

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О

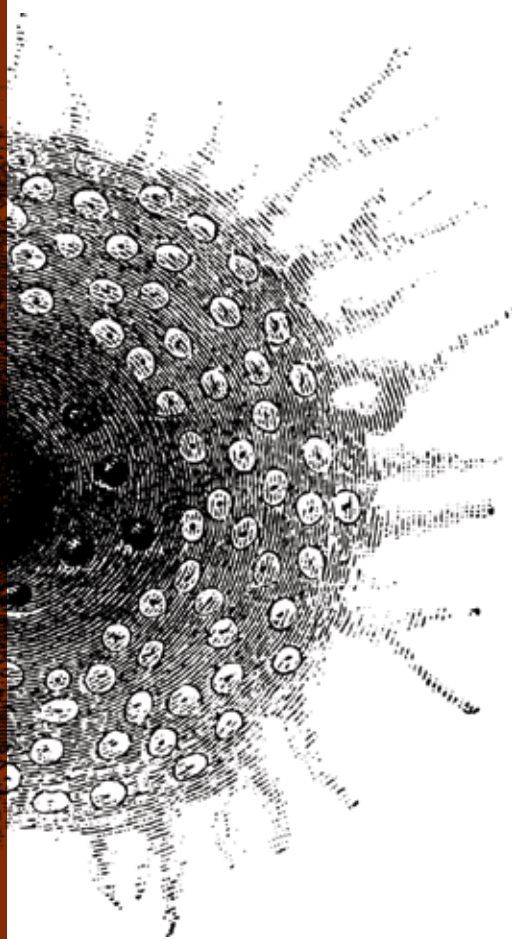
Т Е Р А П И Я

ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

№ **10** ТОМ 22
2026

ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ
И РАДИОЛОГИЯ

СПЕЦВЫПУСК
«Меланома и опухоли кожи»



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018–2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам – онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии

Молочная железа (С50)
Центральная нервная
ОБЕЗВОЖАЮЩАЯ ТКАНЬ (С81-96)
Меланома кожи
ТРАХЕЯ, БРОНХИ, ЛЕГКОЕ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
ЦИКЛОТРО
ПРОИЗВОДСТВО
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
Планарные диагностические гамма-камеры
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
СИСТЕМА
АМПУЛЫ
news@nop2030.ru

Эффективная фармакотерапия. 2026.
Том 22. № 10.
Онкология, гематология и радиология

ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта
«Онкология, гематология и радиология»
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. ВАСЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ДАЙХЕС, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
К.В. ОРЛОВА, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2026.
Volume 22. Issue 10.
Oncology, Hematology & Radiology

ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
'Oncology, Hematology & Radiology'
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yuriy G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitriy S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yuriy A. VASYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBIEVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBIEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nikolay A. DAIKHES, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAITSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitriy E. KARATEEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yuriy A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Elena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaliy V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigoriy G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Dmitriy Yu. MAICHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OINOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Kristina V. ORLOVA, MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Т.П. МАРКОВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

М.М. АБДУРАХМАНОВ, Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ,
Б.Г. АЛЕКЯН, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ,
М.И. ВОЕВОДА, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, Э.Н.Э. ГАЛАЛ, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, Ю.М. ЛОПАТИН, А.Н. ЛИШЧУК,
О.М. МАСЛЕННИКОВА, Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ,
О.Д. ОСТРОУМОВА, А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,
В.В. СКИБИЦКИЙ, Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ЩЕРБАКОВА

Неврология и психиатрия

Неврология
Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия
А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Elena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Elena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vasilii F. UCHAIKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Evgeniy I. SHMELEV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREEVA, I.A. APOLIKHINA, V.E. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.E. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, E.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, E.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, T.P. MARKOVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, E.I. BREKHOV, E.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, E.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

M.M. ABDURAKHMANOV, E.Z. OGLY ALEKPEROV,
B.G. ALEKYAN, Yu.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, S.V. VILLEVALDE,
M.I. VOEVOVA, Ya.L. GABINSKIY, E.N.E. GALAL, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,
I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, Yu.M. LOPATIN, A.N. LISHCHUK,
O.M. MASLENNIKOVA, D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV,
O.D. OSTROUMOVA, A.Sh. REVISHVILI, T.Z. SEISEMBEKOV,
V.V. SKIBITSKIY, E.V. SHLYAKHTO, M.Yu. SHCHERBAKOVA

Neurology and Psychiatry

Neurology
E.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.E. IVANOVA,
N.E. IVANOVA, A.I. ISAIKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.E. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEIKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, В.И. ЕГОРОВ, С.А. КАРПИЩЕНКО,
Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, О.В. ФЕСЕНКО

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКО,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы

Н. РАМОС, Е. СЕРГЕЕВА, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры К. БОРОДИНА, О. ГЛАЗКОВА, Е. МОРОЗОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEKSEEV, E.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKIKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIEVA,
O.V. ZAITSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, V.I. EGOROV, S.A. KARPISHCHENKO,
N.A. MIROSHNICHENKO, O.V. FESENKO

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEEVA, L.P. ANANEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNIY, I.A. ZBOROVSKAYA, E.G. ZOTKIN,
A.E. KARATEEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKO,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
E.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, E.L. NASONOV, A.A. NELAEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, E.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors

N. RAMOS, E. SERGEEVA, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. EVSTAFEVA

Correctors K. BORODINA, O. GLAZKOVA, E. MOROZOVA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALEVA, N. NIKASHIN

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.

Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

- К.В. ОРЛОВА, З.Р. МАГОМЕДОВА, В.В. НАЗАРОВА,
А.Е. АХМЕТЬЯНОВА, Н.Н. ПЕТЕНКО, К.Ю. ИВАНИЛОВ,
И.С. РОМАНОВ, И.В. САМОЙЛЕНКО, Л.В. ДЕМИДОВ
Эффективность иммунотерапии при распространенном
плоскоклеточном раке кожи: опыт Национального
медицинского исследовательского центра онкологии
им. Н.Н. Блохина 6
- Н.В. ЖУКОВА, С.И. КУТУКОВА, Н.Ю. АНТИМОНИК,
Н.П. БЕЛЯК, М.Ю. КРОТОВ, Р.В. ОРЛОВА
Десятилетнее наблюдение за пациентами
с диссеминированной меланомой кожи на фоне
анти-PD-1-терапии во второй и последующих линиях 14
- А.О. КУЗЬМЕНКО, А.В. НОВИК, К.Ю. КАПУСТА,
А.Н. ЮРЧЕНКОВ, Д.Л. СТРОЯКОВСКИЙ,
И.В. САМОЙЛЕНКО
Неoadъювантная терапия резектабельной
меланомы кожи в России. Обновленный
анализ данных трех онкологических центров 20

Клиническая практика

- Н.В. ЖУКОВА, М.Ю. КРОТОВ, С.И. КУТУКОВА,
А.Э. АЛБОРОВ, Р.В. ОРЛОВА
Анализ объемов оказания специализированной онкологической
помощи при меланоме в Городском клиническом
онкологическом диспансере города Санкт-Петербурга 28
- В.А. МАНГУТОВА, Е.В. ЛЕДИН, М.С. СУЕТИНА,
В.О. ТАТЬЯНИН, И.В. САМОЙЛЕНКО
Эскалация иммунотерапии при метастатической
меланоме кожи: опыт добавления ипилимумаба после
прогрессирования на анти-PD-1 терапии в России 32
- А.А. КУРМАНАЛИЕВ, Е.В. ЛЫМАРЬ, С.В. ШАРОВ
Место таргетной терапии у предлеченных пациентов
с метастатической меланомой кожи:
мини-обзор и клиническое наблюдение 38
- А.Н. ТУРОМША, А.Э. ПРОТАСОВА,
М.Ю. ШЕРЕМЕТ, И.Е. ПАНИНА
Опыт применения препарата Нурдати®
в реальной клинической практике 44
- В.А. ПРОКОПЕНКО, И.В. САМОЙЛЕНКО, Я.В. ВИШНЕВСКАЯ
Mohs-хирургия злокачественного лентиго: возможности
применения иммуногистохимического исследования
для контроля чистоты краев резекции 54

Обзор

- А.О. КУЗЬМЕНКО, М.С. ЧЕПОРОВА, О.О. КОЛЯГО,
И.В. САМОЙЛЕНКО, С.А. ТЮЛЯНДИН
Ингибирование обратного захвата серотонина в тканях
как стратегия повышения эффективности неoadъювантной
иммунотерапии при меланоме. Обзор механизмов,
предклинических данных и перспектив клинического
применения 62
- И.Г. ШАБАНОВ, Н.Н. ПЕТЕНКО, В.В. НАЗАРОВА,
К.В. ОРЛОВА, И.В. САМОЙЛЕНКО
Возможности лекарственной терапии местно-распространенного
или метастатического базальноклеточного рака кожи
за пределами Hh-ингибиторов 72

Эпидемиологические исследования

- И.Е. ПАНИНА, Ю.И. ТУМАНОВА, А.В. НОВИК
Эпидемиология саркомы Капоши в России
и Северо-Западном федеральном округе 80

Приложение

- X Ежегодная конференция Ассоциации специалистов
по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи 2026».
Тезисы 88

Contents

Clinical Research

- K.V. ORLOVA, Z.R. MAGOMEDOVA, V.V. NAZAROVA,
A.E. AKHMETYANOVA, N.N. PETENKO, K.Yu. IVANILOV,
I.S. ROMANOV, I.V. SAMOYLENKO, L.V. DEMIDOV
The Effectiveness of Immunotherapy in Advanced
Squamous Cell Carcinoma of the Skin: the Experience
of the N.N. Blokhin National Medical Research Center
of Oncology 6
- N.V. ZHUKOVA, S.I. KUTUKOVA, N.Yu. ANTIMONIK,
N.P. BELYAK, M.Yu. KROTOV, R.V. ORLOVA
Ten-Year Follow-Up of Patients with Disseminated Melanoma
of the Skin on the Background of Anti-PD-1 Therapy
in the Second and Subsequent Lines 14
- A.O. KUZMENKO, A.V. NOVIK, K.Yu. KAPUSTA,
A.N. YURCHENKOV, D.L. STROYAKOVSKY,
I.V. SAMOYLENKO
Neoadjuvant Therapy for Resectable
Cutaneous Melanoma in Russia:
An Updated Analysis of Data from Three Cancer Centers 20

Clinical Practice

- N.V. ZHUKOVA, M.Yu. KROTOV, S.I. KUTUKOVA,
A.E. ALBOROV, R.V. ORLOVA
Analysis of the Volume of Specialized
Oncology Care for Melanoma at the City Clinical
Oncology Dispensary, St. Petersburg 28
- V.A. MANGUTOVA, E.V. LEDIN, M.S. SUETINA,
V.O. TATYANIN, I.V. SAMOYLENKO
Escalation of Immunotherapy in Metastatic Skin Melanoma:
Experience of Adding Ipilimumab after Progression
to Anti-PD-1 Therapy in Russia 32
- A.A. KURMANALIEV, E.V. LYMAR, S.V. SHAROV
The Place of Targeted Therapy in Pretreated Patients
with Metastatic Melanoma of the Skin:
a Mini-Review and Clinical Observation 38
- A.N. TUROMSHA, A.E. PROTASOVA,
M.Yu. SHEREMET, I.E. PANINA
Experience with the Use of Nurdati®
in Real Clinical Practice 44
- V.A. PROKOPENKO, I.V. SAMOYLENKO, Ya.V. VISHNEVSKAYA
Mohs Surgery of Malignant Lentigo: Possibilities
of Using Immunohistochemical Examination to Control
the Purity of Resection Edges 54

Review

- A.O. KUZMENKO, M.S. CHEPOROVA, O.O. KOLYAGO,
I.V. SAMOYLENKO, S.A. TYULANDIN
Inhibition of Serotonin Reuptake in Tissues
as a Strategy to Increase the Effectiveness
of Neoadjuvant Immunotherapy in Melanoma:
a Review of Mechanisms, Preclinical Data and Prospects
for Clinical Use 62
- I.G. SHABANOV, N.N. PETENKO, V.V. NAZAROVA,
K.V. ORLOVA, I.V. SAMOYLENKO
The Possibilities of Drug Therapy for Locally
Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma
of the Skin beyond Hh-Inhibitors 72

Epidemiological Research

- I.E. PANINA, Yu.I. TUMANOVA, A.V. NOVIK
Epidemiology of Kaposi's Sarcoma Patients in Russia
and the North-Western Federal District 80

Application

- X Annual Conference of the Melanoma Specialists'
Association 'Melanoma and Skin Tumors - 2026'.
Abstracts 88

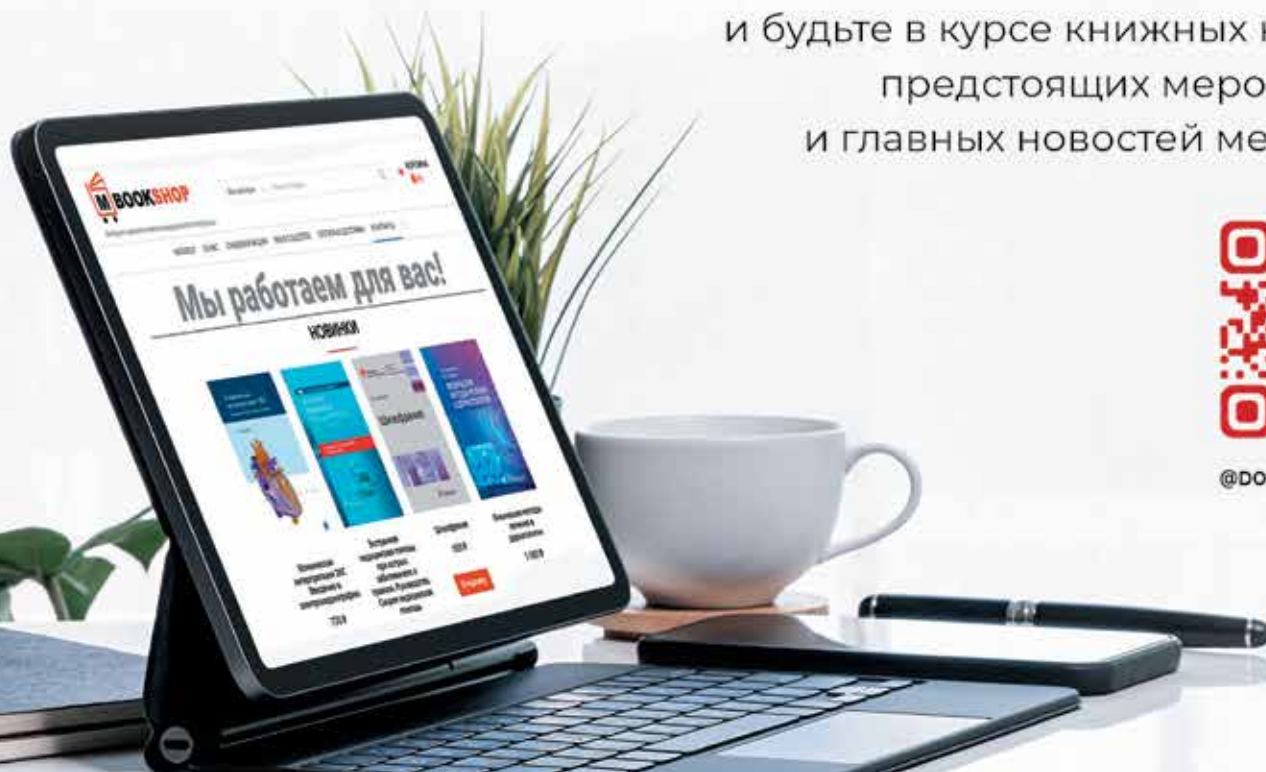


Весь ассортимент
профессиональной литературы
для врачей



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ

и будьте в курсе книжных новинок,
предстоящих мероприятий
и главных новостей медицины!



@DOCTOR_NAVIGATOR



¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва

² Институт непрерывного образования и профессионального развития РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Эффективность иммунотерапии при распространенном плоскоклеточном раке кожи: опыт Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина

К.В. Орлова, д.м.н.¹, З.Р. Магомедова¹, В.В. Назарова, к.м.н.², А.Е. Ахметьянова¹, Н.Н. Петенко, к.м.н.¹, К.Ю. Иванилов¹, И.С. Романов, д.м.н.¹, И.В. Самойленко, к.м.н.¹, Л.В. Демидов, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Кристина Вячеславовна Орлова, krisman03@gmail.com

Для цитирования: Орлова К.В., Магомедова З.Р., Назарова В.В. и др. Эффективность иммунотерапии при распространенном плоскоклеточном раке кожи: опыт Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (10): 6–13.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-10-6-13

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) занимает второе место по частоте заболеваемости среди всех опухолей кожи. При нерезектабельных местно-распространенных и метастатических формах заболевания прогноз остается неблагоприятным. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа вошли в стандарты лечения на основании проведенных регистрационных исследований, однако данные о реальной клинической практике среди этой когорты пациентов в России отсутствуют.

Цель. Оценить эффективность и переносимость анти-PD-1-терапии у пациентов с местно-распространенным и метастатическим ПКРК.

Материал и методы. Одноцентровое ретроспективное исследование проводилось на базе ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ (декабрь 2019 г. – июль 2024 г.). В исследование были включены 45 пациентов, получавших пембролизумаб ($n = 19$), ниволумаб ($n = 15$), пролголимаб ($n = 8$) или цемиплимаб ($n = 3$) в разных линиях терапии. Эффективность оценивалась на основании частоты объективного ответа (ЧОО), данных выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Прогностические факторы анализировали с помощью регрессии Кокса.

Результаты. Медиана наблюдения составила 20,5 мес. ЧОО среди всех пациентов, получавших ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, – 20,0%; уровень контроля заболевания – 42,2%; медиана ВБП – 4,1 мес. (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,2–10,7); медиана ОВ – 19,9 мес. (95% ДИ 12,0–36,6). При назначении анти-PD-1-препаратов в первой линии ($n = 35$) ЧОО достигала 25,7%; медиана ВБП – 5,33 мес. (95% ДИ 2,7–15,1); медиана ОВ – 21,4 мес. (95% ДИ 12,03 – не достигнута). При многофакторном анализе отсутствие объективного ответа ухудшало ОВ (отношение рисков (ОР) = 11,96; 95% ДИ 1,55–92,26; $p = 0,017$) и ВБП (ОР = 10,85; 95% ДИ 2,42–48,70; $p = 0,002$). Метастатическая форма заболевания снижала показатели ОВ (ОР = 2,79; $p = 0,051$) и ВБП (ОР = 3,06; $p = 0,024$). Более высокие показатели ОВ были отмечены у женщин (ОР = 0,41; $p = 0,041$). Нежелательные явления 3–4-й степени по СТСАЕ v5.0 составили 4,4% (2 из 45 пациентов), что привело к завершению терапии.

Заключение. Эффективность анти-PD-1-терапии в реальной клинической практике оказалась ниже, чем в регистрационных клинических исследованиях. Отсутствие ответа на фоне проводимой иммунотерапии и метастатическая форма заболевания – главные неблагоприятные прогностические факторы.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак кожи, иммунотерапия, анти-PD-1-терапия, реальная клиническая практика, прогностические факторы, пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб, цемиплимаб, выживаемость



Введение

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) занимает второе место среди немеланомных злокачественных опухолей кожи, уступая только базальноклеточному раку кожи. Заболеваемость ПКРК неуклонно растет во всем мире, что связывают с увеличением продолжительности жизни, накоплением ультрафиолетового облучения и совершенствованием регистрации [1, 2]. Большинство пациентов с локальными формами ПКРК могут быть излечены с помощью хирургического метода [3, 4]. Однако у части пациентов развиваются местные рецидивы, регионарные или отдаленные метастазы. Наиболее часто (до 85%) наблюдается поражение регионарных лимфатических узлов, реже – метастатическое поражение легких, печени, головного мозга, кожи и костей [5, 6].

Ключевыми факторами риска развития распространенных форм ПКРК служат толщина опухоли более 6 мм и глубина инвазии, периневральный и лимфоваскулярный рост, а также развитие на фоне хронических воспалительных и рубцовых изменений кожи [7]. Наличие негативных факторов прогноза заболевания обуславливает повышение 5-летнего риска локального рецидива или метастазирования на 20% [8, 9].

До недавнего времени стандартом лекарственной терапии при местно-распространенном или метастатическом ПКРК служили ингибиторы EGFR (цетуксимаб) и платиносодержащие режимы химиотерапии. Однако эффективность этих режимов ограничена: частота объективных ответов (ЧОО) не превышает 30%, а продолжительность ответа, как правило, невелика [10–12]. Переломным моментом стало внедрение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (анти-PD-1-препаратов). В 2018 г. были впервые опубликованы результаты клинического исследования EMPOWER-CSSC-1 по изучению эффективности и переносимости цемиплимаба при местно-распространенном и метастатическом ПКРК. Среди пациентов с метастатической (n = 75) и нерезектабельной местно-распространенной (n = 33) формами заболевания ЧОО составила 47% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 38–57) [13, 14]. В другом исследовании KEYNOTE-629, опубликованном в 2020 г., иммунотерапия пембролизумабом продемонстрировала ЧОО 34–50% в зависимости от линии лечения и PD-L1-статуса и медиану выживаемости без прогрессирования (ВВП) 6,9 мес. у пациентов с местно-распространенным или метастатическим ПКРК [15, 16]. На сегодняшний день оба препарата вошли в международные клинические рекомендации в качестве стандарта 1-й линии лекарственной терапии для данной категории пациентов [2, 17–19].

Тем не менее данные регистрационных исследований не всегда полностью экстраполируются на реальную клиническую практику. Пациенты в рутинной практике более гетерогенны: они старше, имеют больше сопутствующих заболеваний, нередко получают анти-PD-1 на более поздних линиях, а также могут иметь особенности течения опухоли – в частности, развитие ПКРК на фоне хронических повреждений кожи (рубцов, ожогов, длительно незаживающих ран). Подобные

различия могут оказывать влияние как на клиническое течение заболевания, так и на результаты системной терапии, что требует дополнительного анализа.

В России систематические данные об эффективности и переносимости анти-PD-1-терапии при нерезектабельном или метастатическом ПКРК кожи в реальной практике до настоящего времени отсутствовали.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость анти-PD-1-терапии у пациентов с местно-распространенным и метастатическим ПКРК в условиях реальной клинической практики одного центра.

Материал и методы

Дизайн исследования и этические аспекты. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное клиническое исследование на базе отделения опухолей кожи отдела лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией (1964 г. с последующими дополнениями). В силу ретроспективного характера информированное согласие пациентов на участие в анализе не требовалось. Однако следует отметить, что при первичном обращении в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина все пациенты подписывают добровольное информированное согласие, которое включает, помимо согласия на медицинские вмешательства, разрешение на обработку персональных данных и использование обезличенной медицинской информации в научных, статистических и образовательных целях, в том числе для проведения ретроспективных исследований. В рамках настоящей работы все данные были деидентифицированы перед анализом, что исключает возможность их прямой связи с конкретным пациентом.

Пациенты и критерии. В анализ последовательно включены все пациенты, соответствовавшие следующим критериям: возраст – взрослые (≥ 18 лет); диагноз – гистологически подтвержденный ПКРК; стадия заболевания – нерезектабельный местно-распространенный (III стадия по AJCC 8-го пересмотра) или метастатический (IV стадия) ПКРК; лечение – не менее одного введения анти-PD-1-препарата в период с декабря 2019 по июль 2024 г.; наличие данных – доступность первичной медицинской документации для ретроспективного анализа. Критерии исключения: отсутствие данных наблюдения (менее одного контрольного визита).

Решение о нерезектабельности принималось мультидисциплинарной командой центра компетенции по опухолям кожи, в состав которой входили химиотерапевты, хирурги-онкологи и радиотерапевты. Критериями нерезектабельности считали: невозможность выполнения R0-резекции без риска потери функции органа, наличие множественных регионарных метастазов, не подлежащих полному хирургическому удалению, а также отказ пациента от хирургического лечения. Стадирование проводили в соответствии с 8-й редакцией классификации Американского объединенного комитета по раку (AJCC) на основании данных инструментальных методов исследования, вы-



Таблица 1. Режимы иммунотерапии анти-PD-1, полученной пациентами

Препарат	Режим дозирования	Кратность введения	n (%)
Пембролизумаб	200 мг в/в капельно	Каждые три недели	19 (42,2)
Ниволумаб	240 мг в/в капельно	Каждые две недели	15 (33,3)
Пролголимаб	1 мг/кг в/в капельно	Каждые 14 дней	8 (17,8)
Цемиплимаб	350 мг в/в капельно	Каждые три недели	3 (6,7)

полненных не более чем за четыре недели до начала иммунотерапии.

Лекарственное лечение. Для лекарственного лечения (табл. 1) использовался один из следующих препаратов: пембролизумаб (200 мг каждые три недели в/в, кап., n = 19); ниволумаб (240 мг каждые две недели в/в, кап., n = 15); пролголимаб (1 мг/кг один раз в 14 дней в/в, кап., n = 8); цемиплимаб (350 мг каждые три недели в/в, кап., n = 3). Выбор определялся доступностью и решением лечащего врача.

Терапию продолжали до прогрессирования заболевания по критериям оценки ответа солидных опухолей на терапию (RECIST 1.1 – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), неприемлемой токсичности или отмены терапии по решению врача. Допускалось проведение паллиативной лучевой терапии на отдельные очаги поражения (например, костные метастазы) на фоне иммунотерапии по решению консилиума.

Оценка эффективности. Первичная конечная точка – ЧОО, определяемая как доля пациентов, достигших полного ответа (ПО) или частичного ответа (ЧО) согласно критериям RECIST 1.1. Вторичные конечные точки: контроль над заболеванием – сумма частоты ПО, частоты ЧО и стабилизации заболевания; ВВП – время от начала иммунотерапии до прогрессирования или смерти от любой причины; общая выживаемость (ОВ) – время от начала иммунотерапии до даты смерти от любой причины (пациенты, у которых не наступил летальный исход, цензурированы на дату последнего контакта). Ответ на лекарственное лечение оценивали на основании клинической картины и/или инструментальных методов исследования (компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) и внутривенным контрастированием) в рамках критериев RECIST 1.1. Радиологическая оценка проводилась исходно (за четыре недели до начала терапии) и далее каждые 12 ± 2 недели на протяжении всего периода лечения. Клиническая оценка включала сравнение размеров опухоли с помощью линейки по данным фотодокументации. Оценку ответа выполняли лечащие врачи-химиотерапевты, специализирующиеся на опухолях кожи; пересмотр радиологических данных одним врачом-рентгенологом не проводился.

Оценка безопасности. Нежелательные явления (НЯ) регистрировались на каждом визите, классифицировались в соответствии с Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) версии 5.0. В анализ безопасности включены все зарегистрированные НЯ 3–4-й степени тяжести, а также НЯ 1–2-й степени, которые привели к задержке терапии (более трех недель), отмене препарата или госпитализации. НЯ 1–2-й степени

без клинической значимости в работе не анализируются в силу ретроспективного дизайна и неполноты регистрации.

Статистический анализ. Размер выборки не рассчитывался ввиду описательного характера исследования – проанализирована вся доступная когорта пациентов за указанный период. Описательная статистика: категориальные переменные представлены как абсолютные значения (n) и проценты (%). Анализ выживаемости: кривые ВВП и ОВ построены по методу Каплана – Мейера. Медианы выживаемости приведены с 95%-ными доверительными интервалами (ДИ). Сравнение подгрупп выполнено с помощью логрангового ответа (log-rank) теста. Регрессионный анализ: для выявления факторов прогноза проведен одно- и многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса (Cox regression). В однофакторную модель включены следующие переменные: пол (мужской vs женский); возраст на момент начала терапии (непрерывная переменная); стадия заболевания (метастатическая vs местно-распространенная); локализация первичной опухоли (голова/шея vs другие); наличие хронического поражения кожи (да vs нет); линия терапии (первая vs вторая и последующие); достижение объективного ответа (да vs нет; анализировался как зависящая от времени (time-dependent) ковариата). Переменные с $p < 0,20$ в однофакторном анализе включены в многофакторную модель (метод прямого пошагового включения, stepwise forward). Результаты представлены как отношение рисков (ОР) и 95% ДИ. Статистическая значимость: порог статистической значимости принят как $p < 0,05$. Все тесты двусторонние. Программное обеспечение: анализ выполнен в среде R версии 4.3.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Результаты

Характеристика когорты пациентов. С декабря 2019 по июль 2024 г. в исследование были включены 45 пациентов с нерезектабельным местно-распространенным или метастатическим ПКРК, получивших хотя бы один цикл анти-PD1-иммунотерапии. Медиана наблюдения составила 20,5 мес. (95% ДИ 1,6–62,2 мес.). Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 2. Количество мужчин и женщин было сопоставимым: 23 (51,1%) и 22 (48,9%) соответственно. Средний возраст на момент начала иммунотерапии составил 60,3 года.

Местно-распространенный ПКРК диагностирован у 33 пациентов (73,3%), метастатический – у 12 (26,7%). Наиболее частой локализацией первичной опухоли были голова и шея – 19 пациентов (42,2%), нижние конечности – 16 (35,6%). У 15 пациентов (33,3%) ПКРК развился на фоне хронических поражений кожи (на фоне рубцов после ожогов и длительно незаживающих ран).

Иммунотерапия первой линией была проведена 35 пациентам (78%), второй – семи (16%), третьей и далее – трем (6%). Наиболее часто в лечении пациентов с местно-распространенным или метастатическим ПКРК использовались такие лекарственные препараты, как пембролизумаб (42%) или ниволумаб (33%), реже на-



Таблица 2. Исходные характеристики пациентов (n = 45)

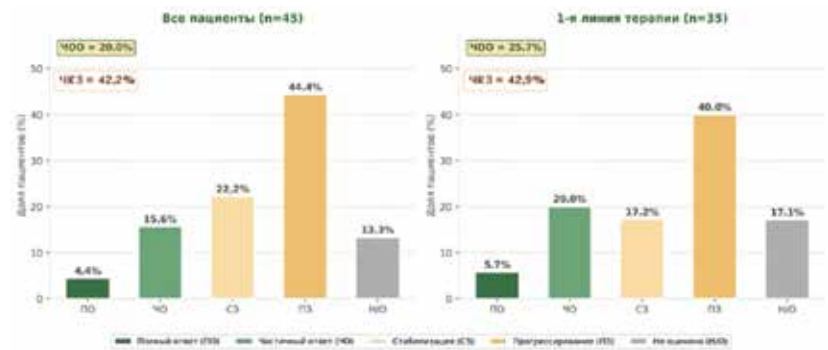
Характеристика	n	%
Пол		
Мужской	23	51,1
Женский	22	48,9
Распространенность опухолевого процесса		
Местно-распространенный	33	73,3
Метастатический	12	26,7
Локализация первичной опухоли (кожа)		
Голова и шея	19	42,2
Нижние конечности	16	35,6
Туловище	5	11,1
Верхние конечности	4	8,9
Вульва	1	2,2
Лекарственное лечение		
Пембролизумаб	19	42,2
Ниволумаб	15	33,3
Пролголимаб	8	17,8
Цемиплимаб	3	6,7
Линия лекарственной терапии		
Первая	35	77,8
Вторая	7	15,6
Третья и последующие	3	6,6
Хроническое поражение кожи		
Да	15	33,3
Нет	30	66,7

значалась терапия пролголимабом (18%) или цемиплимабом (7%).

Противоопухолевый ответ. Оценка ответа на проводимое лечение была возможна у 39 из 45 пациентов (87%) (рис. 1), 6 пациентов выбыли из оценки до проведения контрольного обследования. ПО зарегистрирован у двух пациентов (4,4%), ЧО – у семи пациентов (15,6%), стабилизация заболевания была достигнута у десяти пациентов (22,2%), прогрессирование заболевания зарегистрировано у 20 пациентов (44,4%). ЧОО в общей когорте составила 20,0%. Частота контроля заболевания (ЧКЗ) составила 42,2%.

В подгруппе пациентов, получивших анти-PD-1-терапию в первой линии (n = 35), ЧОО была выше и составила 25,7%, в том числе ПО – у 2 (5,7%), ЧО – у 7 (20,0%). ЧКЗ в первой линии достигла 42,9%.

ВБП была оценена у 36 пациентов (у 9 пациентов отсутствовала документированная дата прогрессирования или достаточная длительность наблюдения). Медиана ВБП составила 4,1 мес. (95% ДИ 2,2–10,7). Показатели 12-, 24- и 36-месячной ВБП – 26,4%, 15,1% и 10,1% соответственно. В первой линии терапии медиана ВБП достигла 5,33 мес. (95% ДИ 2,7–15,1). ОВ была оценена у 44 пациентов. Медиана ОВ составила 19,9 мес. (95% ДИ 12,0–36,6). Показатели ОВ через 12, 24 и 36 мес. составили 67,1%, 39,2% и 33,6% соответственно. В первой линии терапии медиана ОВ составила 21,4 мес. (95% ДИ 12,0 мес. – не достигнута). Сводные данные приведены в табл. 3, кривые для ОВ и ВБП представлены на рис. 2.



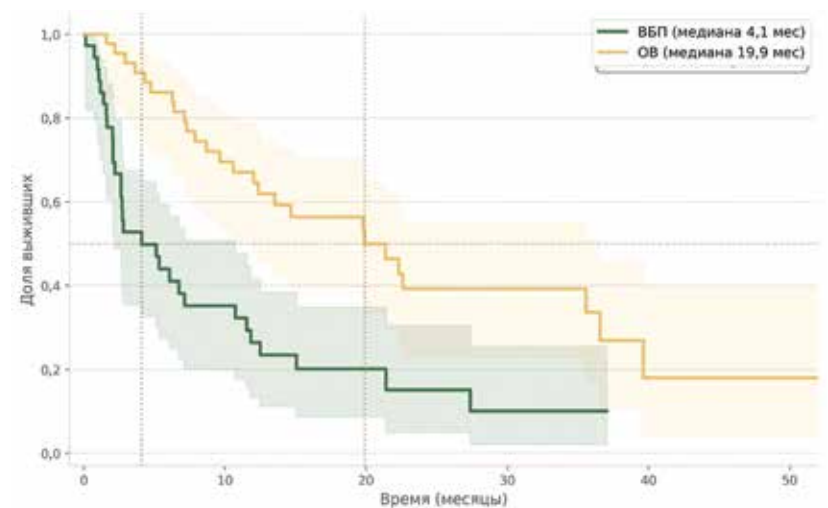
Примечание. ЧОО – частота объективного ответа; ЧКЗ – частота контроля заболевания; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания; ПЗ – прогрессирование заболевания; Н/О – не оценено.

Рис. 1. Наилучший ответ на терапию анти-PD-1 у всех пациентов (n = 45) и в подгруппе первой линии (n = 35)

Таблица 3. Показатели выживаемости в общей когорте и в подгруппе первой линии

Показатель	ВБП, все (n = 36)	ВБП, первая линия (n = 35)	ОВ, все (n = 44)	ОВ, первая линия (n = 35)
Медиана, мес. (95% ДИ)	4,1 (2,2–10,7)	5,33 (2,7–15,1)	19,9 (12,0–36,6)	21,4 (12,0–НД)
12 мес., % (95% ДИ)	26,4 (13,2–41,6)	–	67,1 (50,8–79,0)	–
24 мес., % (95% ДИ)	15,1 (4,9–30,5)	–	39,2 (23,1–55,1)	–
36 мес., % (95% ДИ)	10,1 (2,1–25,4)	–	33,6 (17,3–50,8)	–

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ДИ – доверительный интервал; НД – не достигнута.



Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; пунктирные линии – медианные значения.

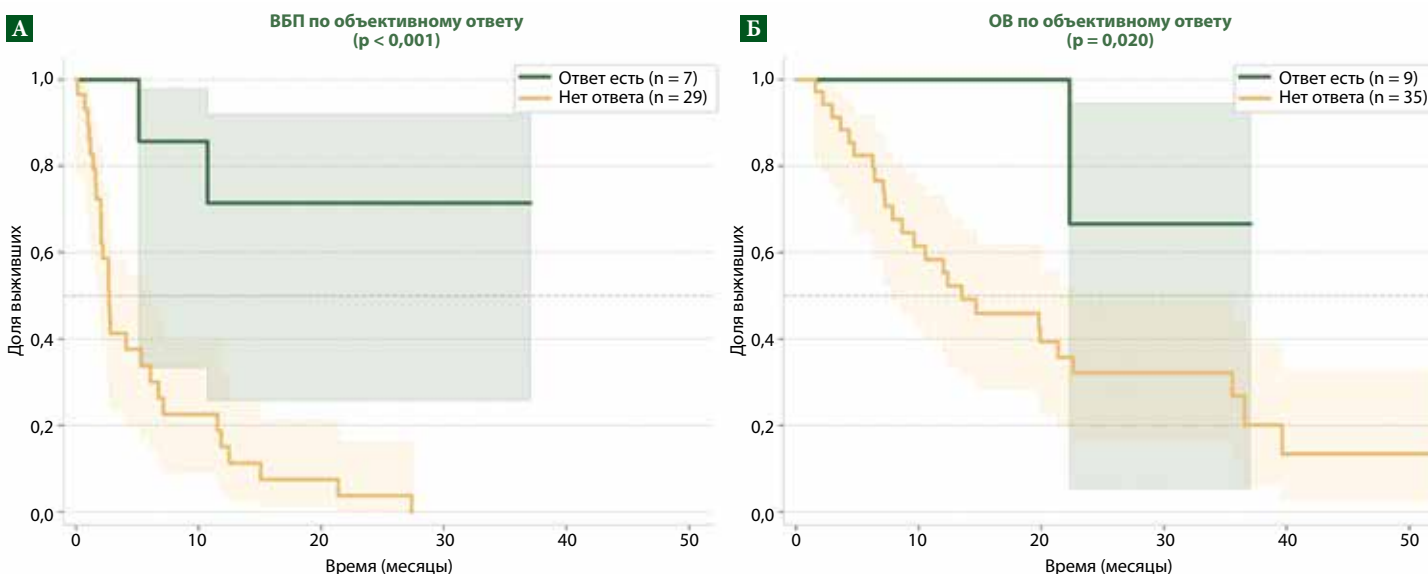
Рис. 2. Кривые Каплана – Мейера для ВБП и ОВ в общей когорте (n = 45)

Результаты регрессионного анализа Кокса суммированы в табл. 4 и представлены на рис. 3. Анализ ВБП был проведен у 36 пациентов. При многофакторном анализе отсутствие объективного ответа (ОР = 10,85; 95% ДИ 2,42–48,70; p = 0,002) и метастатическая форма болезни (ОР = 3,06; 95% ДИ 1,16–8,07; p = 0,024) были наиболее значимыми прогностическими факторами.



Примечание. Значимые факторы ($p < 0,05$) выделены; горизонтальные отрезки – 95%-ные доверительные интервалы; OR – отношения рисков.

Рис. 3. Многофакторный анализ Кокса для общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования



Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость.

Рис. 4. ВБП (А) и ОВ (Б) по наличию объективного ответа на терапию. Статистика логрангового критерия для обоих исходов

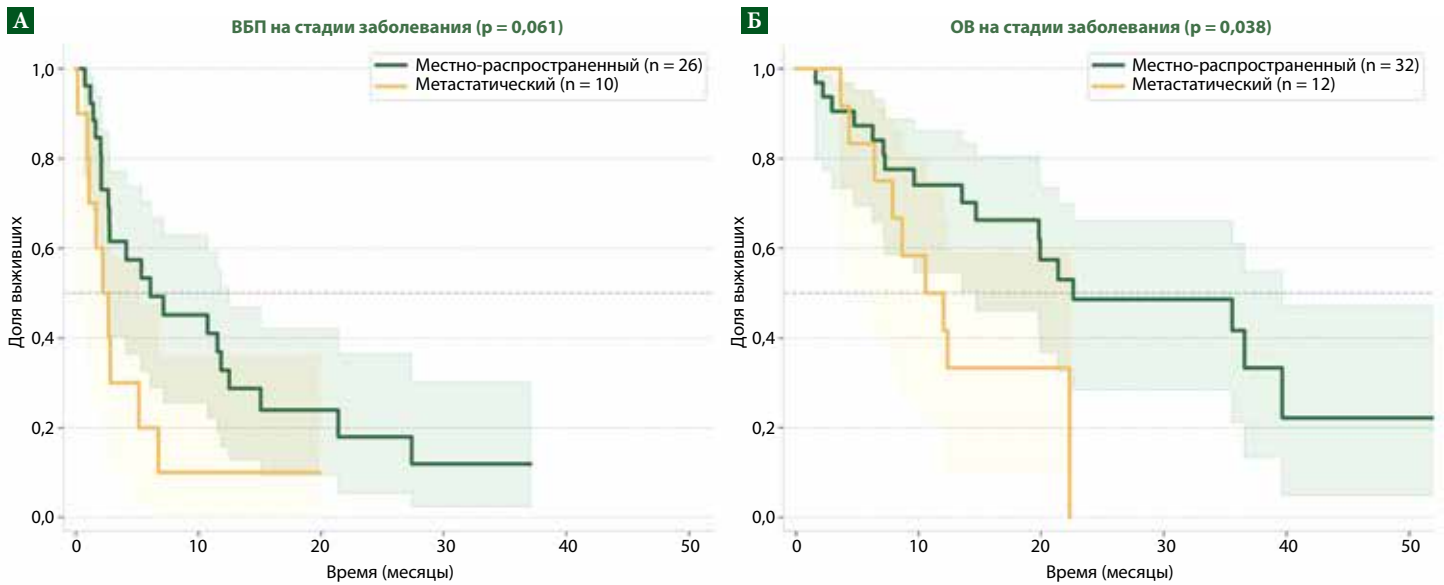
Анализ ОВ был проведен среди 44 пациентов. В однофакторной модели отсутствие объективного ответа давало OR 7,53 (95% ДИ 1,02–55,79; $p = 0,048$). При многофакторном анализе этот прогностический фактор был еще более выраженным – OR 11,96 (95% ДИ 1,55–92,26; $p = 0,017$). Женский пол ассоциировался с более продолжительной выживаемостью независимо от других факторов (OR = 0,41; 95% ДИ 0,17–0,96; $p = 0,041$). Метастатическая форма болезни ухудшала прогноз (OR = 2,79; 95% ДИ 1,00–7,81; $p = 0,051$). Возраст на момент диагностики неоперабельной формы заболевания, локализация (голова и шея), а также хронические поражения кожи не оказали значимого влияния на выживаемость пациентов. Кривые выживаемости по ответу на терапию и стадии показаны на рис. 4 и 5.

Безопасность. При анализе были зафиксированы в медицинской документации только НЯ 3–4-й степени по СТСАЕ v5.0. У 2 (4,4%) из 45 пациентов были выявлены НЯ 3–4-й степени, что привело к завершению терапии.

Обсуждение

Представленное исследование – первый в Российской Федерации анализ эффективности и безопасности анти-PD-1-терапии у пациентов с нерезектабельным местно-распространенным и метастатическим ПКРК в реальной клинической практике.

В нашей когорте ($n = 45$) ЧОО составила 20,0%, медиана ВБП – 4,1 месяца, медиана ОВ – 19,9 месяца. В первой линии терапии ЧОО была несколько выше (25,7%), но все равно оставалась значительно ниже показателей регистрационных исследований. Частота



Примечание. ВВП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость.

Рис. 5. Показатели выживаемости (А – ВВП; Б – ОВ) в зависимости от стадии заболевания (местно-распространенный vs метастатический плоскоклеточный рак кожи)

тяжелых НЯ (3–4-й степени) оказалась низкой – 4,4%. Ключевыми независимыми прогностическими факторами неблагоприятного исхода явились отсутствие объективного ответа на иммунотерапию (ОР для ОВ = 11,96; $p = 0,017$) и исходно метастатическая стадия заболевания (ОР для ВВП = 3,06; $p = 0,024$). Женский пол ассоциировался с более продолжительной ОВ (ОР = 0,41; $p = 0,041$), однако этот результат требует осторожной интерпретации.

Сравнение с регистрационными исследованиями. В клиническом исследовании EMPOWER-CSCC-1 (фаза II) ЧОО составила 44–50%, медиана длительности ответа – 41 мес. Расширенное наблюдение (медиана 77 мес.) подтвердило стойкость ответов: 5-летняя длительность ответа – 65%, 5-летняя ОВ – 60% [13, 14]. В клиническом исследовании KEYNOTE-629 (фаза II) ЧОО составила 50% при местно-распространенной и 35% при метастатической форме заболевания, медиана длительности ответа не достигнута. В 1-й линии ЧОО достигала 42%, причем ответ был значимо выше у PD-L1-позитивных пациентов (55% vs 17%, $p = 0,02$) [15, 16].

