

DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-38-42

BRAF-МУТИРОВАННАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ БИХОРИОНИЧЕСКОЙ БИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.М. Давыдов^{1,2}, П.А. Зейналова^{1,2}, А.А. Феденко¹, Д.А. Чекини¹, Э.К. Ибрагимов¹, А.А. Филимонов¹, О.В. Сеницына¹, Е.А. Богуш^{1,2}, М.А. Чекалова¹, Г.Ф. Аллахвердиева¹, М.Б. Шаманова³, И.В. Жгулева³, В.Ю. Кирсанов², В.Е. Пономарев², С.Б. Поликарпова², Т.Т. Валиев², М.А. Курцер^{1,4}

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Клинический госпиталь MD GROUP; Россия, 117209 Москва, Севастопольский пр-т, 24, корп. 1;

⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Елена Александровна Богуш elena_bogush@yahoo.com

По данным большинства авторов, меланома – наиболее частая опухоль, выявляемая во время беременности (31 % всех случаев злокачественных новообразований). Примерно у 1/3 женщин меланому, которая развивается в детородном возрасте, выявляют во время беременности или в послеродовом периоде. Однако только в некоторых ретроспективных исследованиях анализировалось влияние беременности на развитие меланомы, и нет достаточно убедительных данных по вопросу возникновения, развития и лечения меланомы с мутацией BRAF. В этой особой субпопуляции пациенток статус мутации BRAF, по-видимому, может оказывать негативное влияние на исход заболевания, независимо от методов лечения.

В работе представлен клинический случай развития рецидива меланомы с мутацией BRAF V600E во время беременности. Пациентке на фоне пролонгации беременности выполнено иссечение рецидивных узлов, после родоразрешения начата противоопухолевая лекарственная терапия ингибиторами MEK и BRAF. Рецидив меланомы во время беременности не привел к ухудшению исходов лечения для матери или плода.

Ключевые слова: меланома, мутация BRAF, беременность, ингибиторы BRAF/MEK

Для цитирования: Давыдов М.М., Зейналова П.А., Феденко А.А. и др. BRAF-мутированная меланома кожи на фоне беременности бихорионической биамниотической двойней. Клинический случай. MD-Onco 2021;1(1):38–42. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-38-42

BRAF-MUTANT MELANOMA OF THE SKIN DURING PREGNANCY WITH DICHORIONIC DIAMNIOTIC TWINS. CLINICAL CASE

M.M. Davydov^{1,2}, P.A. Zeynalova^{1,2}, A.A. Fedenko¹, D.A. Chekinin¹, E.K. Ibragimov¹, A.A. Filimonov¹, O.V. Sinitsyna¹, E.A. Bogush^{1,2}, M.A. Chekalova¹, G.F. Allakhverdieva¹, M.B. Shamanova³, I.V. Zhguleva³, V.Yu. Kirsanov², V.E. Ponomarev², S.B. Polikarpova², T.T. Valiev², M.A. Kurtser^{1,4}

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Clinical Hospital MD GROUP; Bld. 1, 24 Sevastopolsky Ave, Moscow 117209, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Elena Aleksandrovna Bogush elena_bogush@yahoo.com

Per the majority of authors, melanoma is the most common tumor diagnosed during pregnancy (31 % of all malignant neoplasms). In approximately 1/3 of women melanoma developed in child-bearing age is diagnosed during pregnancy or in the postpartum period. However, only some retrospective studies analyzed the effect of pregnancy on melanoma development, and conclusive data on development,

progression and treatment of BRAF-mutant melanoma is lacking. In this subpopulation of patients, BRAF status supposedly can negatively affect disease outcome irrespective of treatment methods.

The article presents a clinical case of recurrence of melanoma with the BRAF V600E mutation during pregnancy. The patient underwent lymph node dissection during pregnancy prolongation, after labor she received antitumor drug therapy with MEK and BRAF inhibitors. Melanoma recurrence during pregnancy did not worsen treatment outcomes for the mother and embryo.

