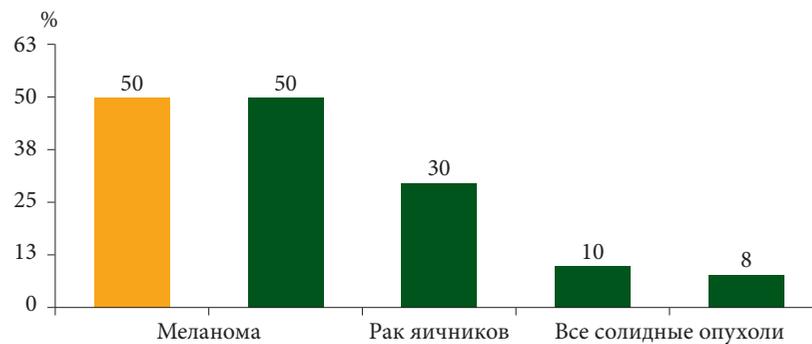


Рис. 1. Частота BRAF-мутаций при злокачественных опухолях

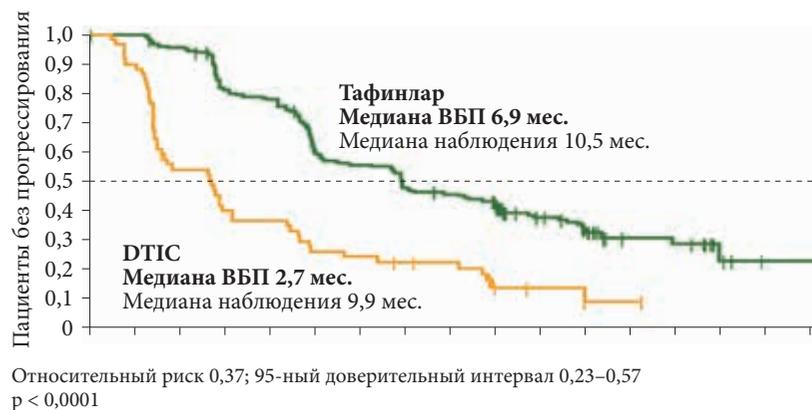


Рис. 2. Исследование BREAK-3: медиана ВВП на фоне терапии Тафинларом составила 6,9 месяца

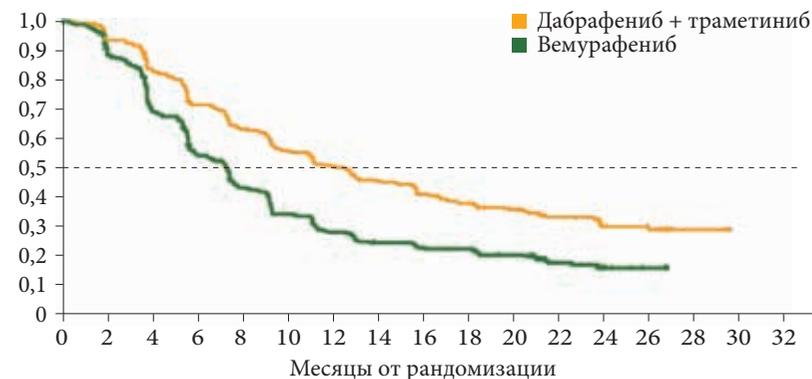


Рис. 3. COMBI-V (дабрафениб + траметиниб): выживаемость без прогрессирования



Рис. 4. Два опухолевидных образования в области левой большой половой губы



Рис. 5. Образование до 6 мм, аналогичное образование до 4 мм

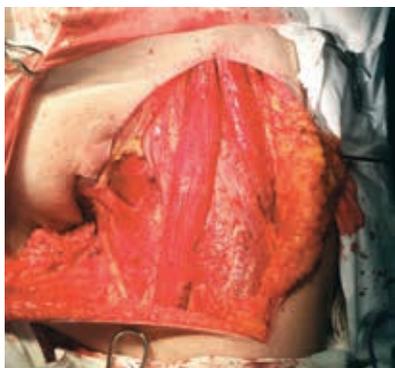


Рис. 6. Вид послеоперационной раны после вульвэктомии с пахово-бедренной лимфаденэктомией

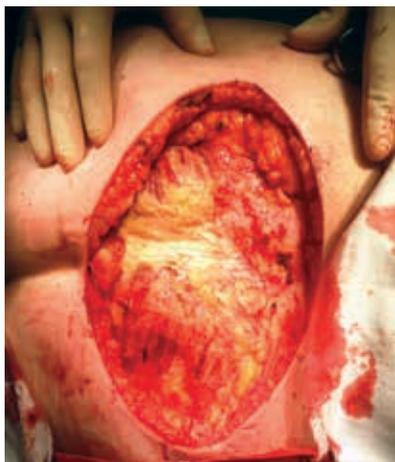


Рис. 7. Вид послеоперационной раны после иссечения метастатической опухоли мягких тканей спины

прогностическая роль отводится толщине опухоли по Breslow, уровню инвазии по Кларку и изъязвлениям.