Более низкие показатели эффективности иммунотерапии в нашем исследовании связаны, возможно, с отсутствием строгих критериев отбора. Также важно отметить, что в нашей когорте 33% пациентов имели хронические поражения кожи (рубцы после ожогов, длительно незаживающие раны), что может быть ассоциировано с особыми биологическими характеристиками опухоли – иным микроокружением, более высокой частотой мутаций в генах-супрессорах и, возможно, первичной резистентностью к иммунотерапии. Кроме того, 22% пациентов получили анти-PD-1-препараты во второй и последующих линиях, тогда как в регистрационных исследованиях большинство больных не имели предшествующей системной тера-

Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ Кокса (общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования)

Фактор	ОВ при многофакторном анализе, ОР (95% ДИ)	p	ВВП при многофакторном анализе, ОР (95% ДИ)	p
Нет объективного ответа	11,96 (1,55–92,26)	0,017*	10,85 (2,42–48,70)	0,002*
Метастатическая стадия	2,79 (1,00–7,81)	0,051	3,06 (1,16–8,07)	0,024*
Женский пол	0,41 (0,17–0,96)	0,041*	0,87 (0,38–2,13)	0,763
Хроническое поражение кожи	0,59 (0,21–1,65)	0,316	0,82 (0,32–2,13)	0,688
Локализация – ГиШ	0,77 (0,28–2,16)	0,624	1,39 (0,53–3,27)	0,723
Возраст	1,01 (0,97–1,04)	0,333	1,00 (0,97–1,02)	0,789

Примечание. ОВ – общая выживаемость; ВВП – выживаемость без прогрессирования; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ГиШ – голова и шея; * – $p < 0,05$.

пии. Наконец, в нашем клиническом исследовании не проводился отбор пациентов по уровню экспрессии PD-L1, тогда как в исследовании KEYNOTE-629 ЧОО на фоне терапии пембролизумабом была значительно выше у PD-L1-позитивных пациентов.

Ключевой прогностический маркер – это отсутствие объективного ответа на лечение. Отсутствие противоопухолевого ответа повышало риск смерти в нашем исследовании практически в 12 раз. Это важно с практической точки зрения: у пациентов при первой клинической и инструментальной оценке эффективности проводимой иммунотерапии (как правило, через 10–12 недель) в случае прогрессирования заболевания целесообразно рассматривать смену терапии или эскалацию режима (добавление к иммунотерапии анти-EGFR- или химиотерапии).

Частота НЯ 3–4-й степени по СТСАЕ v5.0 составила 4,4% (у двух из 45 пациентов), что привело к прекращению терапии. Этот показатель сопоставим или даже



ниже, чем в клинических регистрационных исследованиях, где частота тяжелых осложнений достигала 7–10%. Это может быть связано с ретроспективным дизайном и неполной регистрацией НЯ в медицинской документации. Тем не менее профиль безопасности анти-PD-1-терапии в реальной практике можно охарактеризовать как приемлемый.

Ограничения исследования: ретроспективный дизайн и небольшая выборка ($n = 45$). Особенно это касается подгруппового анализа (например, всего 12 пациентов с метастатической стадией, что объясняет широкие доверительные интервалы в регрессионном анализе). Гетерогенность терапии: четыре разных анти-PD1-препарата, разные линии лечения, отсутствие рандомизации. Сравнение эффективности между препаратами невозможно. Нет данных о PD-L1-статусе, мутационной нагрузке и других потенциальных биомаркерах. Отсутствие систематической оценки качества жизни и НЯ 1–2-й степени. Это ограничивает выводы о реальной переносимости терапии.

Заключение

Проведенное исследование – первый в Российской Федерации анализ эффективности и безопасности анти-PD-1-терапии при нерезектабельном местно-распространенном и метастатическом плоскоклеточном раке кожи в реальной клинической практике. Наши данные демонстрируют, что эффективность анти-PD-1-препаратов в условиях реальной практики скромнее, чем в регистрационных исследованиях: ЧОО составила 20,0% (в первой линии – 25,7%), медиана ВВП – 4,1 мес. (в первой линии – 5,3 мес.), медиана ОВ – 19,9 мес. (в первой линии – 21,4 мес.), ОВ 36 мес. – у 10% (в пер-

вой линии – у 33,6%), что подтверждает целесообразность назначения ингибиторов PD-1 на ранних этапах лечения. Тем не менее у части пациентов (около трети в первой линии) удается достичь длительного контроля заболевания. Профиль безопасности оказался приемлемым: частота тяжелых (3–4-й степени) НЯ составила 4,4%, что сопоставимо или ниже зарегистрированного в клинических исследованиях, хотя нельзя исключить неполноту регистрации НЯ в силу ретроспективного дизайна. Наиболее значимыми независимыми прогностическими факторами неблагоприятного исхода явились отсутствие объективного ответа на иммунотерапию (повышает риск смерти почти в 12 раз) и исходно метастатическая стадия заболевания. Женский пол показал ассоциацию с лучшей ОВ (ОР = 0,41; $p = 0,041$), однако этот результат следует рассматривать как предварительный и требующий подтверждения в более крупных когортах, поскольку он может объясняться неучтенными смешивающими факторами. Пациентов с хроническими поражениями кожи (рубцы, ожоги, длительно незаживающие раны) не следует исключать из терапии, хотя эффективность у них может быть ниже. Таким образом, анти-PD-1-терапия является клинически значимым, но не универсальным методом лечения нерезектабельного ПКРК в реальной российской практике. Для повышения эффективности лечения необходимы дальнейшие проспективные исследования с унифицированной оценкой биомаркеров и оптимизацией отбора пациентов. ☺

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при проведении исследования и подготовке рукописи.

Литература

1. Karia P.S., Han J., Schmults C.D. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 68 (6): 957–966.
2. Duffau K., Baandrup L., Frederiksen K., et al. Incidence trends of cutaneous squamous cell carcinoma, carcinoma in situ, and keratoacanthoma by sex, age, and anatomical site. *JAMA Dermatol.* 2026; 162 (4): 333–342.
3. Schmults C.D., Blitzzblau R., Aasi S.Z., et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology: squamous cell skin cancer. Version 2.2024. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2023; 21 (11): 1181–1203.
4. Wysong A. Squamous-cell carcinoma of the skin. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (24): 2262–2273.
5. Johnson T.M., Rowe D.E., Nelson B.R., et al. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 26: 467–484.
6. Brantsch K.D., Meisner C., Schönfisch B., et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* (18, 19) 2008; 9: 713–720.
7. Hirotsu K.E., Aasi S.Z., Samson K.K., et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of metastasis and disease-specific death in cutaneous squamous cell carcinoma: a multicenter retrospective study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2025; 93 (2): 368–377.
8. Heppt M.V., Leiter U., Steeb T., et al. S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma – short version, part 1: diagnosis, interventions for actinic keratoses, care structures and quality-of-care indicators. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2020; 18 (3): 275–294.
9. Petrelli F., Dal Cin E., Carioli D., et al. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma: A review of current evidence and emerging standards. *J. Laryngol. Otol.* 2026; 140 (3): 302–309.
10. Cranmer L.D., Engelhardt C., Morgan S.S. Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncologist.* 2010; 15 (12): 1320–1328.
11. Nottage M.K., Lin C., Hughes B.G., et al. Prospective study of definitive chemoradiation in locally or regionally advanced squamous cell carcinoma of the skin. *Head Neck.* 2017; 39: 679–683.



12. Khansur T., Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer*. 1991; 67: 2030–2032.
13. Migden M.R., Rischin D., Schmults C.D., et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (4): 341–351.
14. Bennett C., McLean L.S., Lim A.M., et al. Extended follow-up outcomes of patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma treated with cemiplimab on EMPOWER-CSCC-1: A retrospective cohort study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2026; 94 (4): 1151–1157.
15. Hughes B.G.M., Munoz-Couselo E., Mortier L., et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): An open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Ann. Oncol.* 2021; 32 (10): 1276–1285.
16. Maubec E., Boubaya M., Petrow P., et al. Phase II study of pembrolizumab as first-line, single-drug therapy for patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinomas. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (26): 3051–3061.
17. Утяшев И.А., Крамчанинов М.М., Орлова К.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных немеланоцитарных опухолей кожи (базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, карцинома Меркеля). *Злокачественные опухоли*. 2022; 12 (3s2-1): 672–696.
18. Queirolo P., Cinquini M., Argenziano G., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. *ESMO Open*. 2024; 9 (5): 103005.
19. The Expanding Role of Checkpoint Inhibitors in CSCC Management. *AJMC*. March 27, 2026.

The Effectiveness of Immunotherapy in Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Skin: The Experience of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

K.V. Orlova, PhD¹, Z.R. Magomedova¹, V.V. Nazarova, PhD², A.E. Akhmetyanova¹, N.N. Petenko, PhD¹, K.Yu. Ivanilov¹, I.S. Romanov, PhD¹, I.V. Samoylenko, PhD¹, L.V. Demidov, PhD¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

² Institute of Continuing Education and Professional Development of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Contact person: Kristina V. Orlova, krisman03@gmail.com

Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is the second most common non-melanoma skin cancer worldwide. Patients with unresectable locally advanced or metastatic disease have a poor prognosis. Although anti-PD-1 immune checkpoint inhibitors have been established as the standard of care based on results of pivotal clinical trials, real-world evidence on their effectiveness and safety in the Russian Federation remains limited.

Objective. To evaluate the efficacy and tolerability of anti-PD-1 therapy in patients with locally advanced and metastatic cSCC in routine clinical practice.

Materials and methods. This single-center retrospective study was conducted at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, between December 2019 and July 2024. The analysis included 45 patients who received pembrolizumab ($n = 19$), nivolumab ($n = 15$), prolgolimab ($n = 8$), or cemiplimab ($n = 3$) across different lines of therapy. Efficacy endpoints included objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS). Prognostic factors were assessed using univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models.

Results. At a median follow-up of 20.5 months, the ORR was 20.0% and the DCR was 42.2%. Median PFS was 4.1 months (95% CI: 2.2–10.7), and median OS was 19.9 months (95% CI: 12.0–36.6). In the first-line setting ($n = 35$), ORR increased to 25.7%, median PFS was 5.33 months (95% CI: 2.7–15.1), and median OS was 21.4 months (95% CI: 12.03 – not reached).

On multivariate analysis, lack of objective response was the strongest independent predictor of inferior OS (hazard ratio (HR) 11.96; 95% CI: 1.55–92.26; $p = 0.017$) and PFS (HR 10.85; 95% CI: 2.42–48.70; $p = 0.002$). Metastatic disease was independently associated with worse PFS (HR 3.06; $p = 0.024$) and showed a trend toward shorter OS (HR 2.79; $p = 0.051$). Female sex was associated with significantly better OS (HR 0.41; $p = 0.041$). Grade 3–4 adverse events (CTCAE v5.0) occurred in 4.4% of patients (2/45), resulting in treatment discontinuation.

Conclusion. In real-world clinical practice, the efficacy of anti-PD-1 therapy in locally advanced and metastatic cSCC was modest and lower than that observed in registrational clinical trials. Absence of objective response and the presence of distant metastases were the most significant negative prognostic factors.

Keywords: cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC, anti-PD-1 therapy, immunotherapy, real-world evidence, pembrolizumab, nivolumab, prolgolimab, cemiplimab, prognostic factors, survival



¹ Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

³ Санкт-Петербургский государственный университет

Десятилетнее наблюдение за пациентами с диссеминированной меланомой кожи на фоне анти-PD-1-терапии во второй и последующих линиях

Н.В. Жукова, к.м.н.¹, С.И. Кутукова, д.м.н.^{1,2}, Н.Ю. Антимоник¹, Н.П. Беляк, к.м.н.^{1,3}, М.Ю. Кротов¹, Р.В. Орлова, д.м.н.^{1,3}

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Жукова, drnvz@yandex.ru

Для цитирования: Жукова Н.В., Кутукова С.И., Антимоник Н.Ю. и др. Десятилетнее наблюдение за пациентами с диссеминированной меланомой кожи на фоне анти-PD-1-терапии во второй и последующих линиях. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (10): 14–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-10-14-19

В клинической практике Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера (ГКОД) меланома кожи занимает второе место по числу проведенных циклов лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа среди всех нозологий (4145 из 19 181 цикла, проведенного в ГКОД в 2019–2025 гг.; 21,6%) и третье место по числу пациентов (378 из 2247; 16,8%). Представлены результаты ретроспективного длительного наблюдения (серия случаев) 12 пациентов с диссеминированной меланомой кожи, получавших терапию анти-PD-1 (ниволумаб) во второй и последующих линиях терапии. Медиана наблюдения составила 71 мес. (5,9 года), наибольший период наблюдения – 126 мес. (10,5 года). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 57,0 мес. (95% доверительный интервал (ДИ) 31,9–87,8), медиана общей выживаемости (ОВ) – 71,0 мес. (95% ДИ 38,0–96,3). Частота объективных ответов составила 66,7%: полный ответ достигнут у трех пациентов (25,0%), частичный – у пяти (41,7%). Четыре пациента (33,3%) живы без признаков прогрессирования на дату анализа с длительностью наблюдения 109–126 мес. Статистически значимыми прогностическими факторами ОВ явились: достижение полного ответа, нормальный уровень лактатдегидрогеназы, функциональный статус ECOG 0–1 и число пораженных органов 1–2 (критерий лог-ранк, $p < 0,05$ для каждого).

Ключевые слова: меланома кожи, ниволумаб, анти-PD-1, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, лекарственная терапия метастатической меланомы



Введение

Меланома кожи остается одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей: до недавнего времени медиана общей выживаемости (ОВ) при диссеминированном процессе не превышала 6–9 месяцев, а 5-летняя выживаемость составляла менее 10%. Применение химиотерапии (дакарбазин, паклитаксел/карбоплатин) и иммунотерапии (интерферон альфа) принципиально не влияло на продолжительность жизни пациентов с IV стадией заболевания. Ситуацию кардинально изменило внедрение в реальную клиническую практику таргетных препаратов (ингибиторов BRAF/MEK) и в особенности нового класса препаратов – ингибиторов контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа, блокирующих молекулярные механизмы ускользания опухоли от иммунного надзора [1]. Ниволумаб – полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG4, блокирующее рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) и восстанавливающее противоопухолевую активность Т-лимфоцитов, – стал одним из стандартов лечения диссеминированной меланомы кожи. В рандомизированных исследованиях III фазы CheckMate 066 (ниволумаб vs дакарбазин при меланоме BRAF дикого типа) и CheckMate 067 (ниволумаб ± ипилимумаб vs ипилимумаб) зафиксированы беспрецедентные показатели выживаемости: 5-летняя ОВ в CheckMate 066 составила 39% при терапии ниволумабом против 17% при терапии дакарбазином; в CheckMate 067 – 44% при монотерапии ниволумабом, 26% при монотерапии ипилимумабом и 52% при комбинации. Финальные 10-летние данные исследования CheckMate 067 подтвердили сохранение «хвоста» кривой выживаемости: 10-летняя ОВ составила 43% при терапии комбинацией ниволумаб + ипилимумаб и 37% для монотерапии ниволумабом [2].

По данным ГКОД, в 2019–2025 гг. в учреждении проведен 19 181 цикл терапии ИКТ 2247 пациентам с различными злокачественными новообразованиями. Меланома кожи (МКБ-10: C43) заняла второе место по числу выполненных циклов ИКТ (4145 циклов; 21,6% от общего объема) и третье место по числу пациентов (378 пациентов; 16,8%) (рис. 1). Эти данные подчеркивают актуальность системного анализа долгосрочных исходов у пациентов с меланомой, получавших иммунотерапию, в том числе ниволумабом. Вместе с тем подавляющее большинство доказательных данных о долгосрочной эффективности анти-PD-1-терапии получено при ее применении в первой линии в условиях рандомизированных исследований. Сведения об исходах десятилетней выживаемости у пациентов, получавших иммунотерапию во второй и последующих линиях, в реальной клинической практике остаются ограниченными. Первичные результаты наблюдения за настоящей когортой были опубликованы ранее [3]; в 2018 г. медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ



Рис. 1. Нозологические группы пациентов, получивших ингибиторы контрольных точек в 2019–2025 гг. в ГКОД; пациенты

не были достигнуты, живы были 10 (83,3%) из 12 пациентов. Настоящая работа представляет обновленные данные с более чем 10-летним периодом наблюдения – одним из наиболее длительных в отечественной литературе для данной категории больных.

Цель работы

Оценить долгосрочные показатели эффективности (общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования, частоту объективного ответа (ЧОО)) ниволумаба во второй и последующих линиях у пациентов с диссеминированной меланомой кожи и выявить клинические предикторы благоприятного исхода.

Материал и методы

Ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование (серия клинических случаев) проводилось в Санкт-Петербургском ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». Исходные результаты опубликованы в 2018 г. [3]; дата настоящего обновленного анализа – март 2026 г.

Критерии включения

- гистологически верифицированная диссеминированная меланома кожи (IV стадия по AJCC);
- получение \geq одной предшествующей линии системной противоопухолевой терапии;
- применение ниволумаба \geq одного введения;
- наличие медицинской документации, достаточной для ретроспективного анализа.

Критерии исключения

- сочетанное применение ниволумаба с другими иммуноонкологическими агентами в рамках настоящей линии терапии, кроме ранее предлеченных ипилимумабом пациентов (лечение препаратом ниволумаб в 2015 г. согласно существовавшим стандартам лечения пациентов с меланомой кожи, одобренным к применению на территории России, было возможным для пациентов в рамках програм-



Таблица 1. Исходные характеристики пациентов (n = 12)

Характеристика	n (%)
Пол: женщины/мужчины	8 (66,7%)/4 (33,3%)
Медиана возраста, лет (диапазон)	59,5 (40–84)
Первичная стадия: IB/II/IIIB/не определена	1/8/2/1
Функциональный статус ECOG: 0–1/2	10 (83,3%)/2 (16,7%)
BRAF-статус: негативный/позитивный/не определен	6/4/2
Уровень ЛДГ: норма/повышен	10 (83,3%)/2 (16,7%)
Число пораженных органов: 1–2/3–4	8 (66,7%)/4 (33,3%)
Линия ниволумаба: вторая/третья и последующие	5 (41,7%)/7 (58,3%)
Ипилимумаб в анамнезе	9 (75,0%)
Медиана числа линий до ниволумаба (диапазон)	1 (0–4)
Медиана НЛИ (диапазон)	2,56 (1,00–5,12)
Медиана ТЛИ (диапазон)	126,5 (78,4–638,2)

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа; НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; ТЛИ – тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс.

Таблица 2. Результаты терапии ниволумабом (n = 12)

Показатель	n	%
Полный ответ (ПО)	3	25,0
Частичный ответ (ЧО)	5	41,7
Стабилизация заболевания (СЗ)	3	25,0
Прогрессирование заболевания (ПЗ)	1	8,3
ЧОО (ПО + ЧО)	8	66,7
Контроль над заболеванием (ЧОО + СЗ)	11	91,7
мВБП, мес. (95% ДИ)	57,0 (31,9–87,8)	–
мОВ, мес. (95% ДИ)	71,0 (38,0–96,3)	–

Примечание. мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости.

- мы расширенного доступа после прогрессирования на фоне анти-CTLA-4 ипилимумаба);
- отсутствие данных об исходах наблюдения.

Лечение

Ниволумаб вводился внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые две недели (пациенты, включенные в наблюдение 2015–2017 гг.) или 240 мг каждые 2 недели либо 480 мг каждые 4 недели (в соответствии с актуализированными инструкциями по применению). Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или достижения максимального ответа по решению лечащего онколога.

Оценка ответа

Эффект терапии оценивался по критериям RECIST версии 1.1 (актуальной для 2015–2017 гг.) [4] на основании данных компьютерной томографии органов грудной и брюшной полости, малого таза и/или магнитно-резонансной томографии.

Оценка эффекта выполнялась каждые 12 недель или по клиническим показаниям. Применялись следующие категории ответа: полный ответ (ПО), частичный ответ (ЧО), стабилизация заболевания (СЗ), прогрессирование заболевания (ПЗ).

Статистический анализ

Кривые выживаемости построены методом Каплана – Майера. Сравнение подгрупп выполнено с помощью двустороннего критерия лог-ранк. Пороговое значение уровня статистической значимости – $p < 0,05$. Представлены медиана и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистические расчеты выполнены в Jатовi версии 2.6.45.0. Многофакторный регрессионный анализ не проводился ввиду ограниченного числа наблюдений.

Характеристика пациентов

В исследование включены 12 пациентов: восемь женщин (66,7%) и четыре мужчины (33,3%) (табл. 1). Медиана возраста на момент начала терапии ниволумабом составила 59,5 года (95% ДИ 49,0–67,7; диапазон 40–84 года). При первичной постановке диагноза стадия процесса была расценена как IB у одного пациента (8,3%), II – у восьми (66,7%), IIIB – у двух (16,7%); у одного пациента (8,3%) первичная стадия не была документирована. Первичная локализация опухоли: кожа шеи – у трех пациентов (25,0%), кожа спины – у трех (25,0%), кожа голени – у трех (25,0%), подколенная область, торс и верхняя конечность – по одному пациенту (по 8,3%).

Функциональный статус ECOG на момент начала терапии ниволумабом: 0 – у одного (8,3%), 1 – у девяти (75,0%), 2 – у двух (16,7%) пациентов. Мутация BRAF исследована у 10 из 12 пациентов: отрицательный результат у шести (60,0% обследованных), положительный – у четырех (40,0% обследованных); у двух пациентов статус BRAF не был определен.

К моменту назначения ниволумаба в рамках предшествующей терапии диссеминированного процесса пациенты получили от одной до четырех линий лечения цитостатиками и/или таргетными препаратами (дакарбазином, паклитакселом + карбоплатином, комбинациями iBRAF и iMEK). Также была допустима предпочтительность анти-CTLA (ипилимумабом): пять пациентов получили одну линию лечения, четыре пациента – две линии, один пациент – три линии, два пациента получили четыре линии. Следует отметить, что девять пациентов из 12 (75,0%) в рамках предшествующего лечения получали ипилимумаб в монорежиме. Время от момента регистрации IV стадии заболевания до начала терапии ниволумабом варьировалось от 4 до 31 мес. Медиана времени до начала анти-PD-1-терапии составила 14,50 мес. (5,69–23,00). Исходный уровень лактатдегидрогеназы находился в пределах референсных значений у десяти пациентов (83,3%); был повышен в два раза



от верхней границы нормы (ВГН) у одного (8,3%) и более чем в два раза от ВГН – у одного (8,3%). Медиана нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ) составила 2,56 (95% ДИ 1,87–3,6; диапазон 1,00–5,12). Медиана тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса (ТЛИ) – 126,5 (95% ДИ 87,4–258,0; диапазон 78,4–638,2). Число органов-мишеней: один орган – три пациента (25,0%), два органа – пять (41,7%), три органа – три (25,0%), четыре органа – один (8,3%).

Результаты

Эффективность терапии

Полный ответ (ПО) достигнут у трех пациентов (25,0%), частичный ответ (ЧО) – у пяти (41,7%) (табл. 2). Объективный ответ (ПО + ЧО) зафиксирован у восьми из 12 пациентов (66,7%). Стабилизация заболевания (СЗ) наблюдалась у трех пациентов (25,0%), первичное прогрессирование (ПЗ) – у одного (8,3%). Частота контроля над заболеванием (ЧОО + СЗ) составила 91,7% (11/12). Медиана времени до первого объективного ответа составила 2 мес. (диапазон 2–10 мес.), медиана времени до наилучшего ответа – 6 мес. (4–10 мес.). Из восьми пациентов, достигших объективного ответа, четыре (50,0%) продолжают ответ на дату анализа с длительностью наблюдения 109–110 мес. (~9 лет). Все три пациента с полным ответом живы без прогрессирования; медиана длительности их ответа не достигнута при наблюдении 109–110 мес.

Выживаемость без прогрессирования

Медиана ВБП составила 57,0 мес. (95% ДИ 31,9–87,8) (рис. 2). Четыре пациента не имели прогрессирования на протяжении всего периода наблюдения (109–110 мес.). Фактором, оказавшим статистически значимое влияние на ВБП, явился нормальный уровень ЛДГ: медиана ВБП при нормальном ЛДГ – 76 мес. против 14 мес. при повышенном (критерий лог-ранк, $p = 0,013$).

Общая выживаемость

Медиана ОВ составила 71,0 мес. (95% ДИ 38,0–96,3 мес.) (рис. 3). На дату анализа живы пять из 12 пациентов (41,7%); четыре из них – без признаков прогрессирования, один – с прогрессированием при наибольшей зафиксированной ОВ 126 мес. (10,5 года). Одногодичная ОВ составила 83,3%, 5-летняя – 58,3%. В первичном анализе (май 2018 г.) медианы ВБП и ОВ не достигнуты: живы были десять (83,3%) из 12 пациентов, среднее время ВБП составляло $25,75 \pm 3,13$ мес. Обновленные данные демонстрируют, что у ряда пациентов иммунологический ответ сохранялся свыше 9 лет.

Прогностические факторы

Проведен однофакторный анализ ОВ и ВБП по основным клинико-лабораторным характеристикам с применением критерия лог-ранк (табл. 3).

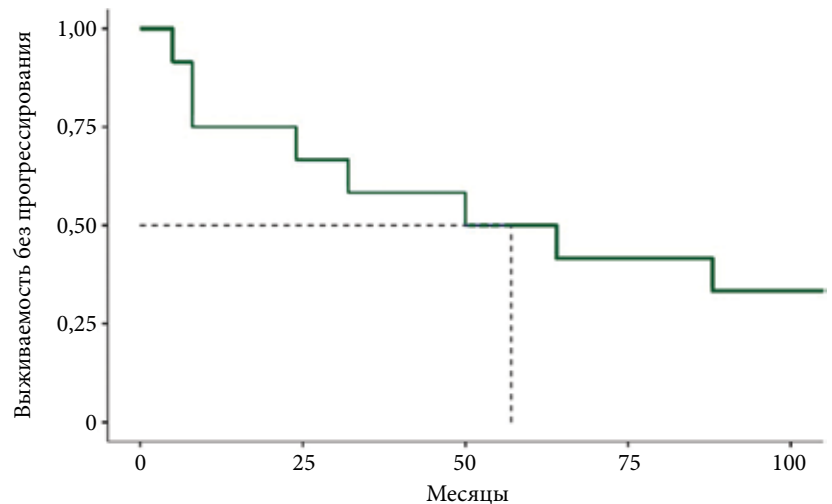


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования, месяцы (n = 12)

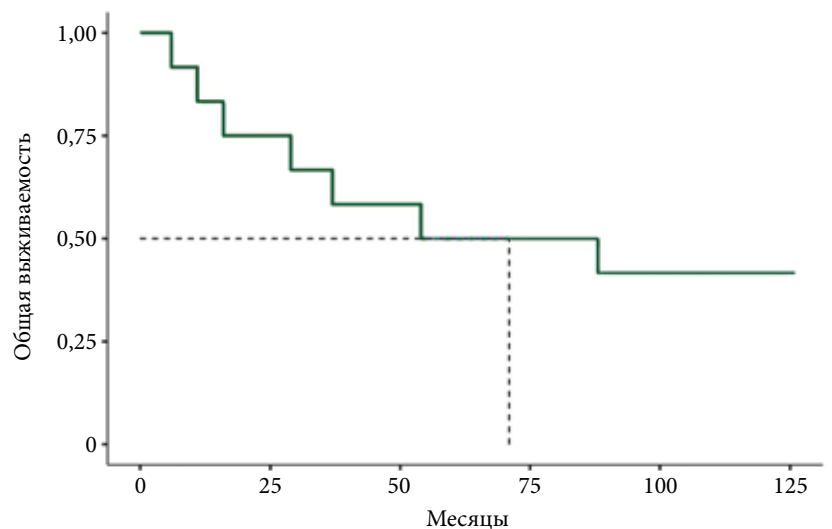


Рис. 3. Общая выживаемость, месяцы (n = 12)

Наиболее значимым фактором прогноза, оказывающим влияние на ОВ, явилось достижение полного ответа ($p = 0,011$): медиана ОВ у пациентов с ПО не достигнута при наблюдении более 109 мес., в то время как у остальных составила 35 мес. Нормальный уровень ЛДГ и функциональный статус ECOG 0–1 были взаимосвязаны в данной выборке и ассоциированы с медианой ОВ 98 мес. против 20 мес. ($p = 0,017$ для обоих показателей). Поражение ≤ 2 органов-мишеней ассоциировано с медианой ОВ 110 мес. против 24 мес. при поражении 3–4 органов ($p = 0,028$). Возраст моложе 60 лет не достиг порога значимости, однако продемонстрировал выраженную тенденцию (110 против 25 мес.; $p = 0,051$). НЛИ и ТЛИ статистически значимых различий не показали ($p = 0,347$ и $p = 0,390$ соответственно), однако выявленная клиническая тенденция (медиана ОВ 99 против 35 мес.) заслуживает изучения в более крупных когортах.



Таблица 3. Анализ общей выживаемости в подгруппах (критерий лог-ранк, n = 12)

Фактор	ОВ	ВБП	P
Достижение ПО	ПО (n = 3): 110	Нет ПО (n = 9): 35	0,011
Уровень ЛДГ	Норма (n = 10): 98	Повышен (n = 2): 20	0,017
Функциональный статус	ECOG 0-1 (n = 10): 98	ECOG 2 (n = 2): 20	0,017
Число пораженных органов	1-2 (n = 8): 110	3-4 (n = 4): 24	0,028
Возраст	< 60 лет (n = 6): 110	≥ 60 лет (n = 6): 25	0,051
НЛИ	≤ медианы 2,56 (n = 6): 99	> медианы (n = 6): 35	0,347
ТЛИ	≤ медианы 126,5 (n = 6): 99	> медианы (n = 6): 35	0,390

Примечание. ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ПО – полный ответ; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; ТЛИ – тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс.

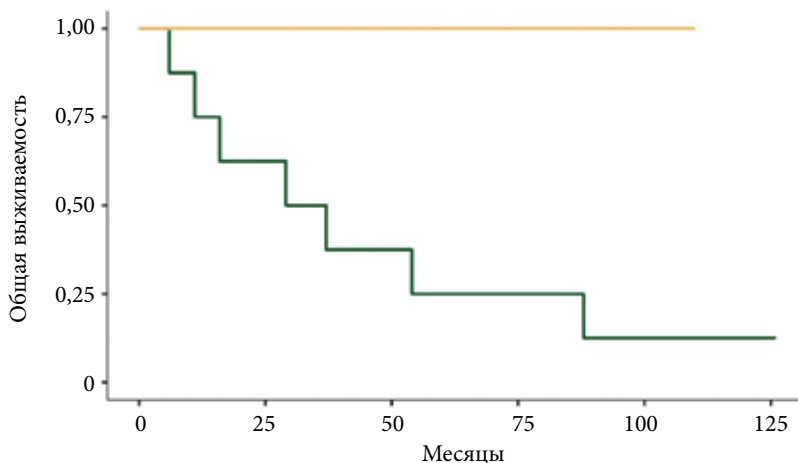


Рис. 4. ОВ в зависимости от глубины достигнутого ответа на терапию. Желтая кривая – достигнут полный ответ по RECIST 1.1. Зеленая кривая – не достигнут полный ответ по RECIST 1.1

Обсуждение

Представленная серия клинических наблюдений характеризуется рядом принципиально важных особенностей. Во-первых, это одно из наиболее длительных по сроку наблюдения ретроспективных исследований в отечественной практике для пациентов с меланомой на анти-PD-1-терапии во второй и последующих линиях: максимальный период наблюдения составил 126 мес. (10,5 года). Во-вторых, полученные показатели ОВ (медиана 71 мес., 5-летняя ОВ ~58%) соответствуют данным регистрационных исследований для первой линии и в ряде параметров превосходят их, что требует осторожной интерпретации с учетом особенностей выборки.

Феномен «хвоста» кривой выживаемости

Принципиальной клинической ценностью иммунотерапии ингибиторами контрольных точек

является формирование у части пациентов долгосрочного иммунологического ответа, сохраняющегося после отмены лечения – так называемый феномен «хвоста» кривой выживаемости по методу Каплана – Майера. В настоящей серии этот феномен наглядно подтверждается: все три пациента с полным ответом живы без прогрессирования на протяжении более 9 лет (рис. 4). Данное наблюдение согласуется с концепцией «функционального излечения» при достижении ПО на фоне анти-PD-1-терапии, описанной в литературе.

Клиническая значимость прогностических факторов. Выявленные в настоящей работе предикторы благоприятного ответа (нормальный уровень ЛДГ, ECOG 0-1, число пораженных органов ≤ 2, достижение ПО) полностью согласуются с прогностическими шкалами, принятыми в международных руководствах (ESMO, NCCN). Это свидетельствует о воспроизводимости биологических детерминант ответа на иммунотерапию вне зависимости от линии лечения и подтверждает их прогностическую ценность даже в малых когортах.

Сравнение с литературными данными

В исследованиях реальной клинической практики (real-world evidence) применение анти-PD-1-терапии во второй линии при меланоме ассоциировалось с 5-летней ОВ порядка 25-40% [5], что ниже показателей настоящей серии. Это несоответствие объяснимо: в настоящую когорту включены пациенты с преимущественно благоприятным профилем прогностических факторов (83,3% – нормальный уровень ЛДГ, 83,3% – ECOG 0-1), что вносит значительный вклад в наблюдаемые показатели выживаемости.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд принципиальных ограничений, которые необходимо принимать во внимание при интерпретации результатов:

- малый размер выборки (n = 12) исключает проведение многофакторного регрессионного анализа и значительно снижает статистическую мощность для выявления слабых ассоциаций;
- ретроспективный дизайн не позволяет контролировать все потенциально значимые переменные и создает риск информационных смещений;
- неоднородность предшествующей терапии (от нуля до четырех линий, различные режимы) затрудняет интерпретацию результатов в контексте стандартизированных популяций;
- отсутствие контрольной группы исключает причинно-следственные заключения;
- лечение ипелимумабом в анамнезе у 75% пациентов.

Настоящая работа носит описательный характер и не претендует на установление причинно-следст-



венных связей. Данные статистические результаты следует рассматривать как исследовательские, а не подтверждающие.

Заключение

Ниволумаб, применяемый во второй и последующих линиях системной терапии у пациентов с диссеминированной меланомой кожи, может обеспечивать длительный клинический эффект у части больных: медиана ОВ в нашем наблюдении серии случаев составила 71 мес., 5-летняя ОВ – 58,3%, максимальная зафиксированная ОВ – свыше 10 лет. Меланома формирует одну из наиболее значимых когорт пациентов на терапии ИКТ в ГКОД (21,6%

всех циклов), что подчеркивает практическую важность анализа ее долгосрочных исходов.

Полный ответ, достигнутый у 25% пациентов, был ассоциирован с беспрецедентной длительностью ремиссии: все три пациента с ПО живы без прогрессирования более 9 лет. Нормальный уровень ЛДГ, функциональный статус ECOG 0–1 и число пораженных органов ≤ 2 являются статистически значимыми ($p < 0,05$) предикторами благоприятного исхода и потенциально могут использоваться для стратификации пациентов при принятии клинических решений. ☺

*Конфликт интересов не заявлен.
Финансирование не осуществлялось.*

Литература

1. Ugurel S., Röhmel J., Ascierto P.A., et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies. *Eur. J. Cancer.* 2016; 53: 125–134.
2. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Final, 10-year outcomes with nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2025; 392 (1): 11–24.
3. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Антимоник Н.Ю. и др. Опыт лечения anti-PD-1: от мировых стандартов к реальной клинической практике (клиническое наблюдение). *Фарматека.* 2018; 7: 40–44.
4. Schwartz L.H., Litière S., de Vries E., et al. RECIST 1.1-Update and clarification: from the RECIST committee. *Eur. J. Cancer.* 2016; 62: 132–137.
5. van Not O.J., van den Eertwegh A.J.M., Jalving H., et al. Long-term survival in patients with advanced melanoma. *JAMA Netw. Open.* 2024; 7 (8): e2426641.

Ten-Year Follow-Up of Patients with Disseminated Melanoma of the Skin on the Background of Anti-PD-1 Therapy in the Second and Subsequent Lines

N.V. Zhukova, PhD¹, S.I. Kutukova, PhD^{1,2}, N.Yu. Antimonik¹, N.P. Belyak, PhD^{1,3}, M.Yu. Krotov¹, R.V. Orlova, PhD^{1,3}

¹ City Clinical Oncological Dispensary, Saint Petersburg

² Pavlov University, Saint Petersburg

³ Saint Petersburg State University

Contact person: Natalia V. Zhukova, drnvz@yandex.ru

In the clinical practice of the St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary (GCD), skin melanoma ranks second in terms of the number of treatment cycles with checkpoint inhibitors of the immune response among all nosologies (4,145 out of 19,181 cycles conducted in the GCD in 2019–2025; 21.6%) and third in terms of the number of patients (378 out of 2,247; 16.8%). The results of a retrospective long-term follow-up (case series) of 12 patients with disseminated skin melanoma who received anti-PD-1 (nivolumab) therapy in the second and subsequent lines of therapy are presented. The median follow-up was 71 months (5.9 years), the longest follow-up period was 126 months (10.5 years). The median progression-free survival was 57.0 months (95% confidence interval (CI) 31.9–87.8), the median overall survival was 71.0 months (95% CI 38.0–96.3). The frequency of objective responses was 66.7%: a complete response was achieved in three patients (25.0%), and a partial response was achieved in five (41.7%). Four patients (33.3%) were alive without signs of progression at the date of analysis with a follow-up duration of 109–126 months. Statistically significant prognostic factors were: achieving a complete response, normal lactate dehydrogenase levels, ECOG functional status 0–1, and the number of affected organs 1–2 (log-rank criterion, $p < 0.05$ for each).

Keywords: skin melanoma, nivolumab, anti-PD-1, immune response checkpoint inhibitors, drug therapy for metastatic melanoma



¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

⁴ Московская городская онкологическая больница № 62

Неoadъювантная терапия резектабельной меланомы кожи в России. Обновленный анализ данных трех онкологических центров

А.О. Кузьменко¹, А.В. Новик, д.м.н.^{2,3}, К.Ю. Капуста², А.Н. Юрченков⁴, Д.Л. Строяковский, к.м.н.⁴, И.В. Самойленко, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Игорь Вячеславович Самойленко, i.samoylenko@ronc.ru

Для цитирования: Кузьменко А.О., Новик А.В., Капуста К.Ю. и др. Неoadъювантная терапия резектабельной меланомы кожи в России. Обновленный анализ данных трех онкологических центров. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (10): 20–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-10-20-26

Неoadъювантная иммунотерапия при резектабельной меланоме кожи представляет собой быстро развивающуюся терапевтическую стратегию, которая не только усиливает системный контроль заболевания, но и позволяет индивидуализировать хирургическое лечение.

Цель. Представить обновленные данные об эффективности и безопасности неoadъювантной иммунотерапии при резектабельной меланоме кожи стадий III–D, полученные в трех ведущих онкологических центрах России, с фокусом на долгосрочных результатах и патоморфологическом ответе.

Материал и методы. Мы провели обновленный анализ объединенных данных 77 пациентов, получавших неoadъювантную иммунотерапию с октября 2020 по ноябрь 2023 г. в трех крупных онкологических центрах России. У 59 (76,6%) проводилась неoadъювантная иммунотерапия пролголимабом, у 13 (16,9%) – пембролизумабом и у пяти (6,5%) – ипилимумабом 3 мг/кг в сочетании с ниволумабом 1 мг/кг. Среднее количество циклов составило 3,6 (45,5 дня) (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 3,2–4,0). Оценивались патоморфологический ответ в соответствии с критериями INMC, бессобытийная выживаемость (БСВ), общая выживаемость (ОВ), а также роль последующей адъювантной терапии. Выживаемость оценивалась методом Каплана – Мейера, статистическая значимость – логранговым тестом.

Результаты. Распределение по схемам лечения и среднему количеству циклов (3,6; 95% ДИ 3,2–4,0) не изменилось. Полный патоморфологический ответ (pCR) достигнут у 26 (38,2%) пациентов, почти полный (near-pCR) – у 19 (27,9%), отсутствие ответа (pNR) – у 23 (33,8%). Таким образом, выраженный патоморфологический ответ (pCR + near-pCR) зафиксирован у 45 пациентов (59,4%). Регионарная лимфаденэктомия не была выполнена девяти пациентам: у четырех наблюдалось прогрессирование заболевания и пять отказались от операции на фоне полного клинического ответа. При медиане наблюдения 19,3 мес. (95% ДИ 1,15–50,5) медиана БСВ составила 32,1 мес. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина, 21 мес. – в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова и не была достигнута в Московской городской онкологической больнице № 62. Медиана ОВ не достигнута ни в одном из центров.

Выводы. Неoadъювантная иммунотерапия демонстрирует высокую клиническую эффективность в реальной практике. Патоморфологический ответ является мощным предиктором БСВ, что позволяет обоснованно рассматривать стратегию индивидуализации дальнейшего лечения.

Ключевые слова: меланома, неoadъювантная иммунотерапия, системная терапия, патоморфологический ответ



Введение

Несмотря на значительный прогресс в системной терапии меланомы, резектабельная III стадия по-прежнему остается прогностически неблагоприятной. Риск рецидива заболевания после хирургического вмешательства продолжает быть высоким даже при последующем назначении адъювантной терапии [1, 2]. Эти данные побудили исследователей к изучению концепции неоадъювантного подхода, позволяющего оценить чувствительность опухоли к терапии *in vivo*, инициировать системный контроль над микрометастазами еще до операции и индивидуализировать последующую тактику ведения пациента.

Первые проспективные исследования, продемонстрировавшие эффективность неоадъювантной иммунотерапии у пациентов с меланомой III стадии, появились в последние пять лет и легли в основу современного понимания пользы раннего системного вмешательства. Высокая частота полного морфологического ответа (pCR) и его прямая ассоциация с длительной безрецидивной выживаемостью в ряде работ (OpACIN [3], OpACIN-neo [4, 5], PRADO [6]) сформировали предпосылки для клинического внедрения данного подхода в высокоселективных группах пациентов.

В России накопление клинического опыта применения неоадъювантной иммунотерапии происходит по большей части в рамках реальной клинической практики. Ранее мы опубликовали первые объединенные данные трех специализированных центров по эффективности и безопасности данного подхода [7]. Настоящий анализ включает расширенную прослеженность и направлен на верификацию прогностической значимости морфологического ответа, оценку выживаемости и сопоставление хирургических подходов, используемых в практике разных учреждений.

Материал и методы

Исследование представляет собой ретроспективный анализ данных многоцентровой когортной выборки пациентов с резектабельной меланомой кожи III стадии или ее эквивалентом, которые с 2020 по 2023 г. получали неоадъювантную иммунотерапию в трех специализированных онкологических учреждениях Российской Федерации: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» Департамента здравоохранения г. Москвы (МГОБ № 62). Критериями включения являлись: гистологически верифицированная меланома кожи III стадии по классификации AJCC (8-я редакция), отсутствие признаков отдаленного метастазирования по радиологической оценке, ECOG 0–1, отсутствие противопоказаний к проведению иммуноонкологической терапии. Все пациенты подписали информированное согласие на лечение и использование обезличенных медицинских данных в научных целях.

Пациенты получали неоадъювантную терапию в виде монотерапии ингибиторами контрольных точек

(анти-PD-1: пембролизумаб или пролголимаб) либо комбинированной схемой анти-PD-1 + анти-CTLA-4 (от 2 до 6 циклов). После завершения неоадъювантной терапии проводилась оценка радиологического ответа. Решение о выполнении тотальной лимфодиссекции принималось индивидуально, с учетом клинического ответа.

Основные и дополнительные конечные точки исследования

Патоморфологическая оценка проводилась локальными морфологами согласно руководящим принципам Международного консорциума по неоадъювантной терапии меланомы INMC [1]. Ответ классифицировали как полный (pCR – 0% остаточной опухоли), почти полный (near-pCR – от 1 до 10% витальной опухоли), частичный (pPR – от 11 до 50% остаточной опухоли) или отсутствие ответа (pNR – опухоль составляет более 50%).

После операции в зависимости от патоморфологического ответа планировалась тактика адъювантной терапии. Пациенты могли получать адъювантную терапию на усмотрение врача. Дальнейшее наблюдение осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями по месту жительства пациента. Бесобытийная выживаемость (БСВ) рассчитывалась от момента первого цикла неоадъювантной терапии до даты объективного прогрессирования или смерти от любых причин. Статистическая обработка выполнялась в SPSS (IBM Corp., США), данные представлены как медианы с 95%-ным доверительным интервалом, категоризированные переменные сравнивались с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Уровень $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты

Исходные характеристики пациентов были подробно описаны нами в предыдущей публикации (табл. 1) [7]. Распределение пациентов по режимам неоадъювантной иммунотерапии и среднему количеству циклов представлено в табл. 2.