Key words: melanoma, BRAF mutation, pregnancy, BRAF/MEK inhibitors

For citation: Davydov M.M., Zeynalova P.A., Fedenko A.A. et al. BRAF-mutant melanoma of the skin during pregnancy with dichorionic diamniotic twins. Clinical case. MD-Onco 2021;1(1):38–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-38-42

ВВЕДЕНИЕ

Беременность связана с увеличением заболеваемости меланомой. Примерно у 1/3 женщин меланома, которая развивается в детородном возрасте, выявляется во время беременности или в послеродовом периоде. Однако имеющиеся в литературе работы по этой проблеме немногочисленны, только в некоторых ретроспективных исследованиях с разнородными данными анализировалось влияние беременности на развитие меланомы. Нет достоверных данных, подтверждающих, что женские половые гормоны играют роль в возникновении заболевания. В патогенезе развития также могут быть задействованы и другие факторы, такие как гормон, стимулирующий меланоциты, и ангиогенез, индуцированный плодом. Также нет достаточно убедительных данных по вопросу возникновения, развития и лечения меланомы с мутацией BRAF.

Представляем клинический случай пациентки с рецидивом меланомы с мутацией BRAF V600E во время беременности.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка М., 40 лет, 4-я беременность, срок гестации – 17 нед, бихориальная биамниотическая двойня.

В течение 2–3 нед отмечает увеличение пахового лимфатического узла справа. Из анамнеза известно, что в 2017 г. выполнено иссечение зудящего пигментного образования кожи правой голени, по данным гистологического исследования (со слов пациентки) – жировая ткань.

Status localis. На коже внутренней поверхности правой голени – плоский послеоперационный рубец длиной 1,5 см, без признаков рецидива. Возле рубца – 2 пигментных сателлита 0,5 и 0,3 см в диаметре. В правой паховой области – безболезненный плотный подвижный лимфатический узел до 3,5 см в диаметре, метастаз. Другие группы периферических лимфатических узлов четко не увеличены.

Выполнена пункционно-аспирационная биопсия измененного пахового лимфатического узла, по данным цитологического исследования пунктата – метастаз пигментной меланомы.

После дообследования (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) без внутривенного контрастирования органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография (МРТ) без внутривенного контрастирования головного мозга) установлен диагноз: пигментная меланома кожи правой голени T2N0M0, стадия I; состояние после иссечения опухоли в 2017 г. Прогрессирование в 2020 г. (pregnancy associated melanoma): сателлитные метастазы на коже правой голени, метастаз в паховом лимфатическом узле справа.

На сроке гестации 20 нед выполнено хирургическое вмешательство в объеме пахово-бедренной лимфаденэктомии справа, иссечения сателлитных метастазов. Диагноз подтвержден гистологически, в ходе молекулярно-генетического исследования выявлена BRAF-мутация в экзоне V600.

На сроке гестации 25 нед при повторном УЗИ печени на границе S5–8 впервые зарегистрировано солитарное образование кольцевидной формы до 0,8 см в диаметре, крайне подозрительное в отношении метастаза. На следующий день УЗИ-диагноз дальнейшего прогрессирования меланомы – метастатического поражения печени – подтвержден при МРТ без внутривенного контрастирования органов брюшной полости. В ходе мультимедицинского консилиума принято решение о пролонгации беременности и активном динамическом наблюдении за больной. Начало противоопухолевой терапии отложено.

Третьи преждевременные оперативные роды в 29 нед гестации. Новорожденные: мальчик живой недоношенный массой 1530 г, ростом 40 см, закричал сразу, оценка по шкале Апгар: 1 мин – 7 баллов, 5 мин – 8 баллов; девочка живая недоношенная массой 1360 г, ростом 39 см, закричала сразу, оценка по шкале Апгар: 1 мин – 7 баллов, 5 мин – 8 баллов. При гистологическом исследовании следа от двойни элементов злокачественного роста не обнаружено.

При контрольном обследовании в раннем послеродовом периоде (КТ/МРТ с внутривенным контрастированием органов грудной клетки, брюшной полости, головного мозга): картина множественного очагового поражения печени, размеры очагов от 0,6 см до 2,3 см, отрицательная динамика за время наблюдения.

