

УДК 616-003.311.03

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПОВЕРХНОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЛАНОМЫ

Г.А. Серикбаев, Д.А. Тулеуова, А.К. Курманалиев, К.М. Орманов

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, г. Алматы, Республика Казахстан

Ключевые слова: метастатическая меланома, электрохимиотерапия, блеомицин**Цель работы.** Демонстрация применения электрохимиотерапии (ЭХТ) при лечении поверхностных метастазов меланомы кожи.**Материалы и методы.** ЭХТ проведена 4 больным с IV стадией меланомы кожи. Блеомицин вводили внутривенно болюсно из расчета 15 мг/м². Воздействие электрическими импульсами на каждый узел опухоли и прилежащие ткани осуществляли через игольчатый электрод импульсного генератора (Cliniporator; Igea, Модена, Италия).**Результаты.** У всех пациентов через 15–30 дней с момента проведения ЭХТ наблюдалась полная регрессия опухолевых узлов. У 2 пациентов с момента проведения ЭХТ отмечается отсутствие рецидива и роста новых очагов в течение 10 мес. У 1 пациентки через 3 мес с момента проведения ЭХТ отмечается рецидив опухоли, у 1 — через 5 мес отмечается рецидив метастатических образований и появление новых очагов в близлежащих анатомических областях.**Заключение.** ЭХТ может явиться методом выбора лечения у пациентов с поверхностными метастазами меланомы, позволяющим повысить эффективность системной и локальной терапии.

Введение

Известно, что с 1973 г. во всем мире рост заболеваемости меланомой увеличился на 200% [10]. Эта тенденция наблюдается и в Казахстане. Так, за 5 лет, с 2011 по 2015 г., прирост заболеваемости составил 25% [9]. Среднее число впервые выявленных больных с меланомой по республике составляет 330 [9]. Общее число пациентов, состоящих на учете с этим диагнозом, по данным 2015 г., составляет 2238 человек. Несмотря на то что на долю пациентов с IV стадией приходится всего 8%, показатели 5-летней выживаемости остаются достаточно низкими — 58,5% [9].

Меланома — одна из самых злокачественных опухолей, для которой характерно быстрое метастазирование с поражением жизненно важных органов и систем. Риск рецидива и прогрессирования заболевания зависит от первичной стадии [11]. 5-летняя выживаемость при локально-региональных стадиях имеет различные показатели: от 97% при IA до 40%

при IIIС-стадии [11]. При метастатическом процессе показатели 5-летней выживаемости зависят от локализации метастазов: при кожных метастазах и поражении лимфатических лимфоузлов — 62%, при вовлечении в процесс легких 5-летняя выживаемость снижается до 53%, а поражение других висцеральных органов приводит к снижению показателя до 33% [11].

Несмотря на относительно благоприятный прогноз при поверхностных метастазах, проблема лечения этой категории больных остается одной из сложных и актуальных. Наличие кожных рецидивов и метастазов ухудшает качество жизни пациентов ввиду наличия видимой опухоли, выраженного болевого синдрома, необходимости регулярных хирургических перевязок, развития воспалительных и инфекционных осложнений.

Существующие на сегодняшний день методы лечения больных с кожными метастазами — от системной терапии, хирургического лечения, лучевой терапии до местно-региональной химиотерапии — не имеют достаточно высокой эффективности [1–4]. Возможности таргетной терапии ограничены группой пациентов с доказанной мутацией гена *BRAF*. В этой связи поиск новых, наиболее эффективных

*Адрес для корреспонденции*Серикбаев Гани Амангельдыевич
E-mail: niioir.gospital@mail.ru

методик лечения этой категории пациентов остается актуальным [5].

Эффективность ЭХТ была описана в «Electrochemotherapy for disseminated superficial metastases from malignant melanoma». Результаты исследования продемонстрировано, что через месяц после первой ЭХТ объективный ответ наблюдался у 80 (94%) пациентов. После возобновления лечения из-за частичного ответа — у 39 (48%) пациентов. Полный ответ достигнут у 19 (24%) пациентов. Из 41 (48%) пациента с полным ответом после первой ЭХТ 19 пациентов прошли второй цикл из-за новых очагов после медианы 6 мес. После последующего наблюдения средней продолжительность 26 мес у 6 пациентов наблюдался местный рецидив с 2-летним местным показателем выживаемости без прогрессирования — 87% [12]. Преимущества метода заключаются в следующих критериях: время лечения составляет не более 30 мин, возможность проведения в условиях дневного стационара, не требующего госпитализации пациента, возможность проведения повторных сеансов; минимальные побочные эффекты и возможность применения других методов лечения [12].