Данные по клинко-радиологическим и патоморфологическим ответам представлены на рис. 1.

В отношении хирургической тактики тотальная лимфодиссекция (TLND) была выполнена у 51 пациента (66,2%). В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина TLND не проводилась в девяти случаях: у пяти пациентов из-за прогрессирования до хирургического этапа, у четырех – в связи с отказом пациента от операции на фоне полного клинко-радиологического ответа. В остальных учреждениях TLND выполнялась рутинно: 100% в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и 100% в МГОБ № 62.

Патоморфологический ответ оценивался по критериям INMC [1]. Полный патоморфологический регресс (pCR) был достигнут у 26 пациентов (35,4%), еще у 18 (24%) зафиксирован почти полный ответ (near-pCR), частичный ответ (pPR) отмечен у 22 (28,6%), отсутствие регресса (pNR) – у 11 пациентов (11,4%). Доля



Таблица 1. Характеристика больных

Характеристика	НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (n = 44)	НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (n = 16)	МГОБ № 62 (n = 17)	Все (n = 77)	Значение p (критерий Краскела – Уоллиса)
Пол, муж.					0,507
Возраст, медиана (мин.–макс.)	58,4 (34–87,2)	59,6 (30,5–72,2)	66,2 (33,6–88,3)	61,7 (30,5–88,3)	0,303
ИМТ, медиана (мин.–макс.)	27,5 (21,8–43,8)	28,1 (19,7–33,46)	28,8 (18,4–42,0)	28,3 (18,3–43,8)	0,882
Опухолевая нагрузка, мм	21 (4–87)	17 (10–74)	24 (12–65)	21,5 (4–87)	0,679
ECOG, 1	12 (27,3%)	7 (43,8%)	10 (58,8%)	29 (37,7%)	0,066
ЛДГ > ВГН	5 (11,4%)	8 (50,0%)	2 (14,3%)	15 (20,3%)	0,004
Эквивалент стадии					0,172
IIIB	4 (9,1%)	2 (12,5%)	5 (29,4%)	11 (14,3%)	
IIIC	28 (63,6%)	10 (62,5%)	9 (52,9%)	47 (61,0%)	
IIID	4 (9,1%)	2 (12,5%)	3 (17,6%)	9 (11,7%)	
IV	6 (13,6%)	2 (12,5%)	0	8 (10,4%)	
NA	2 (4,5%)	0	0	2 (2,6%)	
Тип первичной меланомы					0,090
Кожа или без ВПО	38 (86,4%)	16 (100%)	17 (100%)	71 (92,2%)	
Акральная	5 (11,4%)	0	0	5 (6,5%)	
Слизистые оболочки	1 (2,3%)	0	0	1 (1,3%)	
Молекулярно-генетические характеристики опухоли					0,477
BRAF mut	22 (50%)	6 (37,5%)	7 (41,2%)	35 (45,5%)	
BRAF WT	18 (40,9%)	10 (62,5%)	3 (17,6%)	35 (45,5%)	
BRAF UNK	4 (9,1%)	0	7 (41,2%)	7 (9,1%)	
Предшествующая адъювантная терапия					
BRAFi/MEKi	2 (4,5%)	1 (6,3%)	0	3 (3,9%)	0,618
aPD1/aCTLA4	1 (2,3%)	0	0	1 (1,3%)	0,983
IFN	5 (11,4%)	5 (31,3%)	0	10 (13%)	0,026
ДЛТ	3 (6,8%)	0	0	3 (3,9%)	0,315
Нет	33 (75%)	10 (62,5%)	17 (100%)	60 (77,9%)	0,723
Основной способ оценки исходной распространенности заболевания и ответа на лечение					0,009
ПЭТ/КТ	23 (52,3%)	3 (18,8)	13 (76,5%)	39 (50,6%)	
КТ	11 (25%)	13 (81,3%)	3 (17,6%)	27 (35,1%)	
УЗИ	8 (18,1%)	0 (0)	1 (5,9%)	9 (11,7%)	
Клиническая оценка	2 (4,6%)	0 (0)	0 (0)	2 (2,6%)	

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы; без ВПО – без выявленного первичного очага; ИМТ – индекс массы тела; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; КТ – компьютерная томография; УЗИ – ультразвуковое исследование; ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия.

Таблица 2. Используемые режимы неоадъювантной иммунотерапии

Характеристика	НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (n = 44)	НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (n = 16)	МГОБ № 62 (n = 17)	Все (n = 77)
Пролголимаб	43 (97,7%)	16 (100%)	0	59 (76,6%)
Пембролизумаб	0	0	13 (76,5%)	13 (16,9%)
Ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг	1 (2,3%)	0	4 (23,5%)	5 (6,5%)
Среднее количество циклов (95% ДИ)	3,6 (3,2–3,9)	4,8 (3,7–5,9)	2,4 (2,0–2,8)	3,6 (3,2–4,0)

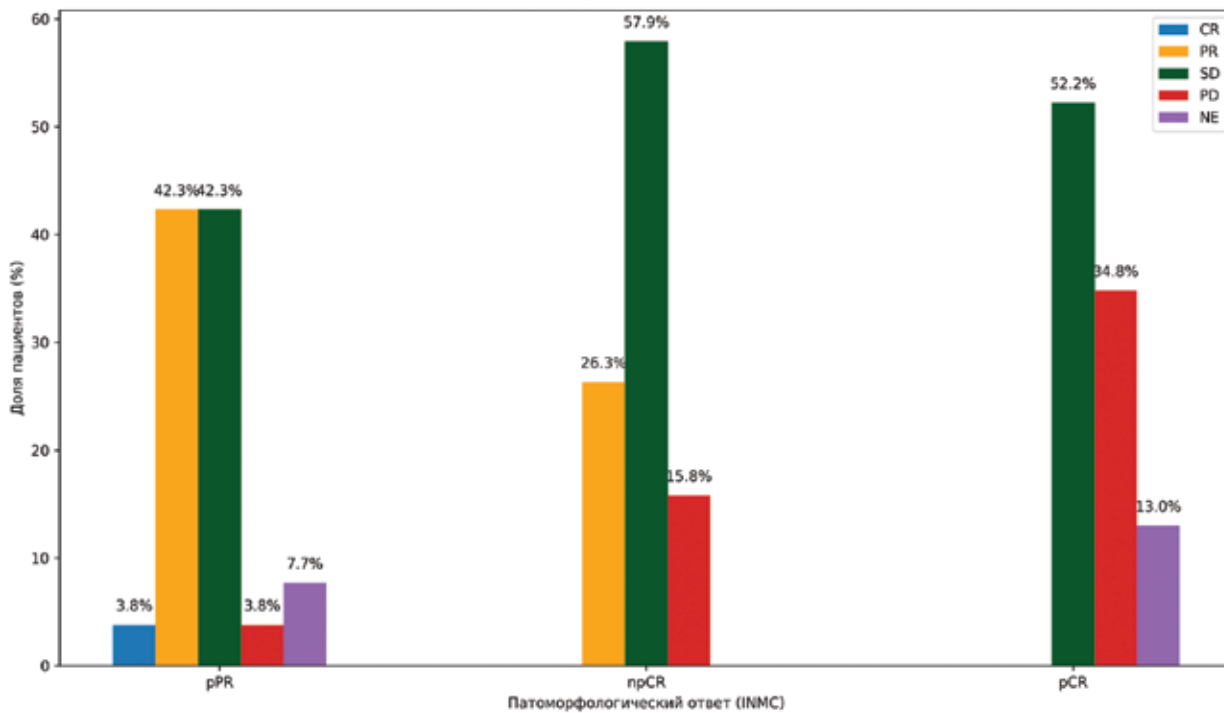


Рис. 1. Распределение радиологических ответов в зависимости от патоморфологического ответа (INMC)

пациентов с pCR варьировала по центрам: 16 (36,4%) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, 4 (25%) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 6 (35,3%) в МГОБ № 62. Наблюдались статистически значимые различия в частотах патоморфологических ответов между центрами ($p = 0,001$), которые могли быть обусловлены различиями в исходных характеристиках пациентов (в уровне лактатдегидрогеназы, способах оценки эффекта и распределении адъювантной терапии – см. табл. 1), что, в свою очередь, отражает различие в локальных клинических стратегиях.

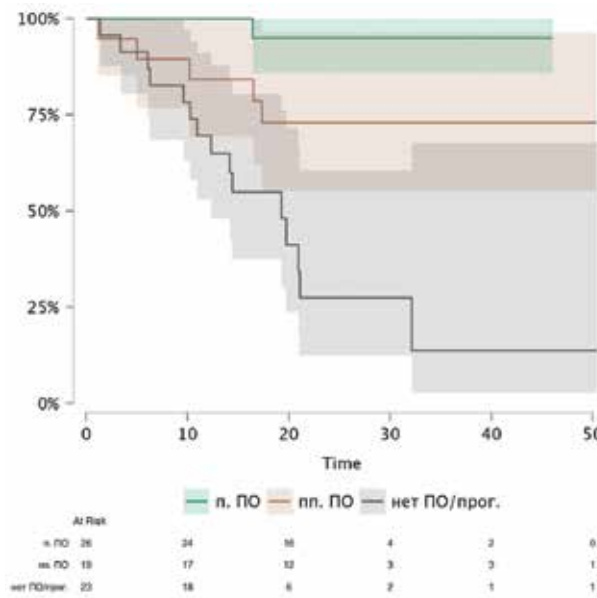
С момента публикации предыдущего анализа прошло более 18 месяцев, что позволило оценить зрелые данные по безрецидивной, бессобытийной и общей выживаемости в когорте из 77 пациентов. Медиана наблюдения составила 17,4 (3,8–55,4) мес. На момент отсечения данных зафиксировано 26 случаев прогрессирования заболевания (33,8%). В группе пациентов с pCR/pearCR ($n = 44$) зафиксировано всего два случая прогрессирования, в то время как в подгруппе без выраженного ответа ($n = 33$) прогрессирование преобладало. Смерть зарегистрирована у 10 (13%) пациентов.

Бессобытийная выживаемость в зависимости от патоморфоза представлена на рис. 2.

Общая выживаемость (ОВ) не достигнута ни в одной из подгрупп. График ОВ в зависимости от патоморфологического ответа представлен на рис. 3.

Также необходимо учесть, что схемы терапии отличались, и мы также демонстрируем график ОВ в зависимости от применяемой схемы в неoadъювантном режиме (рис. 4).

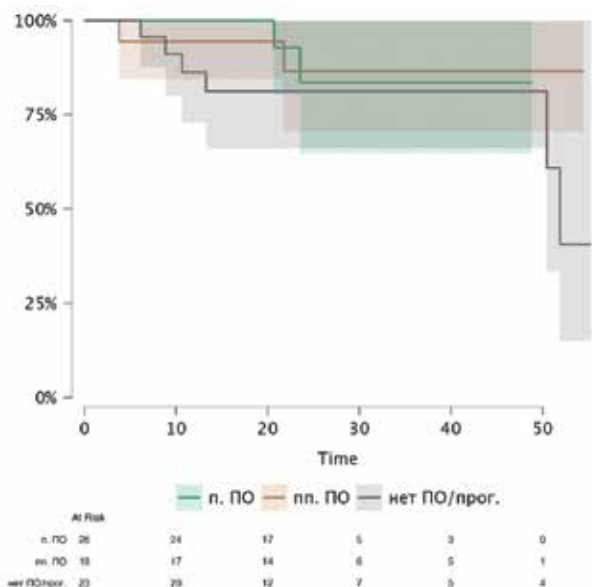
Данные о профиле безопасности были представлены у пациентов из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.



Примечание. п. ПО – полный патоморфологический ответ; pp. ПО – почти полный патоморфологический ответ; нет ПО/прог. – нет патоморфологического ответа/прогрессирование.

Рис. 2. Бессобытийная выживаемость в зависимости от патоморфологического ответа

Всего зарегистрировано 15 нежелательных явлений (НЯ) на фоне неoadъювантной иммунотерапии прогалимабом у 13 субъектов. У единственного пациента, получившего комбинированную иммунотерапию PD-1 + CTLA-4, НЯ не зарегистрированы. Наиболее



Примечание. п. ПО – полный патоморфологический ответ; пп. ПО – почти полный патоморфологический ответ; нет ПО/прог. – нет патоморфологического ответа/прогрессирование.

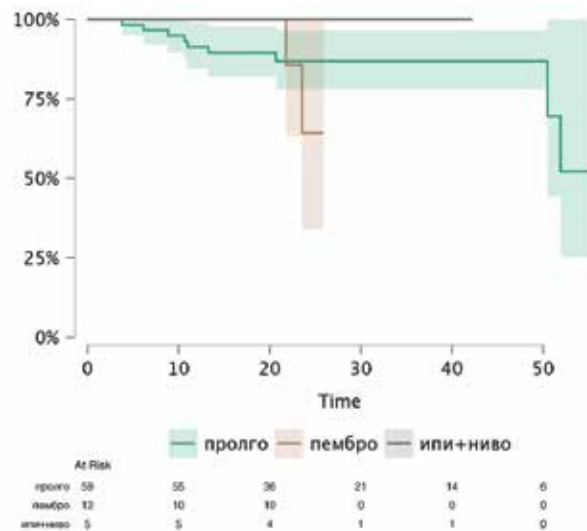
Рис. 3. Общая выживаемость в зависимости от патоморфологического ответа

часто встречались кожная токсичность 1-й степени по СТСАЕ v. 5.0 (4/13) и тиреодит 1–2-й степени (4/13). Также были зарегистрированы трансаминазит 1-й степени (1/13), пневмонит 2-й степени (1/13), тубуло-интерстициальный нефрит 2-й степени (1/13), эпидидимит 2-й степени (1/13), саркоидная реакция 2-й степени (1/13). У одного пациента развился фульминантный сахарный диабет 1 типа 4-й степени по СТСАЕ v. 5.0. Данные представлены в табл. 3. Адъювантную терапию после регионарной лимфаденэктомии получили 47 пациентов (62,3%), 22 пациента (28,6%) ее не получали, еще у восьми пациентов статус адъювантного этапа неизвестен. Использование адъювантной терапии варьировало по учреждениям: чаще всего ее применяли в МГОБ № 62 (41%), в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина – у половины пациентов, в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова – только у 25%.

Таблица 3. Профиль безопасности неадъювантной иммунотерапии пролголимабом

Нежелательное явление (НЯ)	Степень (СТСАЕ v. 5.0)	Пациенты с НЯ (n = 13)	Доля от всех участников (n = 44)
Пятнистая сыпь	1	4	9,1% (4/44)
Тиреодит	2	4	9,1% (4/44)
Повышение АЛТ и/или АСТ	1	1	2,3% (1/44)
Пневмонит	2	1	2,3% (1/44)
Тубуло-интерстициальный нефрит	2	1	2,3% (1/44)
Эпидидимит	2	1	2,3% (1/44)
Саркоидная реакция	2	1	2,3% (1/44)
Фульминантный СД 1 типа	4	1	2,3% (1/44)

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; СД – сахарный диабет.



Примечание. Пролго – пролголимаб; пембро – пембролизумаб; ипи+ниво – ипилимумаб + ниволизумаб.

Рис. 4. Общая выживаемость в зависимости от используемого режима неадъювантной терапии

Мы также провели анализ выживаемости методом Каплана – Мейера со сравнением групп пациентов в зависимости от проведения адъювантной терапии. В анализ включено 69 пациентов (исключено восемь наблюдений с пропущенными значениями). В группе без адъювантной терапии (n = 22) зарегистрировано шесть событий, тогда как в группе с адъювантной терапией (n = 47) – четыре события. Ограниченное среднее время без события составило 41,04 мес. (SE 3,70) в группе без адъювантной терапии и 51,12 мес. (SE 1,96) в группе с адъювантной терапией. Медиана выживаемости достигнута только в группе без адъювантной терапии (50,46 мес.), тогда как в группе с адъювантной терапией медиана не достигнута. Сравнение кривых выживаемости методом логрангового теста выявило статистически значимые различия между группами ($\chi^2 = 5,916$; $df = 1$; $p = 0,015$). Бессобытийная выживаемость в зависимости от проведения адъювантной терапии представлена на рис. 5.

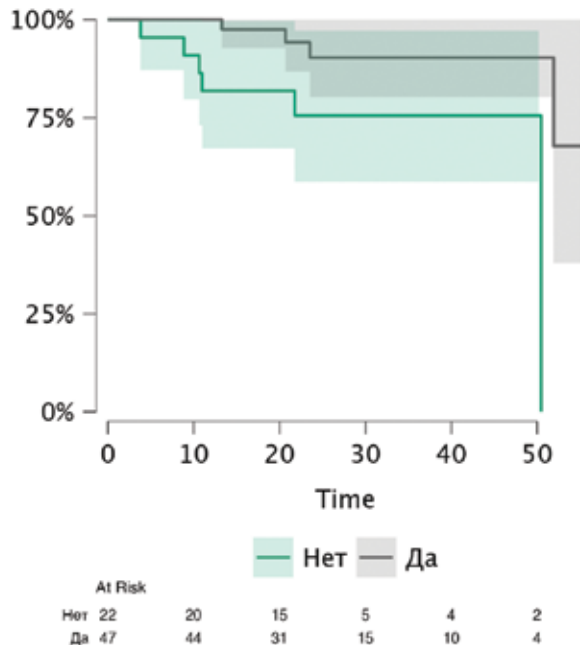


Рис. 5. Бессобытийная выживаемость в зависимости от проведенной адъювантной терапии

Таким образом, проведение адъювантной терапии ассоциировано с увеличением времени до наступления неблагоприятного события, однако выраженность эффекта менее значительна по сравнению с основной выборкой.

Обсуждение и выводы

Анализ объединенной когорты из 77 пациентов, получивших неoadъювантную иммунотерапию в трех онкологических учреждениях России, продемонстрировал реалистичные, но обнадеживающие результаты. Частота полного патоморфологического ответа (pCR) составила 35,4%, а в совокупности с почти полным ответом – 59,4%, что подчеркивает клиническую эффективность неoadъювантной иммунотерапии в рамках реальной клинической практики. Сравнение с международными исследованиями подтверждает валидность полученных нами результатов. В исследовании OpACIN-нео частота полного патоморфологического ответа при различных режимах терапии составляла от 25 до 45% [4, 5], а в PRADO было показано, что пациенты с pCR имели высокий уровень безрецидивной выживаемости без необходимости проведения тотальной лимфодиссекции [6]. Наши данные о pCR + near-pCR в 59,4% полностью соответствуют этим значениям, несмотря на отсутствие стандартизированного протокола и неоднородность режимов терапии.

Данные по прогрессированию (29,2% на момент среза) указывают на сохраняющийся риск рецидива, особенно в группе пациентов, не достигших выраженного патоморфологического ответа. Эти результаты усиливают обоснование концепции морфологической стратификации, при которой pCR/near-pCR служат не только

прогностическим маркером, но и потенциальной точкой деэскалации терапии.

Роль адъювантного этапа после неoadъювантной иммунотерапии требует отдельного обсуждения. Адъювантное лечение было проведено у 57,1% пациентов, и его доля была выше среди тех, кто не достиг полного морфологического ответа. Это указывает на гибкость терапевтической тактики в реальной практике и необходимость индивидуального подхода при принятии решений после операции.

Важно отметить, что частота выполнения лимфаденэктомии варьировала между учреждениями, при этом в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина чаще прибегают к отказу от тотальной лимфодиссекции. Данное наблюдение требует дальнейшей оценки в контексте долгосрочных исходов.

Для лучшего обеспечения сопоставимости данных и стандартизации подходов к интерпретации патоморфологического ответа на неoadъювантную терапию целесообразно повсеместное внедрение рекомендаций Международного консорциума по неoadъювантной терапии меланомы (INMC). Использование единой шкалы оценки позволяет не только корректно стратифицировать пациентов по риску, но и проводить межцентровые и межисследовательские сравнения, обеспечивая преемственность результатов.

Отдельного внимания заслуживает вопрос выбора режима неoadъювантной иммунотерапии – между монотерапией ингибиторами PD-1 и их комбинацией с ингибиторами CTLA-4. Международные исследования, включая OpACIN и OpACIN-нео, продемонстрировали более высокие частоты патоморфологического ответа при применении комбинированной терапии, однако это сопровождалось значительно более высоким уровнем иммуноопосредованных осложнений. В нашем исследовании различия между режимами неoadъювантной терапии были статистически незначимыми в отношении частоты pCR/near-pCR, БСВ и ОВ. В условиях реальной практики, особенно с учетом медианного возраста пациентов в нашем исследовании (60 лет), вопросы переносимости приобретают особую актуальность. Важно учитывать, что старшая возрастная когорта может иметь сопутствующие заболевания и функциональные ограничения, что делает более оправданным выбор монотерапии ингибиторами PD-1. В связи с этим определение баланса между эффективностью и безопасностью различных режимов неoadъювантной терапии остается актуальной задачей.

Для оптимизации подходов требуется валидация на более крупных выборках, с подключением биомаркеров ответа, стандартизированных хирургических подходов и анализа качества жизни пациентов.

Таким образом, полученные данные подтверждают практическую реализуемость неoadъювантной терапии при резектабельной меланоме кожи в условиях российской онкологической службы и коррелируют с мировыми тенденциями. Патоморфологический ответ является мощным предиктором БСВ, что позволяет обоснованно рассматривать стратегию индивидуализации дальнейшего лечения. ☺



Литература

1. Amaria R.N., Menzies A.M., Burton E.M., et al. Neoadjuvant systemic therapy in melanoma: recommendations of the International Neoadjuvant Melanoma Consortium. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (7): e378–e389.
2. 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.
3. Blank C.U., Rozeman E.A., Fanchi L.F., et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat. Med.* 2018; 24 (11): 1655–1661.
4. Rozeman E.A., Menzies A.M., van Akkooi A.C.J., et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (7): 948–960.
5. Rozeman E.A., Hoefsmit E.P., Reijers I.L.M., et al. Survival and biomarker analyses from the OpACIN-neo and OpACIN neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma. *Nat. Med.* 2021; 27 (2): 256–263.
6. Reijers I.L.M., Menzies A.M., van Akkooi A.C.J., et al. Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high-risk stage III melanoma: the PRADO trial. *Nat. Med.* 2022; 28 (6): 1178–1188.
7. Самойленко И.В., Кузьменко А.О., Проценко С.А. и др. Неoadъювантная терапия резектабельной меланомы кожи в России: опыт трех онкологических центров. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 36–43.

Neoadjuvant Therapy for Resectable Cutaneous Melanoma in Russia: An Updated Analysis of Data from Three Cancer Centers

A.O. Kuzmenko¹, A.V. Novik, PhD^{2,3}, K.Yu. Kapusta², A.N. Yurchenkov⁴, D.L. Stroyakovskiy, PhD⁴, I.V. Samoylenko, PhD¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Center, Moscow

² N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University

⁴ Moscow City Oncology Hospital No. 62

Contact person: Igor V. Samoylenko, i.samoylenko@ronc.ru

Neoadjuvant immunotherapy for resectable cutaneous melanoma represents a rapidly evolving therapeutic strategy that not only enhances systemic disease control but also enables individualization of surgical management.

Objective. To report updated efficacy and safety data on neoadjuvant immunotherapy in resectable cutaneous melanoma stages IIIB–D, derived from three leading oncology centers in Russia, with emphasis on long-term outcomes and pathomorphological response.

Materials and methods. We performed an updated analysis of pooled data from 77 patients who received NST between October 2020 and November 2023 across three major oncology centers in Russia. Neoadjuvant immunotherapy consisted of prololimumab in 59 patients (76.6%), pembrolizumab in 13 (16.9%), and ipilimumab 3 mg/kg plus nivolumab 1 mg/kg in five (6.5%). The mean number of cycles was 3.6 (45.5 days; 95% confidence interval [CI] 3.2–4.0). Primary endpoints included pathomorphological response assessed according to International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC) criteria, event-free survival (EFS), overall survival (OS), and the role of subsequent adjuvant therapy. Survival outcomes were estimated using the Kaplan–Meier method; between-group differences were assessed by the log-rank test.

Results. The distribution across treatment regimens and mean cycle count (3.6; 95% CI 3.2–4.0) remained unchanged from the prior analysis. A complete pathological response (pCR) was achieved in 26 patients (38.2%), a near-complete response (near-pCR) in 19 (27.9%), and no pathological response (pNR) in 23 (33.8%). Accordingly, a major pathological response (pCR + near-pCR) was recorded in 45 patients (59.4%). Regional lymph node dissection was not performed in nine patients: four experienced disease progression prior to surgery, and five declined the procedure in the setting of complete clinical response. At a median follow-up of 19.3 months (95% CI 1.15–50.5), median EFS was 32.1 months at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 21 months at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, and was not reached at Moscow Clinical Oncology Hospital No. 62. Median OS was not reached at any of the participating centers.

Conclusions. Neoadjuvant immunotherapy demonstrates robust clinical efficacy in a real-world setting. Pathomorphological response emerges as a powerful independent predictor of EFS, providing a rational basis for response-adapted individualization of subsequent treatment strategies.

Keywords: melanoma, neoadjuvant immunotherapy, neoadjuvant systemic therapy, pathomorphological response, cutaneous melanoma



Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>



¹ Городской
клинический
онкологический
диспансер,
Санкт-Петербург

² Первый Санкт-
Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова

³ Санкт-
Петербургский
государственный
университет

Анализ объемов оказания специализированной онкологической помощи при меланоме в Городском клиническом онкологическом диспансере города Санкт-Петербурга

Н.В. Жукова, к.м.н.¹, М.Ю. Кротов¹, С.И. Кутукова, д.м.н.^{1, 2},
А.Э. Алборов, к.м.н.¹, Р.В. Орлова, д.м.н.^{1, 3}

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Жукова, drnvz@yandex.ru

Для цитирования: Жукова Н.В., Кротов М.Ю., Кутукова С.И. и др. Анализ объемов оказания специализированной онкологической помощи при меланоме в Городском клиническом онкологическом диспансере города Санкт-Петербурга. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (10): 28–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-10-28-31

Цель исследования – оценить объемы и структуру специализированной онкологической помощи пациентам с меланомой кожи в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» (СПб ГБУЗ ГКОД) за 2022–2025 гг.

Материал и методы. Ретроспективное одноцентровое исследование. Проанализированы данные госпитального ракового регистра и электронной базы поликлиники по всем эпизодам оказания медицинской помощи пациентам с морфологически верифицированной меланомой кожи (С43) за период 2022–2025 гг.

Результаты. Зарегистрирован 6961 эпизод оказания специализированной помощи: 2408 (34,5%) хирургических вмешательств, 2612 (37,5%) госпитализаций для внутривенной противоопухолевой терапии и 1941 (28%) амбулаторный визит с назначением таргетной терапии. В структуре хирургических вмешательств преобладали диагностические вмешательства – 2129 (88,4%) случаев, в том числе биопсия сторожевого лимфатического узла выполнена в 677 случаях (28,1% от всех хирургических вмешательств), лимфаденэктомия выполнена в 225 случаях. В объеме внутривенной лекарственной терапии превалировала иммунотерапия – 2222 цикла (85%), в которых наиболее часто применялись ниволумаб (897 циклов) и пролголимаб (651 цикл). На амбулаторном этапе таргетную терапию получили 285 пациентов (3701 цикл); у 82% применялась комбинация дабрафениба и траметиниба.

Заключение. Полученные данные отражают значительную нагрузку на СПб ГБУЗ ГКОД как на стационарном, так и на амбулаторном этапах лечения меланомы. Структура хирургической активности с широким использованием биопсии сторожевого лимфатического узла, а также превалирование иммунотерапии ($p < 0,001$) в объеме внутривенного лекарственного лечения и комбинации дабрафениб + траметиниб в таргетной терапии соответствуют действующим клиническим рекомендациям Минздрава России. Результаты исследования могут быть использованы для планирования кадровых и ресурсных потребностей учреждения, а также для сопоставления с популяционными показателями состояния онкологической помощи при опухолях кожи в Российской Федерации.

Ключевые слова: меланома кожи, специализированная онкологическая помощь, биопсия сторожевого лимфатического узла, иммунотерапия, ниволумаб, пролголимаб, таргетная терапия, дабрафениб, траметиниб



Введение

За последние десятилетия в Российской Федерации отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи, включая меланому, при одновременном снижении смертности благодаря совершенствованию диагностики и лечения. Клинико-популяционные исследования, основанные на данных онкологических регистров, показали увеличение распространенности опухолей кожи и улучшение качества учета случаев, в том числе в субъектах Северо-Западного федерального округа [1].

Особое значение в оценке эффективности онкологической службы имеет анализ не только популяционных показателей заболеваемости и выживаемости, но и реальных объемов специализированной помощи на уровне конкретных онкологических учреждений [1]. Для меланомы, в отношении которой в клиническую практику внедрены современные методы лекарственного лечения (иммуно- и таргетная терапия), сочетание данных стационарного и амбулаторного этапов позволяет объективно охарактеризовать структуру маршрутизации пациентов и нагрузку на профильные отделения.

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» (СПб ГБУЗ ГКОД) является крупным региональным центром, оказывающим специализированную помощь онкологическим больным с 1946 г. и в 2026 г. празднует свой юбилей – 80 лет. В его структуре представлены в том числе профильные клинические отделения, оказывающие помощь пациентам с меланомой кожи: хирургические отделения, отделения противоопухолевой лекарственной терапии и поликлиническое подразделение, обеспечивающее лекарственное лечение в амбулаторных условиях.

Цель настоящего исследования – оценить объемы и структуру специализированной онкологической помощи пациентам с меланомой в СПб ГБУЗ ГКОД за период 2022–2025 гг. на основе данных госпитального ракового регистра и медицинской информационной системы поликлинического отделения.

Материал и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование включены данные госпитального ракового регистра и электронной учетной базы поликлиники СПб ГБУЗ ГКОД за период с 01.01.2022 по 31.12.2025 г. В анализ были включены все эпизоды оказания специализированной онкологической помощи пациентам с меланомой кожи (С43), зарегистрированные в указанных базах данных за рассматриваемый период.

Для каждого эпизода фиксировались: тип оказанной помощи (хирургическая, противоопухолевая лекарственная терапия, амбулаторный прием с назначением таргетной терапии), подразделение (для стационарных случаев), основные характеристики проведенного лечения (вид хирургического вмешательства, вид и режим лекарственной терапии). Повторные госпитализации и визиты одного и того же пациента учитывались как отдельные эпизоды. Критериями включения являлись: 1) установленный диагноз меланомы, подтвержденный морфологически

(С43); 2) наличие записи о госпитализации в хирургическое отделение или отделение противоопухолевой лекарственной терапии либо амбулаторного визита в поликлинику ГКОД с назначением таргетной терапии в анализируемый период. Критерием исключения было отсутствие ключевых данных о характере проведенного лечения в первичной документации.

Статистическая обработка преимущественно носила описательный характер в соответствии с основной целью исследования. Количественные показатели представлены в виде абсолютных значений и долей (процентов). Для части показателей рассчитано среднее число циклов терапии на одного пациента. Специальные методы сравнения групп не применялись, поскольку целью исследования являлось описание объемов и структуры оказания специализированной помощи, а не оценка эффективности отдельных методов лечения. Для сравнения относительной частоты между категориями внутри показателя применялся однофакторный тест на равенство пропорций. Значимыми считали результаты при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась в Microsoft Office Excel 2016 г. и с помощью языка программирования R (4.5.2).

Результаты

Общая характеристика объема специализированной помощи

За период 2022–2025 гг. в ГКОД зарегистрирован 6961 эпизод оказания специализированной медицинской помощи пациентам с меланомой (табл. 1). Общий объем стационарной помощи составил 5020 госпитализаций, еще 1941 (28%) эпизод приходился на амбулаторные посещения поликлиники с целью назначения и мониторинга результатов таргетной терапии. Среди стационарных случаев: 2408 (34,5%) госпитализаций выполнены в хирургические отделения, 2612 (37,5%) – в отделения противоопухолевой лекарственной терапии. Виды помощи значимо различались между собой ($p < 0,001$).

Хирургическая помощь

В течение анализируемого периода по поводу меланомы выполнено 2408 госпитализаций в хирургические отделения (табл. 2). Чаще всего пациенты с подозрением на меланому или с установленным ранее диагнозом меланомы (С43) госпитализировались по трем

Таблица 1. Структура объема специализированной помощи пациентам с меланомой в ГКОД (2022–2025 гг.)

Вид помощи	Количество эпизодов, абс. (%)
Госпитализации в хирургические отделения	2408 (34,5%)
Случаи назначения противоопухолевой лекарственной терапии	
Госпитализации в отделения противоопухолевой лекарственной терапии	2612 (37,5%)
Амбулаторные визиты с назначением таргетной терапии	1941 (28%)
Итого случаев оказания медицинской помощи	6961

Примечание. В анализ включены все эпизоды помощи, включая повторные госпитализации и визиты одного пациента.



Таблица 2. Распределение госпитализаций по хирургическим подразделениям

Подразделение	Количество госпитализаций, абс. (%)
Отделение торакальной онкологии	1609 (67%)
Отделение опухолей костей, кожи и мягких тканей	481 (20%)
Отделения опухолей головы и шеи	247 (10%)
Другие отделения	71 (3%)
Всего	2408

Таблица 3. Основные виды хирургических вмешательств у пациентов с меланомой

Тип вмешательства	Количество, абс. (% от общего числа хирургических вмешательств)
Иссечения, биопсии (в том числе резекции с целью верификации, но не включая БСЛУ)	1452 (60,3%)
БСЛУ	677 (28,1%)
Лимфаденэктомия	225 (9,4%)
Другие хирургические вмешательства	54 (2,2%)

Примечание. БСЛУ – биопсия сторожевого лимфатического узла.

Таблица 4. Объем внутривенной противоопухолевой терапии по годам

Год	Количество циклов
2022	634
2023	904
2024	639
2025	435
Всего	2612

Таблица 5. Структура внутривенной противоопухолевой терапии

Вид терапии	Количество циклов, абс. (%)
Иммунотерапия	2222 (85%)
Химиотерапия	133 (5%)
Прочие режимы	257* (10%)
Всего	2612

Примечание. *в рамках клинических исследований / программ раннего доступа.

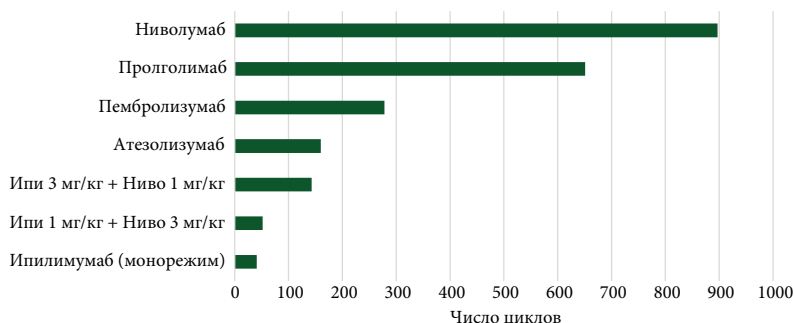


Рис. 1. Структура иммунотерапии по препаратам и режимам

Таблица 6. Таргетная терапия: количество пациентов и циклов

Режим	Пациентов	Циклов (месяцев), абс. (%)
Дабрафениб + траметиниб	244	3047 (82%)
Вемурафениб + кобиметиниб	57	654 (18%)
Всего	285	3701

хирургическим направлениям: в отделение торакальной онкологии, отделения опухолей головы и шеи и отделение опухолей костей, кожи и мягких тканей. Большая часть госпитализаций приходилась на долю отделения торакальной онкологии – 1609 (67%) госпитализаций, в отделение опухолей костей, кожи и мягких тканей – 481 (20%) госпитализация, в отделения опухолей головы и шеи – 247 (10%) госпитализаций ($p < 0,001$). По характеру вмешательств преобладали диагностические вмешательства (биопсии, иссечения, в том числе резекции с целью верификации и биопсии сторожевого лимфоузла) – 2129 вмешательств ($p < 0,001$). На долю биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) пришлось 677 случаев, что составило 32% от диагностических хирургических вмешательств. Лимфаденэктомии были выполнены в 225 случаях (табл. 3).

Противоопухолевая лекарственная терапия

Внутривенная противоопухолевая лекарственная терапия

За период 2022–2025 гг. проведено 2612 циклов внутривенной противоопухолевой лекарственной терапии у 234 пациентов с меланомой. По годам объем терапии распределился следующим образом: в 2022 г. выполнено 634 цикла, в 2023 г. – 904 цикла, в 2024 г. – 639 циклов, в 2025 г. – 435 циклов (табл. 4).

Основной значимый вклад в объем внутривенной терапии внесла иммунотерапия – 2222 (85%) цикла ($p < 0,001$). Химиотерапия проведена в 133 (5%) цикла; оставшиеся циклы приходились на иные режимы, в том числе применявшиеся в рамках клинических исследований (табл. 5).

В структуре иммунотерапии из 2222 циклов наибольшее число циклов приходилось на монотерапию ниволумабом (897 циклов) и пролголимабом (651 цикл). Пембролизумаб применен в 278 циклах, атезолизумаб – в 160 циклах, монорежим ипилимумаба – в 41 цикле. Комбинированные режимы ипилимумаба и ниволумаба (Ипи3Ниво1 (143 цикла) и Ипи1Ниво3 (52 цикла)) суммарно составили 195 циклов. Данные представлены на рис. 1.

Таргетная терапия

На амбулаторном этапе таргетная терапия проведена 285 пациентам, суммарно выполнен 3701 цикл (28 дней) терапии, что в среднем соответствует 13 циклам на одного пациента. Комбинация дабрафениба и траметиниба назначена 244 пациентам (3047 месяцев/циклов, 82%), комбинация вемурафениба и кобиметиниба – 57 пациентам (654 месяца/цикла, 18%) (табл. 6). При анализе структуры таргетной терапии установлено, что на комбинацию дабрафениба и траметиниба приходилось около 81% пациентов (244 из 285), тогда как комбинация вемурафениба и кобиметиниба применялась значимо ($p < 0,001$) реже – у 19% пациентов (57 из 285). У 16 пациентов в разные периоды лечения использовались обе комбинации: смена схемы выполнялась либо вследствие развития непереносимой токсичности в пределах одной линии терапии, либо при проведении ретритмента.



Заключение

По данным госпитального ракового регистра и поликлинической базы Городского клинического онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга, в 2022–2025 гг. зарегистрирован 6961 эпизод оказания специализированной медицинской помощи пациентам с меланомой, что отражает значительную нагрузку на учреждение как на стационарном, так и на амбулаторном этапах. Структура хирургической активности характеризуется преобладанием иссечений и биопсий, а также широким применением биопсии сторожевого лимфатического узла, что соответствует современным подходам к стадированию и локальному контролю заболевания.

Основной объем внутривенной противоопухолевой терапии пришелся на иммунотерапию при относитель-

но ограниченном использовании классической химиотерапии, что согласуется с текущими клиническими рекомендациями по лечению меланомы. На амбулаторном этапе таргетной терапии отмечено доминирование комбинации дabraфениба и траметиниба как основной схемы у большинства пациентов с мутацией BRAF, тогда как комбинация вемурафениба и кобиметиниба применялась существенно реже.

Полученные данные позволяют охарактеризовать реальную структуру специализированной помощи пациентам с меланомой в крупном региональном онкологическом диспансере и могут быть использованы для планирования кадровых и ресурсных потребностей, а также для сопоставления с популяционными показателями состояния онкологической помощи при опухолях кожи в Российской Федерации. 🌐

Литература

1. Мерабишвили В.М., Демидов Л.В., Беляев А.М. и др. Состояние онкологической помощи в России: злокачественные новообразования кожи (С44). Часть 1. Распространенность, качество учета, возрастные особенности, локализационная и гистологическая структуры (клинико-популяционное исследование). *Формулы Фармации*. 2024; 6 (4): 18–33.

Analysis of the Volume of Specialized Oncology Care for Melanoma at the City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg

N.V. Zhukova, PhD¹, M.Yu. Krotov¹, S.I. Kutukova, PhD^{1,2}, A.E. Alborov, PhD¹, R.V. Orlova, PhD^{1,3}

¹ City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg

² Pavlov University, St. Petersburg

³ Saint Petersburg State University

Contact person: Natalia V. Zhukova, drnvz@yandex.ru

The purpose of the study was to evaluate the volume and structure of specialized oncological care for patients with skin melanoma in the St. Petersburg State Medical Institution "City Clinical Oncological Dispensary" (GCD) for 2022–2025.

Materials and methods. A retrospective single-center study. The data of the hospital cancer registry and the electronic database of the polyclinic for all episodes of medical care for patients with morphologically verified skin melanoma (C43) for the period 2022–2025 were analyzed.

Results. 6961 episodes of specialized care were recorded: 2,408 (34.5%) surgical procedures, 2,612 (37.5%) hospitalizations for intravenous antitumor therapy, and 1,941 (28%) outpatient visits with targeted therapy. The structure of surgical interventions was dominated by diagnostic interventions (2,129 cases, 88.4%, including sentinel lymph node biopsy performed in 677 cases, 28.1% of all surgical interventions), lymphadenectomy performed in 225 cases. Immunotherapy prevailed in the volume of intravenous drug therapy – 2,222 cycles (85%), of which nivolumab (897 cycles) and prololimab (651 cycles) were the most commonly used. At the outpatient stage, 285 patients (3,701 cycles) received targeted therapy; 82% had a combination of dabrafenib and trametinib.

Conclusion. The data obtained reflect a significant burden on the GCD at both inpatient and outpatient stages of melanoma treatment. The structure of surgical activity with extensive use of sentinel lymph node biopsy, as well as the prevalence of immunotherapy ($p < 0.001$) in the volume of intravenous drug treatment and the combination of dabrafenib + trametinib in targeted therapy correspond to the current Clinical Recommendations of the Russian Ministry of Health. The results of the study can be used to plan the staffing and resource needs of the institution, as well as to compare with population indicators of the state of oncological care for skin tumors in the Russian Federation.

Keywords: skin melanoma, specialized oncological care, sentinel lymph node biopsy, immunotherapy, nivolumab, prololimab, targeted therapy, dabrafenib, trametinib



¹ ООО «Ледин клиник»,
Москва

² АО «ГК «Медси»,
Москва

³ Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Блохина,
Москва

Эскалация иммунотерапии при метастатической меланоме кожи: опыт добавления ипилимумаба после прогрессирования на анти-PD-1 терапии в России

В.А. Мангутова¹, Е.В. Ледин, к.м.н.¹, М.С. Суетина, к.м.н.²,
В.О. Татьянин², И.В. Самойленко, к.м.н.³

Адрес для переписки: Валентина Андреевна Мангутова, v.shamrikova15@gmail.com

Для цитирования: Мангутова В.А., Ледин Е.В., Суетина М.С. и др. Эскалация иммунотерапии при метастатической меланоме кожи: опыт добавления ипилимумаба после прогрессирования на анти-PD-1 терапии в России. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (10): 32–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-10-32-36

В статье проведена оценка эффективности и безопасности эскалации иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой кожи после прогрессирования на анти-PD-1 в условиях реальной клинической практики в России.

Ключевые слова: метастатическая меланوما кожи, комбинация ниволумаба и ипилимумаба

Введение

Метастатическая меланوما кожи остается одной из наиболее агрессивных солидных опухолей с высокой летальностью, несмотря на значительный прогресс в лечении. До внедрения ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой составляла около 8–9 месяцев, а 5-летняя ОВ не превышала 10%. Внедрение анти-PD-1 терапии антителами (ниволумаб, пембролизумаб и др.) позволило увеличить частоту объективных ответов до 40–42%, а 5-летнюю ОВ до 39% [1–3].

Тем не менее, по данным крупных исследований, приблизительно 60% пациентов демонстрируют первичную резистентность к анти-PD-1 терапии, а еще у 20–30% первоначально ответивших пациентов развивается приобретенная резистентность [1]. Таким образом, возникает логичный вопрос о том, какую лекарственную опцию выбрать в последующем у данной группы пациентов.

Особый интерес представляет стратегия эскалации иммунотерапии: добавление ипилимумаба к анти-PD-1 терапии после прогрессирования на моноиммунотера-

пии. Теоретическое обоснование такого подхода опирается на принципиальные различия в механизмах действия двух классов ИКТИ. Опухоли, резистентные к анти-PD-1 терапии, характеризуются преимущественно иммунообедненным микроокружением с неэкспандированными клонами Т-клеточных рецепторов, тогда как при резистентности к анти-CTLA-4 сохраняется иммунный ответ с иммунорегуляторными чертами. Добавление ипилимумаба потенциально способно активировать новые клоны Т-клеток и усилить праймирование в лимфатических узлах, то есть воздействовать на те звенья противоопухолевого иммунитета, которые не были задействованы при монотерапии [4, 5].