Других признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

Через 9 дней после родоразрешения начата комбинированная таргетная терапия ингибиторами RAF-киназы и MEK: дабрафениб – 300 мг внутрь ежедневно в комбинации с траметинибом – 2 мг внутрь ежедневно, длительно, без перерыва.

При контрольном обследовании через 1 мес после начала лекарственной противоопухолевой терапии по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, зарегистрирована полная регрессия метастазов в печени. Других очагов патологического метаболизма не выявлено.

К настоящему времени завершено 8 циклов противоопухолевой лекарственной терапии. Пациентка находится в процессе лечения (9-й курс) с сохранением ответа в виде полной регрессии метастатических очагов в печени.

ОБСУЖДЕНИЕ

С целью критической оценки предпринята попытка комплексного поиска информации в англоязычных текстовых базах данных медицинских и биологических публикаций PubMed (MEDLINE) и Scopus, на клиническом ресурсе UpToDate. Использованы следующие ключевые слова: *melanoma, pregnancy, pregnancy-associated melanoma, prognosis, BRAF-mutated status*. Рассмотрены публикации за 5 последних лет. Для расширения поиска задействована функция Related articles. Имея в виду представленное клиническое наблюдение, хотели бы уточнить, что использование ключевого слова *twin pregnancy* позволило обнаружить 2 публикации. В работе, датированной 2018 г., авторы приводят случай неблагоприятного течения многоплодной беременности на фоне монотерапии ингибитором BRAF-киназы вемурафенибом у 36-летней женщины, страдающей диссеминированной меланомой [1]. Вемурафениб – единственный таргетный препарат, потенциально разрешенный к применению во время беременности (a pregnancy class D indication, FDA), в отличие от другого BRAF-ингибитора – дабрафениба. В публикации 2020 г. рассмотрено клиническое наблюдение беременности и рождения близнецов на фоне проводимой анти-CTLA-4 и анти-PD-1 иммунотерапии [2].

Меланома, развившаяся во время беременности или в течение 1 года после родов, расценивается как *pregnant-associated melanoma* (меланома, ассоциированная с беременностью). Уже на стадии определения самого термина *pregnant-associated melanoma* возникают первые споры, прежде всего относительно продолжительности временного промежутка после родов. Некоторые авторы полагают, что он составляет 5 лет [3]. Возможно, в том числе и по этой причине далее в литературных источниках начинают преобладать комментарии «conflicting data» [4], «remains

controversial» [5], «literature is still inconclusive» [6]. Во многом они касаются именно прогноза заболевания. С одной стороны, в отношении меланомы, ассоциированной с беременностью, приводятся данные о более высокой смертности – 17 % и выше по сравнению с заболеванием у небеременных [7]. Авторы делают оговорку, что объяснить это могут не только биологические особенности состояния, например влияние половых гормонов, изменение иммунного статуса, усиление лимфангиогенеза, но и задержки в диагностике и лечении, связанные с необходимостью минимизировать риски для развития плода [6, 8]. С другой стороны, есть и вполне определенные заключения о том, что различий в общей и безрецидивной выживаемости среди женщин, заболевших во время беременности, и небеременных нет [4]. С учетом всех существующих противоречий мы тем не менее делаем вывод, что меланома, ассоциированная с беременностью, имеет более неблагоприятный прогноз.

В основу вопросов диагностики положено вполне понятное соотношение рисков и пользы. Это касается как относительно несложных процедур (иссечение опухоли, применение лидокаина в качестве местного анестетика), так и решений о необходимости использовать рентгеноконтрастные и радиофармпрепараты [9–11].