Распределение по стадиям было следующим:

- T1AN2M1 – одна пациентка;
- T1BN0M0 – две пациентки;
- T2N0M0 – одна пациентка;
- T2N0M1 – одна пациентка;
- T3N1M0 – две пациентки.

Клиническое наблюдение

Пациентка Х., 59 лет, поступила в отделение оперативной онкогинекологии РКОД МЗ РБ 2 сентября 2017 г. При поступлении – жалобы на наличие опухоли мягких тканей поясничной области. Рост образования в течение шести месяцев. При цитологическом исследовании обнаружен метастаз меланомы.

Клинически на момент начала лечения выявлено на вульве, в области левой большой половой губы неправильной формы два опухолевидных образования – 6 и 4 мм (рис. 4 и 5). Результат цитологического исследования – меланома.

В мягких тканях поясничной области на уровне крестца – плотное опухолевидное образование до 5 × 6 см с участками прорастания кожи. В левой паховой области два увеличенных подвижных лимфоузла до 2 см в наибольшем измерении. Цитологически в лимфоузле метастаз меланомы.

14 сентября 2017 г. под интубационным наркозом проведена комбинированная операция: вульвэктомия, пахово-бедренная лимфаденэктомия слева, широкое иссечение метастатической опухоли мягких тканей поясничной области с пластикой дефекта местными тканями и свободным кожным лоскутом (рис. 6 и 7).

При гистологическом исследовании выявлена меланома вульвы. Метастазы в паховые лимфоузлы, мягкие ткани поясничной области. При ИГХ-исследовании в клетках опухоли установлена экспрессия HMB45, мелани-

Таким образом, ингибиторы киназ BRAF/MEK являются основными компонентами лечения распространенной меланомы при наличии в опухоли мутации в гене BRAF V600. Опухолевый материал, предпочтительно метастатического происхождения, должен быть исследован на наличие мутации BRAF V600 [17–20].

В отсутствие мутации BRAF V600 рекомендуется определение мутаций NRAS, с-KIT (для меланомы слизистой оболочки и акрально-лентигинозной меланомы кожи), GNA11 и GNAQ (для увеальной меланомы).

Цель исследования – проанализировать и описать редкий случай терапии генерализованной меланомы вульвы.

Материал и методы

По данным Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ, в период с 2014 по 2019 г. с диагнозом «меланома вульвы» наблюдались семь пациенток. Медиана возраста составила 54,3 года (+13,2–16,5). Стадирование проводилось согласно TNM/AJCC (8-е издание Классификации злокачественных опухолей 2017 г.). Данная система стадирования предназначена для кожных меланом, ведущая



на А. Не обнаружена экспрессия p53, виментина, цитокератина 5, EMA, BerEp4. Стадия заболевания по TNM/AJCC – T1AN2M1.

Заживление послеоперационных ран проходило с некоторыми сложностями, рана в поясничной области с вторичным натяжением (рис. 8 и 9).

С ноября 2017 г. отмечалось прогрессирование заболевания. При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ КТ)/GE Discovery 610, с использованием РФП 18F – ФДГ, выявлен распространенный процесс (рис. 10).

При молекулярно-генетическом исследовании методом ПЦП с высокоразрешающим плавлением, прямым секвенированием, выполненным на приборах PCR Biorad CFX и ABI 3500, образца опухоли обнаружена активирующая мутация в экзоне гена BRAF типа V600E (с. 1799T>A) (NM_004333). При исследовании полученного образца ДНК не зафиксировано активирующих мутаций в 2-м и 3-м экзонах гена NRAS (NM_002542). Не выявлено также активирующих мутаций в исследуемых экзонах гена KIT (NM_001093772).

Согласно клиническим рекомендациям, в связи с наличием активирующих мутаций BRAF пациентке начата таргетная терапия препаратами дабрафениб 150 мг два раза в сутки, траметиниб 2 мг один раз в сутки.