На сегодняшний день эффективность данного метода была показана в исследованиях «Electrochemotherapy: aspects of preclinical development and early clinical experience» [13], «Effective Treatment of Multiple Unresectable Skin Melanoma Metastases by Electrochemotherapy» [14]. В Казахстане впервые электрохимия была применена в КазНИИОир в январе 2017 г. Первый опыт применения данной методики представлен в настоящей работе.

Поверхностные метастазы меланомы кожи остаются одной из сложных проблем, требующих применения всех известных на сегодняшний день методов лечения меланомы, доказавших свою эффективность: системной терапии, хирургического лечения, лучевой терапии и местно-региональной химиотерапии [1–4]. Наличие кожных рецидивов и метастазов ухудшает качество жизни пациентов ввиду наличия видимой опухоли, выраженного болевого синдрома, необходимости регулярных хирургических перевязок, развития воспалительных и инфекционных осложнений. Электрохимиотерапия является эффективным методом паллиативного лечения поверхностных метастазов [6].

Цель работы: изучить эффективность метода электрохимии при поверхностных метастазах меланомы.

Материалы и методы

В Центре опухолей костей и мягких тканей Казахского НИИ онкологии и радиологии метод электрохимии был внедрен в январе 2017 г. Для проведения данного вида лечения были отобраны

4 пациента с IV стадией меланомы, которые соответствовали следующим критериям: удовлетворительный общий статус, ECOG ≤2, пациенты с неоперабельными множественными поверхностными метастазами меланомы, пациенты, отказавшиеся от стандартной химиотерапии, пациенты, не подлежащие таргетной терапии.

При отборе больных были учтены факторы, при которых проведение ЭХТ противопоказано: наличие аллергии на блеомицин после проведения пробы; легочная, сердечная, почечная и печеночная недостаточность; вероятная продолжительность жизни не более 3 мес; метастазы в головном мозге; прогрессирующие метастазы во внутренних органах; наличие установленного кардиостимулятора, инсулинового насоса или электронных имплантатов; нарушение свертываемости крови; эпилепсия; беременность и период грудного вскармливания; острые инфекции, включая острые кожные воспаления.

По данным клинических исследований, в которых была применена методика ЭХТ, описаны следующие побочные эффекты данной терапии:

- локальный болевой синдром в месте приложения электрода;
- тошнота;
- рвота;
- слабо выраженные зуд, эритема, шелушение кожи в области воздействия, проходящие самостоятельно;
- перманентная гиперпигментация кожи в области введения цитостатика. Наиболее высокий риск гиперпигментации при использовании блеомицина;
- в процессе лечения может развиваться умеренное асептическое воспаление кожи, окружающей опухоль [6, 7].

Процедура ЭХТ заключалась в том, что всем пациентам предварительно вводился блеомицин внутривенно болюсно из расчета 15 мг/м². После введения блеомицина в течение 8 мин осуществлялось применение электрических импульсов на каждый узел опухоли и прилежащие ткани на расстоянии 15–20 мм. Электрические токи подавались с помощью игольчатого электрода длиной 2–3 см в соответствии с размером очага. Электроды присоединялись к импульсному генератору (Cliniporator; Igea, Модена, Италия). Генератор производит высокое напряжение (до 1000 В), которое подается в виде сжатой цепи из восьми импульсов при частоте 5000 Гц. Программное обеспечение регулирует и запоминает применяемое напряжение и ток, который подается на каждый опухолевый узел. Максимальная длительность процедуры составила 30 мин. Каждому пациенту было проведено по 1 сеансу лечения. Метод анестезии определялся в соответствии с анатомическим расположением опухоли. При возникновении болевого синдрома после процедуры пациентам была назначена анальгетическая терапия. Были использо-

ваны стандартные НПВС. При нашем первом опыте применения ЭХТ, кроме болевого синдрома, купированного назначением НПВС, других побочных эффектов не зафиксировано [7, 8].