После завершения диагностического этапа наступает время самого сложного решения, а именно – определения лечебной тактики. На наш взгляд, общим для всех проанализированных источников является вывод о том, что при диссеминированной меланоме вопрос о назначении системного лечения – иммунотерапии, BRAF/MEK-ингибиторов – рассматривается мультидисциплинарно и строго индивидуально в каждом конкретном случае [3]. В настоящее время доступны лишь отдельные источники, в которых сообщается об использовании двойной иммунной блокады, анти-CTLA-4 и анти-PD-1, у женщин с метастатической меланомой на фоне беременности [2, 12]. Все беременности завершились оперативными родами в сроки 32–33 нед [13, 14]. Отмечена относительно удовлетворительная переносимость терапии матерью, грубых нарушений в развитии плода не зарегистрировано [15]. Как было упомянуто выше, среди BRAF-ингибиторов дабрафениб считается безусловно тератогенным и абсолютно противопоказан при беременности. Подобные клинические ситуации крайне сложны и требуют нетривиальных терапевтических подходов.

Считаем необходимым отметить, что около 1/3 пациенток с подтвержденным диагнозом меланомы – это женщины детородного возраста. По данным большинства авторов, именно меланома – наиболее частая опухоль, выявляемая во время беременности, на ее долю приходится 31 % всех случаев злокачественных новообразований [4, 5, 16]. Учитывая тот факт, что в настоящее время значительно возросло число беременных в возрасте старше 30 лет [5], проблема может

статья еще более масштабной. В случае обнаружения у беременной изменившегося пигментного образования, подозрительного в отношении меланомы, выжидательная тактика неоправдана. Необходимы безотлагательное иссечение образования, подробное морфологическое исследование. При подтверждении диагноза на ранней стадии широкое иссечение опухоли с биопсией сторожевого лимфатического узла или без нее, вероятно, окажется достаточным на любом сроке беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с небольшим числом имеющихся в мировой литературе работ необходимы дополнительные данные для определения отрицательного влияния беременности на развитие меланомы, а также влияния мутации *BRAF* на исход меланомы, развивающейся на фоне беременности.

В настоящее время прогноз и лечение меланомы, ассоциированной с беременностью, вне зависимости от статуса *BRAF*, основаны на тех же принципах, что и при небеременном состоянии. У этой особой субпопуляции пациенток статус мутации *BRAF*, по-видимому, может оказывать негативное влияние на исход заболевания независимо от методов лечения.

На ранней стадии меланомы широкое местное иссечение с диссекцией сторожевого лимфатического узла или без нее может быть излечивающим методом на любом сроке гестации, в то время как при местнораспространенной или метастатической стадии болезни стратегия, включая иммунную контрольную точку или ингибиторы *BRAF*/*MEK*, является более сложной задачей, независимо от статуса *BRAF*, и должна основываться на индивидуальном решении в каждом конкретном случае при комплексном мультидисциплинарном подходе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Haan J., van Thienen J.V., Casaer M. et al. Severe adverse reaction to vemurafenib in a pregnant woman with metastatic melanoma. *Case Rep Oncol* 2018;11(1):119–24. DOI: 10.1159/000487128.
- Bucheit A.D., Hardy J.T., Szender J.B. et al. Conception and viable twin pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with CTLA-4 and PD-1 checkpoint inhibition. *Melanoma Res* 2020;30(4):423–5. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000657.
- Ziogas D.C., Diamantopoulos P., Benopoulou O. et al. Prognosis and management of *BRAF* V600E-mutated pregnancy-associated melanoma. *Oncol* 2020;25(8):1209–20. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0747.
- Jones M.S., Lee J., Stern S.L. et al. Is pregnancy-associated melanoma associated with adverse outcomes? *J Am Coll Surg* 2017;225(1):149–58. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.02.011.
- Todd S.P., Driscoll M.S. Prognosis for women diagnosed with melanoma during, before, or after pregnancy: weighing the evidence. *Int J Womens Dermatol* 2017;3(1):26–9. DOI: 10.1016/j.ijwd.2016.12.004.
- Zelin E., Conforti C., Giuffrida R. et al. Melanoma in pregnancy: certainties unborn. *Melanoma Manag* 2020;7(3):MMT48. DOI: 10.2217/mmt-2020-0007.
- Kyrgidis A., Lallas A., Moscarella E. Does pregnancy influence melanoma prognosis? A meta-analysis. *Melanoma Res* 2017;27(4):289–99. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000334.
- Walker J.L., Wang A.R., Kroumpouzou G., Weinstock M.A. Melanoma in pregnancy. In: *Melanoma: a modern multidisciplinary approach*. Ed by A.I. Riker. Springer, Cham, 2018. Pp. 239–252.
- Still R., Brennecke S. Melanoma in pregnancy. *Obstet Med* 2017;10(3):107–12. DOI: 10.1177/1753495X17695001.
- Garbe C., Amaral T., Peris K. et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics – Update 2019. *Eur J Cancer* 2020;126:141–58. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.11.014.
- Ribero S., Longo C., Dika E. et al. Pregnancy and melanoma: a European-wide survey to assess current management and critical literature overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(1):65–9. DOI: 10.1111/jdv.13722.
- Menzer C., Beedgen B., Rom J. et al. Immunotherapy with ipilimumab plus nivolumab in a stage IV melanoma patient during pregnancy. *Eur J Cancer* 2018;104:239–42. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.09.008.
- Xu W., Moor R.J., Walpole E.T. et al. Pregnancy with successful fetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: Case report and review of the literature. *Melanoma Res* 2019;29(3):333–7. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000586.
- Mehta A., Kim K.B., Minor D.R. Case report of a pregnancy during ipilimumab therapy. *J Glob Oncol* 2018;4:1–3. DOI: 10.1200/JGO.17.00019.
- Burotto M., Gormas J.G., Samtani S. et al. Viable pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with double checkpoint immunotherapy. *Semin Oncol* 2018;45(3):164–9. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.03.003.
- Sacchetto L., Zanetti R., Comber H. et al. Trends in incidence of thick, thin and *in situ* melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2018;92:108–18. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.12.024.