Эффективность проводимой терапии оценивали методом ПЭТ КТ – GE Discovery 610 с использованием РФП 18F – ФДГ с 12-недельным интервалом.

Безопасность проводимого лечения контролировалась физикальными осмотрами, оценкой клинических анализов (гематологический, биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи). Осмотр с клиническими анализами проводился один раз в две недели. На ЭКГ в 12 стандартных отведениях оценивался интервал QT. ЭКГ проводилась с че-

тырехнедельным интервалом. Нежелательные явления оценивали по шкале СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 5.0.

Результаты и обсуждение

Во время проводимой терапии комбинацией «дабрафениб и траметиниб» отмечались следующие нежелательные явления: пирексия, слабость, кожная токсичность, гиперкератоз, алопеция, ладонно-подошвенный синдром.

Распределение нежелательных явлений по степени выраженности представлено в таблице.

Зафиксировано два эпизода нежелательных явлений, потребовавших хирургического лечения.

На пятый месяц терапии на коже спины зарегистрирован рост экзофитной опухоли (рис. 11). Опухоль иссечена в пределах здоровых тканей. Морфологически – плоскоклеточный рак.

Аналогичная опухоль кожи нижней трети правой голени удалена на 11-м месяце терапии. Морфологическое заключение идентично предыдущему.

Длина интервала QT на ЭКГ в 12 стандартных отведениях не превышала 480 мс. Фракция выброса левого желудочка на момент начала лечения – 59%. Во время лечения данный показатель не снижался. Клинических признаков кардиотоксичности во время лечения не наблюдалось.

Дважды за период лечения пациентке проводилось офтальмологическое обследование. Офтальмологической токсичности не выявлено.

Динамика уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) на фоне терапии оценивалась ежемесячно. Уровень ЛДГ на момент начала терапии составил 1044 ЕД/мл, отмечался самый низкий уровень на девятом месяце терапии – 275 ЕД/мл, рост с 17-го месяца до 870 ЕД/мл, на момент зарегистрированного прогрессирования – 1428 ЕД/мл (рис. 12).

Нежелательные явления корректировались в соответствии с кли-



Рис. 8. Заживление раны поясничной области на десятые сутки вторичным натяжением. Частичный некроз кожного лоскута



Рис. 9. Послеоперационная рана на десятые сутки. Заживление первичным натяжением



Рис. 10. ПЭТ КТ. Генерализация заболевания



Степень выраженности нежелательных явлений

Нежелательное явление	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень	5-я степень
Пирексия		+			
Слабость		+			
Кожная токсичность			+		
Гиперкератоз			+		
Алопеция	+				
Ладонно-подошвенный синдром		+			



Рис. 11. Плоскоклеточный рак кожи спины на фоне проявлений кожной токсичности

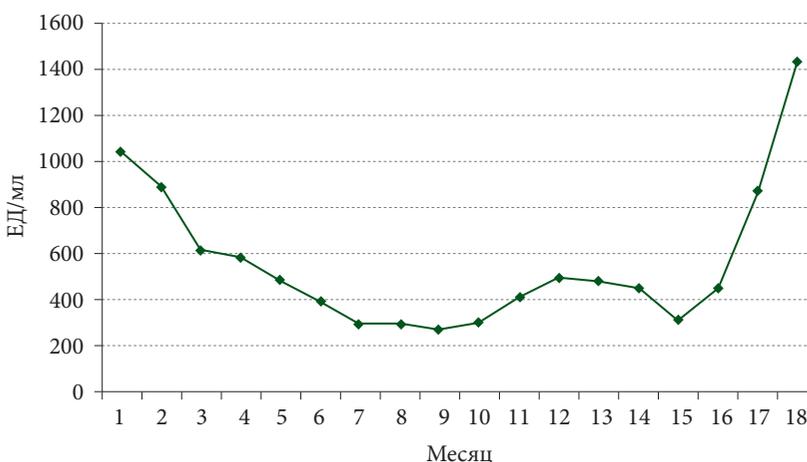


Рис. 12. Динамика уровня ЛДГ во время терапии

ническими рекомендациями. Кожная токсичность купировалась с помощью антигистаминных препаратов и увлажняющих кремов. При первом эпизоде лихорадки 1-й степени, отмеченном на третьей неделе приема дабрафениба и траметиниба, исклю-

чена инфекционная этиология. Длительность эпизода – семь суток. Максимальная температура тела – 38,7 °С. Купировалась на фоне применения парацетамола 500 мг два раза в сутки. Алопеция 1-й степени и слабость 2-й степени не потребовали медикаментозной коррекции.