Клинические данные подтверждают обоснованность такого подхода. В рандомизированном исследовании II фазы A. VanderWalde и соавт. пациенты (n = 92) с метастатической меланомой, прогрессирующие на анти-PD-1/PD-L1 терапии, были рандомизированы в соотношении 3 : 1 для получения комбинации ипилимумаба и ниволумаба или монотерапии ипилимумабом. Комбинация продемонстрировала статистически значимое преимущество выживаемости без прогрессирования (ВБП) (отношение рисков (ОР)



0,63; 90%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,97; односторонний $p = 0,04$, частота объективных ответов (ЧОО) составила 28 против 9%. Нежелательные явления 3-й и выше степеней наблюдались у 57% пациентов в группе комбинации и у 35% в группе монотерапии ипилимумабом [6]. Крупное многоцентровое ретроспективное когортное исследование I. Pires da Silva и соавт. ($n = 355$, 15 центров в Австралии, Европе и США) подтвердило эти данные: ЧОО при комбинации ипилимумаба с анти-PD-1 составила 31 против 13% при монотерапии ипилимумабом ($p < 0,0001$), медиана ОБ – 20,4 против 8,8 месяца (ОР 0,50; 95% ДИ 0,38–0,66; $p < 0,0001$), при сопоставимом профиле токсичности 3–4-й степеней (31 против 33%) [5]. Проспективное исследование D.J. Olson и соавт. ($n = 70$) оценило комбинацию пембролизумаба с низкодозным ипилимумабом (1 мг/кг) после прогрессирования на анти-PD-1/PD-L1 терапии: ЧОО по iRECIST составила 29% (5 полных и 15 частичных ответов), медиана ВВП – 5,0 месяца, медиана ОБ – 24,7 месяца, медиана длительности ответа – 16,6 месяца, при этом нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степеней отмечены у 27% пациентов. Примечательно, что ответы наблюдались в том числе у пациентов с PD-L1-негативными опухолями [7]. Согласно рекомендациям NCCN, комбинация ипилимумаба с анти-PD-1 обеспечивает ЧОО приблизительно в 25–33% случаев, нередко в течение длительного времени, и является предпочтительным вариантом второй линии терапии для пациентов, прогрессирующих на моноиммунотерапии [8].

В настоящее время данные об эффективности эскалации иммунотерапии после прогрессирования на моноиммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой кожи в России отсутствуют. Единственное российское исследование (Московский городской онкологический госпиталь № 62, ASCO 2025) оценивало комбинацию ипилимумаба и ниволумаба в смешанной популяции, включавшей пациентов первой и последующих линий терапии. В данном исследовании предшествующая анти-PD-1 терапия была выявлена как негативный прогностический фактор для выживаемости без прогрессирования (ОР 1,52; 95% ДИ 1,02–2,26; $p = 0,039$), но отдельный анализ эффективности именно в популяции после прогрессирования на анти-PD-1 не проводился [9].

При этом в России выбор последовательной иммунотерапии ограничен экономическими и регуляторными факторами, что подчеркивает ценность локального опыта в виде выявления тех пациентов, которые могли бы выиграть от эскалации иммунотерапии.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности и безопасности эскалации иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой кожи после прогрессирования на анти-PD-1 в условиях реальной клинической практики России.

Материал и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности комбинации ниволумаба и ипилимумаба во второй

линии терапии метастатической меланомы кожи после прогрессирования на терапии ингибиторами PD-1. Исследование выполнено на базе клинической больницы № 2 «Медси» (г. Москва). В анализ включены данные 52 пациентов, получавших терапию в период с 2022 по 2025 г.

В исследование включались пациенты в возрасте от 18 лет с морфологически подтвержденной меланомой кожи, имевшие нерезектабельную III или IV стадию заболевания по классификации AJCC 8-го пересмотра на момент начала второй линии лечения. Обязательным условием являлся известный BRAF-статус (V600E/К или дикий тип). Пациенты с BRAF-позитивным статусом должны были иметь доказанное прогрессирование на предшествующей таргетной терапии ингибиторами BRAF ± MEK в случае ее проведения. Все пациенты ранее получали терапию ингибиторами PD-1 в адъювантном режиме или в качестве первой линии лечения распространенного заболевания. Вторая линия терапии проводилась по схеме ипилимумаб в дозе 3 мг/кг и ниволумаб в дозе 1 мг/кг внутривенно каждые 3 недели (до 4 курсов). После завершения комбинированной терапии пациенты переводились на поддерживающую терапию ниволумабом в монорежиме (480 мг каждые 4 недели) до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Из исследования исключались пациенты с меланомой слизистых оболочек или увеальной меланомой, статусом ECOG > 2, аутоиммунными заболеваниями, требовавшими системной иммуносупрессии, а также пациенты с иммуноопосредованными нежелательными явлениями 3–4-й степеней на предшествующей терапии ингибиторами контрольных точек. Также исключались пациенты с синхронными злокачественными новообразованиями, предшествующей терапией анти-CTLA-4 препаратами и при отсутствии ключевых клинических или визуализирующих данных. Контрольное обследование (компьютерная томография (КТ) или позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией ПЭТ/КТ) проводилось после 4-го курса комбинированной терапии или ранее по решению клинициста.

В качестве первичной конечной точки была выбрана 6-месячная выживаемость без прогрессирования (ВВП-6). Данный выбор основан на результатах ранних систематических обзоров и метаанализов, продемонстрировавших, что ВВП-6 является валидированным суррогатным показателем для 12-месячной ОБ в исследованиях ИКТИ ($r = 0,85–0,89$), превосходящим по предсказательной способности ЧОО [10]. Более того, фиксированная временная точка в 6 месяцев минимизирует количество ошибок, связанных с нерегулярностью оценки ответа в реальной клинической практике (assessment-time bias).

Вторичными конечными точками являлись частота и степень тяжести НЯ 3–4-й степеней, ЧОО, ОБ. Нежелательные явления регистрировались и классифицировались по степени тяжести в соответствии с критериями CTCv5 версии 5.0.



Таблица 1. Характеристики пациентов

Характеристика	Количество пациентов (n = 52), абс. (%)
Возраст:	59,5 [20–75]
> 65 лет	15 (29%)
< 65 лет	37 (71%)
Пол:	
мужской	24 (46%)
женский	28 (54%)
ECOG-статус:	
0	25 (48%)
1	24 (46%)
2	3 (6%)
Стадия (AJCC 8 Ed.):	
стадия III	10 (19%)
стадия IV	42 (81%)
Наличие BRAF-мутации:	
да	21 (40%)
нет	31 (60%)
Адьювантная терапия:	
анти-PD-1 терапия	7 (13%)
анти-BRAF + анти-MEK-терапия	0 (0%)
не проводилась	45 (87%)
Предыдущая терапия в 1-й линии:	
только адьювантная терапия	6 (12%)
анти-BRAF + анти-MEK-терапия с последующей анти-PD-1 терапией	19 (36%)
только анти-PD-1 терапия	27 (52%)
Длительность ответа на предыдущую анти-PD-1 терапию:	
< 6 месяцев	29 (55%)
> 6 месяцев	23 (45%)
Наличие метастазов в головном мозге:	
да	13 (25%)
нет	39 (75%)

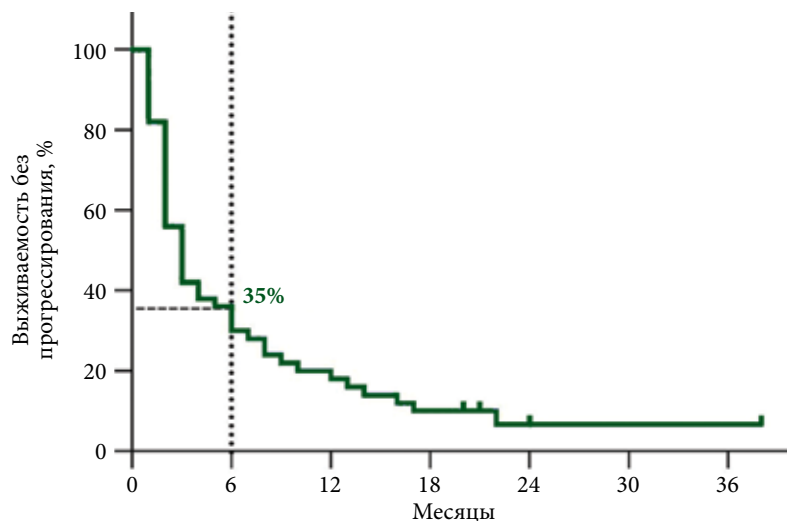


Рис. 1. 6-месячная выживаемость без прогрессирования при комбинированной терапии ниволумаб + ипилимумаб (n = 52)

Результаты

В когорту эскалации терапии были включены 52 пациента, получавших комбинацию ипилимумаб + ниволумаб после подтвержденного прогрессирования заболевания на фоне моноиммунотерапии ниволумабом/пембролизумабом (табл. 1). Медиана ВВП составила 3,0 месяца (95% ДИ 2,3–3,6); 6-месячная выживаемость без прогрессирования составила 35% (рис. 1).

Медиана ОВ составила 13,0 месяца (95% ДИ 9,1–16,8) (рис. 2). Среди пациентов, переживших 12 месяцев, 73% (16/22) имели приобретенную резистентность к предшествующей анти-PD-1 терапии (длительность ответа \geq 6 мес.). Только 18% (4/22) пациентов, переживших 12 месяцев, имели церебральные метастазы, по сравнению с 25% (13/52) в общей когорте. Доля мужчин составила 55% (12/22) по сравнению с 46% (24/52) в общей когорте; 64% (14/22) пациентов имели ECOG 0 по сравнению с 48% (25/52) в общей когорте. Оценка ответа на терапию была проведена у всех 52 пациентов (табл. 2). Полных ответов зарегистрировано не было. Частичный ответ был достигнут у 4 пациентов (7,7%), стабилизация заболевания – у 18 пациентов (34,6%), прогрессирование заболевания – у 30 пациентов (57,7%). ЧОО составила 7,7%, частота контроля заболевания (ЧКЗ) – 42,3%.

В группе ниволумаб + ипилимумаб у 16 пациентов (30,7%) наблюдались НЯ, связанные с лечением, максимум 3-й степени тяжести, у 3 пациентов (5,7%) – НЯ 4-й степени тяжести, этим пациентам пришлось прекратить лечение (табл. 3). Наиболее частым НЯ 3-й степени тяжести или выше было иммуноопосредованное повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Обсуждение

В представленном ретроспективном одноцентровом исследовании продемонстрирована эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба во второй линии терапии метастатической меланомы после прогрессирования на ингибиторах PD-1. Полученная медиана ВВП (3,0 месяца) и показатель 6-месячной ВВП (35%) сопоставимы с ранее опубликованными данными клинической практики (в исследовании А. VanderWalde и соавт. ВВП-6 составила 35%) [6].

Медиана ОВ в нашем исследовании составила 13,0 месяца, что ниже показателей, полученных в исследовании I. Pires da Silva и соавт. (20,4 месяца) и рандомизированном исследовании II фазы А. VanderWalde и соавт. (18,0 месяца). Выявленное различие между сопоставимой ВВП и более низкой ОВ может объясняться несколькими факторами. Во-первых, в нашей когорте отмечался более низкий функциональный статус: лишь 48% пациентов имели ECOG 0 по сравнению с 72% в исследовании I. Pires da Silva и соавт. В многофакторном анализе данного исследования ECOG 0 являлся независимым предиктором лучшей общей выживаемости. Прогностическая модель I. Pires da Silva и соавт. также подтвердила функциональный статус в качестве одного из ключевых факторов,



определяющих выживаемость при иммунотерапии меланомы [5, 6].

Во-вторых, в нашей когорте преобладали женщины (54 против 41% в исследовании I. Pires da Silva и соавт.), тогда как мужской пол был ассоциирован с более длительной ОВ в многофакторном анализе международных исследований. Данное наблюдение согласуется с литературными данными о половых различиях в ответе на иммунотерапию [5].

В-третьих, в нашем исследовании была высокая доля пациентов с метастазами в головном мозге (25%, $n = 13$). Данный показатель значительно превышает таковой в рандомизированном исследовании II фазы A. VanderWalde и соавт., в котором пациенты с метастазами в головном мозге составили 7% ($n = 5$) в группе двойной иммунотерапии [6]. Исследование ABC (G. Long и соавт., 2018) показало, что интракраниальный ответ и выживаемость были значительно ниже у пациентов после прогрессирования на комбинации BRAF/MEK-ингибиторов [11]. В нашей когорте 36% пациентов получали BRAF/MEK-терапию с последующей анти-PD-1 терапией перед назначением двойной иммунотерапии, что могло дополнительно негативно влиять на исходы пациентов с церебральными метастазами.

Наконец, существенную роль может играть ограниченный доступ к последующим линиям терапии в условиях российского здравоохранения. В когорте исследования I. Pires da Silva и соавт., включавшей пациентов из Австралии, Европы и США, после прогрессирования были доступны ТИЛ-терапия, участие в клинических исследованиях, комбинация ленватиниба с пембролизумабом и другие опции [5]. В России доступ к данным методам лечения существенно ограничен, что может напрямую влиять на выживаемость после прогрессирования.

ЧОО в нашем исследовании составила 7,7%, что существенно ниже показателей, полученных в международных исследованиях эскалации иммунотерапии после прогрессирования на анти-PD-1 (31% в исследовании I. Pires da Silva и соавт. и 28% в исследовании A. VanderWalde и соавт.). Выявленные различия в ЧОО могут объясняться несколькими факторами. Во-первых, в нашей когорте отмечалась более глубокая предлеченность: 36% пациентов получали таргетную BRAF/MEK-терапию с последующей анти-PD-1 терапией перед назначением комбинации ипилимуаб + ниволумаб, то есть фактически получали эскалацию иммунотерапии в третьей линии системной терапии. В когорте исследования I. Pires da Silva и соавт. комбинация назначалась преимущественно во второй линии после прогрессирования на анти-PD-1 монотерапии, при этом предшествующая BRAF/MEK-терапия проводилась только у 30% пациентов, в исследовании A. VanderWalde и соавт. – у 1%. Более глубокая предлеченность ассоциирована с формированием множественных механизмов резистентности, включая истощение Т-клеточного пула, и меньшей вероятностью достижения объективного ответа [5, 6].

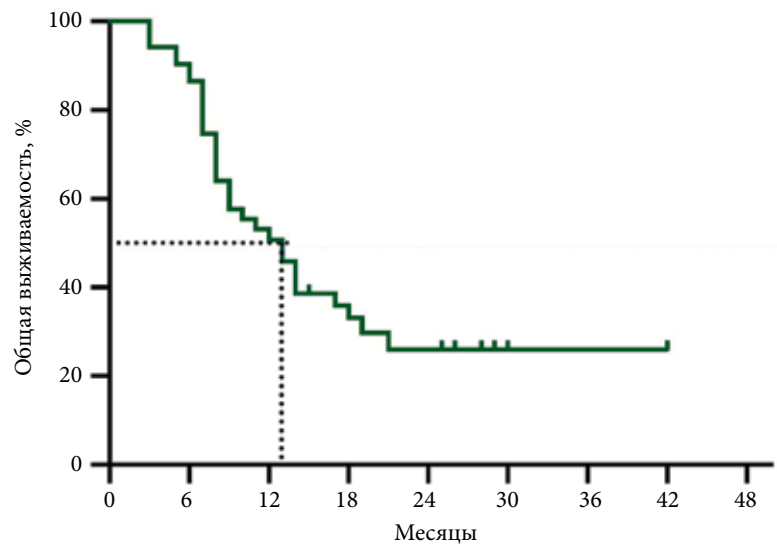


Рис. 2. Общая выживаемость при комбинированной терапии ниволумаб + ипилимуаб ($n = 52$)

Таблица 2. Частота ответов на лечение при комбинированной терапии ниволумаб + ипилимуаб ($n = 52$)

Наилучший ответ	n (%)
Полный ответ (ПО)	0 (0%)
Частичный ответ (ЧО)	4 (7,7%)
Стабилизация (СЗ)	18 (34,6%)
Прогрессирование	30 (57,7%)
Частота объективного ответа (ПО + ЧО)	4 (7,7%)
Контроль заболевания (ПО + ЧО + СЗ)	22 (42,3%)

Таблица 3. Нежелательные явления 3–4-й степени при комбинированной терапии ниволумаб + ипилимуаб ($n = 52$)

Событие	Частота (n = 16), абс.
Повышение АЛТ и АСТ	8
Надпочечниковая недостаточность	1
Пневмония	1
Диарея	2
Колит	1
Гипотиреоз	2
Гипергликемия	1

Вместе с тем частота контроля заболевания (ЧКЗ) в нашей когорте (42,3%) схожа с данными I. Pires da Silva и соавт. (40%), что свидетельствует о том, что двойная иммунотерапия способна обеспечить стабилизацию в российской популяции. Данное расхождение между низкой ЧОО и сохранной ЧКЗ представляет собой ключевую находку нашего исследования и требует детального анализа.

Анализ профиля безопасности показывает, что частота НЯ 3–4-й степени (30,7%) соответствует ожидаемой токсичности двойной иммунотерапии и согласуется с данными предыдущих исследований. Наиболее частым серьезным НЯ было иммуноопосредованное поражение печени, что также отражает известный



спектр токсичности комбинации. Следует отметить, что у части пациентов потребовалась отмена терапии, что подчеркивает необходимость тщательного мониторинга и своевременного выявления иммуноопосредованных осложнений.

Таким образом, проведение двойной иммунотерапии после прогрессирования на анти-PD-1 монотерапии представляет собой перспективную терапевтическую опцию для пациентов с метастатической меланомой кожи. Результаты настоящего исследования, согласующиеся с международными данными, свидетельствуют о том, что наибольшую пользу от данного подхода могут получить пациенты с приобретенной резистентностью к предшествующей анти-PD-1 терапии и хорошим функциональным статусом (ECOG 0). При этом

наличие метастазов в головном мозге ассоциировано с менее благоприятными исходами.

Ограничениями настоящего исследования являются его ретроспективный характер, небольшой размер выборки и проведение в одном центре, что может ограничивать экстраполяцию результатов. Кроме того, отсутствие контрольной группы не позволяет напрямую сравнить эффективность с альтернативными стратегиями лечения, такими как стандартная химиотерапия. В связи с этим планируется продолжение исследования в виде увеличения количества центров и добавление контрольной группы (применение стандартной химиотерапии) с целью расширения группы пациентов, потенциально выигрывающих от эскалации иммунотерапии после прогрессирования на анти-PD-1 терапии. ☺

Литература

1. Schadendorf D., van Akkooi A.C.J., Berking C., et al. Melanoma. *Lancet*. 2018; 392 (10151): 971–984.
2. Robert C., Long G.V., Brady B., et al. Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type BRAF advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (33): 3937–3946.
3. Robert C., Ribas A., Schachter J., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (9): 1239–1251.
4. Amaral T., Seeber O., Mersi E., et al. Primary resistance to PD-1-based immunotherapy — a study in 319 patients with stage IV melanoma. *Cancers*. 2020; 12 (4): e1027.
5. Pires da Silva I., Ahmed T., Reijers I.L.M., et al. Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (6): 836–847.
6. VanderWalde A., Bellasea S.L., Kendra K.L., et al. Ipilimumab with or without nivolumab in PD-1 or PD-L1 blockade refractory metastatic melanoma: a randomized phase 2 trial. *Nat. Med.* 2023; 29 (9): 2278–2285.
7. Olson D.J., Eroglu Z., Brockstein B., et al. Pembrolizumab plus ipilimumab following anti-PD-1/L1 failure in melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39 (24): 2647–2655.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma: Cutaneous. Version 1.2026.
9. Dual immunotherapy with nivolumab and ipilimumab for metastatic melanoma: Real-world outcomes from a single-center study. *J. Clin. Oncol.* 2025; 43 (Suppl. 16): e21541.
10. Kok P., Cho D., Yoon W., et al. Validation of progression-free survival rate at 6 months and objective response for estimating overall survival in immune checkpoint inhibitor trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open.* 2020; 3 (9): e2011809.
11. Long G., Atkinson V., Lo S., et al. Ipilimumab plus nivolumab versus nivolumab alone in patients with melanoma brain metastases (ABC): 7-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2025; 26: 320–330.

Escalation of Immunotherapy in Metastatic Skin Melanoma: Experience of Adding Ipilimumab after Progression to Anti-PD-1 Therapy in Russia

V.A. Mangutova¹, E.V. Ledin, PhD¹, M.S. Suetina, PhD², V.O. Tatyain², I.V. Samoilenko, PhD³

¹ Ledin Clinic LLC, Moscow

² JSC GC "Medsi", Moscow

³ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

Contact person: Valentina A. Mangutova, v.shamrikova15@gmail.com

The article evaluates the effectiveness and safety of escalation of immunotherapy in patients with metastatic skin melanoma after progression to anti-PD-1 in real clinical practice in Russia.

Keywords: metastatic skin melanoma, combination of nivolumab and ipilimumab



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Реклама

Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>



Место таргетной терапии у предлеченных пациентов с метастатической меланомой кожи: мини-обзор и клиническое наблюдение

А.А. Курманалиев, Е.В. Лымарь, С.В. Шаров, к.м.н.

Адрес для переписки: Артем Антонович Курманалиев, dr.kurmanaliev@mail.ru

Для цитирования: Курманалиев А.А., Лымарь Е.В., Шаров С.В. Место таргетной терапии у предлеченных пациентов с метастатической меланомой кожи: мини-обзор и клиническое наблюдение. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (10): 38–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-10-38-42

Полученные результаты клинических исследований, а также накопленные данные из реальной клинической практики доказывают обоснованность и эффективность применения комбинированной таргетной терапии ингибиторами BRAF/MEK не только в первой линии лечения метастатической меланомы кожи у пациентов с мутацией в гене BRAF. Более того, имеет место стратегия повторного назначения ингибиторов BRAF/MEK, которая позволяет увеличить выживаемость у наиболее сложных пациентов с прогрессированием на двух и более предшествующих линиях терапии. В статье приводятся обзор литературы и результаты собственного клинического наблюдения.

Ключевые слова: повторное назначение ингибиторов BRAF/MEK, метастатическая меланома кожи

Введение

Злокачественная меланома представляет собой одну из наиболее агрессивных опухолей, характеризующуюся высоким потенциалом к метастазированию и неблагоприятным прогнозом относительно иных новообразований кожи. Несмотря на то, что меланома составляет относительно небольшую долю в общей структуре онкологической заболеваемости (17-е место по распространенности в мире), именно на ее долю приходится подавляющее большинство смертей от злокачественных новообразований кожи [1]. В течение последних двух десятилетий в лекарственном лечении метастатической меланомы произошел настоящий прорыв: внедрение новых классов препаратов – ингибиторов контрольных точек иммунитета и блокаторов киназ BRAF и MEK – позволяет с большей уверенностью рассчитывать на контроль над грозным заболеванием. Наличие

двух эффективных опций лекарственного лечения, их комбинаций, а также сохраняющая за собой место стандартная цитотоксическая терапия заставляют нас особенно тщательно подходить к выбору последовательности линий терапии. Кроме того, на формирование оптимальной стратегии должны влиять полученные данные о механизмах возникновения резистентности к препаратам и способах ее преодоления.

Обзор литературы

Длительное время комбинированная таргетная терапия рассматривалась в первую очередь как метод быстрого циторедуктивного воздействия для ранее не леченных пациентов с мутацией в гене BRAF и значительной опухолевой нагрузкой, так как для нее характерен высокий показатель частоты объективного ответа (ЧОО) и сравнительно более быстрый клинический эффект. Это



убеждение дополнительно подтверждалось тем, что большинство пациентов, включенных в регистрационные рандомизированные исследования существующих таргетных комбинаций, получали терапию в рамках этих исследований в первой линии. Так, исследования COMBI-d и COMBI-v (комбинация дабрафениба и траметиниба), исследование соBRIM (комбинация вемурафениба и кобиметиниба) изначально исключали пациентов, ранее получавших системную терапию [2, 3]. Особенностью дизайна исследования COLUMBUS (комбинация энкорафениба и биниметиниба) стало включение двух категорий пациентов – ранее не получавших системной терапии (treatment-naïve) и имеющих прогрессирование после первой линии иммунотерапии [4]. Однако, согласно опубликованным материалам исследования, точное численное соотношение treatment-naïve пациентов и пациентов после первой линии иммунотерапии не раскрывается. Ни в первичной публикации [4], ни в 5-летнем [5], ни в 7-летнем обновлении [6] исследователи не приводят абсолютных цифр распределения и зависимых от них исходов по данному фактору стратификации.

Проспективных рандомизированных исследований, специально спланированных для оценки эффективности конкретных комбинаций BRAF/MEK-ингибиторов во второй или более поздней линии в сравнении с применением в первой, не проводилось. Однако, например, существует проспективное рандомизированное исследование II фазы SECOMBIT, проведенное для сравнительной оценки различных стратегий лекарственной терапии метастатической меланомы с мутацией в гене BRAF [7]. С ноября 2016 г. по май 2019 г. в 37 центрах из 9 стран мира в исследование был включен 251 нелеченый пациент с метастатической меланомой с мутацией BRAFV600. Пациенты были рандомизированы следующим образом: больные в группе А (таргетной терапии первой линии) начинали с комбинации энкорафениб + биниметиниб (ингибиторы BRAF/MEK), при прогрессировании заболевания переходили на иммунотерапию ипилимумаб + ниволумаб; пациенты в группе В (иммунотерапии первой линии) начинали с иммунотерапии ипилимумаб + ниволумаб (анти-CTLA-4 и анти-PD-1), при прогрессировании переходили на таргетную терапию (энкорафениб + биниметиниб); пациенты в группе С начинали с 8-недельного индукционного курса таргетной терапии (энкорафениб + биниметиниб), затем планоно (независимо от ответа) переходили на иммунотерапию (ипилимумаб + ниволумаб) до прогрессирования, а при прогрессировании на иммунотерапии вновь возвращались к таргетной терапии (энкорафениб + биниметиниб). Схема лечения была следующая: таргетная терапия энкорафениб 450 мг один раз в сутки + биниметиниб 45 мг два раза в сутки; иммунотерапия, индукционная фаза – ипилимумаб 3 мг/кг один раз в 3 недели (всего 4 дозы)

в комбинации с ниволумабом 1 мг/кг внутривенно один раз в 3 недели; поддерживающая фаза – ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели. В публикации 4-летних результатов SECOMBIT (P.A. Ascierto и соавт.) было продемонстрировано, что стратегия старта с иммунотерапии с последующим переходом на ингибиторы BRAF/MEK обеспечивает наилучшие показатели долгосрочной выживаемости по сравнению с обратной последовательностью [8]. Эти проспективные данные стали основой современных клинических рекомендаций, утверждающих приоритет иммунотерапии в первой линии, с последующим применением таргетной терапии при прогрессировании в отсутствие лимитирующих клинических симптомов для ингибиторов контрольных точек.

Еще одним проспективным рандомизированным исследованием, проведенным с целью оценки эффективности лечения метастатической меланомы в зависимости от последовательности иммунотерапии и таргетной терапии, является исследование III фазы DREAMseq [9]. С июля 2015 г. 265 нелеченых пациентов с метастатической меланомой с мутацией BRAFV600 были рандомизированы в соотношении 1:1. Стратификация проводилась по статусу ECOG (0 или 1) и уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ). При прогрессировании заболевания (шаг 1) пациенты переходили на альтернативную терапию (шаг 2, кроссовер): группа А → группа С: начинали с иммунотерапии (ниволумаб + ипилимумаб), при прогрессировании переходили на таргетную терапию (дабрафениб + траметиниб); группа В → группа D: начинали с таргетной терапии (дабрафениб + траметиниб), при прогрессировании переходили на иммунотерапию (ниволумаб + ипилимумаб). Планировалось включить 300 пациентов, однако в 2021 г. на четвертом промежуточном анализе при 59% пациентов, достигших 2-летней общей выживаемости (ОВ), совет по мониторингу данных и безопасности рекомендовал прекратить набор ввиду явного преимущества одной из стратегий. Первичный анализ 2-летней выживаемости (ASCO 2022) и финальные клинические результаты – анализ 5-летней выживаемости (ASCO 2025) – показали преимущество иммунотерапии в первой линии: 2-летняя ОВ 71,8% в группе иммунотерапии в первой линии против ОВ 51,5% в группе таргетной терапии ($p = 0,010$); 5-летняя ОВ 63,3% против 33,9% соответственно [10].

В условиях ограниченности рандомизированных исследований особенно важное значение имеют результаты анализа реальной клинической практики, конечно, с обязательной коррекцией на качество полученных данных. В январе 2026 г. опубликованы результаты крупного многоцентрового ретроспективного исследования EUMelaReg (европейского регистра данных реальной клинической практики лечения меланомы) об эффективности комбинированной терапии во второй линии у пациентов с нерезектабельной или метастатической



меланомой с мутацией в гене BRAFV600 после предшествующей иммунотерапии (E. Ellebaek и соавт.), в которое были включены 2343 пациента [11]. Исследователи сформировали две группы сравнения: группа первой линии 1L (1689 пациентов, получавших ингибиторы BRAF/MEK в качестве первой линии системной терапии) и группа второй линии 2L (654 пациента, получавшие ингибиторы BRAF/MEK после прогрессирования на иммунотерапии). Для минимизации систематической ошибки отбора, связанной с прогностическими различиями между группами, авторы применили метод псевдорандомизации (inverse propensity score matching) в соотношении 1:1, поскольку пациенты, получающие терапию второй линии, как правило, имеют более неблагоприятный прогноз (большая опухолевая масса, худший статус ECOG, повышенный уровень ЛДГ) и прямое сравнение сырых данных было бы некорректным. Медиана ОВ после начала приема ингибиторов BRAF/MEK составила 17,2 месяца в группе 2L и 16,0 месяца в группе 1L ($p = 0,73$); частота объективных ответов (ЧОО) была практически идентичной в обеих группах (56,4% в 2L против 53,5% в 1L; $p = 0,32$); преимущество второй линии по медиане выживаемости без прогрессирования (ВБП) было статистически значимым (8,4 против 7,7 месяца; $p = 0,01$). Ключевой вывод исследования заключается в том, что таргетная терапия ингибиторами BRAF/MEK во второй линии после прогрессирования на иммунотерапии сохраняет свою эффективность.

Особый интерес вызывает изучение возможности повторного применения таргетной терапии после прогрессирования и на таргетной терапии, и на иммунотерапии (так называемый «ре-челлендж»), поскольку варианты эффективного лечения у этой когорты пациентов крайне ограничены. Такая стратегия имеет под собой биологические предпосылки, обусловленные концепцией адаптивной эволюции опухоли, согласно которой опухоли с мутацией в гене BRAF представляют собой гетерогенную популяцию клеток (чувствительных и нечувствительных к ингибиторам), соотношение частей которой меняется в процессе терапии [12]. Обширный систематический обзор и метаанализ, выполненный J.N. Priantti и соавт., представляет собой наиболее полное на сегодняшний день обобщение доказательств эффективности и безопасности стратегии повторного назначения ингибиторов BRAF и MEK у пациентов с прогрессирующей метастатической меланомой [13]. В обзор вошли 7 исследований, 6 из них были наблюдательными (ретроспективными или проспективными), и только одно представляло собой клиническое исследование фазы II; суммарное количество пациентов – 400. В исследования были включены пациенты с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF, у которых проводилось повторное назначение ингибиторов BRAF/MEK после того, как на фоне предшествующей те-

рапии этими же препаратами возникли прогрессирующие заболевания или нежелательные явления тяжелой степени, с условием, что между первым курсом таргетной терапии и ре-челленджем должен был быть этап «интервенционной» терапии (например, иммунотерапии) или перерыв в лекарственном противоопухолевом лечении. Ключевые результаты: ЧОО 34,25%; контроль над заболеванием был достигнут у 65,01% пациентов; медиана ВБП составила 5 месяцев; медиана ОВ достигла 9,8 месяца, при этом однолетняя ОВ составила 42,63%. Вследствие полученных данных авторы делают заключение, что повторное назначение ингибиторов BRAF/MEK является оправданной стратегией в клинической практике.

Собственный опыт и клинический случай

В 2025 г. в условиях ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» (КОД № 1), г. Краснодар, 206 пациентам с нерезектабельной или метастатической меланомой кожи проводилась комбинированная таргетная терапия ингибиторами BRAF/MEK. Из них 94 пациента (45%) получали терапию в первой линии, 98 пациентов (48%) – во второй, 14 пациентов (7%) – в третьей или более поздней линии.

В современных реалиях в рутинную практику нашего центра вошло применение таких передовых лекарственных опций лечения метастатической меланомы кожи, как таргетная и иммунотерапия. И достаточно редкая ситуация с применением на первом этапе химиотерапии, описанная в представленном клиническом случае, может вызывать интерес. Кроме того, в описанном случае имеет место метастатическое поражение сердечно-сосудистой системы; подобная когорта пациентов мало представлена в клинических исследованиях, в основном их можно встретить только в опубликованных небольших сериях наблюдений или клинических случаях.

Пациент, мужчина, на момент обращения 54 года. Больным себя считает с 2014 г., когда впервые обнаружил новообразование на коже правой подвздошной области. За медицинской помощью не обращался. За год стал отмечать постепенный рост и травмирование опухоли. Обратился к терапевту по месту жительства, направлен в ГБУЗ КОД № 1. Консультирован онкологом ГБУЗ КОД № 1, рекомендовано оперативное лечение. 29.12.2015 в условиях ГБУЗ КОД № 1 пациенту выполнена операция: широкое иссечение опухоли кожи правой подвздошной области. Патогистологическое исследование операционного материала от 12.01.2016: узловая пигментная меланома из невусообразных клеток, высота по Бреслоу 4 мм, уровень по Кларку II, с изъязвлением, лимфоидная инфильтрация выраженная, митотическая активность 2 на квадратный миллиметр, по линиям резекции опухолевого роста нет. 14.01.2016 на врачебном консилиуме ГБУЗ КОД № 1 рекомендовано: проведение



иммунотерапии интерфероном-альфа 3–5 млн ЕД три раза в неделю длительно под наблюдением онколога. С января 2016 г. по апрель 2017 г. пациент получал иммунотерапию (интерферон-альфа 3 млн ЕД), переносил удовлетворительно. При очередном контрольном осмотре выявлена паховая лимфаденопатия справа. 28.03.2017 выполнена пункционная биопсия правых паховых лимфоузлов под ультразвуковым контролем. Цитологическое исследование от 29.03.2017: кровь, полусохранные лимфоидные элементы, нити фибрина. 20.04.2017 выполнена компьютерная томография (КТ) с контрастированием: множественные метастазы в печени, метастазы в селезенке, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы, очаги деминерализации L5 позвонка и крестца, участок ячеисто-склеротической перестройки L3 позвонка – дегенеративного или метастатического характера. 20.04.2017 пациент обсужден на врачебном консилиуме ГБУЗ КОД № 1, рекомендовано проведение паллиативной химиотерапии (ХТ) с последующей оценкой эффективности лечения. Проведено три курса ХТ препаратом дакарбазин. 17.08.2017 в рамках контрольного обследования выполнена КТ с контрастированием: положительная динамика метастатического процесса в печени и селезенке. Диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы. В динамике отмечается склеротизация периферического очага в L5 позвонке и центральная в крестце. Нарастание склеротизации очага в L3 позвонке. Возникший склеротизированный очаг в Th12. Единичные очаги в легких на фоне центральнобулярной эмфиземы. Консультация химиотерапевта от 23.08.2017: рекомендовано проведение еще трех курсов ХТ по прежней схеме с последующей оценкой эффективности лечения. Проведено пять курсов ХТ (дакарбазин), последний курс окончен в октябре 2017 г., 6-й курс ХТ не проведен в связи со стойкой лейкопенией. 25.12.2017 выполнена КТ: положительная динамика метастатического процесса в печени и селезенке, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы, стабильные в динамике костные метастазы, стабильные единичные очаги в легких на фоне центральнобулярной эмфиземы. 25.12.2017 пациент консультирован химиотерапевтом: рекомендовано проведение иммунотерапии интерфероном альфа 3–5 млн ЕД 3 раза в неделю, динамическое наблюдение. Иммунотерапию получал по 05.03.2018. Состояние пациента ухудшилось в феврале 2018 г. 03.03.2018 бригадой скорой медицинской помощи больной госпитализирован в терапевтическое отделение многопрофильной больницы по месту жительства с жалобами на давящие боли за грудиной, усиление одышки, нарастающую слабость. Проведено кардиотропное лечение, состояние пациента в динамике с незначительным улучшением, выписан 14.03.2018 с рекомендациями кардиолога. Пациент

повторно обратился к онкологу, 15.03.2018 выполнена КТ: возникшие в динамике метастатический процесс в перикарде, гидроперикард, лимфаденопатия средостения, левосторонний гидроторакс, стабилизация метастатического процесса в печени и костях, стабильные единичные очаги в легких на фоне центральнобулярной эмфиземы. 20.03.2018 пациент обсужден на врачебном консилиуме, рекомендовано: определение BRAF-мутации; проведение комбинированной (ипилimumаб + ниволумаб) или моноиммунотерапии по месту жительства, при отсутствии доступа к препаратам проведение химиотерапии в ГБУЗ КОД № 1. Пациент обследован: по данным эхокардиографии от 04.04.2018, в полости перикарда свободной жидкости не визуализируется, признаки снижения сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), гипертрофия миокарда ЛЖ, кальциноз аортального и митрального клапанов, атеросклероз аорты. Проведено восемь курсов ХТ по схеме CVD до 24.12.2018. В рамках контрольного обследования выполнена КТ от 26.01.2019: стабилизация метастатического процесса в перикарде, печени и костях. Пациент обсужден на врачебном консилиуме, рекомендовано: проведение таргетной терапии ингибиторами BRAF и MEK по месту жительства, при отсутствии доступа – динамическое наблюдение. Пациент ожидал доступ к препаратам в рамках льготного лекарственного обеспечения до июля 2019 г. До начала приема препаратов выполнен КТ-контроль от 02.07.2019 – стабилизация метастатического процесса в перикарде, печени и костях. У пациента незначительно нарастала кардиологическая симптоматика. С июля 2019 г. ему проводится комбинированная таргетная терапия ингибиторами BRAF и MEK по схеме: вемурафениб 960 мг внутрь два раза в сутки ежедневно + кобиметиниб 60 мг внутрь в 1–21-й дни, перерыв 7 дней. Нежелательных явлений тяжелой степени в процессе терапии выявлено не было, редукции дозы не проводилось. С момента начала приема проводятся контрольные обследования каждые три месяца, был зафиксирован полный ответ на терапию в сентябре 2021 г., который сохраняется в настоящий момент, общая длительность объективного ответа – 78 месяцев, полного – 55 месяцев. Пациент обеспечивается в рамках льготного лекарственного обеспечения, что вкуче с удобным пероральным приемом таблетированной лекарственной формы позволяет ему избегать постоянного посещения медицинских организаций, вести полноценную трудовую деятельность и быть полноценно социально активным.

Заключение

В настоящее время полученные результаты клинических исследований, а также накопленные данные из реальной клинической практики доказывают обоснованность и эффективность применения комбинированной таргетной терапии ингибито-



рами BRAF/MEK не только в первой линии лечения метастатической меланомы кожи у пациентов с мутацией в гене BRAF. Более того, имеет место стратегия повторного назначения ингибиторов

BRAF/MEK, которая позволяет увеличить выживаемость у наиболее сложных пациентов с прогрессированием на двух и более предшествующих линиях терапии. ☺

Литература

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J. Clin.* 2024; 74 (3): 229–263.
2. Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D., et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (7): 626–636.
3. Ascierto P.A., McArthur G.A., Dréno B., et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (9): 1248–1260.
4. Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J., et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (5): 603–615.
5. Dummer R., Flaherty K.T., Robert C., et al. COLUMBUS 5-year update: A randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2022; 40 (36): 4178–4188.
6. Schadendorf D., Dummer R., Flaherty K.T., et al. COLUMBUS 7-year update: A randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600E/K-mutant melanoma. *Eur. J. Cancer.* 2024; 204: 114073.
7. Ascierto P.A., Mandalà M., Ferrucci P.F., et al. Sequencing of ipilimumab plus nivolumab and encorafenib plus binimetinib for untreated BRAF-mutated metastatic melanoma (SECOMBIT): A randomized, three-arm, open-label phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41 (2): 212–221.
8. Ascierto P.A., Casula M., Bulgarelli J., et al. Sequential immunotherapy and targeted therapy for metastatic BRAF V600 mutated melanoma: 4-year survival and biomarkers evaluation from the phase II SECOMBIT trial. *Nat. Commun.* 2024; 15 (1): 146.
9. Atkins M.B., Lee S.J., Chmielowski B., et al. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF-mutant melanoma: The DREAMseq trial – ECOG-ACRIN EA6134. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41 (2): 186–197.
10. Atkins M.B., Lee S.J., Chmielowski B., et al. DREAMseq: A phase III trial of treatment sequences in BRAFV600-mutant (m) metastatic melanoma (MM) – Final clinical results. *J. Clin. Oncol.* 2025; 43 (Suppl. 16): 9506.
11. Ellebaek E., Weichenthal M., Gavrilova I., et al. Efficacy of combined BRAF-MEK inhibitor second-line therapy in patients with non-resectable or metastatic BRAFV600-positive melanoma after prior immunotherapy: A retrospective EUMelaReg multicenter study. *EJC Skin Cancer.* 2026; 4: 100773.
12. Самойленко И.В., Зарецкий А.Р., Прозоренко Е.В. и др. Повторное применение ингибиторов BRAF и MEK при лечении метастатической меланомы: клинический случай и мини-обзор. *Медицинский совет.* 2025; 19 (10): 74–82.
13. Priantti J.N., Vilbert M., Madeira T., et al. Efficacy and safety of rechallenge with BRAF/MEK inhibitors in advanced melanoma patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancers.* 2023; 15 (15): 3754.

The Place of Targeted Therapy in Pretreated Patients with Metastatic Melanoma of the Skin: a Mini-Review and Clinical Observation

A.A. Kurmanaliev, E.V. Lyman, S.V. Sharov, PhD

Clinical Oncological Dispensary No. 1, Krasnodar

Contact person: Artem A. Kurmanaliev, dr.kurmanaliev@mail.ru

The obtained clinical research results, as well as accumulated data from real clinical practice, prove the validity and effectiveness of combined targeted therapy with BRAF/MEK inhibitors not only in the first-line treatment of metastatic skin melanoma in patients with a mutation in the BRAF gene. Moreover, there is a strategy of re-prescribing BRAF/MEK inhibitors, which allows to increase survival in the most difficult patients with progression on two or more previous lines of therapy. The article provides a review of the literature and the results of their own clinical observation.

Keywords: repeated administration of BRAF/MEK inhibitors, metastatic melanoma of the skin



ЗА РУКУ



zaruku.com – сайт-помощник для людей с онкологическими заболеваниями, их близких и всех, кто входит в группу риска развития рака



Рак легкого



Рак мочевого пузыря



Рак молочной железы



Рак печени



Меланома



Лимфома

Портал «За руку» посвящен темам:

- Факторы риска
- Современные методы диагностики
- Информация о пациентских организациях и правах пациента
- Существующие подходы к терапии
- Реабилитация
- Полезные ссылки и многое другое



¹ ООО «АВА-ПЕТЕР»,
Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский
государственный
университет

³ Национальный
медицинский
исследовательский
центр
им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург

⁴ ООО «Лечебно-
диагностический
центр Международного
института
биологических
систем имени Сергея
Березина»,
Санкт-Петербург

⁵ Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Петрова,
Санкт-Петербург

Опыт применения препарата Нурдати® в реальной клинической практике

А.Н. Туромша¹, А.Э. Протасова^{2, 3, 4}, М.Ю. Шеремет⁴, И.Е. Панина^{1, 5}

Адрес для переписки: Алеся Николаевна Туромша, turomsha-an@avaclinic.ru

Для цитирования: Туромша А.Н., Протасова А.Э., Шеремет М.Ю., Панина И.Е. Опыт применения препарата Нурдати® в реальной клинической практике. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (10): 44–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-10-44-52

Меланома – одна из самых агрессивных злокачественных опухолей кожи. Опции лекарственного лечения пациентов с неоперабельными и метастатическими формами заболевания остаются крайне ограниченными. В связи с этим регистрация отечественного комбинированного препарата Нурдати® (нурулимаб + пролголимаб) открывает новые возможности терапии благодаря доказанной эффективности и удовлетворительному профилю токсичности. Поскольку препарат применяется сравнительно недавно, каждый случай лечения и обмен данными реальной клинической практики представляют собой ценный вклад в оценку терапии.