Вклад авторов

М.М. Давыдов, П.А. Зейналова, М.А. Курцер: общее руководство, определение концепции, планирование и редактирование рукописи; А.А. Феденко, Д.А. Чекини: обобщение результатов противоопухолевой лекарственной терапии, написание текста статьи; Э.К. Ибрагимов, А.А. Филимонов: обобщение результатов противоопухолевой лекарственной терапии; О.В. Сеницына, М.А. Чекалова, Г.Ф. Аллахвердиева: обобщение результатов клинико-инструментальной диагностики; Е.А. Богущ: обобщение результатов клинико-инструментальной диагностики, написание текста статьи; М.Б. Шаманова, И.В. Жгулева: обобщение результатов акушерского сопровождения пациентки; В.Ю. Кирсанов, В.Е. Пономарев, С.Б. Поликарпова, Т.Т. Валиев: сбор, критический анализ и систематизация данных литературы.

Authors' contributions

M.M. Davydov, P.A. Zeynalova, M.A. Kurtser: general guidance, definition of the concept, planning and editing of the manuscript;
A.A. Fedenko, D.A. Chekiny: generalization of the results of antitumor drug therapy, writing the text of the article;
E.K. Ibragimov, A.A. Filimonov: generalization of the results of antitumor drug therapy;
O.V. Sinitsyna, M.A. Chekalova, G.F. Allakhverdieva: generalization of the results of clinical and instrumental diagnostics;
E.A. Bogush: generalization of the results of clinical and instrumental diagnostics, writing the text of the article;
M.B. Shamanova, I.V. Zhguleva: generalization of the results of obstetric support of the patient;
V.Yu. Kirsanov, V.E. Ponomarev, S.B. Polikarpova, T.T. Valiev: collection, critical analysis and systematization of literature data.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.М. Давыдов / M.M. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>
Е.А. Богуш / E.A. Bogush: <https://orcid.org/0000-0001-5601-3669>
Г.Ф. Аллаhverдиева / G.F. Allakhverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>
В.Ю. Кирсанов / V.Yu. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0003-0040-3136>
В.Е. Пономарев / V.E. Ponomarev: <https://orcid.org/0000-0003-0153-3311>
С.Б. Поликарпова / S.B. Polikarpova: <https://orcid.org/0000-0003-3621-7394>
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>
М.А. Курцер / M.A. Kurtser: <https://orcid.org/0000-0003-0175-1968>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.