За период лечения редукции доз и пропусков приема препаратов не отмечалось.

Прогрессирование заболевания зарегистрировано после 18 месяцев терапии. Данные контрольной ПЭТ КТ: массивное поражение мягких тканей туловища, новые очаги в костях, паренхиматозных и полых органах брюшной полости. По данным фиброгастроскопии, выявлены метастазы меланомы в слизистой оболочке желудка. Результаты морфологического исследования биоптата подтвердили метастатический процесс. Пациентка умерла на фоне генерализации заболевания.

Выводы

Таргетная терапия ингибиторами BRAF-мутации увеличила продолжительность жизни пациентки с диссеминированной меланомой вульвы с мутацией BRAF V600. ☺

Литература

1. Коржевская Е.В., Кузнецов В.В. Редкие опухоли вульвы (болезнь Педжета, меланома вульвы, саркома вульвы у взрослых, метастатические опухоли) // Практическая онкология. 2006. Т. 7. № 4. С. 221–227.
2. Creasman W.T., Phillips J.L., Menck H.R. A survey of hospital management practices for vulvar melanoma // J. Am. Coll. Surg. 1998. Vol. 188. № 6. P. 670–675.
3. Хейништейн В.А., Шелехова К.В. Меланомы с веретенноклеточной морфологией: особенности морфологии и биологического поведения // Медицина и образование в Сибири. 2015. № 3. С. 82.
4. Wechter M.E., Gruber S.B., Haefner H.P. et al. A report of 20 cases and review of the literature // J. Am. Acad. Dermatol. 2004. Vol. 50. № 4. P. 554–562.
5. Abramova L., Parekh J., Irvin W.P. et al. Sentinel node biopsy in vulvar and vaginal melanoma: presentation of six cases and a literature review // Ann. Surg. Oncol. 2002. Vol. 9. № 9. P. 840–846.
6. Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. The National Cancer Data Base Report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society // Cancer. 1998. Vol. 83. № 8. P. 1664–1678.



ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ С МУТАЦИЕЙ BRAF V600 КОМБИНАЦИЕЙ ТАФИНЛАР® И МЕКИНИСТ® ПОЗВОЛЯЕТ:

- ◆ При применении в адьювантном режиме у больных III стадии после полной резекции опухоли увеличить 3-летнюю общую выживаемость до 86%¹
- ◆ При применении в 1-й линии терапии метастатической меланомы у больных с благоприятным прогнозом* увеличить 5-летнюю общую выживаемость до 55%²