Материал и методы. В публикации представлен клинический опыт применения препарата Нурдати® у шести пациентов. На момент начала комбинированной иммунотерапии группа характеризовалась гетерогенностью по возрасту, клинической стадии заболевания, объему предшествующей терапии и наличию сопутствующей патологии. Представлены результаты проводимого лечения, включая оценку эффективности, продолжительность терапии, а также профиль нежелательных явлений (НЯ) и методы их коррекции.

Результаты. Терапия препаратом Нурдати® характеризовалась эффективностью и удовлетворительным профилем безопасности, что подтверждает потенциал режима в реальной клинической практике онколога.

Обсуждение. Комбинированная иммунотерапия нурулимабом и пролголимабом продемонстрировала клиническую эффективность с достижением частичного регресса у одного пациента и стабилизации опухолевого процесса у трех больных. Прогрессирование заболевания после двух и одного цикла лечения установлено у двух пациентов. У большинства пациентов иммуноопосредованные НЯ не наблюдались. Только в двух случаях отмечены НЯ 2–3-й степени, которые были успешно купированы стандартной терапией.

Ключевые слова: комбинированная иммунотерапия, нурулимаб, пролголимаб, Нурдати®, лечение метастатической меланомы



Введение

Меланома относится к агрессивным злокачественным опухолям кожи и занимает одно из ведущих мест среди онкологических заболеваний в возрастной группе 15–29 лет. Частота ее выявления существенно увеличивается с возрастом [1, 2]. По статистическим данным 2023 г., в России было зарегистрировано 13 270 новых случаев меланомы, при этом у 7,9% пациентов заболевание было диагностировано уже на IV стадии [1]. Несмотря на значительный прогресс в развитии лекарственной терапии онкологических заболеваний, возможности эффективного лечения больных неоперабельными и метастатическими формами меланомы по-прежнему остаются ограниченными [2, 3]. В настоящее время в качестве приоритетной опции первой линии лечения пациентов с неоперабельной и метастатической меланомой рассматривается применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа вне зависимости от молекулярно-генетических характеристик опухоли, в том числе статуса мутаций BRAF V600 [4]. Наибольшую клиническую эффективность демонстрирует комбинированная иммунотерапия с использованием моноклональных антител, ингибирующих PD-1 и CTLA-4 [3].

Доказательная база данного подхода сформирована на основании результатов крупных рандомизированных клинических исследований, таких как CheckMate 067 и CheckMate 069, в которых продемонстрировано преимущество комбинированной иммунотерапии перед монотерапией ингибиторами CTLA-4 по ключевым показателям, включая выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) [5–7]. В реальной клинической практике наиболее широко применяется режим с использованием ипилиумаба 3 мг/кг в комбинации с ниволумабом 1 мг/кг, однако частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й степени при применении данного режима достигает 48%. Согласно результатам рандомизированного исследования III фазы CheckMate 511, применение альтернативного режима с ипилиумабом 1 мг/кг и ниволумабом 3 мг/кг ассоциировано со снижением частоты НЯ 3–4-й степени с 48% до 34%. Однако снижается и частота объективных ответов (с 50,6% до 45,6%), что также заслуживает внимания при определении тактики лечения [8].

Именно выраженная токсичность комбинированной иммунотерапии представляет собой значимую клиническую проблему как для пациентов, так и для практикующих специалистов, что ограничивает ее широкое применение в рутинной клинической практике, несмотря на высокую эффективность. В связи с этим современные исследования направлены на оптимизацию терапевтических режимов с целью снижения частоты и тяжести НЯ без потери эффективности лечения.

В России до 2023 г. единственной опцией комбинированной иммунотерапии являлась схема с применением ингибиторов CTLA-4 (ипилиумаба) и PD-1 (ниволумаба). 12 декабря 2023 г. в Российской Федерации был зарегистрирован оригинальный отечественный комбинированный препарат Нурдати® (международное

непатентованное наименование нурулимаб + пролголимаб), разработанный АО «БИОКАД», показанный для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. Согласно результатам клинического исследования II фазы (OVERTON/BCD-217), фиксированная комбинация нурулимаба (ингибитора CTLA-4) и пролголимаба (ингибитора PD-1) в соотношении 1:3 продемонстрировала более высокую эффективность по сравнению с монотерапией ингибиторами PD-1 в первой линии терапии у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой.

Один из действующих компонентов комбинации BCD-217 пролголимаб был зарегистрирован в Российской Федерации в 2020 г. для терапии пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой [9]. Пролголимаб относится к ингибиторам PD-1 и представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело. В отличие от других представителей данной группы он относится к подклассу IgG1, что обуславливает его повышенную стабильность. Дополнительной особенностью препарата является наличие мутации LALA в Fc-фрагменте, которая приводит к снижению эффекторных свойств антитела и, как следствие, к уменьшению риска разрушения PD-1-позитивных лимфоцитов [10]. Вторым компонентом комбинации – препарат нурулимаб, который является оригинальным отечественным ингибитором CTLA-4, представляет собой моноклональное антитело изотипа IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом.

Препарат был изучен в режиме монотерапии в рамках клинического исследования I фазы (NCT03472027), целью которого являлась оценка его фармакокинетических и фармакодинамических характеристик, а также определение максимально переносимой дозы лекарственного средства [11]. Преимуществом комбинации нурулимаба и пролголимаба является то, что это единственная в мире комбинация ингибиторов CTLA-4 и PD-1 в одном флаконе, что обеспечивает удобство применения, экономит время медицинского персонала на введение, а также исключает риски отсутствия одного из компонентов при проведении терапии.

Согласно результатам рандомизированного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы № BCD-217-2/OCTAVA, применение комбинации нурулимаба и пролголимаба (0,2 мл/кг 1 раз в 3 недели, четыре инфузии) с последующей поддерживающей терапией пролголимабом (1 мг/кг каждые 2 недели) обеспечило значимое увеличение ВБП по сравнению с монотерапией пролголимабом. Медиана ВБП составила 15,4 мес. при комбинированной терапии препаратом Нурдати® (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 8,4; НД) против 8,3 мес. в группе получающих монотерапию пролголимабом (95% ДИ 4,2; 14,8, iRECIST). Двухлетняя ВБП достигла 43,9% в группе комбинированной терапии и 35,3% при монотерапии пролголимабом.

Медиана ОВ в обеих группах на момент анализа не была достигнута, при этом 24-месячная ОВ составила 76,1% и 71,7% соответственно.



Общая частота ответов составила 54,2 (95% ДИ 45,3; 62,9) в группе, получавшей комбинированную иммунотерапию, и 43,24% (95% ДИ 34,6; 52,1) в группе, получавшей пролголимаб по критериям iRECIST. Полный ответ был зарегистрирован у 17,6% пациентов, получавших Нурдати®, и у 9,8% пациентов, получавших монотерапию. Частичный ответ был зарегистрирован у 36,6% пациентов в группе, получавшей Нурдати®, и у 33,3% пациентов в группе, получавшей пролголимаб в режиме монотерапии. Комбинированная терапия также продемонстрировала преимущество по частоте контроля над заболеванием: 78,6% (95% ДИ 70,6; 85,3) против 61,4% (95% ДИ 52,5; 69,7). Медиана длительности ответа не была достигнута в обеих группах. Медиана времени достижения ответа на терапию по критериям iRECIST в группе комбинированной иммунотерапии составила 2,1 мес. (95% ДИ 1,5; 2,8) против 2,8 мес. (95% ДИ 1,7; 2,9) при монотерапии.

Профиль безопасности оставался приемлемым при применении комбинированной иммунотерапии: НЯ ≥ 3 степени наблюдались у 31,1% пациентов, серьезные НЯ – у 19,3%, а прекращение терапии вследствие токсичности потребовалось лишь в 11,1% случаев [12]. При сопоставлении полученных данных с результатами исследований CheckMate 067 и CheckMate 511 в группе ниволумаба и ипилимумаба обращает на себя внимание более высокая частота развития НЯ: серьезные НЯ регистрировались в 74% и 47,8% случаев, а отмена терапии вследствие токсичности – в 38% и 24% случаев соответственно.

Препарат Нурдати® является новой опцией комбинированной иммунотерапии метастатической меланомы.

Материал и методы

В данной публикации представлен уникальный клинический опыт лечения шести пациентов препаратом Нурдати® (нурулимаб + пролголимаб).

Пациент Л., 65 лет

Анамнез заболевания: считает себя больным с 2021 г., когда самостоятельно выявил новообразование кожи верхней части спины слева. К врачам более двух лет не обращался. В 2023 г. в связи с быстрым ростом новообразования в течение 6 мес. и изменением его цвета обратился к терапевту по месту жительства и был направлен к онкологу. В апреле 2023 г. выполнена эксцизионная биопсия новообразования кожи спины. Послеоперационное гистологическое заключение: неизъязвленная узловая смешанная меланома кожи спины со слабой интраопухольевой лимфоидной инфильтрацией, высокой митотической активностью (3 митоза на 1 мм² опухоли). Уровень инвазии по Кларку V, толщина по Бреслоу 11 мм. Лимфоваскулярная и перинеуральная инвазия не выявлены. Края резекции вне опухоли (pT4a). По данным проведенного дообследования отдаленных метастазов не выявлено. В Федеральном онкологическом центре выполнена резекция послеоперационного рубца кожи спины с биопсией сигнальных лимфатических узлов левой подмышечной области в июле 2023 г. Согласно результатам гистологического исследования,

обнаружен метастаз меланомы кожи спины в одном сигнальном лимфоузле левой подмышечной области, 4 мм в наибольшем измерении, с выходом за пределы капсулы лимфоузла. Выполнено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого обнаружена мутация в гене NRAS и не выявлена мутация в гене BRAF. Назначена адъювантная иммунотерапия в течение года препаратом пембролизумаб с августа 2023 г. по август 2024 г. Далее пациент динамически наблюдался. По данным контрольного обследования в октябре 2024 г. выявлены признаки прогрессирования заболевания – появились метастазы в мягких тканях спины. Операция в декабре 2024 г. в объеме широкого иссечения опухоли мягких тканей левой лопаточной области. Гистологическое послеоперационное исследование подтвердило метастаз меланомы.

В январе 2025 г. контрольные обследования (компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости, ультразвуковое исследование мягких тканей) выявили прогрессирование заболевания в виде новых метастатических очагов в подкожной клетчатке спины, в легких.

Учитывая степень распространенности опухоли, ее гистологический тип, прогрессирование заболевания, пациенту показано проведение лекарственной терапии первой линии – комбинированной анти-PD-1- + анти-CTLA-4-терапии по схеме: нурулимаб 1 мг/кг в/в капельно + пролголимаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели с оценкой эффекта после четырех циклов лечения. С апреля 2025 г. по июнь 2025 г. проведено четыре цикла комбинированной иммунотерапии с эффектом частичного регресса по оценке iRECIST. С июня 2025 г. по настоящее время (март 2026 г.) пациент продолжает анти-PD-1-терапию с эффектом стабилизации заболевания. За время лечения не было зарегистрировано никаких НЯ. Состояние пациента соответствует ECOG 0.

Пациент Ш., 51 год

Пациент считает себя больным с июля 2023 г., когда впервые отметил периодическое появление примеси крови в стуле. К врачам не обращался. В августе 2023 г. симптомы участились, появились не только примеси крови, но и слизь в кале. За медицинской помощью не обращался. Только в ноябре 2023 г. пациент обратился к врачу по месту жительства и был направлен на колоноскопию. По заключению эндоскопического исследования выявлено новообразование проксимальной трети нисходящей кишки, выполнена биопсия.

Гистологическое исследование биопсийного материала – опухоль гнездового строения, сформированная из клеток эпителиоидного типа с очаговым содержанием пигмента, морфологически определен метастаз меланомы. По данным молекулярно-генетического исследования обнаружена мутация BRAF V600E.

Пациент дообследован в объеме КТ органов грудной клетки и брюшной полости, установлен диагноз: опухоль без выявленного первичного очага с метастатическим (метастаз пигментной меланомы) поражением лимфатических узлов, ободочной кишки, надпочечни-



Рис. 1. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с в/в контрастированием (апрель 2025 г.). Первая оценка эффекта – стабилизация на фоне комбинированной иммунотерапии пролголимабом + нурулимабом. В правом надпочечнике визуализируются два образования неоднородной структуры (метастазы). В медиальной ножке левого надпочечника визуализируется одно образование (метастаз)



Рис. 2. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с в/в контрастированием (июль 2025 г.). Вторая оценка эффекта: стабилизация на фоне комбинированной иммунотерапии пролголимабом + нурулимабом. В правом надпочечнике визуализируются два образования неоднородной структуры (метастазы). В медиальной ножке левого надпочечника ранее определяемый метастаз не визуализируется

ков, верхней доли левого легкого. сTхNxM1, IV стадия. С ноября 2023 г. по ноябрь 2024 г. проводилась первая линия лекарственной терапии ингибиторами BRAF/MEK – дабрафенибом + траметинибом. На фоне лечения достигнут частичный ответ в феврале 2024 г. В октябре 2024 г. планировалось начало очередного цикла комбинированной таргетной терапии, однако на фоне выраженной астении выявлена анемия III степени. Пациент направлен на обследование с целью исключения желудочно-кишечного кровотечения и прогрессирования болезни. По результатам колоноскопии визуализировано новообразование и выполнена биопсия новообразования печеночного изгиба ободочной кишки. Гистологическое исследование биоптата – метастаз пигментной меланомы. Лучевые методы диагностики установили появление метастаза в тонкой кишке, увеличение размеров ранее определяемых очагов (внутрибрюшных лимфатических узлов). Заключение абдоминального хирурга: принимая во внимание выявленное вторичное новообразование тонкой кишки с признаками интимного прилегания к верхним брыжеечным, почечным сосудам, крайне высокий риск периоперационных осложнений, хирургическое лечение нецелесообразно. С учетом клинических признаков прогрессирования опухолевого процесса, роста контрольных очагов (по данным КТ) пациенту показано проведение комбинированной анти-PD-1- + анти-CTLA-4-терапии по схеме нурулимаб + пролголимаб в/в 1 раз в 3 недели (суммарно четыре введения). На момент начала второй линии лекарственного лечения пациента вновь стала беспокоить примесь крови в кале, отмечены выраженная слабость, тахикардия, головокружения. ECOG 2, анемия III степени. Была выполнена гемотрансфузия двух доз эритроцитарной массы. Анемия купирована до II степени. В декабре 2024 г. проведен один цикл терапии нурулимабом + пролголимабом. К началу второго цикла



Рис. 3. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с в/в контрастированием (ноябрь 2025 г.). Третья оценка эффекта: стабилизация на фоне комбинированной иммунотерапии пролголимабом + нурулимабом. В правом надпочечнике визуализируются два образования неоднородной структуры (метастазы). В медиальной ножке левого надпочечника ранее определяемый метастаз не визуализируется

клинические признаки заболевания полностью отсутствовали, анемия купирована до I степени. По данным КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости, после четвертого цикла Нурдати® отмечено уменьшение таргетных очагов в рамках стабилизации опухолевого процесса. Анемия купирована. НЯ не отмечены. Учитывая стабилизацию заболевания, с апреля 2025 г. по настоящее время (март 2026 г.) продолжена анти-PD-1-терапия. По результатам контрольных обследований от ноября 2025 г., сохраняется стабилизация заболевания (рис. 1–3). Анемия купирована (Hb 138 г/л), состояние пациента – ECOG 0. За все время лечения не было зарегистрировано никаких иммуноопосредованных НЯ.



Пациентка С., 62 года

В 2023 г. пациентка впервые отметила снижение зрения на правый глаз. Обратилась к офтальмологу по месту жительства. Установлен диагноз: отслойка сетчатки. Рекомендована консервативная терапия, от которой пациентка воздержалась. В 2024 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит, выявлены новообразование, заполняющее на 50% стекловидное тело, прилежащее к оболочкам глазного яблока, размерами 21 × 14 × 17 мм, а также отслойка сетчатки правого глаза. В ноябре 2024 г. проведено хирургическое лечение в объеме энуклеации правого глаза с формированием опорно-двигательной культи. По результатам послеоперационного гистологического исследования верифицирована пигментная меланома хориоидеи, смешанно-клеточный вариант, базальный диаметр – 18 мм, высота – 13 мм, с вовлечением цилиарного тела, 7 митозов/мм², с инвазией в мембрану Бруха, с очаговой инвазией в склере без экстраокулярного распространения, без достоверных признаков сосудистой инвазии (pT4b). Пациентке рекомендовано динамическое наблюдение. В январе 2025 г. по результатам контрольных обследований (КТ органов грудной клетки и брюшной полости) установлено прогрессирование заболевания в виде появления внутригрудных лимфатических узлов и метастаза в печени. С учетом стадии заболевания пациентке показано проведение комбинированной анти-PD-1- + анти-CTLA-4-терапии по схеме нурулимаб + пролголимаб в/в 1 раз в 3 недели (суммарно четыре введения). С февраля 2025 г. по апрель 2025 г. проведено четыре цикла терапии с эффектом стабилизации заболевания. С мая 2025 г. по настоящее время (март 2026 г.) продолжена анти-PD-1-терапия пролголимабом в/в 1 раз в 3 недели с сохраняющимся эффектом стабилизации. За все время проведения лечения не было зарегистрировано никаких НЯ. Состояние пациентки – ECOG 0.

Пациент К., 60 лет

Пациент считает себя больным с 2021 г., когда стал отмечать снижение зрения. Обратился к офтальмологу по месту жительства. Установлен диагноз катаракты и начато консервативное лечение, длившееся на протяжении одного года без эффекта. В 2022 г. самостоятельно обратился к офтальмологу в Санкт-Петербурге. Обследован, диагностировано новообразование сосудистой оболочки глаза. В марте 2022 г. выполнена энуклеация правого глаза. По данным послеоперационного гистологического исследования и инструментальных методов обследования в марте 2022 г. установлен диагноз: меланома сосудистой оболочки правого глаза (T4N0M0). Рекомендовано динамическое наблюдение. По данным плановых контрольных обследований в феврале 2025 г. выявлены множественные метастазы в печени (рис. 4). Выполнена трепан-биопсия одного очага печени с гистологическим исследованием и подтверждением метастаза эпителиоидноклеточной пигментной меланомы. Установлено прогрессирование опухолевого процесса. С учетом степени распространенности опухоли, ее гистологического типа



Рис. 4. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с в/в контрастированием в феврале 2025 г. Визуализируются множественные метастазы в печени



Рис. 5. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с в/в контрастированием в мае 2025 г. Визуализируются множественные метастазы в печени. Увеличение ранее определяемых и появление множественных новых метастазов в печени

и прогрессирования заболевания пациенту показано проведение первой линии лекарственного лечения – комбинированной анти-PD-1- + анти-CTLA-4-терапии нурулимабом + пролголимабом в/в 1 раз в 3 недели (суммарно четыре введения).

С марта по апрель 2025 г. проведено два цикла иммунотерапии нурулимабом + пролголимабом. После двух циклов лечения пациент предъявлял жалобы на дискомфорт в левом боку, постоянные подъемы температуры тела до 39 °С. Гипертермия 2-й стадии расценена как иммуноопосредованное НЯ. С целью лечения осложнения в апреле 2025 г. назначена системная терапия преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут с полным купированием иммуноопосредованных НЯ к маю 2025 г. Далее проводилось ступенчатое снижение дозы глюкокортикоидов до полной отмены преднизолона в июле 2025 г. В мае 2025 г. выполнено плановое контрольное обследование, по результатам которого выявлено увеличение ранее определяемых и появление множественных новых метастазов в печени (рис. 5). У пациента установлено прогрессирование заболевания. При выполнении КТ органов грудной клетки от-



мечено появление воспалительных изменений в обоих легких. Пациент консультирован пульмонологом, назначена антибактериальная терапия.

Трепан-биопсия метастаза правой доли печени произведена в июне 2025 г., по гистологическому исследованию биоптата подтвержден метастаз эпителиоидноклеточной пигментной меланомы сосудистой оболочки правого глаза в S6 печени. Последующее лечение пациенту проводилось по месту жительства. На данный момент связи с пациентом нет, и дальнейшая судьба его неизвестна.

Пациент А., 56 лет

Пациент считает себя больным с июня 2020 г., когда самостоятельно отметил увеличение в размерах ранее существующего невуса в области передней поверхности грудной стенки слева. Обратился к хирургу по месту жительства, где в августе 2020 г. выполнено иссечение новообразования. Послеоперационное гистологическое исследование установило беспигментную меланому, 4-й уровень инвазии по Кларку, толщина по Бреслоу 3 мм. Отмечены высокая митотическая активность и отсутствие изъязвления. В августе 2020 г. в условиях специализированного онкологического учреждения произведены резекция новообразования и полное обследование.

Установлен диагноз – меланوما кожи передней грудной стенки слева T3aN0M0 IIА ст. после хирургического лечения. Рекомендовано динамическое наблюдение. Ремиссия заболевания длилась три года. В июле 2023 г. пациент самостоятельно отметил увеличение подмышечных лимфатических узлов слева, в связи с чем в онкологическом учреждении в июле 2023 г. выполнена подмышечная лимфаденэктомия слева. По результатам гистологического и молекулярно-генетического исследований подтвержден метастаз низкодифференцированной эпителиоидноклеточной опухоли без мутации в гене BRAF. Инструментальные методы не выявили признаков отдаленного метастазирования, назначена и проведена адъювантная иммунотерапия анти-PD1-препаратом ниволумаб в течение года (с августа 2023 г. по август 2024 г.) без НЯ и признаков прогрессирования болезни. Период динамического наблюдения ремиссии заболевания длился 6 мес. В феврале 2025 г. по результатам очередного контрольного обследования без предъявления жалоб выявлены новые мелкие очаги в обоих легких вторичного генеза и установлено прогрессирование заболевания.

С учетом степени распространенности опухоли, ее гистологического типа, прогрессирования заболевания пациенту показано проведение первой линии лекарственного лечения – комбинированной анти-PD-1- + анти-CTLA-4-терапии нурулимабом + пролголимабом в/в 1 раз в 3 недели до четырех введений. С февраля 2025 г. по 8 апреля 2025 г. проведено три цикла комбинированной иммунотерапии нурулимабом + пролголимабом. В апреле 2025 г. (после третьего цикла лечения) пациент предъявлял жалобы на боли в правом подреберье, кожную сыпь, гиперемию и воспаление красной каймы губ. По результатам дообследования

зарегистрировано развитие иммуноопосредованных НЯ в виде гепатита 3-й степени, дерматита 3-й степени (папул, пустул, булл, геморрагической сыпи, поражения более 30% туловища), хейлита 3-й степени (рис. 6). Назначена стандартная терапия глюкокортикоидами – преднизолон в дозе 1 мг/кг. Через 72 часа положительной динамики не отмечено, доза преднизолона увеличена до 2 мг/кг. В течение месяца наблюдался постепенный регресс симптомов, и только через два месяца терапии к июлю 2025 г. иммуноопосредованные НЯ были купированы до 1-й степени, отмечен регресс папул и булл, но сохранялись единичные пустулы и эритема (рис. 7). Ступенчатое снижение дозы преднизолона проведено до полной отмены к июлю 2025 г. и полного купирования НЯ. По данным контрольного обследования в июле 2025 г., признаков прогрессирования опухолевого процесса не установлено, произошла стабилизация заболевания. Учитывая иммуноопосредованные НЯ 3-й степени на фоне комбинированной иммунотерапии анти-CTLA-4- и анти-PD1-препаратами, решено



Рис. 6. Иммуноопосредованные нежелательные явления (май 2025 г.): А – хейлит; Б, В – кожная токсичность; Г – паронихии



Рис. 7. Регресс иммуноопосредованных нежелательных явлений (июль 2025 г.): А, Б – регресс кожной токсичности



продолжить монотерапию анти-PD-1-препаратом пролголимаб. С июля 2025 г. по настоящее время (март 2026 г.) пациент получает анти-PD-1-терапию с эффектом стабилизации опухолевого процесса, общим состоянием ECOG 0 и без НЯ.

Пациент С., 30 лет

Пациент считает себя больным с мая 2023 г., когда самостоятельно выявил пигментное новообразование кожи спины. Сразу обратился к дерматологу, и в кожно-венерологическом диспансере по месту жительства было выполнено иссечение новообразования. Со слов пациента, гистологическое исследование не выполнялось. В апреле 2024 г., через 11 месяцев после первичного иссечения новообразования кожи, пациент отметил увеличение подмышечных лимфатических узлов справа, обратился к онкологу по месту жительства. В мае 2024 г. выполнена лимфаденэктомия правой аксиллярной области с гистологическим, иммуногистохимическим подтверждением метастаза эпителиоидноклеточной меланомы. PD-L TPS менее 1, CPS 20%. Молекулярно-генетический анализ подтвердил мутацию в гене BRAF.

По данным лучевых методов обследования (КТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, МРТ головного мозга), признаков отдаленного метастазирования не выявлено. С целью адъювантного лечения с мая по август 2024 г. пациент получал анти-PD-1-терапию препаратом ниволумаб. По данным очередного контрольного обследования в сентябре 2024 г. установлено прогрессирование заболевания в виде появления множественных метастазов печени и внутрикожных метастазов, увеличения аксиллярных и субпекторальных лимфатических узлов справа, образования новых метастазов в костях. По решению онкологической комиссии с учетом гистологического типа опухоли, наличия BRAF-мутации, распространенности опухолевого процесса, прогрессирования заболевания пациенту показано лечение ингибиторами BRAF/MEK: дабрафениб + траметиниб до прогрессирования болезни или непереносимой токсичности. Лечение начато в сентябре 2024 г. с эффектом частичного регресса (-60% по RECIST 1.1), согласно данным контрольного обследования в декабре 2024 г. В январе 2025 г., через месяц после контрольного обследования, пациент отметил увеличение числа кожных уплотнений и увеличение объема живота. По клиническим данным и результатам повторного обследования установлено прогрессирование опухолевого процесса в виде увеличения количества внутрикожных метастазов, появление асцита, признаков карциноматоза брюшины. С учетом прогрессирования заболевания пациенту показано проведение комбинированной анти-PD-1- + анти-CTLA-4-терапии по схеме нурулимаб + пролголимаб в/в 1 раз в 3 недели до четырех введений. На момент начала второй линии лечения общее состояние пациента оценено как ECOG 3, болевой синдром в области позвоночника – 7 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). В феврале

2025 г. начата комбинированная иммунотерапия (нурулимаб + пролголимаб). Пациенту проводилась симптоматическая терапия, направленная на купирование болевого синдрома, коррекцию электролитного баланса и белкового обмена. Произведен лапароцентез и эвакуация 17 литров асцитической жидкости, однако состояние прогрессивно ухудшалось, появились головные боли до 9 баллов по ВАШ и усилился болевой синдром. По экстренным показаниям выполнена МРТ головного мозга с контрастированием, выявлены множественные метастазы в головном мозге. 18 февраля 2025 г. пациент скончался. Вероятно, в данном случае не успел развиваться эффект от препарата Нурдати® во второй линии. Из этого следует, что оптимальное место комбинированной иммунотерапии – первая линия вне зависимости от BRAF-статуса.

Результаты

В представленной серии клинических наблюдений комбинированная иммунотерапия нурулимабом и пролголимабом продемонстрировала клиническую эффективность, обеспечивая контроль над заболеванием при удовлетворительном профиле переносимости, несмотря на предшествующую терапию и наличие сопутствующей патологии у части пациентов.

Обсуждение

Наилучший достигнутый эффект соответствовал частичному регрессу и был зарегистрирован у одного пациента. У трех пациентов отмечена стабилизация заболевания, сохраняющаяся на момент написания статьи (март 2026 г.). У двух пациентов установлено прогрессирование заболевания: в одном случае – после двух циклов терапии, в другом – после первого цикла. Профиль безопасности терапии в целом благоприятный. У одного пациента после второго цикла комбинированной иммунотерапии развилось иммуноопосредованное НЯ 2-й степени (гипертермия), купированное стандартной симптоматической терапией. Еще у одного пациента отмечены иммуноопосредованные НЯ 3-й степени (гепатит и дерматит), потребовавшие назначения глюкокортикостероидов в стандартных дозах. В дальнейшем лечение было продолжено в режиме монотерапии анти-PD-1-препаратом с достижением стабилизации заболевания. У остальных четырех пациентов НЯ на фоне терапии не зарегистрированы.

Заключение

Полученные клинические наблюдения еще раз подтверждают перспективность использования комбинированной иммунотерапии препаратом Нурдати® и потенциал для его применения в реальной клинической практике. ☺

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.



BIOSCAD — ведущая биотехнологическая компания России, осуществляющая полный цикл разработки, исследований и производства препаратов для лечения онкологических, аутоиммунных и наследственных заболеваний.

Наша миссия — это улучшение и продление жизни людей посредством предоставления эффективных, безопасных и доступных комплексных решений в области лекарственного обеспечения.

Наш приоритет — постоянная работа над инновационными проектами в области разработки и производства лекарств.

R&D платформы

Моноклональные антитела

MabNEXT

Платформа по созданию лекарственных препаратов на основе моноклональных антител

Малые молекулы

ChemNEXT

Платформа по созданию лекарственных препаратов химической природы

Генная терапия

GeneNEXT


Платформа по созданию in vivo и ex vivo генной терапии

Подробнее о компании:

 **55** продуктов в портфеле

 **>3000** сотрудников

 **>40** лабораторий

 **7** производственных комплексов





Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024.
3. Демидов Л.В., Утяшев И.А., Москвина Е.А. Иммуноterapia меланомы: современные подходы и перспективы. Современная онкология. 2023; 25 (2): 112–119.
4. Клинические рекомендации «Меланома кожи и слизистых оболочек» (утв. Минздравом РФ). 2023. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru>
5. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N. Engl. J. Med. 2015; 373 (1): 23–34.
6. Hodi F.S., Chesney J., Pavlick A.C., et al. Nivolumab plus ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma: long-term survival data from the phase 2 trial CheckMate 069. Lancet Oncol. 2016; 17 (11): 1558–1568.
7. Hodi F.S., Kluger H., Sznol M., et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19 (11): 1480–1492.
8. Hodi F.S., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma: CheckMate 511 phase III study. J. Clin. Oncol. 2018; 36 (17 Suppl.): 10004.
9. ИМП препарата Фортека® (МНН: пролголимаб) ЛП-006173-161123. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c97fa056-d2c4-4288-b236-a80892c569e6
10. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. Eur. J. Cancer. 2021; 149: 222–232.
11. Kryukov F., Semiglazova T., Moiseenko V., et al. A phase I dose escalation trial of BCD-145 in patients with unresectable or metastatic melanoma. J. Clin. Oncol. 2024; 42 (16): 9526–9526.
12. Жуков Н.В., Самойленко И.В., Гамаюнов С.В. и др. Онкопрепараты «Биокад»: доказанная эффективность в реальной клинической практике. Инновационная фармакотерапия. 2026; 1 (33): 22–35.

Experience with the Use of Nurdati® in Real Clinical Practice

A.N. Turomsha¹, A.E. Protasova^{2,3,4}, M.Yu. Sheremet⁴, I.E. Panina^{1,5}

¹AVA-PETER LLC, Saint Petersburg

²Saint Petersburg State University

³V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg

⁴Sergei Berezin Treatment and Diagnostic Center of the International Institute of Biological Systems LLC, Saint Petersburg

⁵N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg

Contact person: Alesia N. Turomsha, turomsha-an@avaclinic.ru

Melanoma is one of the most aggressive malignant skin tumors. The drug treatment options for patients with inoperable and metastatic forms of the disease remain extremely limited. Therefore, the development of the domestically produced combination drug Nurdati® (nurulimab + prolgolimab) opens up new possibilities thanks to its proven efficacy and favorable toxicity profile. Since this drug is relatively new to the market, each treatment case and the exchange of clinical data represent a valuable contribution to treatment evaluation.

Material and methods. This publication presents clinical experience with Nurdati® in six patients. At the time of initiation of combination immunotherapy, the group was heterogeneous in terms of age, clinical stage of the disease, amount of prior therapy, and the presence of comorbidities. Treatment outcomes are presented, including an assessment of efficacy, duration of therapy, adverse event profile, and treatment options.

Results. Nurdati® therapy was effective and had a satisfactory safety profile, confirming the potential of this regimen for real-world clinical practice.

Discussion. Combination immunotherapy with nurulimab and prolgolimab demonstrated clinical efficacy, achieving partial tumor regression in one patient and tumor stabilization in three patients. Disease progression was observed in two patients after two and one cycle of treatment. Most patients did not experience immune-mediated adverse events. Grade 2–3 adverse events were observed in only two cases, which were successfully managed with standard therapy.

Keywords: combination immunotherapy, nurulimab, prolgolimab, Nurdati®, treatment of metastatic melanoma

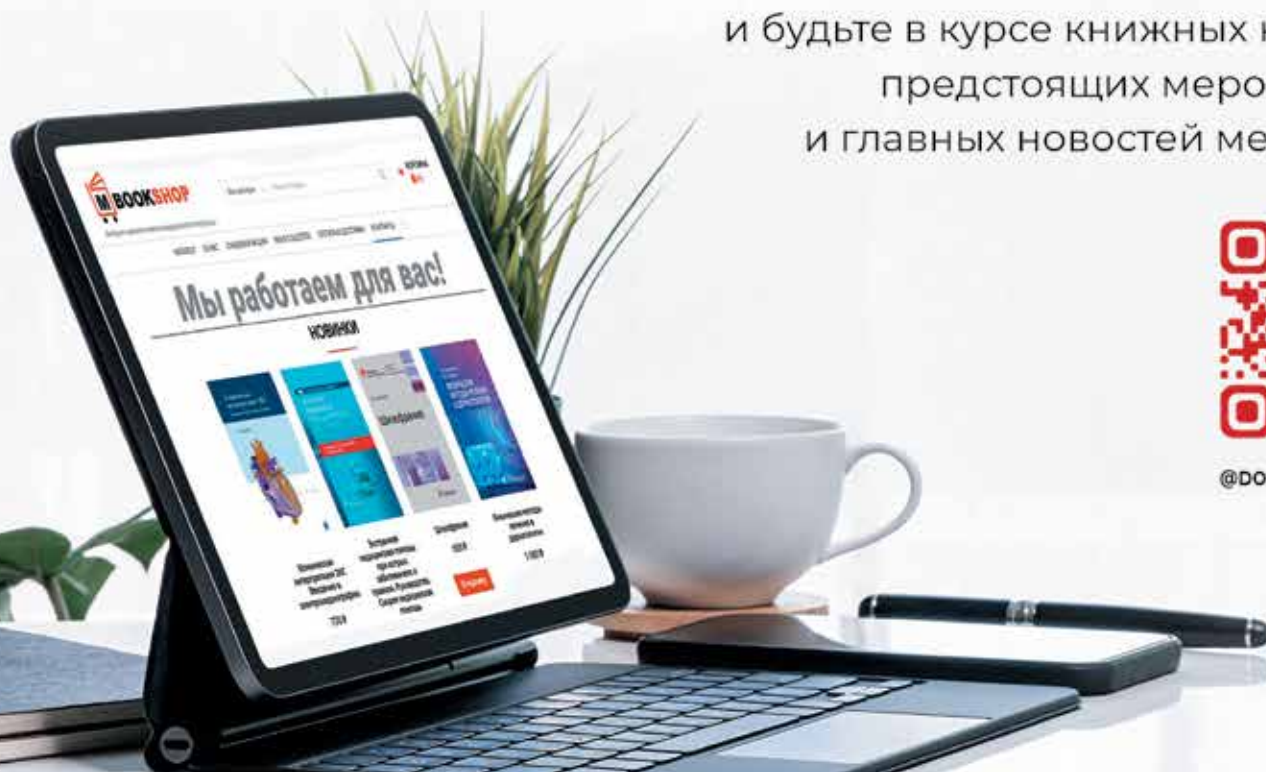


Весь ассортимент
профессиональной литературы
для врачей



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ

и будьте в курсе книжных новинок,
предстоящих мероприятий
и главных новостей медицины!



@DOCTOR_NAVIGATOR



Мohs-хирургия злокачественного лентиго: возможности применения иммуногистохимического исследования для контроля чистоты краев резекции

В.А. Прокопенко, И.В. Самойленко, к.м.н., Я.В. Вишневская, к.м.н.

Адрес для переписки: Виктория Алексеевна Прокопенко, dastella96@yandex.ru

Для цитирования: Прокопенко В.А., Самойленко И.В., Вишневская Я.В. Mohs-хирургия злокачественного лентиго: возможности применения иммуногистохимического исследования для контроля чистоты краев резекции. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (10): 54–61.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-10-54-61

Согласно данным различных исследований и обзоров литературы, у 2–14% пациентов с меланомой кожи туловища и конечностей будет наблюдаться ежегодное рецидивирование даже при повторном широком иссечении краев резекции, если однажды в них были выявлены опухолевые клетки, независимо от использованной хирургической стратегии. Методика оперативного вмешательства Mohs позволяет избежать ситуаций, в которых требуется проведение ререзекций, что позитивно сказывается на ожидаемом косметическом эффекте, не повышая и не снижая процентное число локальных рецидивов. При добавлении в стандартную методику интраоперационного иммуногистохимического исследования на замороженных срезах с целью оценки краев резекции, иссеченных по методу Mohs, можно добиться выявления единичных опухолевых клеток меланомы, не определяемых при срочном гистологическом исследовании с рутинной окраской. Вышеописанные данные дают основания выдвинуть гипотезу о предпочтительности использования оперативного вмешательства с одномоментным иссечением краев резекции по методике Mohs при лечении не только базальноклеточного и плоскоклеточного рака, но также и злокачественного лентиго косметически значимых локализаций.

Ключевые слова: злокачественное лентиго, Mohs-хирургия, края резекции, иммуногистохимия

Введение

Методика хирургического лечения первичных меланом кожи традиционно включает в себя широкое иссечение краев резекции, определяемое толщиной опухоли по A. Breslow, согласно рекомендациям National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Стандартное хирургическое иссечение с гистологически чистыми краями является текущим стандартом лечения первичных кожных меланом любой толщины [1]. Первично разработанный для хирургического лечения базальноклеточной и плоскоклеточной карциномы, метод Mohs нашел свое селективное применение и в

хирургии меланомы *in situ* некоторых анатомических областей [2]. Особо пристальное внимание обращено на злокачественное лентиго области головы и шеи, в частности лицевой области. Злокачественное лентиго представляет собой подтип меланомы, ассоциированный с высокой степенью кумулятивного солнечного повреждения и характеризующийся лентигинозным паттерном роста атипичных эпидермальных меланоцитов без признаков инвазии в дерму. На долю злокачественного лентиго приходится около 80% всех меланом *in situ* [1]. Клинически данный подтип меланомы обычно проявляется в виде асим-



метричного пигментированного поражения на фоне хронически поврежденной солнцем кожи (рис. 1). Распространенность злокачественного лентигиноза варьирует в различных возрастных группах, но преобладающей группой являются пациенты в возрасте 65 лет и старше.

Ввиду тенденции данного подтипа меланомы к лентигинозному слиянию единичные атипичные меланоциты могут обнаруживаться на достаточном отдалении от основного очага опухолевого роста. Данная картина крайне сложно поддается визуализации и интерпретации при срочном интраоперационном гистологическом исследовании с использованием стандартных методик окраски замороженных срезов ткани. Проблема неадекватной визуализации атипичных меланоцитов связана со множеством факторов, имеющих как техническую, так и субъективную природу. В частности, немаловажную роль играют следующие факторы:

1. Трудности интраоперационной дифференциальной диагностики между кератиноцитами и меланоцитами на стеклопрепаратах со стандартной методикой окраски.
2. Артефакты гистопроцессинга могут не только имитировать полиморфные меланоциты, провоцируя гипердиагностику злокачественного лентигиноза, но и увеличивать долю случаев с ложнопозитивными краями резекции.
3. Технические особенности, возникающие в процессе микрономии и окрашивания срезов, затрудняют дифференциальную диагностику между лентигинозным распространением меланоцитов вдоль юнкциональной зоны и искусственными «щелями» между эпидермисом и сосочковой дермой.

Также стоит упомянуть, что, ввиду ограниченной функциональной емкости рутинных светооптических методик в ходе интраоперационного гистологического исследования, нередко создается ситуация, при которой в процессе проведения планового гистологического исследования обнаруживается позитивный край резекции. Данное явление требует повторного оперативного вмешательства, снижая ожидаемый косметический эффект и ухудшая качество жизни пациентов.

Из-за вышеописанных сложностей наиболее актуальным методом решения проблемы на сегодняшний день видится применение методик интраоперационного иммуногистохимического (ИГХ) исследования для выявления дискретных меланоцитов.

Материал и методы

В рамках подготовки настоящей работы нами проведен анализ литературы за 2015–2025 гг. с фокусом на публикациях по методу микрографической хирургии злокачественного лентигиноза Mohs с применением иммуногистохимических методов исследования. Поиск проводился с использованием баз данных PubMed и Google Scholar с выборкой не старше 10 лет со дня публикации, а также по ключевым словам «Mohs-хирургия», «злокачественная меланома *in situ*», «злокачественное лентигиноз», «иммуногистохимическое исследование замороженных срезов».



Рис. 1. Клинический вид злокачественного лентигиноза. Скуловая область, пациентка 43 лет

В проспективную группу исследования были включены пациенты с гистологически подтвержденным злокачественным лентигинозом кожи лица, обратившиеся для дообследования и лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (сентябрь 2025 г. – март 2026 г.). Каждому включенному в исследование пациенту было проведено удаление опухоли методом микрографической хирургии Mohs с выполнением срочного интраоперационного ИГХ исследования с использованием трех маркеров: Melan-A, SOX10, PRAME.

Срочное гистологическое исследование проводилось следующим образом:

- Стандартное окрашивание гематоксилином и эозином (Г-Э) (время выполнения – 0,5–1 час). Также изготавливается стеклопрепарат под маркировкой «К» для верификации опухоли и определения дальнейшей тактики диагностики. При подтверждении злокачественного новообразования с каждого края резекции изготавливалось по одному стеклопрепарату с окраской Г-Э (четыре серийных среза).
- Производство трех стеклопрепаратов для дальнейшей постановки ИГХ реакции и монтирование среза внешнего контроля. Иммуногистохимическое окрашивание с применением маркеров Melan-A, PRAME, SOX10 (время выполнения – 0,5–1 час).
- Изготовление парафиновых блоков иссеченной опухоли для дальнейшего планового морфологического исследования.

Этап первый: формирование блоков и микрономия.

Все исследуемые фрагменты переносятся на столики для криотомии исследуемой стороной вверх. Для предотвращения деформации ткани на столики предварительно помещаются биопсийные прокладки, пропитанные матричной средой для криотомии. Столики переносятся в камеру криотома для последующей первичной заморозки и формирования блоков.



Сверху ткань прижимается блоком теплоотведения с целью равномерного расплавления и однородной заморозки. С последующим формированием плоской поверхности. Описанный способ пробоподготовки позволяет получить в готовом срезе гистологически наиболее полный препарат, включающий все подлежащие исследованию слои ткани, а также способствует уменьшению количества потерянной при тримминге ткани. Заморозка блоков осуществляется в течение 5–7 минут при температуре -75°C с помощью аппарата для ускоренной заморозки. Материал располагается исследуемой стороной вниз.

На предметных стекла (без адгезивного покрытия для Г–Э срезов, с адгезивным покрытием для ИГХ окрашивания) наносятся номер исследования и маркировка согласно принятому в учреждении алгоритму.

Микротомия замороженного материала производится на криотоме с использованием одноразовых лезвий для криотомии (толщина срезов 2–4 мкм). Блок триммингуется до получения наиболее полных срезов. Для окраски Г–Э последовательно изготавливаются четыре серийных среза с шагом 100 мкм и монтируются на предметные стекла. Для ИГХ исследования с каждого блока изготавливается три дополнительных среза, которые монтируются на стекло с адгезивным покрытием. Дополнительно на каждое стекло монтируются срезы с блока «К» для контроля качества постановки ИГХ реакции.

Этап второй: окрашивание Г–Э на криостатных срезах. Обзорное окрашивание серийных криостатных срезов производится ручным методом с помощью станции для ручного окрашивания. Для окраски криосрезов используются следующие реактивы:

- 1) формалин 10% забуференный;
- 2) гематоксилин регрессивный;
- 3) дифференцирующий раствор;
- 4) подсинивающий раствор;
- 5) эозин водно-спиртовой;
- 6) этиловый спирт 95%;
- 7) о-Ксилол чистый для анализа;
- 8) дегидратирующий раствор «Изопреп»;
- 9) дистиллированная вода.

Для приготовления рабочих растворов концентраты дифференцирующего и подсинивающего раствора разводят в дистиллированной воде в соотношении 1:19, изопропиловый спирт разводят дистиллированной водой для достижения концентраций 50% и 70%. Другие используемые реактивы не требуют предэксплуатационной подготовки.

После окрашивания срезы заключаются под покровное стекло с использованием монтирующей среды.