Для оценки эффективности ЭХТ определяли размеры метастатических очагов до и после проведенного лечения, количество очагов, наличие M1b—с метастазов, рецидивы и появление новых метастатических очагов после лечения в течение 8 мес наблюдения.

Результаты

Одна из особенностей примененной методики заключалась в том, что эффект от лечения был отмечен уже на 20-е сутки после процедуры и сохранялся у больных с различной длительностью, не требуя дополнительного лечения. При этом у всех пациентов по истечении срока в 20 дней был зафиксирован полный ответ кожных метастатических узлов на лечение, при этом у 2 больных с наличием легочных метастазов не получено данных за их рост. У 2 больных с размерами кожных опухолевых узлов до начала лечения 5–30 и 5–40 мм в сроки 3 и 5 мес соответственно были выявлены рецидивы. В двух других случаях на протяжении всего периода наблюдения, 10 мес, данных за появление кожных метастазов нет.

При обобщении результатов лечения наблюдается следующая картина:

- у всех пациентов через 15–30 дней с момента проведения ЭХТ наблюдалась полная регрессия опухолевых узлов;
- у 2 пациентов с момента проведения ЭХТ отмечается отсутствие рецидива и роста новых очагов в течение 10 мес;

- у 1 пациентки через 3 мес с момента проведения ЭХТ отмечается рецидив опухоли;

- у 1 пациентки через 5 мес отмечается рецидив метастатических образований и появление новых очагов в близлежащих анатомических областях (см. таблицу).

Клинический случай № 1

Пациентка Б., 38 лет. Меланома кожи спины St IV (T3bN1M1b). Состояние после операции, 8 курсов химиотерапии (3 линии химиотерапии). Стабилизация метастазов в легких. Прогрессирование: метастатическое поражение кожи спины (рис. 1 А).

На 20–30-е сутки после лечения визуально и пальпаторно определяется полная резорбция метастатических очагов (рис. 1 Б). Отмечается отсутствие прогрессирования метастатического поражения кожи спины в течение 10 мес (рис. 1 В). Стабилизация метастазов в легких сохраняется, что подтверждается данными мультиспиральной компьютерной томографии.

Клинический случай № 2

Пациентка Д., 58 лет. Меланома кожи левой голени St IV (T4bN1M1a). Состояние после операции (широкое иссечение опухоли кожи левой голени + операция Дюкена слева; рис. 2 А).

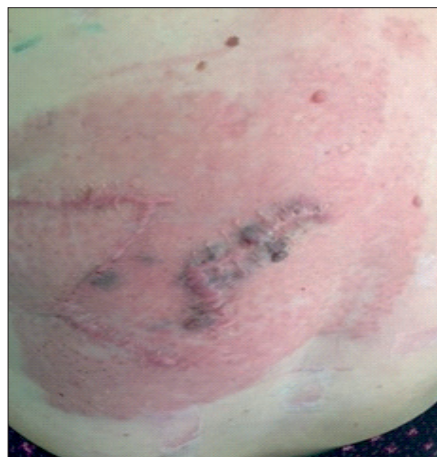
На 15–20-е сутки после лечения визуально и пальпаторно определяется резорбция метастатических очагов (рис. 2 Б). Отмечается отсутствие местного рецидива метастазов меланомы в течение 10 мес и отсутствие отдаленных гематогенных и лимфогенных метастазов, подтвержденное данными мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии.

Таблица. Оценка эффективности метода ЭХТ у больных с кожными метастазами меланомы

№	1	2	3	4
Размеры mts очагов до лечения (мм)	5–20	10–50	5–40	5–30
Размеры mts очагов после лечения	Нет очагов	Нет очагов	Нет очагов	Нет очагов
Количество очагов до лечения	20	5	6	25
Количество очагов после лечения	0	0	0	0
Наличие M1b—с метастазов до лечения	Множественные очаги в легких	Нет	Нет	Множественные очаги в легких
Наличие M1b—с метастазов после лечения	Множественные очаги в легких (стабильная КТ-картина)	Нет	Появление метастатических очагов легких через 6 мес после лечения	Множественные очаги в легких (стабильная КТ-картина)
Время до появления рецидива и новых локальных mts-очагов после лечения (мес)	Нет	Нет	6	3



Рис. 1 А. До лечения



Б. После лечения (20-е сутки)



В. Через 5 мес



Рис. 2 А. До лечения



Б. После лечения (15-е сутки)

Клинический случай № 3

Пациентка И., 78 лет. Метастазы меланомы в кожу голени справа без первично выявленного очага St IV (TxN0M1a) (рис. 3 А).