Реклама

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ПРИМЕЧАНИЕ: Примечание: перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению При одновременном назначении дабрафениба траметинибом ознакомьтесь с соответствующими инструкциями. **ТАФИНЛАР®** Дабрафениб, капсулы 50 мг, 75 мг. Регистрационный номер: ЛП-002274. **МЕКИНИСТ®** Траметиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,5 мг, 2,0 мг. Регистрационный номер: ЛП-002945. **ПОКАЗАНИЯ:** Нерезектабельная или метастатическая меланوما: Тафинлар® и Мекинист® в монотерапии* и/или их комбинация для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600. * Препарат Мекинист® не эффективен в монотерапии у пациентов с прогрессированием на фоне предшествующей терапии ингибиторами BRAF. • Распространенный немелкоклеточный рак легкого: препарат Тафинлар® в комбинации с препаратом траметиниб показан для адьювантной терапии у пациентов после тотальной резекции меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** • Взрослые: Тафинлар®: Рекомендуемая доза при применении в монотерапии или в комбинации траметинибом составляет 150 мг/р/д. Мекинист®: Рекомендуемая доза при применении в виде монотерапии или в комбинации с дабрафенибом составляет 2 мг/1 р/д. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Беременность и период грудного вскармливания. • Детский возраст до 18 лет. *Только для препарата Тафинлар®: Повышенная чувствительность к дабрафенибу или другим компонентам, входящим в состав препарата. Противопоказано применение у пациентов с меланомой или немелкоклеточным раком легкого с «диким» типом гена BRAF в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Только для препарата Мекинист®: Ожесточение вен сетчатки (ОВС). Повышенная чувствительность траметинибу или другим компонентам препарата. **СПЕЦИАЛЬНЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** • Лихорадка, возникающая на фоне терапии, может сопровождаться выраженной дрожью, обезвоживанием и артериальной гипотензией. Требуется мониторинг уровня креатинина сыворотки и функции почек при тяжелой лихорадке и непосредственно после ее разрешения. • Кровотечение: отмечались геморрагические явления, в том числе, обширные кровоизлияния как при монотерапии, так при комбинированном лечении. *Только для препарата Тафинлар®: Плоскоклеточный рак кожи и первичная меланوما: осмотр кожи до начала лечения, в период лечения и через 6 месяцев после его прекращения или до начала другой противоопухолевой терапии. • Внеочередные вторичные/рецидивизирующие злокачественные новообразования: контроль в соответствии с клинической необходимостью в течение 6 месяцев после прекращения лечения дабрафенибом или до начала другой противоопухолевой терапии. • Панкреатит: боль в животе неясного генеза требует проведения обследования, включая измерение активности сывороточной амилазы и липазы. *Увеит: контроль офтальмологических симптомов в период лечения. *Только для препарата Мекинист®: «Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ)/Дисфункция левого желудочка: Всем пациентам должна проводиться оценка ФВЛЖ до начала и в период проведения лечения. *Ухудшение зрения: Не рекомендуется применение у пациентов с ожесточением вен сетчатки (ОВС) в анамнезе. Необходима консультация офтальмолога перед началом лечения и периодически во время его проведения. При выявлении патологии сетчатки следует немедленно прекратить лечение и обратиться к специалисту. При выявлении ОВС лечение необходимо отменить. * Тромбоз глубоких вен (ТГВ)/Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА): При возникновении ТГВ или ТЭЛА следует немедленно обратиться в соответствующее лечебное учреждение. • Колит и перфорация органов желудочно-кишечного тракта: Следует с осторожностью проводить лечение препаратом Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом у пациентов с факторами риска развития перфорации органов желудочно-кишечного тракта. При появлении симптомов колита или перфорации органов желудочно-кишечного тракта пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью. **РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ:** • Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом: Необходимо использовать эффективные методы контрацепции в период лечения и в течение 4 недель после прекращения терапии дабрафенибом и, по меньшей мере, в течение 4 месяцев после применения последней дозы траметиниба. Дабрафениб может снижать эффективность гормональных контрацептивов, следует пользоваться альтернативными методами контрацепции. • Тафинлар®: Существует риск необратимого нарушения сперматогенеза. • Мекинист®: Может оказывать неблагоприятное влияние. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Монотерапия дабрафенибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой. • Очень часто: паллиама, снижение аппетита, головная боль, кашель, тошнота, рвота, диарея, проявления со стороны кожи (сыпь, гиперкератоз), алопеция, синдром ладони о-подозженной эритродизестезии, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, астения, озноб, утомляемость, лихорадка. Монотерапия траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: Очень часто: артериальная гипертензия, кровотечение, кашель, одышка, диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, сухость во рту, сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, кожный зуд, алопеция, утомляемость, периферические отеки, лихорадка. Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: • Очень часто: инфекция мочевыводящих путей, нейтропения, назофарингит, снижение аппетита, головная боль, головокружение, артериальная гипертензия, кровотечение, кашель, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, сухость кожи, зуд, сыпь, акнеформный дерматит, артралгия, миалгия, боль в конечностях, повышенная утомляемость, периферический отек, лихорадка, озноб, астения. Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого: • Очень часто: нейтропения, гипонатриемия, головная боль, головокружение, кровотечение, артериальная гипотензия, тошнота, рвота, диарея, ухудшение аппетита, запор, эритема, сухость кожных покровов, сыпь, зуд, гиперкератоз (в том числе гиперкератоз, актинический гиперкератоз, себорейный кератоз, фолликулярный кератоз), мышечный спазм, артралгия, миалгия, лихорадка, астения (в том числе повышенная утомляемость и ухудшение самочувствия), отек, повышенная утомляемость, озноб, увеличение активности ЩФ (щелочной фосфатазы). Полный список нежелательных реакций указан в полных инструкциях по применению. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** • Только для препарата Тафинлар®: * Требуется осторожность при одновременном применении с мощными ингибиторами или индукторами CYP2C8 или CYP3A4, с препаратами, изменяющими pH желудка. • Дабрафениб может индуцировать CYP3A4, CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT и P-гликопротеин. *Только для препарата Мекинист®: Лекарственные взаимодействия неизвестны. **Новartis Фарма АГ, Швейцария.**

* Нормальный уровень ЛДГ и не более трех очего метастазирования.
1. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. J Clin Oncol. DOI:18.01219; 2. Long et al, J Clin Oncol. 2018 Mar;36(7):667-673.