Этап третий: проведение иммуногистохимического исследования на криостатных срезах. ИГХ окрашивание криостатных срезов тканей производится пероксидазным методом на ручной станции, с использованием моноклональных антител и универсальной двухстадийной системы детекции PrimeVision. Для разведения первичных антител используется разбавитель Antibody Diluent, для блокировки эндогенных пероксидаз – реактив Peroxide Block, для нейтрализации и удаления

несвязавшихся реагентов – буфер PRIME Wash TBS-T. Хромоген-субстрат изготавливается непосредственно перед нанесением: 40 мкл концентрированного DAB-хромогена добавляется к 1 мл DAB-субстрата. Чтобы избежать подтеков реагентов, границы срезов обводятся гидрофобным маркером.

Клетки тканей, содержащие искомым антиген, окрашиваются в месте локализации антигена с образованием преципитата коричневого цвета.

Этап четвертый: морфологическое светооптическое и ИГХ исследование. Данный этап производится двумя врачами-патологоанатомами. Количество меланоцитов оценивалось в срезе эпидермиса толщиной 0,5 мм (диаметр объектива $\times 40$, увеличение $\times 400$) в трех репрезентативных полях с применением шкал и критериев, изложенных в табл. 1 и 2. При коллегиальном решении о позитивном крае резекции производится последующая хирургическая дорезка интересующего участка с повтором всех вышеописанных действий. Исследование производится до чистого края.

Результаты

Нами детально проанализирован клинический случай двухэтапного успешного радикального удаления злокачественного лентиги подглазнично-скуловой области с применением интраоперационного ИГХ исследования.

Клинический случай

Пациентка М., 51 год, имеет слабопигментированный очаг на коже левой периорбитальной области, существующий около года. Пациентка увлекается альпинизмом, много времени проводила в горах (рис. 2.1). В июне 2025 г. по месту жительства ей было выполнено иссечение образования с гистологической верификацией злокачественного лентиги и R1-краями резекции (рис. 2.2, 2.3). В связи с позитивными краями резекции пациентка обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с целью иссечения остаточных участков образования. В октябре 2025 г. выполнено иссечение злокачественного лентиги кожи левой инфраорбитальной области с интраоперационным морфологическим контролем всех краев резекции (Mohs-хирургия) и пластикой дефекта местными тканями (рис. 2.4). Радикальность удаления образования была достигнута в результате двухэтапного иссечения краев резекции. В ходе первого этапа было иссечено четыре края резекции с последующим изготовлением стандартных светооптических срезов (рис. 2.5). Каждый из краев резекции был подвергнут интраоперационному ИГХ исследованию с использованием маркеров SOX10, Melan-A, PRAME (рис. 2.6) и монтированием внешнего контроля (рис. 2.7).

В пределах исследованных краев резекции № 1 и № 3 плотность распределения юнкциональных меланоцитов с экспрессией использованных маркеров идентична таковой в солечно поврежденной коже. Внешний контроль был позитивен по всем использованным маркерам. Иммуногистохимическая и светооптическая



Рис. 2.1. Слабопигментированное образование периорбитальной области, существовавшее около года

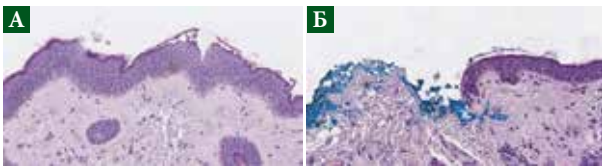


Рис. 2.2. Пересмотр готовых гистологических препаратов, гематоксилин – эозин, ×200: А – гистологическая картина злокачественного лентиго; Б – позитивный край резекции

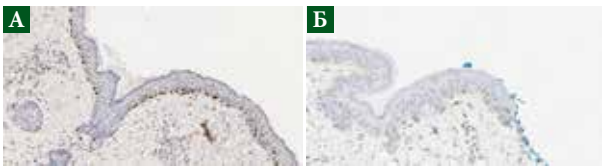


Рис. 2.3. Пересмотр готовых иммуногистохимических препаратов, ×200: А – экспрессия SOX10 в клетках злокачественного лентиго; Б – позитивный край резекции, экспрессия PRAME в опухолевых клетках

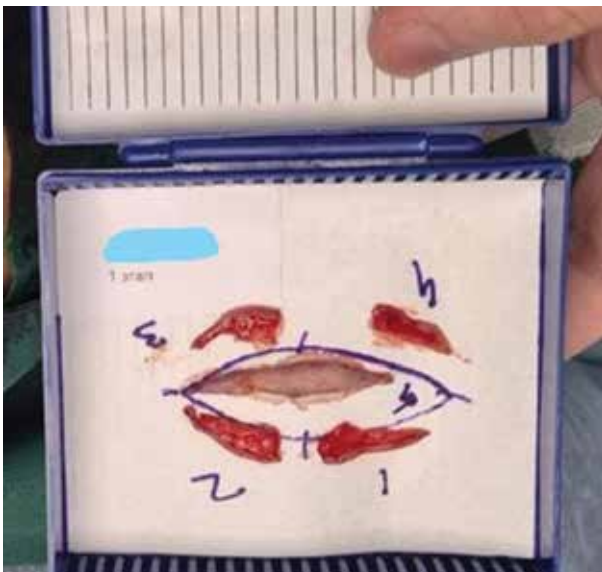


Рис. 2.4. Первый этап операции, четыре края резекции

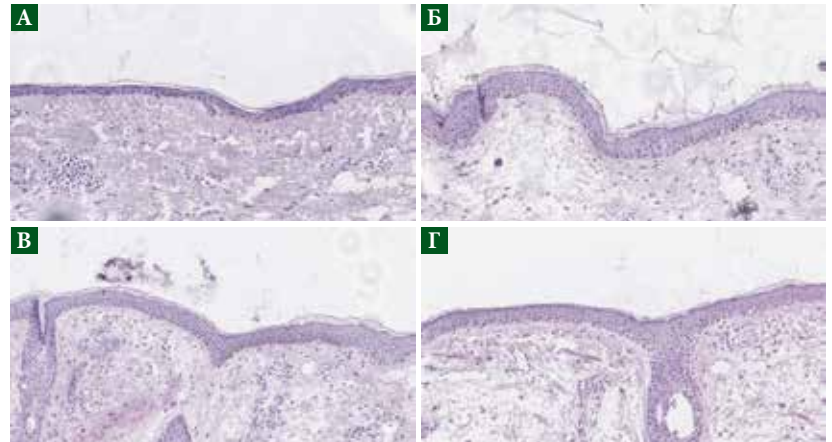


Рис. 2.5. Срочное интраоперационное исследование, первый этап, гематоксилин – эозин, ×200: А – край резекции № 1; Б – край резекции № 2; В – край резекции № 3; Г – край резекции № 4

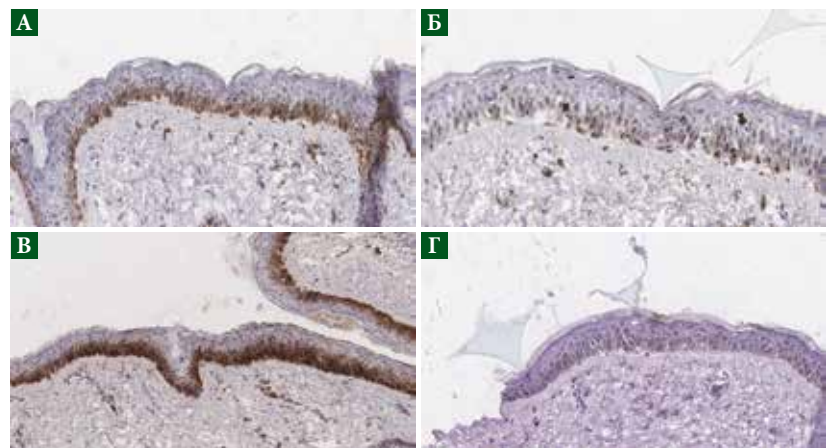


Рис. 2.6. Внешний контроль экспрессии маркеров, ×200: А – экспрессия PRAME; Б – экспрессия SOX10; В – экспрессия Melan-A; Г – окраска гематоксилином – эозином

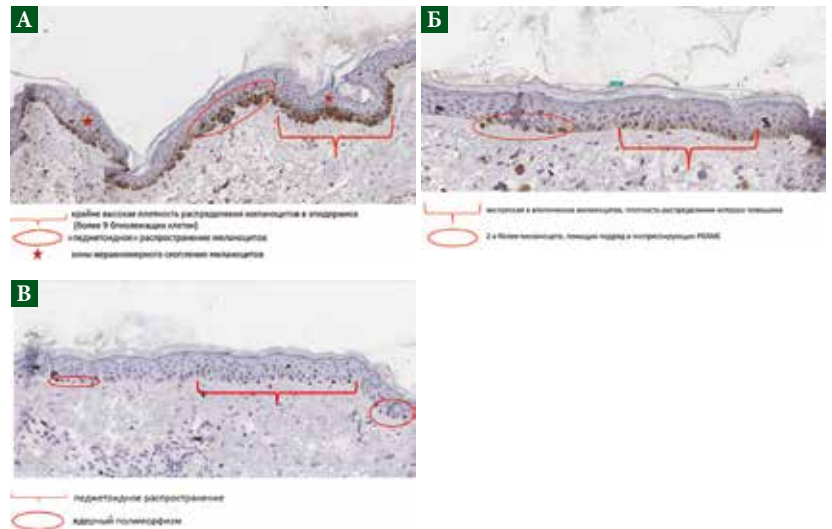


Рис. 2.7. Фокусы злокачественного лентиго в крае резекции № 2: опухолевые клетки экспрессируют Melan-A (А), PRAME (Б) и SOX10 (В)

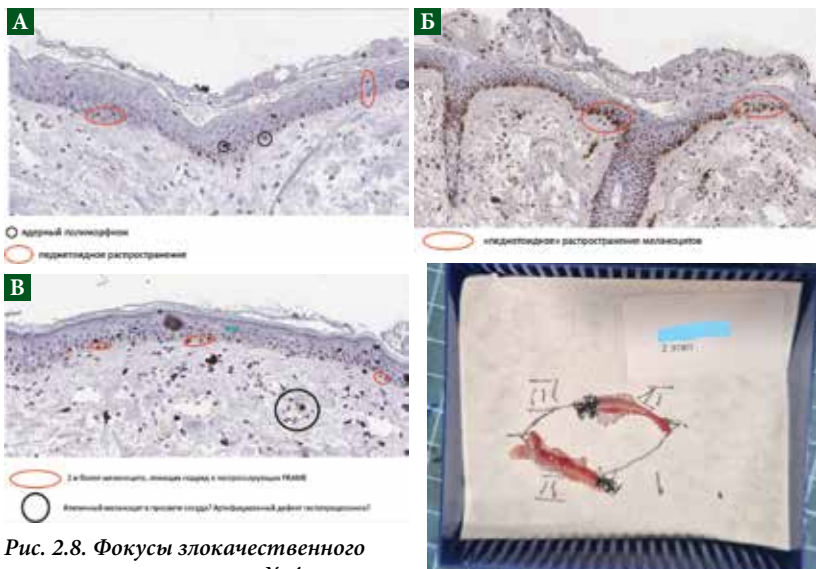


Рис. 2.8. Фокусы злокачественного лентиго в крае резекции № 4: клетки опухоли экспрессируют SOX10 (А), Melan-A (Б), PRAME (В)



Рис. 2.9. Второй этап операции, дорезка краев резекции № 2 и № 4

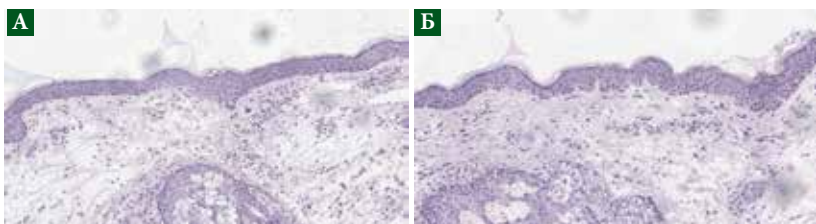


Рис. 2.10. Второй этап операции, гематоксилин – эозин, ×200: А – дорезка края № 2; Б – дорезка края № 4

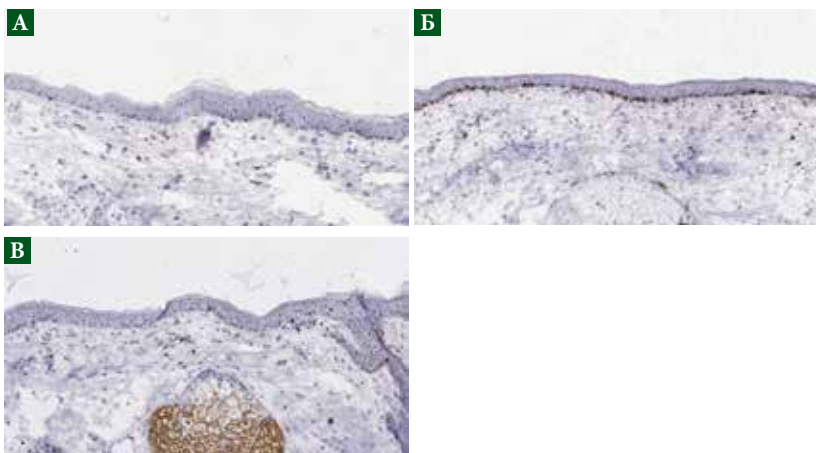


Рис. 2.11. Второй этап операции, дорезка края № 2, ×200: экспрессия в клетках опухоли SOX10 (А), Melan-A (Б), PRAME (В)

картины совпадали. Исследование краев резекции № 2 и № 4 показало следующие результаты. PRAME: хотя плотность распределения меланоцитов на всем протяжении менее 75%, с учетом отмеченных красным областей (рис. 2.8) было принято решение рассматривать меланоциты с экспрессией в качестве компонентов злокачественного лентиго. Ввиду отсут-

ствия во всех имеющихся материалах инвазивной опухоли достоверно неясно, как расценивать единичную клетку в просвете сосуда (рис. 2.8). Паттерн экспрессии SOX10 и Melan-A соответствовал компонентам злокачественного лентиго (рис. 2.8).

Учитывая характер экспрессии ИГХ маркеров, основываясь на предложенных методах оценки данной экспрессии, можно сделать вывод, что в краях резекции № 2 и № 4 определяются единичные фокусы злокачественного лентиго. В связи с этим была произведена хирургическая дорезка указанных краев резекции с переходом во второй этап (рис. 2.9).

В ходе исследования материалов присланных дорезок краев резекции (второй этап) также были изготовлены стеклопрепараты, окрашенные Г–Э (рис. 2.10), и ИГХ препараты. По данным последних, отмечалась экспрессия SOX10 и Melan-A, характерная для солечно поврежденной кожи, а также отсутствие экспрессии PRAME (рис. 2.11, 2.12). Согласно результатам ИГХ исследования, дорезки краев резекции № 2 и № 4 не имели признаков опухолевого роста. Суммарная ширина края резекции с учетом двух этапов составила 7 мм.

Следует отметить, что при использовании стандартной окраски Г–Э на замороженных срезах достоверно оценить степень и выраженность атипии, а также плотность распределения юнкциональных меланоцитов в краях резекции крайне затруднительно.

Обсуждение

Проблематикой внедрения ИГХ методов на замороженных срезах активно занимаются различные исследовательские группы из США, используя в качестве базовой панели антител Melan-A или SOX10 [3, 4].

Следует отметить, что, согласно данным литературы, медианное количество меланоцитов, экспрессирующих Melan-A, составляло от ~13,7 (5,2–24,3) до 25,6 ± 9,3 клетки в трех репрезентативных полях зрения (РПЗ) для солечно поврежденной кожи и от 62,43 (41,8–86,2) до 82,7 ± 29,3 клетки в трех РПЗ для злокачественного лентиго [5, 6]. Средняя плотность SOX10-позитивных меланоцитов составила 13,6 ± 3,5 клетки в трех РПЗ для солечно поврежденной кожи и 63,5 ± 19,4 клетки в трех РПЗ для злокачественного лентиго [5].

Согласно данным нашего исследования, в образцах солечно интактной кожи меланоциты были обнаружены в соотношении 1:5–1:10 к базальным кератиноцитам, а в образцах солечно поврежденной кожи – в соотношении 1:1–1:4, но без признаков слияния друг с другом (рис. 3). Ни в одном из образцов конфлюэнтный тип роста и крупные клетки не наблюдались. В пределах образцов солечно поврежденной кожи допускалось расположение меланоцитов подряд (~3–6), если они не демонстрировали выраженного ядерного плеоморфизма.

В образцах злокачественного лентиго наблюдались типичные для меланомы паттерны роста: «педжетоидное» распространение, лентигинозный «сливной» рост либо тенденция к нему, выраженное увеличение в размерах меланоцитов по сравнению с близлежащими кератиноцитами, обширный рост по придаткам кожи (рис. 4). Следует учитывать, что адекватная оценка краев ре-



зекции возможна исключительно в сравнительном анализе с солярно поврежденной и солярно интактной кожей, что придает ей значительную степень субъективизма. В нашем исследовании, частично основанном на имеющихся литературных данных, мы предлагаем ряд критериев оценки плотности распределения меланоцитов, а также паттернов их роста для большей объективизации имеющихся параметров (табл. 1) [5, 6]. Расширяющийся с каждым годом арсенал имеющихся антител диктует необходимость увеличения функционала их применения. Следуя общемировой тенденции ко все более обширному использованию антитела PRAME, в рамках данного исследования была произведена попытка использования этого маркера совместно с Melan-A, SOX10 в ходе интраоперационного ИГХ исследования. Однако диагностических сложностей не удалось избежать и в этом случае. В частности, следует помнить о том, что редкие, рассеянные, ядерно окрашенные меланоциты могут присутствовать при наличии простого солнечного лентигио [7, 8]. Стоит отметить, что во всех проанализированных нами случаях достоверных признаков экспрессии PRAME в пределах солярно поврежденной кожи выявлено не было.

Во избежание ошибок, связанных прежде всего с гипердиагностикой, маркер PRAME при оценке краев резекции должен использоваться исключительно в совокупности с другими маркерами.

В данных литературы утилитарность маркера PRAME существенно различается. Поэтому мы предприняли попытку разработки собственных критериев оценки экспрессии данного маркера в пределах срочного гистологического исследования (табл. 2). В частности, было произведено ИГХ исследование замороженных срезов солярно интактной и солярно поврежденной кожи (рис. 5), а также образцов злокачественного лентигио (рис. 6). Интерпретация полученных результатов основывалась на стандартной методике оценки экспрессии PRAME, а также на результатах опубликованных англоязычных исследований. Так, экспрессия PRAME расценивалась как положительная при ядерном окрашивании $\geq 50\%$ атипичных меланоцитов; при этом позитивным краем резекции считались ≥ 2 рядом расположенных атипичных меланоцитов с ядерной экспрессией PRAME. Редкие и дискретно расположенные меланоциты с ядерной экспрессией PRAME не рассматривались в качестве маркера злокачественного лентигио, поскольку данный паттерн экспрессии был зарегистрирован у 15% солнечных лентигио [8]. Также следует отметить, что ввиду более слабого характера окрашивания стандартизированная оценка интенсивности экспрессии PRAME по техническим причинам на данный момент неприменима в рамках интраоперационного ИГХ исследования.

Заключение

Нами было произведено интраоперационное ИГХ исследование краев резекции, иссеченных по методу Mohs, у восьми пациентов, при этом у четырех из них края были иссечены радикально в ходе первого этапа операции, тогда как четырем пациентам потребовались дополнительные этапы хирургической дорезки краев. Так, в одном случае злокачественного лентигио периор-

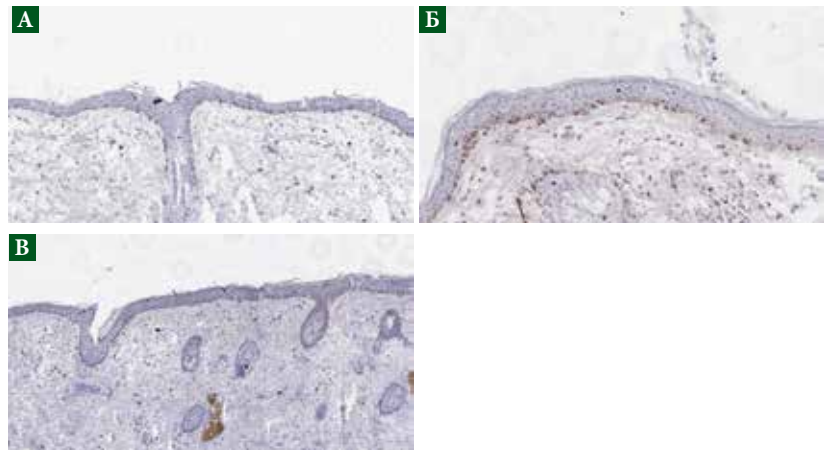


Рис. 2.12. Второй этап операции, дорезка края № 4, $\times 200$: экспрессия в клетках опухоли SOX10 (А), Melan-A (Б), PRAME (В)

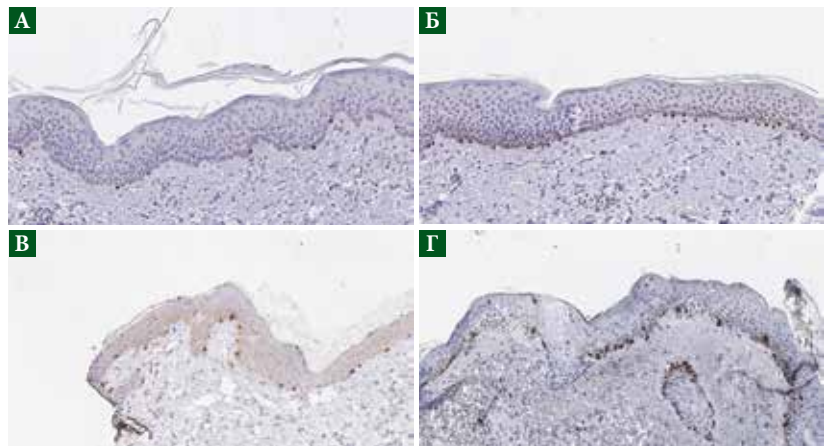


Рис. 3. Экспрессия SOX10 и Melan-A в меланоцитах солярно интактной и солярно поврежденной кожи, $\times 200$: А – экспрессия SOX10, солярно интактная кожа, парафиновый блок; Б – экспрессия SOX10, солярно поврежденная кожа, парафиновый блок; В – экспрессия Melan-A, солярно интактная кожа, замороженный срез; Г – экспрессия Melan-A, солярно поврежденная кожа, замороженный срез

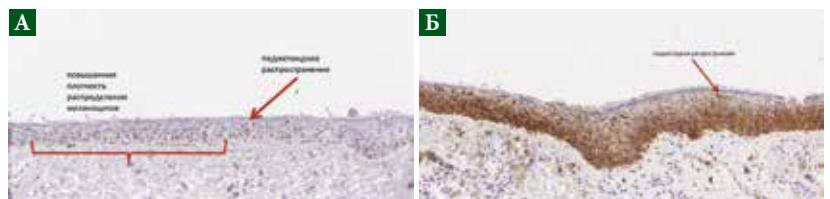


Рис. 4. Экспрессия SOX10 (А) и Melan-A (Б) в злокачественном лентигио, замороженный срез, $\times 200$

битально-скуловой области потребовалось обширное удаление краев резекции в виде семи этапов общей продолжительностью 48 часов – материалы данного пациента дополнительно были проанализированы независимым зарубежным экспертом. Длительность гистопроцессинга каждого этапа исследования краев резекции составляла около двух часов. Последующий коллегиальный анализ материалов планового гистологического исследования с проведением стандартного ИГХ исследования с одноименными маркерами подтвердил целесообразность каж-



Таблица 1. Критерии, используемые для сравнительной оценки позитивных краев резекции злокачественного лентиго (Melan-A, SOX10)

Злокачественное лентиго	Солярно поврежденная кожа	Солярно интактная кожа
Сформированные гнездовые скопления ≥ 3 атипичных меланоцитов	Меланоциты располагаются дискретно, допустимо расположение меланоцитов подряд, если отсутствует ядерный полиморфизм; тенденции к формированию гнезд не обнаружено	Соотношение «меланоцит/базальный кератиноцит» составляет 1:5–1:10
Наличие «педжетоидного» распространения атипичных меланоцитов	Отсутствие признаков вертикального распространения меланоцитов в пределах верхних слоев эпидермиса	Отсутствие признаков вертикального распространения в пределах всех слоев эпидермиса
Лентигинозный выраженный рост ≥ 9 прилежащих друг к другу меланоцитов	Меланоциты не демонстрируют признаков слияния друг с другом	Меланоциты располагаются на выраженном отдалении друг от друга
Выраженная меланоцитарная гиперплазия хотя бы в одном участке всего резецированного края	Допустимо невыраженное увеличение меланоцитов в размерах	Меланоциты типичного гистологического строения
Обширное распространение в придатки кожи (в частности, по волосяным фолликулам)	Допускается распространение в придатки в виде единичных, дискретно расположенных меланоцитов	Не допускается

Таблица 2. Критерии оценки экспрессии маркера PRAME в рамках срочного интраоперационного иммуногистохимического исследования краев резекции

Злокачественное лентиго	Солярно поврежденная кожа	Солярно интактная кожа
Обязательный критерий: ядерная экспрессия PRAME более чем у 50% меланоцитов злокачественного лентиго с любым видом интенсивности экспрессии	Экспрессии не выявлено	Экспрессии не выявлено
Желательные критерии – наличие как минимум двух расположенных подряд атипичных меланоцитов с ядерной экспрессией [8]		

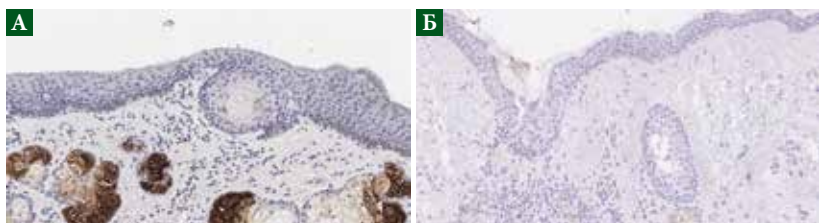


Рис. 5. Отсутствие экспрессии PRAME в солярно интактной и солярно поврежденной коже, $\times 200$: А – отсутствие экспрессии в солярно интактной коже, парафиновый блок; Б – отсутствие экспрессии в солярно поврежденной коже, замороженный срез

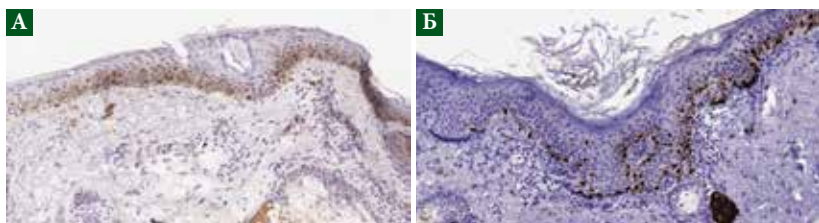


Рис. 6. Ядерная экспрессия PRAME более чем в 50% меланоцитов злокачественного лентиго, $\times 200$: А – замороженный срез; Б – парафиновый блок

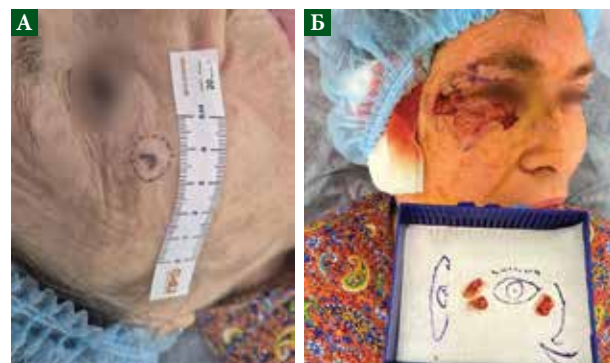


Рис. 7. Удаление образования подглазнично-скуловой области, семь этапов операции: А – предполагаемые границы образования до операционного вмешательства; Б – иссечение образования, седьмой этап

дого проведенного хирургического этапа (рис. 7). После всех последовательно проведенных этапов пациентке была произведена реконструктивно-пластическая операция по закрытию дефекта кожным аутоотрансплантатом. Таким образом, каждый второй проанализированный случай требовал осуществления хирургических дорезок с различной этапностью. Принимая во внимание низкую эффективность традиционного светоптического интраоперационного исследования в контексте Mohs-хирургии злокачественного лентиго, можно сделать вывод о необходимости использования дополнительного ИГХ исследования на замороженных срезах. Однако

отдельным вопросом является целесообразность использования в рутинной практике трех антител. С учетом высокой стоимости исследования, включающей в себя как непосредственную стоимость применяемых антител, так и расходные материалы для проведения ИГХ исследования, одной из первостепенных задач в дальнейшем развитии данной методики является потенциальное сокращение количества маркеров. Также следует упомянуть о некоторых технических трудностях и интерпретационных сложностях, с которыми столкнулась наша исследовательская группа (рис. 8):

- 1) наличие в срезах артефактов замораживания, механически деформирующих прилежащие клетки;
- 2) выпадение квасцов темно-коричневого цвета, создающее ошибочную картину наличия избыточного количества окрашенных ядер;
- 3) технические сложности идентификации меланоцитов ввиду способности антител оседать на цитоплазма-



тических включениях пигмента базальных кератиноцитов, а также выраженное фоновое окрашивание при использовании антигена PRAME;

- 4) техническая сложность изготовления полноценного среза эпидермиса на всем его протяжении, требующая особого навыка и опыта лаборанта;
- 5) периодическое исчезновение в срезе внутреннего контроля при окрашивании PRAME при сохранном окрашивании во внешнем контрольном срезе.

Подытоживая все вышесказанное, можно предположить, что применение интраоперационного ИГХ исследования краев резекции злокачественного лентиго, иссеченного по методу Mohs, является крайне перспективной темой для дальнейшего исследования. Поскольку наша научная работа имеет проспективный характер, отдельной областью клинического интереса является проследивание медианы трехлетней безрецидивной выживаемости пациентов в описанных случаях, что может благотворно отразиться на внедрении данной методики в рутинную клиническую практику. 🌟

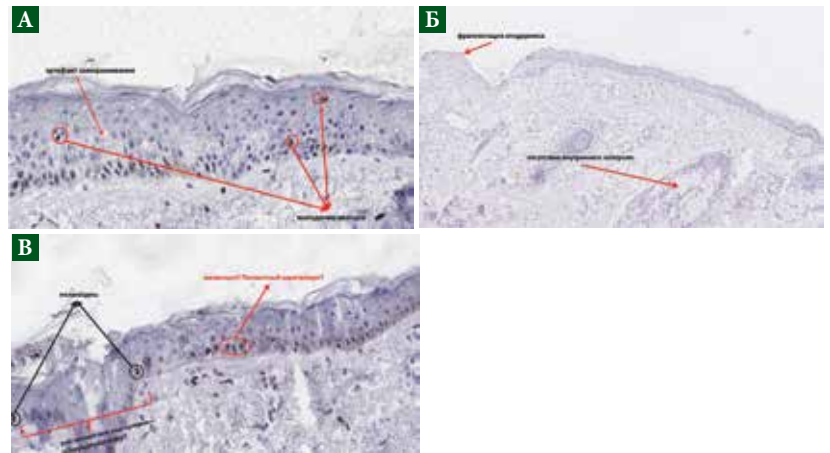


Рис. 8. Техничко-диагностические сложности методики PRAME, замороженный срез, $\times 200$: А – артефакты замораживания, выпадение квасцов; Б – фрагментация эпидермиса, отсутствие внутреннего контроля; В – сложности в идентификации меланоцитов

Литература

1. Beaulieu D., Fathi R., Srivastava D., Nijhawan R.I. Current perspectives on Mohs micrographic surgery for melanoma. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2018; 11: 309–320.
2. Burshtein J., Marson J., Shah M., et al. Mohs micrographic surgery for melanoma. Dermatol. Clin. 2025; 43 (3): 473–482.
3. Abrantes T., Robbins A., Kahn B., et al. Understanding melanoma in situ: Lentigo maligna surgical treatment terminology and guideline adherence, a targeted review. J. Am. Acad. Dermatol. 2023; 89 (4): 734–744.
4. Albero-González R., Marti-Marti I., Alós L., et al. Margin control of lentigo maligna with SOX10-frozen section immunostaining: A case series. Australas J. Dermatol. 2023; 64 (4): 544–546.
5. Christensen K.N., Hochwalt P.C., Hocker T.L., et al. Comparison of MITF and melan-A immunohistochemistry during Mohs surgery for lentigo maligna-type melanoma in situ and lentigo maligna melanoma. Dermatol. Surg. 2016; 42 (2): 167–175.
6. Kuźbicki Ł., Brożyna A.A. The detectability of intraepidermal melanocytes – A narrative review of immunohistochemical studies. J. Cutan. Pathol. 2022; 49 (12): 1074–1089.
7. Wakefield C., O’Keefe L., Heffron C.C.B.B. Refining the application of PRAME – a useful marker in high CSD and acral melanoma subtypes. Virchows Arch. 2023; 483 (6): 847–854.
8. Gradecki S.E., Valdes-Rodriguez R., Wick M.R., Gru A.A. PRAME immunohistochemistry as an adjunct for diagnosis and histological margin assessment in lentigo maligna. Histopathology. 2021; 78 (7): 1000–1008.

Mohs Surgery of Malignant Lentigo: Possibilities of Using Immunohistochemical Examination to Control the Purity of Resection Edges

V.A. Prokopenko, I.V. Samoylenko, PhD, Ya.V. Vishnevskaya, PhD

N.N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology, Moscow

Contact person: Victoria A. Prokopenko, dastella96@yandex.ru

According to various studies and literature reviews, 2–14% of patients with melanoma of the skin of the trunk and extremities will experience an annual recurrence, even with repeated wide excision of the resection edges, if tumor cells were once detected in them, regardless of the surgical strategy used. Using the Mohs surgical procedure avoids situations in which resections are required, which has a positive effect on the expected cosmetic effect without increasing or decreasing the percentage of local recurrences. When intraoperative immunohistochemical examination on frozen sections is added to the standard procedure in order to assess the resection edges excised using the Mohs method, it is possible to detect single melanoma tumor cells that are not detectable during urgent histological examination with routine staining.

The data described above give grounds to hypothesize the preference for using surgical intervention with simultaneous excision of the resection edges using the Mohs method not only in the treatment of basal cell and squamous cell carcinoma, but also malignant lentigo of cosmetically significant localizations.

Keywords: malignant lentigo, Mohs surgery, resection margins, immunohistochemistry



Ингибирование обратного захвата серотонина в тканях как стратегия повышения эффективности неoadъювантной иммунотерапии при меланоме. Обзор механизмов, предклинических данных и перспектив клинического применения

А.О. Кузьменко, М.С. Чепорова, О.О. Коляго, к.м.н.,
И.В. Самойленко, к.м.н., С.А. Тюляндин, д.м.н.

Адрес для переписки: Игорь Вячеславович Самойленко, i.samoilenko@ronc.ru

Для цитирования: Кузьменко А.О., Чепорова М.С., Коляго О.О. и др. Ингибирование обратного захвата серотонина в тканях как стратегия повышения эффективности неoadъювантной иммунотерапии при меланоме. Обзор механизмов, предклинических данных и перспектив клинического применения. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (10): 62–70.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-10-62-70

Транспортер серотонина (SERT) в последние годы рассматривается как потенциальный неканонический регулятор противоопухолевого иммунного ответа. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что серотонинергическая сигнальная ось участвует в регуляции функции опухоль-инфильтрирующих CD8⁺ Т-лимфоцитов, а ее фармакологическая модуляция может усиливать эффективность иммунотерапии. В связи с этим ингибирование обратного захвата серотонина представляет интерес как возможная стратегия повышения эффективности неoadъювантной иммунотерапии при меланоме.

Цель. Систематизировать и критически оценить современные доклинические и трансляционные данные о роли транспортера серотонина в регуляции противоопухолевого иммунного ответа при меланоме, а также обосновать перспективность его фармакологической блокады в комбинации с ингибиторами PD-1 как стратегии усиления эффективности иммунотерапии.

Задачи. Проанализировать современные данные о роли серотонинергической системы и транспортера SERT в регуляции функции CD8⁺ Т-лимфоцитов в опухолевом микроокружении; обобщить результаты доклинических исследований, посвященных влиянию ингибирования SERT, в том числе с использованием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), на противоопухолевый иммунный ответ и рост опухоли; оценить имеющиеся данные о потенциальной синергии блокады SERT с ингибиторами PD-1 в экспериментальных моделях; определить ограничения существующих данных и обосновать направления клинической трансляции, включая использование неoadъювантной модели и ключевые параметры дизайна клинических исследований.

Результаты. Анализ 42 публикаций показал, что экспрессия SERT в опухоль-инфильтрирующих CD8⁺ Т-лимфоцитах ассоциирована со снижением их эффекторной функции за счет уменьшения внеклеточного серотонина и ограничения аутокринной активации. В доклинических исследованиях на сингенных моделях опухолей, включая B16F10, MC38 и 4T1, фармакологическая блокада SERT с использованием СИОЗС сопровождалась замедлением опухолевого роста, увеличением инфильтрации CD8⁺ Т-лимфоцитов и усилением признаков их функциональной активности. В ряде моделей показана потенциальная синергия между ингибированием SERT и блокадой PD-1, что проявлялось более выраженным противоопухолевым эффектом по сравнению с монотерапией. Вместе с тем имеющаяся доказательная база носит преимущественно доклинический характер, а клиническая значимость выявленных механизмов остается недостаточно подтвержденной.

Выводы. *Транспортер серотонина представляет собой перспективную неканоническую мишень иммуномодуляции в опухолевом микроокружении меланомы. Современные доклинические данные свидетельствуют о том, что его блокада способна усиливать противоопухолевую активность CD8⁺ Т-лимфоцитов и потенциально повышать эффективность ингибиторов PD-1. Неoadъювантная модель резектабельной меланомы представляется рациональной платформой для ранней клинической оценки данной гипотезы. Для клинической трансляции необходимы дальнейшие проспективные исследования, направленные на уточнение оптимального препарата, режима применения, биомаркеров отбора пациентов и профиля безопасности комбинации СИОЗС с ингибиторами PD-1.*

Ключевые слова: *серотонин, транспортер серотонина (SERT), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs), иммунотерапия, ингибиторы PD-1, неoadъювантная терапия, меланома*

Введение

Злокачественные новообразования остаются одной из ведущих причин смерти во всем мире, несмотря на стремительное развитие молекулярной онкологии и таргетной терапии. За последние десятилетия успехи в понимании генетических и иммунных механизмов опухолевого роста позволили перейти от эмпирического лечения к персонализированным стратегиям, ориентированным на конкретные биологические пути. Однако даже при всей точности современной терапии ключевая проблема онкологии остается прежней – способность опухоли избегать иммунного надзора.

В норме иммунная система обеспечивает распознавание и элиминацию злокачественно трансформированных клеток. Однако в опухолевом микроокружении ее функции подавляются комплексом регуляторных механизмов. Данная индуцированная иммунологическая толерантность позволяет опухоли уклоняться от защитных сил организма. Стремление преодолеть толерантность и восстановить иммунный контроль привело к революции в онкологии – появлению ингибиторов иммунных контрольных точек, блокирующих рецепторы PD-1, PD-L1, CTLA-4 и LAG-3.

Современная иммуноонкология перешла к фазе поиска «мягких» иммуномодуляторов – факторов, способных восстанавливать иммунный надзор не путем тотальной активации, а посредством тонкой настройки межклеточных взаимодействий и метаболических сигналов. Среди таких нетипичных медиаторов особое внимание привлекают аденозин, дофамин, короткоцепочечные жирные кислоты и серотонин – молекулы, чья роль в модуляции иммунной пластичности лишь начинает раскрываться онкологами [1].

Серотонин, долгое время рассматривавшийся исключительно как нейромедиатор, оказался важным регулятором межклеточной коммуникации в опухолевой нише. Он модулирует активность Т-лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток, влияет на экспрессию контрольных точек и маркеров истощения, а также изменяет цитокиновый баланс. Транспортер серотонина SERT совместно с ферментами биосинтеза и катаболизма формирует целостную серотонинергическую ось, интегрирующую нервную, эндокринную и иммунную системы в единую регуляторную сеть. Изучение транспортера серотонина SERT и его фар-

макологической блокады с помощью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина создает предпосылки для разработки новых подходов к иммунотерапии [2].

Современная иммунотерапия

Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек (ИКТ) стала поворотным пунктом в лечении онкологических заболеваний, впервые доказав возможность достижения длительных ремиссий даже при метастатических формах злокачественных опухолей за счет реактивации адаптивного иммунитета. Утверждение анти-CTLA-4 (ипилимумаб) и последующее доминирование анти-PD-1/PD-L1 препаратов кардинально изменили прогноз для пациентов с меланомой, раком легкого и другими опухолями, установив новую терапевтическую парадигму [3–7].

Однако ключевые проблемы остаются нерешенными: первичная резистентность отмечается у значительной части пациентов, а у ответивших со временем может развиться вторичная резистентность. Это подчеркивает необходимость поиска стратегий, выходящих за рамки блокады классических осей PD-1 и CTLA-4. Продолжаются исследования других ИКТ (таких как LAG-3, TIM-3), но их клинический успех неоднозначен, а трансляция доклинических данных в эффективные терапии остается сложной задачей [8–10].

Данный контекст стимулирует интерес к «мягким», нетрадиционным иммуномодуляторам – агентам, способным тонко настраивать иммунный ответ через метаболические, эндокринные и нейромедиаторные пути, не вызывая генерализованной гиперактивации иммунной системы. В этом свете особое внимание привлекает серотонин (5-НТ). Классический нейромедиатор, как выяснилось, играет ключевую роль в межклеточной коммуникации внутри опухолевого микроокружения. Через различные рецепторы и свой транспортер SERT серотонин влияет на функциональное состояние Т-лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток, модулирует экспрессию маркеров истощения и баланс цитокинов. Таким образом, серотонинергическая система функционирует как своеобразный неканонический чек-пойнт, что делает ее перспективной мишенью для преодоления резистентности к стандартной иммунотерапии.

Серотонин и иммунитет: от нейромедиатора к иммуномодулятору

Серотонин был впервые выделен в 1937 г. Витторио Эспамером из слизистой оболочки желудка кролика и первоначально обозначен как «энтерамин». Спустя десятилетие это соединение повторно идентифицировали в бычьей сыворотке, присвоив ему название «серотонин», отражающее его вазоконстрикторные свойства. Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) синтезируется из незаменимой аминокислоты триптофана, поступающей исключительно с пищей. Его биосинтез происходит как на периферии, так и в структурах центральной нервной системы. Молекула участвует в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета. Взаимодействие 5-НТ с рецептором 5-НТ_{2A} на гладкой мускулатуре сосудов индуцирует синтез интерлейкина (ИЛ) 6, запуская атерогенез [11], тогда как в гладкомышечных клетках аорты активация того же рецептора подавляет провоспалительные эффекты фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) [12]. Серотонин также модулирует секрецию цитокинов моноцитами и лимфоцитами.

T-лимфоциты экспрессируют рецепторы 5-НТ, TRH1, SERT и MAO. Серотонин тучных клеток через 5-НТ₂-рецепторы инициирует гиперчувствительность замедленного типа [13], а тромбоцитарный серотонин – IgE-зависимую контактную гиперчувствительность.

В наивных T-клетках базальный уровень мРНК TRH1 минимален, но после активации возрастает в 30 раз; TRH2 не детектируется, что свидетельствует о синтезе 5-НТ *de novo*. Отсутствие SERT исключает захват экзогенного серотонина, а внутриклеточное накопление 5-НТ подтверждено конфокальной микроскопией.

Экзогенный 5-НТ индуцирует фосфорилирование ERK1/2 и IκBα в наивных T-клетках; эффект блокируется антагонистом 5-НТ₇. Ингибирование синтеза 5-НТ парахлорфенилаланином (PCPA) нарушает активацию лимфоцитов, снижая экспрессию CD25.

Активация 5-НТ₇ усиливает сигнальные пути MAPK/ERK и NF-κB, способствуя экспрессии ИЛ-2 и CD25 – ключевых молекул для пролиферации и функции T-клеток. Серотонин синергично с TCR потенцирует активацию лимфоцитов.

Таким образом, данные подтверждают аутокринную петлю, в которой синтезированный T-клеткой серотонин через рецептор 5-НТ₇ усиливает собственную активацию и пролиферацию [12].