На 25–30-е сутки после лечения визуально, пальпаторно и по данным УЗИ определяется резорбция метастатических очагов (рис. 3 Б, В). Через 6 мес после проведения электрохимиотерапии отмечается прогрессирование заболевания в виде появления новых метастатических очагов в мягких тканях и коже левой голени, появление метастатических очагов в легких, что подтверждается данными локального осмотра и данными мультиспиральной компьютерной томографии.

Клинический случай № 4

Пациентка А., 68 лет. Меланомы кожи паховой области слева с метастатическим поражением паховых лимфоузлов слева, легких, мягких тканей передней грудной стенки St IV (T4bN1M1b) (рис. 4 А).

На 20-е сутки после лечения визуально, пальпаторно и по данным УЗИ определяется резорбция метастатических очагов (рис. 4 Б). Через 3 мес после проведения электрохимиотерапии отмечается прогрессирование заболевания в виде рецидива метастатических очагов в мягких тканях и коже передней грудной стенки, прогрессирование метастатических очагов в легких, что подтверждается данными локального осмотра и данными мультиспиральной компьютерной томографии.

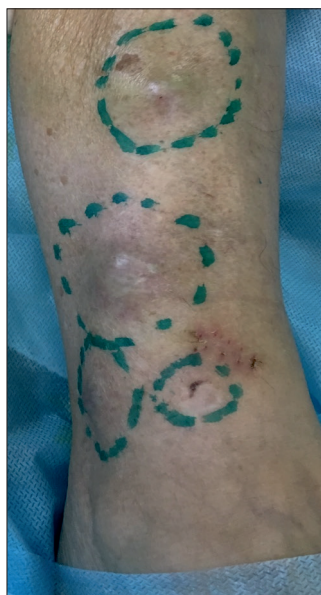


Рис. 3 А. До лечения



Б. После лечения (30-е сутки)



В. Полный некроз
опухолевых узлов через 3 мес



Рис. 4 А. До лечения Б. После лечения (20-е сутки)

Заключение

Наш первый опыт применения электрохимиотерапии показал возможности метода при лечении кожных метастазов меланомы, что позволяет позиционировать его в качестве метода выбора лечения у пациентов с поверхностными метастазами меланомы при различных локализациях с высоким риском местного рецидива и дальнейшей диссеминации опухоли.

Электрохимиотерапия продемонстрировала хорошие результаты с минимальными побочными эффектами и позволяет улучшить качество жизни пациентов.

Для полной объективной оценки эффективности данного метода лечения необходим набор достаточного количества больных, а также дальнейшее наблюдение за пролеченными пациентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gogas H.J., Kirkwood J.M., Sondak V.K. Chemotherapy for metastatic melanoma: time for a change? *Cancer*. 2007, v. 109 (3), p. 455-464.

2. Overett T.K., Shiu M.H. Surgical treatment of distant metastatic melanoma. *Cancer*. 1985, v. 565, p. 1222.
3. Бохян Б.Ю. Буров Д.А., Божченко Я.А., Тарарыкова А.А. Первично-множественная меланома кожи. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2016, № 1, с. 76-80.
4. Kremenz E.T., Carter R.D., Sutherland C.M., Muchmore J.H., Ryan R.F., Creech O. Jr. Regional chemotherapy for melanoma. A 35-year experience. *Ann. Surg.* 1994, v. 220 (4), p. 520-535.
5. Abhirami Hallock, MD, Olga Vujovic, MD, Edward Yu, MD. Is radiotherapy an effective treatment option for recurrent metastatic malignant melanoma? A case report of short-course, large-fraction radiation and a literature review. *Can. J. Plast. Surg.* 2011, v. 19 (4), p. 153-155.
6. Corrado Caracò, Nicola Mozzillo, Ugo Marone, Ester Simone, Lucia Benedetto, Gianluca Di Monta, Maria Luisa Di Cecilia, Gerardo Botti and Paolo Antonio Ascierto. Long-lasting response to electrochemotherapy in melanoma patients with cutaneous metastasis. *BMC Cancer*. 2013, v. 13, p. 564.
7. Mir L.M., Glass L.F., Sersa G., Teissié J., Domenge C., Miklavcic D., Jaroszeski M.J., Orlowski S., Reintgen D.S., Rudolf Z., Belehraddek M., Gilbert R., Rols M.P., Belehraddek J. Jr., Bachaud J.M., DeConti R., Stabuc B., Cemazar M., Coninx P., Heller R. Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumors by electrochemotherapy. *Br. J. Cancer*. 1998, v. 77 (12), p. 2336-2342.