1207169/TafMek/A4/07.2019/1

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.



7. Ragnarsson-Olding B.K., Nilsson B.R., Kanter-Lewensohn L.R. et al. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: predictors of survival // Cancer. 1999. Vol. 86. № 7. P. 1285–1293.
8. Sugiyama V.E., Chan J.K., Shin J.Y. et al. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 110. № 2. Pt. 1. P. 296–301.
9. Forbes S.A., Tang G., Bindal N. et al. COSMIC (The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer): a resource to investigate acquired mutations in human cancer // Nucleic Acids Res. 2010. Vol. 38. P. D652–657.
10. Bauer J., Büttner P., Murali R. et al. BRAF mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, anatomic site of the primary tumor, and the degree of solar elastosis at the primary tumor site // Pigment Cell Melanoma Res. 2011. Vol. 24. № 2. P. 345–351.
11. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V. et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9839. P. 358–365.
12. Andrews M., Behren A., Chionh F. et al. BRAF inhibitor-driven tumor proliferation in a KRAS-mutated colon carcinoma is not overcome by MEK1/2 inhibition // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 35. P. e448–e451.
13. Anker C., Ribas A., Grossmann A. et al. Severe liver and skin toxicity after radiation and vemurafenib in metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 17. P. e283–e287.
14. Ascierto P., Minor D., Ribas A. et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAFi dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 26. P. 3205–3211.
15. Das Thakur M., Salangsang F., Landman A. et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance // Nature. 2013. Vol. 494. № 7436. P. 251–256.
16. Robert C. LBA4 Oral presentation ESMO 2015. Data cutoff: March 2015.
17. Hauschild A., Grob J., Demidov L. et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM) // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. Suppl. Abstr. 9013.
18. Long G., Stroyakovsky D., Gogas H. et al. COMBI-d: a randomized, double-blinded, phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and trametinib placebo as first-line therapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. Suppl. Abstr. 9011.
19. Sosman J., Kim K., Schuchter L. et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 8. P. 707–714.
20. Zimmer L., Livingstone E., Hillen U. et al. Panniculitis with arthralgia in patients with melanoma treated with selective BRAF inhibitors and its management // Arch. Dermatol. 2012. Vol. 148. № 3. P. 357–361.

A Clinical Case for the Treatment of Advanced Vulvar Melanoma

K.V. Menshikov, PhD^{1,2}, A.V. Sultanbayev, PhD², A.V. Pushkarev², I.A. Menshikova, PhD¹, D.O. Lipatov¹, K.T. Akhmetgareyeva¹

¹ Bashkir State Medical University

² Republican Clinical Oncology Center, Ufa

Contact person: Konstantin V. Menshikov, kmenshikov80@bk.ru

Malignant tumors of female external genitals are rare pathology. Less than 10% of all malignant tumors of the external woman genitals are accounted for melanoma, sarcoma, cancer from Merkel cells, and Bartholin cancer. External genital melanoma is localized on vulva and vagina. Vulvar melanoma is common type of malignant tumor after squamous cancer. By the authors, about 7–10% of cases neoplasms of the vulva are accounted for melanoma. Nowadays target therapy of generalized melanoma is the most successful treatment. BRAF mutation is the one of important factor that can help to choice tactics of treatment. The frequency of mutation in the BRAF gene in melanoma ranges from 30–40% to 70%. BRAF/MEK kinase inhibitors are the main components of the treatment of advanced melanoma in the presence of a mutation in the BRAF V600 gene in the tumor. In this article, we present clinical case of treatment of advanced vulvar melanoma. Patient had got vulvectomy, left inguinal-femoral lymphadenectomy, wide excision of a metastatic tumor of the soft tissues of the lumbar region with plastic defect local tissues and a free skin flap. An activating mutation in the exon of the BRAF gene type V600E was detected. After disease progression, patient was treated by dabrafenib 150 mg. 2 twice daily, trametinib 2 mg. once a day. Disease progression is recorded after 18 months of therapy. This clinical case demonstrates the possibilities of targeted therapy for advanced melanoma.

Key words: melanoma, BRAF mutation, surgical treatment, targeted therapy, rare vulvar tumors