SERT и серотонин в опухолевом микроокружении

Серотонин (5-НТ) и его регуляторы – транспортер серотонина SERT (ген SLC6A4), фермент синтеза триптофангидроксилаза 1 (TRH1) и фермент деградации моноаминоксидаза А (MAO-A) – формируют локальную «серотониновую ось» в опухоль-ассоциированной иммунной среде. Накопленные в последние годы доклинические и клинические данные свидетельствуют о том, что серотонинергическая ось оказывает комплексное влияние как на опухолевые клетки, так и на противоопухолевый иммунный ответ, прежде всего на CD8⁺ T-лимфоциты. Ниже обобщены результаты исследований, формирующие представление о роли серотонина в опухолевом микроокружении.

Клиническая значимость SERT в опухолях

В ряде исследований продемонстрирована повышенная экспрессия транспортера серотонина (SERT) в тканях меланомы, рака молочной железы и глиомы по сравнению с нормальными образцами. Анализ данных The Cancer Genome Atlas для меланомы показал, что приблизительно у 35% пациентов экспрессия мРНК гена SLC6A4 увеличена более чем в два раза [14, 15]. Более того, при глиобластоме SERT экспрессируется не только опухолевыми клетками, но и клетками микроокружения, включая тромбоциты и иммунные клетки, в частности макрофаги [15, 16]. В работе X. Wang и соавт. высокая экспрессия SERT была ассоциирована с ухудшением прогноза: медиана общей выживаемости (ОВ) в одной из когорт составляла 22 месяца против 45 месяцев при низкой экспрессии (отношение рисков (ОР) 1,85; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,32–2,58; *p* = 0,002). Механистически данный эффект связывают с подавлением TCR-зависимой активации T-клеток, нарушением кальциевого сигналинга и усилением оксидативного стресса на фоне снижения внутриклеточного уровня серотонина, что ведет к митохондриальной дисфункции и энергетическому истощению лимфоцитов [16, 17].

Двойственная роль серотонина в биологии опухолевых клеток

Экспрессия рецепторов серотонина (5-НTR) и компонентов его метаболизма в опухолевых клетках свидетельствует о том, что 5-НТ способен оказывать разнонаправленные эффекты – от стимуляции пролиферации до индукции апоптоза – в зависимости от типа опухоли, рецепторного профиля, уровня синтеза и деградации, а также взаимодействия с клетками микроокружения. В частности, при гепатоцеллюлярной карциноме описаны противоположные эффекты: от ингибирования аутофагии до ее активации с участием LC3β, Beclin1 и ATG-белков, что отражает зависимость результатов от экспериментальной модели [18, 19]. В клеточных моделях рака предстательной железы серотонин модулирует митогенные сигнальные каскады MAPK/ERK и PI3K/Akt, сопровождающиеся фосфорилированием ERK1/2, вероятно, через рецепторы 5-НТ_{1A} и родственные подтипы. При этом блокада серотониновых рецепторов приводила к снижению пролиферации и индукции апоптоза [20]. При раке толстой кишки было показано, что дефицит периферического серотонина подавляет рост опухоли у мышей. Данный эффект опосредован увеличением экспрессии матриксной металлопротеиназы (ММП) 12 в макрофагах, что приводит к повышению уровня ангиостатина – эндогенного ингибитора ангиогенеза. Введенный экзогенно серотонин полностью нивелировал данное влияние [21, 22]. В случае рака молочной железы высокий уровень TRH1 и экспрессия рецепторов 5-НTR_{2A/3A} в клеточных линиях MCF7 и T47D ассоциировались с усиленным синтезом серотонина и подавлением апоптоза. Блокирование рецепторов, в свою очередь, снижало пролиферацию и стимулировало гибель злокачественных клеток [23]. В контексте рака легкого S. Liu и соавт. выявили отрицательную корреляцию между экспрессией 5-НТ_{1A} и 5-НТ_{1B} в образцах опухолей пациен-



тов с депрессией и количеством опухолеспецифических CD8⁺ Т-лимфоцитов, а также соотношением CD8/CD4. Авторы обнаружили, что у данных пациентов высокая экспрессия 5-HT_{1A} и 5-HT_{1B} в опухолевой ткани обратно коррелирует с количеством опухолеспецифических CD8⁺ Т-лимфоцитов. Более того, повышенный уровень данных рецепторов сопровождается увеличением числа Т-регуляторных клеток (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺) и усилением экспрессии PD-L1 и pSTAT3 в опухолевом микроокружении [24].

Совокупность данных свидетельствует, что дефицит серотонина в опухолевой ткани способствует формированию иммуносупрессивного микроокружения опухоли. Это проявляется усилением высвобождения цитокинов, поддерживающих рост опухоли, и перепрограммированием эффекторных Т-клеток в регуляторный фенотип, что снижает противоопухолевую активность иммунной системы. Таким образом, серотонин вовлечен не только в пролиферацию опухолевых клеток, но и в иммунную модуляцию опухолевого микроокружения.

Моноаминоксидаза А и другие регуляторы серотонинового сигнального пути

Открытие моноаминоксидаз (МАО) и разработка ингибиторов МАО дали мощный толчок психиатрии, первые МАО использовались для лечения депрессии [25]. В последние годы интерес к моноаминоксидазе А вышел далеко за рамки психиатрии и сосредоточился на опухолевой биологии и иммунологии. МАО-А также рассматривается как важный регулятор серотонинергической оси в опухолевом микроокружении. Показано, что повышенная интратуморальная экспрессия МАО-А ассоциирована с иммуносупрессивным фенотипом опухоль-ассоциированных макрофагов и неблагоприятным прогнозом при ряде опухолей. Фармакологическое или генетическое ингибирование МАО-А способствует репрограммированию макрофагов в сторону менее иммуносупрессивного состояния и усиливает противоопухолевую активность CD8⁺ Т-лимфоцитов [16]. Эти данные позволяют рассматривать компоненты серотонинергической оси, включая SERT и МАО-А, как потенциальные мишени для иммуномодулирующей терапии.

Механизм внутриопухолевой серотониновой оси

При антигенной активации опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ТILs) среди них запускается собственная серотонинергическая программа: индуцируются TRH1, МАО-А, повышается экспрессия SERT и увеличивается количество 5-HT-рецепторов на поверхности лимфоцита. В таком контексте CD8⁺ Т-клетка способна синтезировать и секретировать 5-HT, стимулируя себя и соседей через 5-HT-рецепторы – образуется позитивная аутокринно-паракринная петля. Индукция SERT обеспечивает отрицательную обратную связь за счет обратного захвата внеклеточного 5-HT и его последующей деградации МАО-А. При активном SERT внеклеточный серотонинергический сигнал быстро ослабевает, что ограничивает продолжительность и интенсивность активации Т-клеток. Отключение гена SERT генетически (Sert-KO) или фармакологически удлинит время действия внеклеточно-

го 5-HT, поддерживает рецепторную активацию и, как следствие, усиливает антиген-зависимую активацию CD8⁺ Т-клеток. При таком механизме повышается синтез и секреция ИЛ-2, интерферона гамма (IFN-γ), TNF-α, гранзима В и перфорина, тем самым усиливается пролиферация и увеличивается митохондриальная активность. Данный механизм опосредован 5-HT-рецепторами на самих Т-клетках, поскольку блокада 5-HTR отменяет усиление передачи сигнала и функциональные эффекты, наблюдаемые при ингибировании SERT [26]. Подобный ауторегуляторный дизайн серотониновой оси в опухолевом микроокружении подразумевает аутокринную генерацию 5-HT самой Т-клеткой, сопряженную с одновременной возможностью быстрого клиренса медиатора посредством обратного захвата. Таким образом, транспортер SERT функционально выступает в роли «молекулярного тормоза», активность которого может модулироваться доступными фармакологическими агентами. Данная концептуальная модель объясняет, как таргетное воздействие на уровень транспортера способно оказывать существенное влияние на функциональную пластичность и эффекторный статус CD8⁺ Т-лимфоцитов.

Доклинические данные: SERT-блокада как иммуноактиватор

За последние годы накоплен значительный массив доклинических исследований, непосредственно тестирующих гипотезу о том, что блокада SERT усиливает противоопухолевый иммунный ответ. Часть этих работ возникла как развитие наблюдений о роли МАО-А в опухоль-ассоциированных макрофагах и предположения о терапевтическом потенциале воздействия на другие звенья моноаминовой оси [16].

В серии экспериментов на сингенных мышинных моделях опухолей, включая В16F10 и В16-OVA (меланома), МС38 и СТ26 (колоректальный рак), МВ49 (рак мочевого пузыря) и 4Т1 (рак молочной железы), показано, что применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) приводит к замедлению роста опухолей и увеличению выживаемости независимо от генетического фона животных [27–31].

В моделях В16-OVA и МС38 терапия СИОЗС сопровождалась увеличением инфильтрации CD8⁺ Т-лимфоцитов, ростом доли IFN-γ⁺ и гранзим В⁺ клеток, а также расширением пула TCF1⁺ стволоподобных CD8⁺ Т-клеток [16, 17]. При этом противоопухолевый эффект носил CD8⁺-зависимый характер: деплеция CD8⁺ Т-лимфоцитов полностью нивелировала эффект флуоксетина в моделях дикого типа [17].

Однако, несмотря на воспроизводимость эффектов, существующие доклинические исследования имеют ряд ограничений. В ряде работ применялись дозы СИОЗС, превышающие клинически релевантные эквиваленты (например, 20 мг/кг флуоксетина у мышей соответствует дозам выше стандартных терапевтических у человека) [26].

Кроме того, длительность терапии в экспериментальных моделях, как правило, составляла 2–4 недели, тогда как в клинической практике СИОЗС применяются длитель-

но, что может существенно влиять на нейропластические и иммунные эффекты.

Отсутствуют систематические сравнительные исследования различных СИОЗС (флуоксетин, сертралин, циталопрам) в онкологических моделях, что ограничивает возможность выбора оптимального препарата. Наконец, наблюдается гетерогенность противоопухолевого ответа между моделями: в ряде опухолевых линий (например, 4T1) эффект выражен слабее, чем в B16-OVA, что указывает на возможные механизмы резистентности и необходимость их дальнейшего изучения.

Изменение фенотипа TIL: данные РНК-секвенирования отдельных клеток

Для оценки влияния блокады SERT на иммунный инфильтрат был проведен анализ транскриптома отдельных клеток (single-cell RNA-seq) опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитов в модели B16-OVA при различных схемах терапии.

Полученные данные показали, что ингибирование SERT приводит к перераспределению субпопуляций CD8⁺CD44⁺ Т-клеток: увеличивается доля эффекторно-пролиферирующих клеток (кластер 1) при одновременном снижении доли клеток-предшественников истощения и терминально истощенных клеток (кластеры 2 и 3). Лечение флуоксетином сопровождалось активацией транскрипционных программ, связанных с пролиферацией, а также расширением пула TCF1⁺ стволоподобных CD8⁺ Т-клеток памяти [16, 17]. В целом блокада SERT смещала траектории дифференцировки в сторону накопления эффекторно-пролиферирующих состояний. В отличие от этого терапия анти-PD-1 преимущественно снижала долю клеток-предшественников истощения. При этом перекрытие индуцированных генов между флуоксетином и анти-PD-1 было минимальным, что указывает на различие их молекулярных механизмов действия [33].

Таким образом, блокада SERT влияет не только на количественные параметры иммунного инфильтрата, но и на функциональное состояние Т-клеток, изменяя их транскриптомный и метаболический профили в сторону усиления цитотоксической активности.

Синергия СИОЗС и анти-PD-1: доклинические основания для клинической трансляции

Доклинические исследования непосредственно тестировали гипотезу о синергии между блокадой SERT и ингибированием PD-1. В модели B16-OVA монотерапия флуоксетином или анти-PD-1 обеспечивала сопоставимое умеренное подавление роста опухоли, тогда как их комбинация приводила к значительно более выраженному противоопухолевому эффекту.

В модели MC38, характеризующейся высокой чувствительностью к анти-PD-1-терапии, добавление флуоксетина также обеспечивало дополнительное подавление опухолевого роста [27]. При этом использованные дозы флуоксетина соответствовали клинически релевантным концентрациям в сыворотке человека.

Полученные данные свидетельствуют о комплементарности механизмов действия: блокада PD-1 снимает пря-

мой ингибирующий сигнал в Т-лимфоцитах, тогда как ингибирование SERT модулирует серотонинергическую регуляцию в опухолевом микроокружении, усиливая функциональную активность иммунных клеток.

В совокупности это укладывается в модель, согласно которой комбинированное воздействие устраняет как рецепторно-опосредованные, так и метаболическо-медиаторные механизмы иммунного подавления, поддерживая эффективную активацию CD8⁺ Т-лимфоцитов.

Таким образом, комбинация СИОЗС с ингибиторами PD-1 имеет обоснование для клинической оценки, особенно в контексте стратегий, направленных на усиление качества и устойчивости CD8⁺ противоопухолевого ответа.

Клинические перспективы и ограничения

В клиническом контексте активно изучается связь между депрессивными расстройствами и онкологической патологией. Совокупность современных эпидемиологических, клинических и экспериментальных данных указывает на сложный и неоднозначный характер этой ассоциации, включая возможное влияние на риск развития и течение злокачественных новообразований, в том числе меланомы.

Метаанализ 51 когортного исследования с общей выборкой около 2,6 млн человек и медианой наблюдения 10,3 года показал статистически значимое увеличение общего риска злокачественных новообразований у пациентов с депрессией или тревожными расстройствами, включая опухоли кожи. Кроме того, наличие депрессии ассоциировано с повышенной летальностью при различных типах рака. Однако при анализе отдельных локализаций, включая меланому, статистически значимая связь не подтверждена [34]. В то же время небольшие исследования демонстрировали ассоциацию депрессии с риском меланомы (ОР ≈ 5,72; 95% ДИ 1,38–23,73), что, вероятно, отражает влияние поведенческих факторов и возможное смещение отбора [35].

Несмотря на ценность этих данных, их интерпретация ограничена рядом методологических факторов. Большинство исследований не учитывают длительность и тяжесть депрессивных симптомов, наличие коморбидных тревожных расстройств, а также прием СИОЗС, что принципиально важно для оценки роли SERT. Кроме того, значительная часть когорт была сформирована до внедрения современной иммунотерапии, включая ингибиторы контрольных точек, что ограничивает экстраполяцию результатов на текущую клиническую практику. Наконец, возможны неконтролируемые конфаундеры, такие как курение, ожирение и уровень физической активности.

С биологической точки зрения депрессия сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, повышением уровня кортизола, нарушением глюкокортикоидной регуляции и развитием системного воспаления, включая повышение ИЛ-6, ИЛ-1β и TNF-α. Эти изменения ассоциированы со снижением противоопухолевого иммунного надзора. В экспериментальных моделях показано, что депрессивные состояния сопровождаются снижением инфильтрации CD4⁺ и CD8⁺



T-лимфоцитов и ухудшением ответа на блокаду PD-1/PD-L1, тогда как фармакологическая модуляция нейроэндокринных механизмов частично восстанавливает эффективность иммунотерапии [36, 37].

Взаимосвязь носит двунаправленный характер: опухолевый процесс, в свою очередь, может влиять на психоэмоциональное состояние пациента через воспалительные и нейроэндокринные механизмы, а также эффекты противоопухолевого лечения [38].

В этом контексте особый интерес представляет серотонинергическая регуляция иммунного ответа. В опухолеинфильтрирующих CD8⁺ T-лимфоцитах экспрессируется SERT, который, обеспечивая захват серотонина, ограничивает аутокринную активацию и снижает эффекторную функцию клеток. Доклинические исследования показали, что ингибирование SERT с использованием СИОЗС усиливает активацию CD8⁺ T-лимфоцитов, подавляет рост опухолей и повышает эффективность анти-PD-1-терапии в ряде моделей, включая меланому, что указывает на потенциальную синергию [39].

Вместе с тем вклад кратковременных депрессивных эпизодов в канцерогенез оценить затруднительно из-за длительных латентных периодов опухолевого роста и особенностей дизайна когортных исследований.

Таким образом, несмотря на наличие биологических предпосылок и доклинических данных, клиническая значимость серотонинергической модуляции в онкологии остается неопределенной. Для ее уточнения необходимы крупные проспективные и интервенционные исследования, оценивающие влияние СИОЗС и других стратегий модуляции серотонинергической оси в сочетании с ингибиторами контрольных точек [40].

Неoadъювантная модель как платформа для клинической трансляции

Неoadъювантная терапия резектабельной меланомы представляет собой быстрый и информативный подход для проверки новых терапевтических гипотез.

Ключевым преимуществом неoadъювантной модели является возможность прямой и быстрой оценки биологического эффекта изучаемой терапии *in vivo*. Применение исследуемых препаратов на фоне наличия интактной опухолевой массы позволяет активировать системный и интралимфоцитарный иммунный ответ в физиологических условиях. Последующая хирургическая резекция, обычно выполняемая через несколько недель, предоставляет уникальный материал для детального патогистологического анализа. Основные критерии эффективности: частота основного патологического ответа (MPR) и полного патологического ответа (pCR), служат основными конечными точками, которые строго коррелируют с долгосрочной выживаемостью без событий (EFS) и общей выживаемостью. Таким образом, модель позволяет получить предварительные доказательства эффективности новой комбинации в сжатые сроки по сравнению с адъювантными или паллиативными исследованиями.

Однако данная модель имеет и существенные ограничения, которые необходимо учитывать при планировании исследований. Наиболее критичной для гипотезы о си-

нергизме СИОЗС и иммунотерапии является проблема краткости терапевтической экспозиции. Стандартный неoadъювантный курс иммунотерапии при меланоме длится всего 1–3 месяца до операции. За этот ограниченный период может не успеть развиваться полноценный модулирующий эффект СИОЗС на синаптический клиренс серотонина, нейропластичность и, как следствие, на функциональное состояние иммунокомпетентных клеток в опухолевом микроокружении. Вопрос о том, достаточно ли этого времени для реализации гипотетического иммунопотенцирующего действия, остается открытым и требует тщательного биомаркерного сопровождения в клинических протоколах.

Тем не менее успехи неoadъювантной иммунотерапии, продемонстрированные в исследованиях SWOG S1801 (пембролизумаб) и NADINA (ипилимумаб + ниволумаб), подтвердили высокую чувствительность этой модели. Регистрация значительного улучшения EFS и высоких показателей pCR (11 и 47% соответственно) в исторически короткие сроки установила новый стандарт лечения и доказала адекватность платформы для испытаний новых комбинаций [41, 42].

Практические и научные вопросы для клинических исследований

Клиническая трансляция гипотезы о потенцирующем действии СИОЗС требует решения ряда ключевых задач. Во-первых, необходимо определить оптимальную когорту пациентов. Наиболее обоснованной представляется группа больных с резектабельной меланомой в неoadъювантном режиме, что позволяет в короткие сроки оценить патологический ответ на комбинацию с анти-PD-1-терапией.

Во-вторых, требуется выбор конкретного препарата из группы СИОЗС (например, флуоксетин, циталопрам), а также оптимизация его дозировки и режима применения с учетом достижения терапевтически релевантных концентраций. Это должно сопровождаться анализом фармакокинетики и потенциальных межлекарственных взаимодействий в онкологической популяции.

В-третьих, критически важна разработка панели биомаркеров, включающей уровни интралимфоцитарного серотонина, экспрессию генов серотонинергической оси (SLC6A4, MAO-A, TPH1), профиль рецепторов 5-HT_{2A}, а также одноклеточные транскриптомные характеристики CD8⁺ T-лимфоцитов и системные иммунные маркеры. В-четвертых, особое внимание должно быть уделено оценке безопасности, включая мониторинг нейропсихиатрических нежелательных явлений и иммуноопосредованной токсичности, которая потенциально может усиливаться при комбинированном воздействии.

Наконец, требуется дальнейшее изучение вклада различных иммунных и стромальных компонентов опухолевого микроокружения для понимания интегрального эффекта серотонинергической модуляции.

Концептуальный дизайн исследования SERTi-NEO-MEL

Исследование SERTi-NEO-MEL представляет собой одностороннее открытое исследование с использованием исторического контроля, направленное на оценку без-

опасности и выявление сигнала клинической активности неoadъювантной комбинации пролголимаба с эсциталопрамом у пациентов с резектабельной меланомой кожи стадий IIIВ–IIIД.

Основная статистическая гипотеза заключается в том, что добавление эсциталопрама к неoadъювантной анти-PD-1-терапии может быть ассоциировано с увеличением частоты патологического ответа по сравнению с историческими данными, при этом исследование не предназначено для формального подтверждения превосходства. Первичной конечной точкой является частота достижения крупного патологического ответа, определяемого как $\leq 10\%$ жизнеспособных опухолевых клеток, включая полный патологический ответ.

Ключевые вторичные конечные точки включают безопасность (СТСАЕ v5.0), выживаемость без событий, безрецидивную выживаемость, а также динамику метаболического ответа по (im)PERCIST. Дополнительно оцениваются психометрические показатели и качество жизни пациентов.

Исследование включает трансляционный блок, направленный на изучение фармакодинамических маркеров ингибирования SERT, характеристик серотонинергической оси и параметров опухолевого микроокружения, с последующим интегративным анализом их ассоциаций с клиническими исходами.

Дизайн предусматривает проведение последовательных промежуточных анализов с целью адаптивной оценки безопасности и признаков эффективности.

Критерии включения предусматривают подтвержденную резектабельность заболевания и адекватный соматический и психиатрический статусы. Исключаются пациенты с противопоказаниями к терапии СИОЗС или иммунотерапии, удлинением интервала QTc и приемом потенциально несовместимых лекарственных препаратов. Исследование реализуется в соответствии с действующими нормативными требованиями. Результаты данного исследования на момент подготовки настоящей публикации отсутствуют и в настоящей статье не анализируются. Данная идея клинической трансляции была предложена С.А. Тюляндиным. Настоящая обзорная статья обобщает существующие экспериментальные и трансляционные данные, послужившие научным обоснованием данного направления.

Выводы

Транспортер серотонина SERT представляет собой перспективную неканоническую мишень иммуно-

модуляции в опухолевом микроокружении меланомы. Современные доклинические данные свидетельствуют о том, что его фармакологическая или генетическая блокада усиливает эффекторную функцию CD8⁺ Т-лимфоцитов, способствует перестройке иммунного инфильтрата в сторону более активного противоопухолевого фенотипа и может потенцировать эффективность ингибиторов PD-1. Имеющиеся результаты позволяют рассматривать ингибирование SERT с использованием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина как потенциальную стратегию повышения эффективности иммунотерапии, прежде всего в комбинации с блокадой контрольных точек. При этом существующая доказательная база остается преимущественно доклинической, а клиническая значимость выявленных механизмов требует дальнейшего подтверждения. Неoadъювантная модель резектабельной меланомы представляет собой наиболее рациональную платформу для ранней клинической оценки данной гипотезы, поскольку позволяет в короткие сроки оценить патологический ответ и провести углубленный биомаркерный анализ ткани опухоли.

Вместе с тем для клинической трансляции необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение оптимального препарата, режима применения, биомаркеров отбора пациентов, длительности экспозиции и профиля безопасности комбинации СИОЗС с ингибиторами PD-1.

В целом представленные данные формируют научное обоснование для дальнейшего изучения серотонинергической регуляции как нового направления комбинированной иммунотерапии меланомы. ☺

Финансирование исследования
Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов
Авторы данной работы сообщают, что участвуют в проведении проспективного клинического исследования, посвященного оценке ингибирования транспортера серотонина в комбинации с иммунотерапией. Настоящая публикация носит обзорно-концептуальный характер и не содержит анализа или интерпретации клинических данных указанного исследования.

Литература

1. Wu H., Denna T.H., Storkersen J.N., Gerriets V.A. Beyond a neurotransmitter: The role of serotonin in inflammation and immunity. *Pharmacol. Res.* 2019; 140: 100–114.
2. Roumier A., Pilowsky P.M. Serotonin and the immune system. *Serotonin: The mediator that spans evolution.* Elsevier, 2019: 181–196.
3. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (8): 711–723.
4. Robert C., Schachter J., Long G.V., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (26): 2521–2532.

5. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (14): 1345–1356.
6. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (19): 1823–1833.
7. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (14): 1277–1290.
8. Tawbi H.A., Schadendorf D., Sampson J.H., et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (1): 24–34.
9. Cho B.C., Abreu D.R., Hussein M., et al. Tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezolizumab as a first-line treatment for PD-L1-selected non-small-cell lung cancer (CITYSCAPE): primary and follow-up analyses of a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022; 23 (6): 781–792.
10. A phase 1 dose escalation and cohort expansion study of TSR-022, an anti-TIM-3 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors (AMBER). NCT02817633.
11. Ito T., Ikeda U., Shimpō M., et al. Serotonin increases interleukin-6 synthesis in human vascular smooth muscle cells. *Circulation.* 2000; 102 (20): 2522–2527.
12. Yu B., Becnel J., Zerfaoui M., et al. Serotonin 5-hydroxytryptamine (2A) receptor activation suppresses tumor necrosis factor-alpha-induced inflammation with extraordinary potency. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 327 (2): 316–323.
13. Askenase P.W., Herzog W.R., Millet I., et al. Serotonin initiation of delayed-type hypersensitivity: mediation by a primitive Thy-1+ antigen-specific clone or by specific monoclonal IgE antibody. *Skin Pharmacol.* 1991; 4 (1): 25–42.
14. De Fazio E., Pittarello M., Gans A., et al. Intrinsic and microenvironmental drivers of glioblastoma invasion. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (5): 2563.
15. Ma Y., Zhang L., Liu W., et al. Immunosuppressive tumor microenvironment and advance in immunotherapy in melanoma bone metastasis. *Front. Immunol.* 2025; 16: 1608215.
16. Wang X., Li B., Kim Y.J., et al. Targeting monoamine oxidase A for T cell-based cancer immunotherapy. *Sci. Immunol.* 2021; 6 (59): eabh2383.
17. Li B., Elsten-Brown J., Miao L., et al. Serotonin transporter inhibits antitumor immunity through regulating the intratumoral serotonin axis. *Cell.* 2025; 188 (14): 3823–3842.
18. Soll C., Jang J.H., Riener M.O., et al. Serotonin promotes tumor growth in human hepatocellular cancer. *Hepatology.* 2010; 51 (4): 1244–1254.
19. Niture S., Gyamfi M.A., Kedir H., et al. Serotonin induced hepatic steatosis is associated with modulation of autophagy and notch signaling pathway. *Cell. Commun. Signal.* 2018; 16 (1): 78.
20. Dizzeyi N., Bjartell A., Nilsson E., et al. Expression of serotonin receptors and role of serotonin in human prostate cancer tissue and cell lines. *Prostate.* 2004; 59 (3): 328–336.
21. Nocito A., Dahm F., Jochum W., et al. Serotonin regulates macrophage-mediated angiogenesis in a mouse model of colon cancer allografts. *Cancer Res.* 2008; 68 (13): 5152–5158.
22. Kannen V., Hintzsche H., Zanette D.L., et al. Antiproliferative effects of fluoxetine on colon cancer cells and in a colonic carcinogen mouse model. *PLoS One.* 2012; 7 (11): e50043.
23. Hejazi S.H., Ahangari G., Deezagi A., et al. Alternative viewpoint against breast cancer based on selective serotonin receptors 5-HTR3A and 5-HTR2A antagonists that can mediate apoptosis in MCF-7 cell line. *Curr. Drug Discov. Technol.* 2015; 12 (4): 240–249.
24. Liu S., He M., Sun H., et al. 5-Hydroxytryptamine G-protein-coupled receptor family genes: Key players in cancer prognosis, immune regulation, and therapeutic response. *Genes.* 2024; 15 (12): 1541.
25. Yeung A.W.K., Georgieva M.G., Atanasov A.G., et al. Monoamine oxidases (MAOs) as privileged molecular targets in neuroscience: Research literature analysis. *Front. Mol. Neurosci.* 2019; 12: 143.
26. Reagan-Shaw S., Nihal M., Ahmad N., et al. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J.* 2008; 22 (3): 659–661.
27. Jin Z.L., Chen X.F., Ran Y.H., et al. Mouse strain differences in SSRI sensitivity correlate with serotonin transporter binding and function. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 8631.
28. Mombereau C., Gur T.L., Onksen J., et al. Differential effects of acute and repeated citalopram in mouse models of anxiety and depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010; 13 (3): 321–334.
29. Navailles S., Hof P.R., Schmauss C., et al. Antidepressant drug-induced stimulation of mouse hippocampal neurogenesis is age-dependent and altered by early life stress. *J. Comp. Neurol.* 2008; 509 (4): 372–381.
30. Brown J., Li B., Yang L., et al. MAOI antidepressants: Could they be a next-generation ICB therapy? *Front. Immunol.* 2022; 13: 853624.
31. Reading J.L., Gálvez-Cancino F., Swanton C., et al. The function and dysfunction of memory CD8+ T cells in tumor immunity. *Immunol. Rev.* 2018; 283 (1): 194–212.
32. Zhou S., Ye D., Xia H., et al. Sertraline inhibits stress-induced tumor growth through regulating CD8 + T cell-mediated anti-tumor immunity. *Anticancer Drugs.* 2022; 33 (9): 935–942.
33. Dulawa S.C., Holick K.A., Gundersen B., et al. Effects of chronic fluoxetine in animal models of anxiety and depression. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29 (7): 1321–1330.

34. Wang Y.H., Li J.Q., Shi J.F., et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol. Psychiatry*. 2020; 25 (7): 1487–1499.
35. Gogas H.J., Karalexi M.A., Dessypris N., et al. The role of depression and personality traits in patients with melanoma: a South-European study. *Melanoma Res*. 2017; 27 (6): 625–631.
36. Lamers F., Vogelzangs N., Merikangas K.R., et al. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol. Psychiatry*. 2013; 18 (6): 692–699.
37. Yu S., Gan C., Li W., et al. Depression decreases immunity and PD-L1 inhibitor efficacy via the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in triple-negative breast cancer. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis*. 2025; 1871 (2): 167581.
38. Ahmad M.H., Rizvi M.A., Fatima M., et al. Pathophysiological implications of neuroinflammation mediated HPA axis dysregulation in the prognosis of cancer and depression. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2021; 520: 111093.
39. Liu Y., Zhang H., Wang Z., et al. 5-hydroxytryptamine_{1a} receptors on tumour cells induce immune evasion in lung adenocarcinoma patients with depression via autophagy/pSTAT3. *Eur. J. Cancer*. 2019; 114: 8–24.
40. Van Tuijl L.A., Basten M., Pan K.Y., et al. Depression, anxiety, and the risk of cancer: An individual participant data meta-analysis. *Cancer*. 2023; 129 (20): 3287–3299.
41. Patel S. LBA6 Neoadjuvant versus adjuvant pembrolizumab for resected stage III-IV melanoma (SWOG S1801). *Ann. Oncol*. 2022; 33: S1408.
42. Blank C.U., Lucas M.W., Scolyer R.A., et al. Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma. *N. Engl. J. Med*. 2024; 391 (18): 1696–1708.

Inhibition of Serotonin Reuptake in Tissues as a Strategy to Increase the Effectiveness of Neoadjuvant Immunotherapy in Melanoma: a Review of Mechanisms, Preclinical Data and Prospects for Clinical Use

A.O. Kuzmenko, M.S. Cheporova, O.O. Kolyago, PhD, I.V. Samoilenko, PhD, S.A. Tyulandin, PhD
 N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Center, Moscow

Contact person: Igor V. Samoilenko, i.samoilenko@ronc.ru

In recent years, the serotonin transporter (SERT) has been considered as a potential non-canonical regulator of the antitumor immune response. Experimental data indicate that the serotonergic signaling axis is involved in regulating the function of tumor-infiltrating CD8⁺ T-lymphocytes and its pharmacological modulation may enhance the efficacy of immunotherapy. In this context, inhibition of serotonin reuptake is of interest as a possible strategy to increase the effectiveness of neoadjuvant immunotherapy in melanoma.

Objective. *To systematize and critically evaluate current preclinical and translational data on the role of the serotonin transporter in the regulation of the antitumor immune response in melanoma and to substantiate the prospects of its pharmacological blockade in combination with PD-1 inhibitors as a strategy to enhance immunotherapy efficacy.*

Tasks. *To analyze current data on the role of the serotonergic system and the SERT transporter in regulating the function of CD8⁺ T-lymphocytes within the tumor microenvironment; to summarize the results of preclinical studies on the impact of SERT inhibition, including the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), on the antitumor immune response and tumor growth; to evaluate available data on the potential synergy of SERT blockade with PD-1 inhibitors in experimental models; to identify limitations of existing data and substantiate directions for clinical translation.*

Results. *The analysis of 42 publications showed that SERT expression in tumor-infiltrating CD8⁺ T-lymphocytes is associated with a reduction in their effector function due to decreased extracellular serotonin and limited autocrine activation. In preclinical studies using syngeneic tumor models including B16F10, MC38 and 4T1, pharmacological blockade of SERT with SSRIs was accompanied by delayed tumor growth, increased infiltration of CD8⁺ T-lymphocytes and enhanced signs of their functional activity. In several models, potential synergy between SERT inhibition and PD-1 blockade was demonstrated, manifested by a more pronounced antitumor effect compared to monotherapy. However, the existing evidence base is predominantly preclinical and the clinical significance of the identified mechanisms remains insufficiently validated.*

Conclusions. *The serotonin transporter SERT represents a promising non-canonical target for immunomodulation within the melanoma tumor microenvironment. Current preclinical data suggest that its blockade can enhance the antitumor activity of CD8⁺ T-lymphocytes and potentially increase the efficacy of PD-1 inhibitors. The neoadjuvant model of resectable melanoma appears to be a rational platform for early clinical evaluation of this hypothesis. Further prospective studies are needed for translation, aimed at clarifying the optimal agent, regimen, patient selection biomarkers and safety profile of combining SSRIs with PD-1 inhibitors.*

Keywords: *serotonin, serotonin transporter (SERT), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), immunotherapy, PD-1 inhibitors, neoadjuvant therapy, melanoma*



ПОДРОБНЕЕ



20.05
— И —
22.05

Реклама

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНСИЛИУМ КОЖА – ИММУНИТЕТ – КИШЕЧНИК – ИНФЕКЦИИ

Баллы НМО

Симпозиумы, круглые столы, дискуссии с ведущими спикерами
Разбор клинических случаев
Выставка, тестирование продукции компаний, кофе-брейк

Ждем вас по адресу:

20 мая – Санкт-Петербург

ул. 2-я линия В.О., д. 61/30, отель River Palace

22 мая – Москва

Ленинградский пр-т, д. 37, к. 9, бизнес-отель «Аэростар»

Участие для врачей бесплатное, регистрация обязательна

Подробнее: www.tvmedexpert.ru



¹ Институт непрерывного образования и профессионального развития РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва

Возможности лекарственной терапии местно-распространенного или метастатического базальноклеточного рака кожи за пределами Hh-ингибиторов

И.Г. Шабанов¹, Н.Н. Петенко, к.м.н.², В.В. Назарова, к.м.н.¹, К.В. Орлова, д.м.н.², И.В. Самойленко, к.м.н.²

Адрес для переписки: Илья Геннадьевич Шабанов, shhabanov@mail.ru

Для цитирования: Шабанов И.Г., Петенко Н.Н., Назарова В.В. и др. Возможности лекарственной терапии местно-распространенного или метастатического базальноклеточного рака кожи за пределами Hh-ингибиторов. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (10): 72–78.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-10-72-78

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости. Приблизительно у 10% пациентов с БКРК развиваются местно-распространенные или метастатические формы заболевания, требующие системной терапии. Ингибиторы сигнального пути Hedgehog (висмодегиб и сонидегиб) являются стандартом первой линии терапии, однако их применение осложняется развитием разного вида резистентности и нежелательных явлений.

Цель. Оценить существующие возможности лекарственной терапии местно-распространенного и метастатического БКРК при развитии резистентности или непереносимости ингибиторов сигнального пути Hedgehog для определения оптимальной тактики ведения пациентов.

Материал и методы. Обзор научной литературы и клинических исследований, посвященных терапевтическим подходам при развитии резистентности к ингибиторам сигнального пути Hedgehog.

Результаты. Описаны и систематизированы различные опции для второй линии терапии, включая ингибиторы контрольных точек иммунного ответа и локальные методы лечения.

Заключение. Выбор терапевтических опций индивидуален для каждого пациента, зависит от локализации и стадии опухолевого процесса, выбора первой линии терапии и общего состояния пациента. По-прежнему остается открытым вопрос поиска новых эффективных терапевтических стратегий для пациентов с местно-распространенным и метастатическим БКРК при развитии резистентности или непереносимости Hedgehog-ингибиторов.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, ингибиторы сигнального пути Hedgehog, резистентность, цемиплимаб, ингибиторы контрольных точек, иммунотерапия

Введение

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием кожи, составляя до 75–80% всех случаев немеланомных опухолей кожи [1, 2]. Заболеваемость БКРК неуклонно растет во всем мире. Частота встречаемости БКРК в европейских странах варьирует от 76 до 165 новых случаев на 100 тысяч населения [3]. Основными факторами риска развития заболевания являются воздействие

ультрафиолетового излучения, пожилой возраст, мужской пол, фенотипические особенности (светлая кожа, рыжие волосы) и иммуносупрессия. В подавляющем большинстве случаев (более 90%) БКРК диагностируется на ранних стадиях и успешно излечивается с помощью хирургического иссечения, в том числе с использованием хирургического лечения по методу Mohs, или лучевой терапии [4]. Однако у части пациентов (менее 10% всех случаев) развиваются местно-распространенные формы



заболевания (мрБКРК) – опухоли, которые не могут быть радикально удалены хирургически из-за больших размеров, инвазии в глубокие структуры (кость, хрящ, окологрушную железу), локализации в функционально или косметически значимых областях (периорбитальной зоне, носу, ушах), множественного или рецидивного характера поражения, а также при наличии противопоказаний к хирургическому лечению [5]. Еще более редкой, но прогностически крайне неблагоприятной формой является метастатический БКРК (мБКРК) – отдаленные метастазы (чаще всего в регионарные лимфатические узлы, легкие, кости) развиваются менее чем у 1% пациентов.

Долгое время спектр системной терапии для пациентов с нерезектабельными формами БКРК был крайне ограничен и включал в основном цитотоксическую химиотерапию (препараты платины, таксаны), эффективность которой оставалась невысокой, и лучевую терапию. Революционным прорывом стало выявление ключевой роли сигнального пути Hedgehog (Hh) в патогенезе БКРК.

Hh-ингибиторы: стандарт первой линии и его ограничения

Аберрантная активация сигнального пути Hedgehog – основной драйвер развития и прогрессирования БКРК. Мутации гена-супрессора PTCH1 выявляются примерно в 90% случаев спорадических опухолей, реже встречаются активирующие мутации гена SMO или компонентов каскада GLI [6, 7]. Эти мутации приводят к конститутивной активации транскрипции генов, контролирующей пролиферацию и выживаемость клеток, что лежит в основе неопластической трансформации.

Разработка малых молекул, ингибирующих белок SMO (центральный регуляторный элемент пути Hh), открыла эру таргетной терапии БКРК. Первым ингибитором Hh, одобренным FDA в 2012 г., а EMA – в 2013 г., стал висмодегиб [8, 9]. В ключевом исследовании ERIVANCE (позднее подтверждено в широкомасштабном исследовании STEVIE) висмодегиб продемонстрировал впечатляющую эффективность: частота объективного ответа (ЧОО) у пациентов с мрБКРК составила 60,3% при оценке исследователем, при этом полный ответ (ПО) был зафиксирован у 31,7% больных [10, 11]. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) достигла 12,9 месяца.

Чуть позже был одобрен второй ингибитор Hh – сонидегиб. В исследовании BOLT сонидегиб показал сопоставимую эффективность: ЧОО у пациентов с мрБКРК составила 56%, при этом 28% пациентов достигли ПО [12]. Результаты реальной клинической практики (RWE) подтверждают высокую эффективность обеих молекул. Однако даже несмотря на то, что два этих низкомолекулярных ингибитора SMO произвели парадигматический сдвиг в лечении местно-распространенных или редких метастатических форм БКРК, широкое применение Hh-ингибиторов сталкивается с двумя ключевыми проблемами.

1. Развитие нежелательных явлений (НЯ) и непереносимость. Весь спектр Hh-ингибиторов (класс-спе-

цифичные эффекты) характеризуется характерным профилем НЯ, которые могут существенно снижать качество жизни пациентов. Наиболее частыми являются мышечные спазмы (до 60–80% пациентов), дисгевзия (до 55%), алопеция (до 62%), утомляемость и снижение аппетита (до 40%) [13]. В исследовании STEVIE у 98% пациентов были зарегистрированы НЯ любой степени, причем именно токсичность стала наиболее частой причиной прекращения терапии [11]. Интермиттирующие режимы дозирования могут улучшить переносимость, однако проблема непереносимости сохраняется, особенно у пожилых и ослабленных пациентов.

2. Приобретенная резистентность. Несмотря на высокую начальную эффективность, у значительной части пациентов со временем развивается резистентность к Hh-ингибиторам. Механизмы резистентности чаще всего связаны с возникновением вторичных мутаций в гене SMO (например, D473H), которые препятствуют связыванию препарата с белком-мишенью, но сохраняют конститутивную активацию пути [14]. Медиана времени до прогрессирования на фоне непрерывной терапии составляет примерно 8–12 месяцев.

Таким образом, существует клиническая потребность в эффективных опциях второй линии и новых подходах для пациентов с мрБКРК или мБКРК, у которых развилась резистентность к Hh-ингибиторам (первичная или вторичная), терапия Hh-ингибиторами привела к развитию непереносимой токсичности или имеются противопоказания к назначению Hh-ингибиторов.

В таких ситуациях перед онкологом встает сложная клиническая задача, поскольку единый стандарт второй линии терапии на сегодняшний день окончательно не определен. Накопленный опыт клинических исследований, основанный на анализе молекулярных механизмов резистентности, позволяет выделить несколько перспективных стратегий. Данный обзор несет в себе цель критически оценить существующие возможности лекарственной терапии мрБКРК/мБКРК в условиях развития резистентности или непереносимости Hh-ингибиторов для определения оптимальной тактики ведения пациентов за пределами первой линии.

В первую очередь стоит разобраться, почему и как часто возникает резистентность к Hh-ингибиторам. Мутации в гене Patched homologue 1 (PTCH1), которые устраняют его ингибирующую регуляцию Smoothed homologue (SMO), или мутации в SMO, которые делают его конститутивно активным, приводят к нарушению регуляции сигнального пути Hedgehog и последующей активации транскрипционных факторов GLI1/2, способствуя дифференцировке и пролиферации клеток. Ингибиторы Hedgehog блокируют сверхактивную передачу сигналов этого пути путем ингибирования SMO и в настоящее время являются единственными одобренными методами лечения распространенного БКРК. По разным источникам, суммарная резистентность варьируется от 6 до 20%. Механизмы резистентности включают непосредственно мутации в самом гене SMO, активацию альтернативных сигнальных каскадов и клональную эволюцию опухоли [14].

1. Мутации в гене SMO

Поскольку висмодегиб и другие ингибиторы первого поколения разработаны для блокировки белка SMO, мутации в гене, кодирующем этот белок, являются наиболее прямым механизмом ухода от терапии [15, 16]. Резистентность подразделяется на приобретенную и первичную. Наиболее частый сценарий приобретенной резистентности – появление мутации в кодоне 473 (D473) рецептора SMO. Замена аспарагиновой кислоты (D) на гистидин (H), тирозин (Y) или глицин (G) критически изменяет форму сайта связывания препарата – по аналогии с изменением формы замка, в который больше не подходит оригинальный ключ (висмодегиб) [14, 17]. Первичная резистентность встречается реже, но свидетельствует о нечувствительности опухоли к лечению с самого начала. Мутация G497W, например, не находится непосредственно в сайте связывания, но вызывает изменения в структуре белка, препятствующие блокировке рецептора препаратом.

2. Активация альтернативных сигнальных путей (неканоническая сигнализация)

Многочисленные исследования показали участие различных неканонических механизмов в гиперактивации белков GLL, что объясняет неэффективность ингибиторов SMO при некоторых видах рака с гиперэкспрессией GLL. Эти механизмы включают активное взаимодействие между каскадом Hh и множеством сигнальных путей: KRAS/MAPK/ERK, TGF- β /SMAD, Wnt/ β -катенин, PI3K/AKT/mTOR и NF- κ B. Кроме того, различные белки (киназы и факторы транскрипции) могут регулировать GLL независимо от SMO [16, 18].