8. John O. Larkin, MB, AFRCSI, Christopher G. Collins, PhD, AFRCSI, Simon Aarons, PhD, Mark Tangney, PhD, Maria Whelan, MB, AFRCSI, Seamus O'Reily, BSc, MD, PhD, FRCPI,† Oscar Breathnach, MB, MRCPI,† Declan M. Soden, BSc, PhD, and Gerald C. O'Sullivan, MCh, FRCSI, FRCSG (Hons), FACS. Electrochemotherapy Aspects of Preclinical Development and Early Clinical Experience. *Ann. Surg.* 2007, v. 245 (3), p. 469-479.
9. Кайдарова Д.Р., Ауэзова Э.Т., Чингисова Ж.К., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2015 год. С. 126, 142-143, 145.
10. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society. 2017.
11. Balch C.M., Soong S.J., Gershenwald J.E., Thompson J.F., Reintgen D.S., Cascinelli N., Urist M., McMasters K.M., Ross M.I., Kirkwood J.M., Atkins M.B., Thompson J.A., Coit D.G., Byrd D., Desmond R., Zhang Y., Liu P.Y., Lyman G.H., Morabito A. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J. Clin. Oncol.* 2001, v. 19 (16), p. 3622-3634.
12. Campana L.G., Valpione S., Mocellin S., Sundararajan R., Granziera E., Sartore L., Chiarion-Sileni V., Rossi C.R. Electrochemotherapy for disseminated superficial metastases from malignant melanoma. *Br. J. Surg.* 2012, v. 99 (6), p. 821-830.
13. Larkin J.O., Collins C.G., Aarons S., Tangney M., Whelan M., O'Reily S., Breathnach O., Soden D.M., O'Sullivan G.C. Electrochemotherapy: aspects of preclinical development and early clinical experience. *Ann. Surg.* 2007, v. 245 (3), p. 469-479.
14. Marko Snoj, Maja Cemazar, Breda Slekovec Kolar, Gregor Sersa. Effective Treatment of Multiple Unresectable Skin Melanoma Metastases by Electrochemotherapy. *Croat. Med. J.* 2007, v. 48 (3), p. 391-395.

Статья поступила 16.11.2017 г., принята к печати 12.12.2017 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

THE FIRST EXPERIENCE OF ELECTROCHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MELANOMA OF THE SKIN SUPERFICIAL METASTASIS

Serikbaev G.A., Tuleuova D.A., Kurmanaliyev A.K., Ormanov K.M.

Kazakh scientific research institute of oncology and radiology, Almaty, Republic of Kazakhstan

Key words: melanoma, electrochemotherapy, bleomycin

Objective. Demonstration of the use of electrochemotherapy (ECT) in the treatment of superficial metastases of skin melanoma.

Materials and methods. ECT was performed in 4 patients with stage IV skin melanoma. Bleomycin was administered intravenously bolus 15 mg/m². The effects of electrical impulses on each tumor site and adjacent tissues were performed through the needle electrode of a pulse generator (Cliniporator, Igea, Modena, Italy).

Results. In all patients, after 15–30 days from the time of ECT, complete regression of the tumor nodes was observed. In 2 patients from the moment of ECT there is no recurrence and growth of new foci within 10 months. In 1 patient 3 months after the ECT there was a relapse of the tumor, in 1 – in 5 months there was a relapse of metastatic formations and the appearance of new foci in the nearby anatomical areas.

The conclusion. ECT can be a method of choice of treatment in patients with superficial melanoma metastases, which allows to increase the effectiveness of systemic and local therapy.