3. Клональная эволюция и селективное преимущество БКРК, как и многие другие злокачественные опухоли, неоднороден по своему клеточному составу. В нем могут присутствовать редкие клетки, уже несущие мутации резистентности (например, в SMO). Лечение висмодегибом создает для них селективное преимущество, и со временем они вытесняют чувствительные к терапии клетки, формируя прогрессирующую опухоль [14, 15]. За пределами первой линии наибольшую доказательную базу на данный момент среди ингибиторов контрольных точек иммунного ответа имеет цемиплимаб. Так, например, исследование II фазы с участием 54 пациентов, проведенное K.D. Lewis и соавт., продемонстрировало убедительные данные об эффективности цемиплимаба при мБКРК. ЧОО составила 22% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 12–36), из них было зарегистрировано два полных и десять частичных ответов, частота контроля над заболеванием составила 63% (95% ДИ 49–76). Медиана ВВП – 10 мес. (95% ДИ 4–16), общая выживаемость – 50 мес. (95% ДИ 28 – не подлежит оценке). Следует отметить, что медиана продолжительности ответа не была достигнута (95% ДИ 10 мес. – не подлежит оценке). Это свидетельствует о наличии стойкого ответа на терапию. Время до развития ответа составило в среднем три месяца [19].

Клиническое исследование II фазы (A.J. Stratigos и соавт.) продемонстрировало значимую эффективность цемиплимаба при мБКРК после неудач в использовании ингибиторов сигнального пути Hedgehog. В исследование было

включено 84 пациента, которые получали цемиплимаб в период с ноября 2017 г. по январь 2019 г. Первичной конечной точкой была ЧОО. При среднем периоде наблюдения 15 мес. объективные ответы были отмечены у 26 пациентов (31%; 95% ДИ 21–42%) из 84. Среднее время до развития ответа составило 4,3 мес. (интерквартильный диапазон 4,3–7,2 мес.) с 80%-ным уровнем контроля над заболеванием (95% ДИ 70–88%). Медиана ВВП составила 19 мес. (95% ДИ 9 мес. – не подлежит оценке). Профиль безопасности соответствовал известным побочным эффектам, связанным с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (анти-PD1-терапия) [20].

В целом иммуноопосредованная токсичность подавлялась контролем, при этом было отмечено девять (11%) серьезных иммуноопосредованных НЯ, среди них – колит и надпочечниковая недостаточность [20]. В настоящий момент цемиплимаб внесен в европейские и американские клинические рекомендации как препарат выбора для второй линии терапии [21, 22].

Другие представители анти-PD1-терапии – ниволумаб и пембролизумаб – также изучались во второй линии. Однако количество пациентов, включенных в клинические исследования, было невелико. Одно из таких исследований второй фазы по типу «корзинного исследования» было выполнено под эгидой UNICANCER AcSé – французской национальной программы молекулярно-ориентированных клинических исследований в онкологии, направленной на обеспечение безопасного доступа (Accès Sécurisé) к инновационным методам лечения рака для пациентов, которые исчерпали стандартные варианты терапии. В когорте из 32 пациентов (29 – мБКРК (91%) и три – мБКРК (9%)) проводилась оценка эффективности и безопасности ниволумаба. Были зарегистрированы в 12,5% случаев – ПО (четыре пациента), 18,8% – частичный ответ (ЧО) (три пациента) и 43,8% – стабилизация заболевания (СЗ) (14 пациентов). Медиана времени до развития ответа составила 5,3 мес. Медиана ВВП достигла 10,8 мес. Однако стоит отметить существенный процент предпочтительности этих пациентов. Помимо того что все больные ранее получали ингибиторы Hedgehog-пути, 53% пациентов уже прошли как минимум одну линию системной химиотерапии, а 75% пациентов – лучевую терапию [23].

Серия клинических случаев, описанная P.R. Cohen и соавт., предоставила дополнительные сведения об эффективности ингибиторов контрольных точек. Среди четырех пациентов с мБКРК у одного была достигнута полная ремиссия на фоне лечения ниволумабом после девяти месяцев терапии. У пациента с метастазом в печень выявлена высокая ТМВ (Tumor Mutational Burden – мутационная нагрузка опухоли) (103 мутации на мегабазу) и была достигнута ремиссия на фоне терапии ниволумабом. Результаты NGS (Next Generation Sequencing – секвенирования нового поколения опухолевых очагов) показали выявление множественных геномных изменений и высокую ТМВ. Однако вновь возникшие поверхностные очаги БКРК с более низким уровнем мутационной нагрузки (45 мутаций на мегабазу) не отреагировали на ту же терапию. Это предполагает, что базальноклеточный рак на поздних

стадиях с включением сложной геномной структуры биологически отличается от БКРК на ранних стадиях и различно реагирует на иммунотерапию [24].

По данным нерандомизированного открытого клинического исследования Ib фазы (A.L.S. Chang и соавт.), из 16 пациентов с мрБКРК и мБКРК, нечувствительных к ингибиторам Hedgehog-пути, девять пациентов (из них шесть с мБКРК) получали монотерапию пембролизумабом 200 мг каждые три недели; семь пациентов (из них трое с мБКРК) – пембролизумаб с висмодегибом (150 мг перорально). В группе монотерапии пембролизумабом ПО наблюдался у 11% пациентов, ЧО – 33%, СЗ – 44%, прогрессирование заболевания (ПЗ) – 11%. В группе комбинированной терапии пембролизумабом и висмодегибом: ПО – 29%, ЧО – 14%, СЗ – 57%. Однолетняя выживаемость без прогрессирования составила 70%. Авторы пришли к выводу, что частота ответов в группе комбинированной терапии не была субъективно выше по сравнению с группой монотерапии. Отмечено одно тяжелое НЯ – гипонатриемия, обусловленная терапией пембролизумабом [25].

Отсутствие корреляции между экспрессией PD-L1 и ответом на лечение указывает на то, что один лишь PD-L1 недостаточен в качестве прогностического биомаркера, тогда как ТМВ оказалась более информативной в определении пациентов, которые могут ответить на иммунотерапию [25].

Попытка смены ингибиторов сигнального пути Hedgehog

Сонидегиб, альтернативный ингибитор Smoothened, показал минимальную эффективность при резистентности к висмодегибу. В исследовании С. Dapal и соавт., включившем девять пациентов с распространенным БКРК, резистентным к висмодегибу, у пяти пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания при применении сонидегиба. У трех пациентов отмечена стабилизация заболевания, но они прекратили прием сонидегиба либо из-за побочных эффектов (n = 1), либо в связи с решением о хирургическом лечении (n = 2). Средняя продолжительность терапии составила 6 недель (3–58 недель) [26].

Роль системной цитотоксической химиотерапии

На сегодняшний день можно без каких-либо сомнений говорить, что химиотерапия (ХТ) уже более 10 лет смещена с пьедестала первой линии в лечении поздних стадий БКРК. Так, например, нами был проведен поиск в базе данных PubMed, в котором последнее ретроспективное клиническое исследование по изучению эффективности ХТ датируется не позднее 2019 г. Но спад публикаций научных исследований совпадает с одобрением FDA висмодегиба в 2012 г. В настоящее время ХТ не включена в рекомендации NCCN и ESMO. **Первый этап (начало 1980-х гг. – 1996 г.).** Установлено, что системная ХТ может вызывать ответ при распространенном БКРК, однако ранние схемы без препаратов платины показали минимальную активность: только один ответ из 28 пациентов [27].

Второй этап (начало 1980-х гг. – 1996 г.). Эпоха платиновых препаратов ознаменовала кардинальные изме-

нения. Схемы на основе цисплатина достигли показателей ответа 77–83%. Механизм улучшения, вероятно, связан с уникальными свойствами препаратов платины, вызывающих сшивание ДНК. Особенно эффективны эти препараты против специфических молекулярных изменений в БКРК. Проводились клинические исследования с комбинированными схемами (цисплатин и доксорубин, тройные комбинации с фторурацилом и блеомицином [28].

Третий этап (1990–1996 гг.). Уточнены показания к лечению и определены клинические контексты, в которых системная ХТ представляла ценность: метастатическое заболевание, неэффективность местного лечения, очень крупные первичные опухоли или локально-распространенные формы заболевания с недостаточным местным контролем. У пациентов с полным ответом средняя продолжительность ремиссии превышала 22 месяца, медиана времени до прогрессирования составила 24 месяца. **Критические ограничения.** Критическим недостатком было отсутствие систематизированных данных о токсичности. Учитывая, что ХТ на основе препаратов платины обычно вызывает значительную нефротоксичность, ототоксичность, нейропатию и миелосупрессию, это упущение предполагает либо выборочное представление данных, ориентированное на эффективность, либо отсутствие систематического сбора данных о токсичности. Отсутствие данных о безопасности представляет серьезный пробел в понимании соотношения риска и пользы [29].

Роль местного нехирургического лечения в случае исключительно мрБКРК не так хорошо изучена, нежели при ранних стадиях. Здесь фотодинамическая терапия (ФДТ), имихимод и 5-фторурацил в виде топических мазей давно зарекомендовали себя как безопасная, но менее эффективная альтернатива при невозможности хирургического вмешательства [30, 31].

Однако в большинстве мировых клинических рекомендаций четко прописано, что данные методы должны использоваться лишь при отсутствии инвазии в дерму и неагрессивных гистологических подтипах.

Российские коллеги из Обнинска в 2012 г. представили данные по эффективности ФДТ у пациентов с распространенным БКРК стадий T3–T4N0M0. В период с 2005 по 2011 г. пролечено 33 пациента (20 мужчин, 13 женщин) в возрасте 44–86 лет. Распределение по стадиям: T3N0M0 – 26 пациентов (из них 16 рецидивов), T4N0M0 – семь пациентов (из них четыре рецидива). Для некоторых пациентов (n = 5) ФДТ комбинировалась с внутритканевой ФДТ для увеличения глубины некроза до 0,8–1,3 см; у двух пациентов применялся электрохимический лизис; у шести пациентов – дистанционная лучевая терапия (суммарная очаговая доза снижена до 40 Гр). При T3N0M0 достигнут ПО у 84,6% (22 из 26 пациентов), ЧО – у 15,4% (четыре пациента). Рецидивы развились у шести пациентов (27,3%) в сроки 1–2,5 года; всем успешно проведены повторные курсы ФДТ. При T4N0M0 частичная регрессия достигнута в 100% случаев с замедлением прогрессирования и улучшением качества жизни. Авторы рекомендуют комбинировать ФДТ с внутритканевой ФДТ или электрохимическим лизисом для лечения глубокоинвазивных

и крупноузловых форм опухолей. ФДТ в комбинации с лучевой терапией показана при выраженной инфильтрации подлежащих тканей и позволяет существенно снизить лучевую нагрузку [32].

В 2020 г. Т. Cosío и соавт. сообщили о пилотном исследовании пятерых мужчин с мБКР, прогрессирующим на фоне терапии ингибиторами SMO. Пациенты получали циклы по 28 дней: внутривенно триоксид мышьяка (дни 1–5-й) и перорально итраконазол (дни 6–28-й). Несмотря на то что комбинация препаратов снизила экспрессию мРНК гена GLI1 на 75% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$), ни у одного пациента не наблюдалось уменьшения опухоли. Лучшим ответом у трех пациентов была стабилизация заболевания в течение трех месяцев. Отмечались серьезные НЯ, включая выраженную лейкопению (4-й степени) с инфекцией и повышение трансаминаз. Авторы предположили, что прерывистый режим дозирования обеспечивает лишь временное подавление GLI1, тогда как непрерывная схема терапии может быть более действенной [33]. В 2008 г., еще до появления ингибиторов сигнального пути Hedgehog, в Германии исследователи доложили о применении с паллиативной целью цетуксимаба – ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Пациент – 87-летний мужчина с распространенной опухолью на коже лица, которая прогрессировала более 15 лет и привела к слепоте на левый глаз. Цетуксимаб обеспечил стабилизацию заболевания на протяжении четырех месяцев, без отдаленных метастазов, однако значительного клинического ответа достигнуто не было, и пациент умер через четыре месяца от спонтанного кровотечения в связи с развитием эрозивного кровотечения [34].

Иранские коллеги описали серию из трех клинических случаев лечения локально-распространенного БКР цетуксимабом. У всех пациентов были противопоказания к стандартной ХТ на основе цисплатина или резистентность к многократным операциям и лучевой терапии. Во всех трех случаях терапия цетуксимабом привела к значительному уменьшению размеров и симптомов опухолевых язв. Два пациента были направлены на пластическую операцию через пять и шесть месяцев соответственно, серьезных осложнений не отмечено [35].

Исследуемые подходы

Ингибиторы контрольных точек в качестве терапии первой линии

Немецкие исследователи провели ретроспективный анализ реальной клинической практики среди пациентов с распространенной формой БКРК. Объективные ответы на лечение наблюдались у пяти из восьми пациентов (62,5%), включая двух пациентов с ПО (25%) и трех пациентов с ЧО (37,5%). У двух пациентов отмечалась СЗ (50%), а у одного пациента – ПЗ (12,5%) в качестве наилучшего ответа. Медиана продолжительности лечения в этой группе составила 13,5 мес. (4,0–24,3), а медиана ВВП – 19,8 мес. (10,8–33,6). У одного пациента с прогрессированием заболевания после терапии цемиплимабом в качестве терапии второй линии применялся сонидегиб, в результате наблюдался ПО более 12 мес. [36].

Продолжается исследование SEMI-first (NCT06981325), в котором изучается эффективность цемиплимаба в первой линии у пациентов с мБКРК, ранее не получавших ингибиторы Hedgehog. Ожидается, что набор участников исследования завершится в 2028 г. [37].

Клиническое исследование II фазы в Johns Hopkins Hospital (NCT03521830) поставило несколько задач. Среди 28 оцениваемых пациентов, ранее не получавших ингибиторы сигнального пути Hedgehog, ЧОО составила 50% (14/28, 95% ДИ 31–69%), медиана наблюдения – 25,6 мес., медиана ВВП – 13,9 мес., медиана длительности ответа – 17,3 мес. При профилировании экспрессии генов у пациентов, ответивших на лечение, наблюдался значительный сдвиг от иммуносупрессивного к иммунореактивному микроокружению опухоли после терапии ниволумабом. Большой интерес представляют две дополнительные когорты исследования, изучающие комбинации ниволумаб + релатлимаб (анти-LAG-3) и ниволумаб + ипилимумаб (анти-CTLA-4) у пациентов с рефрактерным к анти-PD-1-терапии БКР. При прогрессировании пациент может быть переведен из монотерапии в когорту комбинированной терапии с релатлимабом, а при очередном прогрессировании – в когорту ниволумаб + ипилимумаб [38, 39]. Испанские исследователи проверяют гипотезу о том, что комбинация цемиплимаба (анти-PD-1) и локального лечения агонистом Toll-подобного рецептора 7 (TLR7) имиквимодом может усилить иммунный ответ против опухоли. Все пациенты исследования Ib фазы получают цемиплимаб 350 мг внутривенно каждые три недели + локальный имиквимод 5% крем, наносимый ежедневно пять дней в неделю, и абляционную фракционную CO₂-лазерную терапию 10 600 нм с интервалами в одну – три недели (четыре неоадьювантных цикла, 12 недель). Исследование (NCT07251413) стартовало в октябре 2025 г. [40].

Заключение

Несмотря на то что ингибиторы сигнального пути Hedgehog остаются стандартом первой линии терапии, арсенал методов лечения мБКРК и БКРК в последние годы значительно расширился. Выбор оптимальной стратегии всегда индивидуален и зависит от множества факторов: стадии и локализации опухоли, предыдущего лечения, общего состояния пациента и доступности того или иного метода.

- 1. Вторая линия терапии.** Опция выбора с наиболее доказательной базой на сегодняшний день – анти-PD-1-ингибиторы, на фоне терапии цемиплимабом ЧОО составляет 22–31%.
- 2. Молекулярное профилирование.** Выполнение NGS опухоли для сильно предлеченных пациентов с целью поиска таргетируемых мутаций.
- 3. Развитие новых препаратов.** Требуется поиск новых лекарственных препаратов для преодоления резистентности к ингибиторам сигнального пути Hedgehog.
- 4. Комбинированные подходы.** Сочетание иммунотерапии с локальными методами лечения (проти-



воопухолевые мази, лазерная терапия) показывает потенциал в клинических исследованиях.

5. **Исторический контекст.** Классическая цитотоксическая ХТ окончательно утратила свою роль не только как вариант первой, но и второй линии терапии, уступив позиции другим противоопухолевым лекарственным средствам.

Успех лечения мрБКРК и мБКРК, вероятно, лежит в персонализированном подходе с использованием

молекулярного профилирования для определения оптимальной индивидуальной стратегии терапии для каждого пациента. ☺

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не получало специального финансирования.

Литература

1. Peris K., Fargnoli M.C., Kaufmann R., et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019; 33 (8): 1467–1483.
2. Cameron M.C., Lee E., Hibler B.P., et al. Basal cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80 (2): 321–339.
3. Flohil S.C., Seubring I., van Rossum M.M., et al. Trends in basal cell carcinoma incidence rates. *Br. J. Dermatol.* 2011; 165 (2): 306–312.
4. Burshtein J., Schlesinger T. Managing advanced basal cell carcinoma: A guide for the dermatology clinician. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2025; 18 (3): 21–27.
5. Stratigos A.J., Garbe C., Dessinioti C., et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur. J. Cancer.* 2020; 128: 60–82.
6. Pellegrini C., Maturo M.G., Di Nardo L., et al. Understanding the molecular genetics of basal cell carcinoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (11): 2485.
7. Bonilla X., Parmentier L., King B., et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat. Genet.* 2016; 48 (4): 398–406.
8. Sekulic A., Migden M.R., Oro A.E., et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (23): 2171–2179.
9. Dessinioti C., Plaka M., Stratigos A.J., et al. Vismodegib for the treatment of basal cell carcinoma: results and implications of the ERIVANCE BCC trial. *Future Oncol.* 2014; 10 (6): 927–936.
10. Sekulic A., Migden M.R., Basset-Seguín N., et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (15_suppl): 9525.
11. Basset-Seguín N., Hauschild A., Grob J.J., et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE). *Br. J. Dermatol.* 2017; 176 (5): 1179–1188.
12. Dummer R., Guminski A., Gutzmer R., et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer.* 2020; 140: 72–81.
13. Lacouture M.E., Dreno B., Ascierto P.A., et al. Characterization and management of Hedgehog pathway inhibitor-related adverse events. *Support Care Cancer.* 2015; 23 (12): 3649–3659.
14. Sharpe H.J., Pau G., Dijkgraaf G.J., et al. Genomic analysis of smoothed inhibitor resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell.* 2015; 27 (3): 327–341.
15. Nguyen N.M., Cho J. Hedgehog pathway inhibitors as targeted cancer therapy and strategies to overcome drug resistance. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (3): 1733.
16. Chai J.Y., Sugumar V., Alshawsh M.A., et al. The role of smoothed-dependent and -independent Hedgehog signaling pathway in tumorigenesis. *Biomedicines.* 2021; 9 (9): 1188.
17. Titulaer W.H.C., Klindert S., Taylor C., et al. Docking for smoothed antagonist chemotypes not susceptible to a vismodegib-resistance mutation. *Eur. J. Med. Chem.* 2025; 296: 117753.
18. Doan H.Q., Chen L., Nawas Z., et al. Switching Hedgehog inhibitors and other strategies to address resistance when treating advanced basal cell carcinoma. *Oncotarget.* 2021; 12 (20): 2089–2100.
19. Lewis K.D., Peris K., Sekulic A., et al. Final analysis of phase II results with cemiplimab in metastatic basal cell carcinoma after Hedgehog pathway inhibitors. *Ann. Oncol.* 2024; 35 (2): 221–228.
20. Stratigos A.J., Sekulic A., Peris K., et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after Hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (6): 848–857.
21. Queirolo P., Cinquini M., Argenziano G., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. *ESMO Open.* 2023; 8 (6): 102037.
22. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2026: Basal Cell Skin Cancer. 2026.
23. Véron M., Chevret S., Grob J.-J., et al. Safety and efficacy of nivolumab, an anti-PD1 immunotherapy, in patients with advanced basal cell carcinoma, after failure or intolerance to sonic Hedgehog inhibitors: UNICANCER AcSé NIVOLUMAB trial. *Eur. J. Cancer.* 2022; 177: 103–111.
24. Cohen P.R., Kurzrock R. Basal cell carcinoma: Management of advanced or metastatic cancer with checkpoint inhibitors and concurrent paradoxical development of new superficial tumors. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 82 (6): e253–e254.
25. Chang A.L.S., Tran D.C., Cannon J.G.D., et al. Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator-initiated, proof-of-concept study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80 (2): 564–566.

26. Danial C., Sarin K.Y., Oro A.E., et al. An investigator-initiated open-label trial of sonidegib in advanced basal cell carcinoma patients resistant to vismodegib. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22 (6): 1325–1329.
27. Pfeiffer P., Hansen O., Rose C. Systemic cytotoxic therapy of basal cell carcinoma. A review of the literature. *Eur. J. Cancer.* 1990; 26 (1): 73–77.
28. Khansur T., Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer.* 1991; 67 (8): 2030–2032.
29. Moeholt K., Aagaard H., Pfeiffer P., et al. Platinum-based cytotoxic therapy in basal cell carcinoma – a review of the literature. *Acta Oncol.* 1996; 35 (6): 677–682.
30. Roozeboom M.H., Arits A.H., Nelemans P.J., et al. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *Br. J. Dermatol.* 2012; 167 (4): 733–756.
31. Geisse J., Caro I., Lindholm J., et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50 (5): 722–733.
32. Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Kaplan M.A., Kapinus V.N., et al. Photodynamic therapy alone and in combined modality treatment for locally advanced basal cell skin cancer. *Biomed. Photonics.* 2012; 1 (1): 6–11.
33. Cosio T., Di Prete M., Campione E. Arsenic trioxide, itraconazole, all-trans retinoic acid and nicotinamide: a proof of concept for combined treatments with Hedgehog inhibitors in advanced basal cell carcinoma. *Biomedicines.* 2020; 8: 156.
34. Müller H., Eisendle K., Gastl G., et al. Palliative therapy of giant basal cell carcinoma with the monoclonal anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158 (6): 1386–1388.
35. Amirabadi A., Alami A., Ahanchian H., et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor in advanced basal cell carcinoma. *Clin. Case Rep.* 2021; 9: e04021.
36. DeTemple V.K., Kaatz M., Stockfleth E., et al. Real-world experience with first- versus second-line cemiplimab for advanced basal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer.* 2025; 225: 115590.
37. Evaluation of efficacy and safety of cemiplimab as first line treatment for advanced basal cell carcinoma (BCC) patients (CEMI-first). *ClinicalTrials.gov.* 2025.
38. Nivolumab alone or plus relatlimab or ipilimumab for patients with locally-advanced unresectable or metastatic basal cell carcinoma. *ClinicalTrials.gov.* 2018.
39. Warrier G., Deutsch J.S., Schenk K.M., et al. 1667P Nivolumab (NIVO) +/- relatlimab (RELA) or ipilimumab (IPI) for patients (pts) with treatment-naïve or refractory advanced basal cell carcinoma (aBCC). *Ann. Oncol.* 2025; 36: S987–S988.
40. Cemiplimab plus imiquimod and laser therapy as neoadjuvant treatment in cutaneous basal cell carcinoma. *ClinicalTrials.gov.* 2026.

The Possibilities of Drug Therapy for Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma of the Skin beyond Hh-Inhibitors

I.G. Shabanov¹, N.N. Petenko, PhD², V.V. Nazarova, PhD¹, K.V. Orlova, PhD², I.V. Samoylenko, PhD²

¹ Institute of Continuing Education and Professional Development of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² N.N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology, Moscow

Contact person: Ilya G. Shabanov, shhabanov@mail.ru

Basal cell cancer (BCC) is among the most common malignancies worldwide. Approximately 10% of patients develop locally advanced or metastatic disease requiring systemic therapy. Hedgehog pathway inhibitors (vismodegib and sonidegib) represent the standard first-line therapeutic option; however, their use may be limited by acquired resistance and treatment-related adverse events.

Objective. To evaluate current pharmacological treatment options for locally advanced and metastatic BCC in patients who develop resistance or intolerance to Hedgehog pathway inhibitors, with the aim of identifying optimal patient management strategies.

Materials and methods. A systematic review of scientific literature and clinical trials addressing therapeutic approaches in patients with resistance to Hedgehog pathway inhibitors was conducted.

Results. Several second-line therapeutic options were identified, including immune checkpoint inhibitors and locoregional treatment modalities.

Conclusion. The selection of therapeutic options should be individualized based on tumor location, disease stage, prior first-line therapy, and overall patient performance status. Effective treatment strategies for patients with locally advanced or metastatic BCC who develop resistance or intolerance of Hedgehog pathway inhibitors remain an unmet clinical need.

Keywords: basal cell cancer, Hedgehog pathway inhibitors, resistance, cemiplimab, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Петрова,
Санкт-Петербург

² ООО «Скандинавия
АВА-ПЕТЕР»,
Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский
университет

Эпидемиология саркомы Капоши в России и Северо-Западном федеральном округе

И.Е. Панина^{1,2}, Ю.И. Туманова¹, А.В. Новик, д.м.н.^{1,3}

Адрес для переписки: Ирина Евгеньевна Панина, panina.i.e@mail.ru

Для цитирования: Панина И.Е., Туманова Ю.И., Новик А.В. Эпидемиология саркомы Капоши в России и Северо-Западном федеральном округе. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (10): 80–86.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-10-80-86

Саркома Капоши – заболевание эндотелиального происхождения, развивающееся вследствие иммуносупрессии, ассоциированное с вирусом герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8). Эпидемиологический статус саркомы Капоши в России изучен в меньшей степени, чем в большинстве стран зарубежья.

Цель данного обзора – изучить основные эпидемиологические характеристики саркомы Капоши в России и отдельно в Северо-Западном округе.

Материал и методы. Проведен поиск литературы в базах данных PubMed, Cochrane Library.

Проводился анализ данных медицинской статистики за 2022–2024 гг., официальных справочников по онкологической заболеваемости и канцер-регистра по Северо-Западному федеральному округу.

Результаты. Стандартизированный показатель заболеваемости саркомой Капоши в Северо-Западном федеральном округе в 2024 г. составил 0,09 случая на 100 тысяч населения, что почти в два раза меньше, чем по стране. В свою очередь заболеваемость саркомой Капоши в России в среднем составляет 0,16 случая на 100 тысяч населения, что также в два раза ниже, чем средний мировой показатель. Наибольшее распространение заболевание имеет в Центральном федеральном округе и приморских территориях. Характерны преобладание классической формы заболевания, манифестация клинических проявлений преимущественно среди пациентов старшей возрастной группы, при этом мужчины болеют в два раза чаще, чем женщины. Оценить характеристики смертности в целом, заболеваемости в зависимости от этнической принадлежности в настоящее время невозможно ввиду ограниченного объема информации.

Выводы. Саркома Капоши ввиду своей редкости остается относительно малоизученным заболеванием. Для расширения области знаний специалистов здравоохранения о саркоме Капоши требуется проведение новых исследований и обмен опытом не только внутри страны, но и на мировом уровне.

Ключевые слова: саркома Капоши, эпидемиология

Введение

Саркома Капоши (множественная идиопатическая геморрагическая саркома) – заболевание эндотелиального происхождения, развивающееся вследствие иммуносупрессии, ассоциированное с вирусом герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8), наличие которого является обязательным, но не основополагающим звеном патогенеза. Распространенность опухолей данного типа сравнительно невысока, в связи с чем саркома Капоши считается

редким видом рака. Впервые это заболевание было описано в 1872 г. австрийским и венгерским дерматологом Морицем Капоши [1]. До 1980-х годов заболеваемость составляла от 0,02 до 0,06 случая на 100 тысяч населения и чаще всего наблюдалась у мужчин среднего и пожилого возраста еврейского или средиземноморско-европейского происхождения [2]. Заболевание является малоизученным ввиду трудности проведения крупных полноценных исследований, что обусловлено его низкой частотой встре-



чаемости. В нашей стране клинические рекомендации по лечению саркомы Капоши впервые были опубликованы отдельным разделом в 2024 г., ранее заболевание рассматривалось в общей группе сарком мягких тканей [3]. Несмотря на низкую распространенность заболевания в общей популяции, среди лиц, инфицированных ВИЧ, саркома Капоши является вторым по частоте встречаемости онкологическим заболеванием [4].

На сегодняшний день принято выделять четыре формы саркомы Капоши по этиологическому принципу:

- классическая форма, или средиземноморская, первоначально описанная Морицем Капоши, с преимущественным поражением кожи нижних конечностей и, как правило, неагрессивным течением;
- эндемический (африканский) тип, схожий по клиническим проявлениям с классической саркомой, но манифестирующий в более раннем возрасте (преимущественно до 40 лет) на территории стран Африки;
- иммуносупрессивный (ятрогенный) тип, развивающийся после трансплантации тканей и внутренних органов; у лиц, проходящих иммунодепрессивную или лучевую терапию;
- ВИЧ-ассоциированный (эпидемический) тип [1].

Долгое время считалось, что саркома Капоши – заболевание, ассоциированное исключительно с ВИЧ-инфекцией, и даже система стадирования первично была разработана именно для его эпидемической формы. В 1994 г. был открыт вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8), верифицированный впоследствии как основополагающее звено патогенеза саркомы Капоши. Инфекция имеет широкое распространение: в среднем 25% всего взрослого населения и 90% ВИЧ-инфицированных пациентов имеют антитела к белкам ВГЧ-8, однако саркома Капоши развивается далеко не у всех из них [5]. Распространенность саркомы Капоши в мире характеризуется территориальной неравномерностью. Учитывая длительное и, как правило, неагрессивное течение, а также трудности постановки диагноза в связи с его редкостью, истинная заболеваемость данным видом опухоли может быть выше официально регистрируемой.

Согласно статистическим данным популяционных исследований из 185 стран, в 2020 г. глобальная стандартизованная по возрасту частота встречаемости саркомы Капоши составила 0,39 на 100 тысяч человек. Наибольшее число случаев саркомы Капоши регистрируется в Африке (73%), что может быть связано с высокой распространенностью гомосексуальных контактов и ограниченными возможностями применения лекарственной, в том числе антиретровирусной терапии [6]. Данных об эпидемиологических характеристиках непосредственно на территории Российской Федерации не предоставлено. Сведения, опубликованные в главе «Эпидемиология» отечественных клинических рекомендаций, базируются на информации, полученной из статистических показателей зарубежных стран [3]. Цель данной статьи – оценка распространенности саркомы Капоши на территории России, а также прицельный анализ заболеваемости по Северо-Западному федеральному округу.

Материал и методы

Проведен анализ данных территориальной медицинской статистики с учетом среднегодовой численности населения административных территорий России, официальных справочников по онкологической заболеваемости и смертности, а также популяционного ракового регистра. Выполнен запрос данных в канцер-регистре Северо-Западного округа с 2015 по 2025 г. – диагноз «саркома Капоши» (код ICD-10: C46). Информация в канцер-регистре отражает демографические данные, стадию заболевания (при наличии соответствующих данных в отношении конкретной нозологии), методы лечения и сведения о выживаемости. Демографические переменные включали пол, возраст, регион проживания [7–9]. Количество случаев саркомы Капоши представлено в виде абсолютных и стандартизованных показателей на 100 тысяч населения. Стандартизованные показатели заболеваемости рассчитаны с применением мирового стандарта (World) и указаны в виде абсолютных значений. Для графического отображения рассчитанных показателей использована программа MS Excel 2013–2023.

Для оценки полученных результатов проведен поиск соответствующей литературы в базах данных PubMed, Google Scholar, Cochrane Library по ключевым словам «саркома Капоши», «эпидемиология».

Результаты

Структура заболеваемости в Северо-Западном округе

Нами было проведено исследование, основывающееся на данных популяционного ракового регистра по Северо-Западному федеральному округу. За период с 2015 по 2025 г. было зарегистрировано 193 случая заболевания саркомой Капоши. Заболеваемость варьировала от 11 до 27 случаев в год, наиболее высокие показатели заболеваемости зафиксированы в 2019, 2021 и 2023 гг. У мужчин заболеваемость выше примерно в два раза в большинстве возрастных групп: 66,8% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 60,2–73,5%) против 33,2% (95% ДИ 26,5–39,8%) (рис. 1).

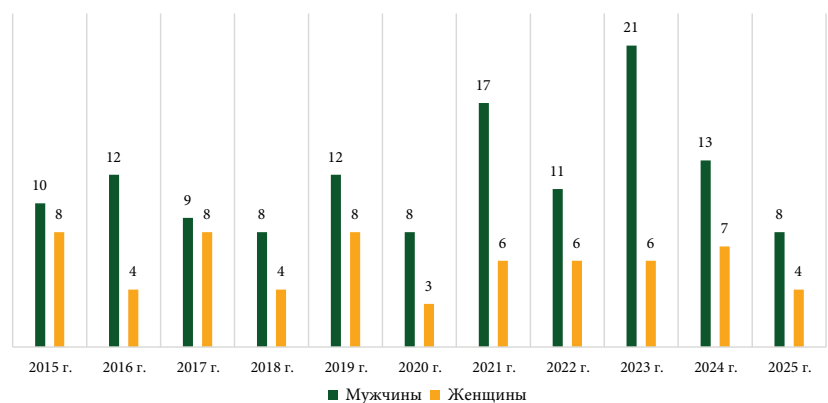


Рис. 1. Показатели заболеваемости саркомой Капоши в Северо-Западном федеральном округе, данные популяционного ракового регистра в 2015–2025 гг.; абс. число случаев

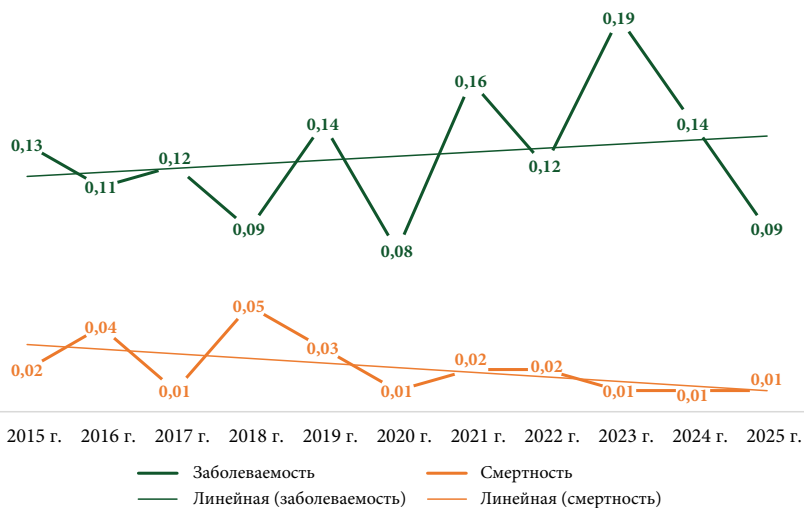


Рис. 2. Динамика заболеваемости саркомой Капоши и смертности от нее в Северо-Западном федеральном округе, грубые показатели – на 100 тыс. населения, данные популяционного ракового регистра 2015–2025 гг.; абс. число случаев



Рис. 3. Заболеваемость населения России с учетом половой принадлежности саркомой Капоши за 2022–2024 гг. (стандартизованные показатели – мировой стандарт – на 100 тыс. населения)

Спад заболеваемости отмечался в 2020 г. и 2024–2025 гг. Динамики статистически значимых изменений удельного веса данной нозологии в структуре злокачественных новообразований в общей популяции региона не наблюдалось, отмечается минимальный прирост заболеваемости за последние 10 лет. Летальность в период с 2015 по 2025 г. была низкой и варьировалась от одного до четырех случаев в год (рис. 2).

Саркома Капоши чаще развивается в пожилом возрасте. Медиана возрастного распределения больных с впервые в жизни установленным диагнозом в регионе за 10 лет составила 67 лет. Средний возраст заболевших в регионе эквивалентен таковому в среднем по России. Стандартизованный показатель заболеваемости

в общей популяции в 2024 г. в Северо-Западном округе составил 0,09 на 100 тысяч населения, что несколько ниже, чем в среднем по РФ – 0,18 соответственно. В структуре смертности показатели не различались у мужчин и женщин. Достоверно оценить летальность в половом соотношении исходя из имеющихся данных невозможно ввиду их ограниченности – различия статистически незначимы.

В подавляющем числе регистрируемых случаев саркомы Капоши преобладает классическая форма заболевания – 87%, эпидемическая форма составляет 13%. Выявления эндемического и иммуносупрессивного (посттрансплантационного) типов не отмечено.

Оценка частоты встречаемости саркомы Капоши в России практически не проводилась. В отдельную статистическую группу данное заболевание было вынесено впервые лишь в 2022 г., что получило отражение в официальной литературе – в сборнике «Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность)» [7]. Также данные по заболеваемости саркомой Капоши представлены в аналогичных сборниках за 2023, 2024 гг. [8, 9]. В рамках нашего исследования был проведен анализ эпидемиологических данных по стране за три года.

Структура заболеваемости в России

В 2022 г. в России было зарегистрировано 319 случаев заболевания саркомой Капоши, в 2023 г. – 460, в 2024 г. – 499 случаев. Стандартизованный показатель заболеваемости населения составил 0,12, 0,16 и 0,18 на 100 тысяч населения соответственно (рис. 3).

Оценить динамику заболеваемости возможно лишь за три года, с 2022 по 2024 г., так как статистические данные в официальных источниках сформированы лишь за этот период [7–9]. За три года число заболевших в стране увеличилось на 56,4% (среди мужчин – на 58,7%, среди женщин – на 52,5%) в основном за счет лиц 60 лет и старше как у мужчин, так и у женщин.

Статистика заболеваемости по полу, возрастным группам

Заболевание в 1,7 раза чаще регистрировалось у мужчин (201, или 63,0%, в 2022 г.; 295, или 64,1%, в 2023 г.; 319, или 63,9%, в 2024 г.), чем у женщин (118, или 37,0%, в 2022 г.; 165, или 35,9%, в 2023 г.; 180, или 36,1%, в 2024 г.). Стандартизованный показатель заболеваемости саркомой Капоши для мужчин составляет 0,25 (средний показатель за три года), для женщин – 0,10 на 100 тысяч населения.

Начало заболеваемости регистрировалось в возрасте от 25 лет, заболеваемость существенно преобладает в группах от 60 до 85 лет и старше, ее пик приходится на группу 65–74 лет (31%). Заболеваемость среди мужчин превышает показатели среди женщин в большинстве групп и составляет до 45%. Медиана возрастного распределения больных с впервые в жизни установленным диагнозом саркома Капоши в 2024 г. составила 69,5 года (у мужчин – 67,5, у женщин – 72,5). Наименьшая заболеваемость наблюдается в младших возрастных категориях от 0 до 29 лет (рис. 4).



Статистика заболеваемости по регионам

В России самый высокий уровень заболеваемости в 2023 г. отмечен в Центральном (27,3% от общего числа случаев), Приволжском (19,7%), Сибирском (13,5%), Северо-Кавказском (11,0%) и Южном (10,2%) федеральных округах (рис. 5).

К 2024 г. соотношение заболеваемости по федеральным округам сохраняется практически без существенных отличий. Регионы с заболеваемостью менее 7 человек в расчетах не учитывались. Особое внимание обращают на себя отдельные регионы: лидирующую позицию занимает г. Москва, также высокие уровни заболеваемости отмечены в Воронежской области, Краснодарском крае, во многих субъектах Приволжского и Сибирского округов (рис. 6).

Статистика заболеваемости по этническому принципу и формам заболевания не оценивалась в связи с ограниченностью имеющихся данных.

Статистика смертности на территории России не оценивалась, официальных данных по стране на сегодняшний день не представлено.

Обсуждение

Эпидемиологические характеристики саркомы Капоши в России изучены в меньшей степени, чем в большинстве стран зарубежья. Мы имеем весьма ограниченные во времени данные – на сегодняшний день возможно оценить лишь заболеваемость за три года (2022–2024 гг.). Также недостаточно данных для того, чтобы достоверно представить распространенность форм данного заболевания. Эпидемиологическая ситуация в разных регионах страны имеет различия. Нами был проведен анализ показателей по Северо-Западному федеральному округу: стандартизированный показатель в 2024 г. составил 0,09 случая на 100 тысяч населения, что почти в два раза меньше, чем по стране. В свою очередь заболеваемость саркомой Капоши в России в среднем составляет 0,16 случая на 100 тысяч населения, что также в два раза ниже, чем средний мировой показатель, и подтверждает, что эти опухоли являются относительно редким типом злокачественных новообразований. Согласно общим статистическим данным популяционных исследований из 185 стран, в 2020 г. глобальная стандартизованная по возрасту частота встречаемости саркомы Капоши составляла 0,39 на 100 тысяч человек [6].

Несмотря на общий рост онкологической заболеваемости в стране и мире в целом, значимой динамики в заболеваемости саркомой Капоши в России и отдельных регионах не наблюдается. В Северо-Западном федеральном округе прирост заболеваемости за десять лет статистически незначим. Это может быть обусловлено улучшением методов диагностики и охвата населения профилактическими осмотрами, а также внедрением новых методов лечения не только злокачественных опухолей, но и инфекционных заболеваний, что, безусловно, способствует повышению продолжительности жизни больных. Кроме того, саркома Капоши характеризуется достаточно индолентным течением [10], что также объясняет

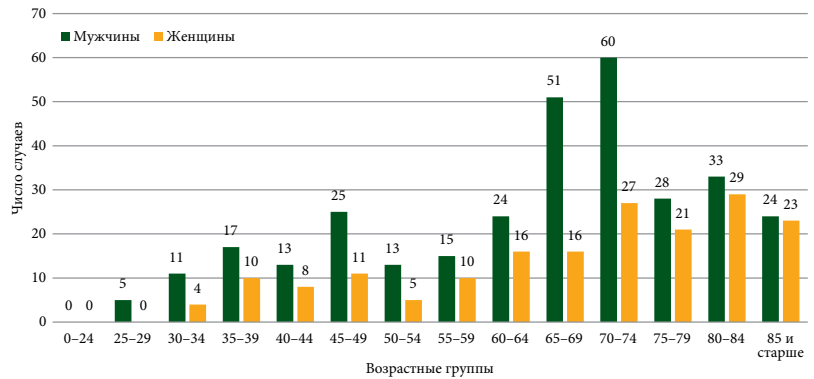


Рис. 4. Показатели заболеваемости саркомой Капоши в России с разбивкой по полу и возрастным группам, 2024 г.; абс. число случаев

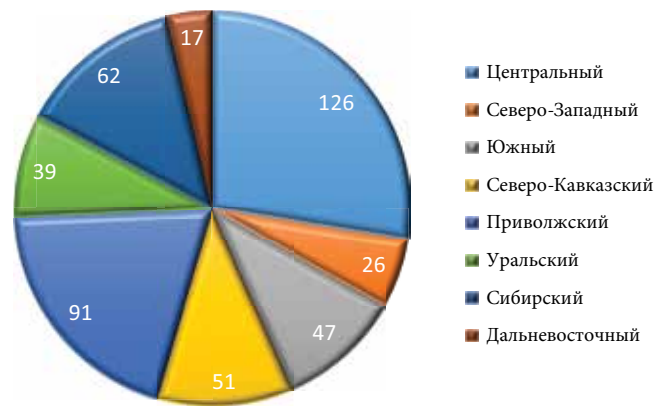


Рис. 5. Заболеваемость саркомой Капоши в федеральных округах, 2023 г.; абс. число случаев

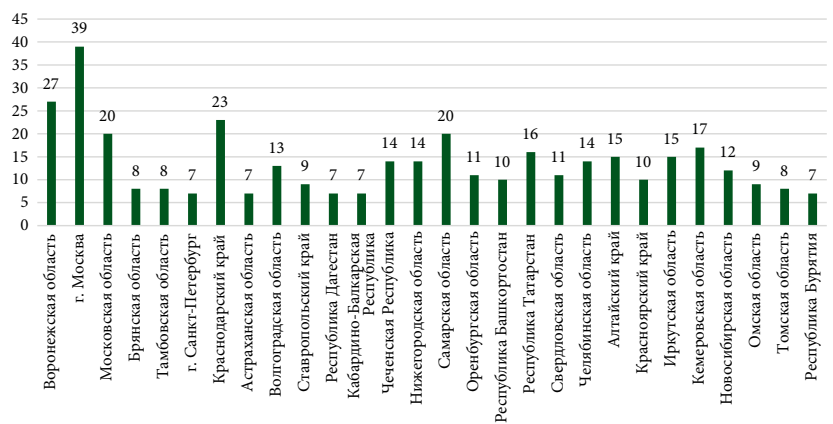


Рис. 6. Заболеваемость саркомой Капоши в России с разбивкой по регионам, 2024 г.; абс. число случаев

значительный разрыв между заболеваемостью. По результатам нашего исследования, заболеваемость среди мужчин как в Северо-Западном округе, так и по стране в целом преобладает как минимум в два раза в большинстве возрастных категорий. Согласно данным из других стран, в мире отмеченный показатель среди мужчин также выше, чем среди женщин, – в 2–3 раза. Показатели смертности оценить в настоящий момент не представляется возможным



в связи с ограниченным количеством данных как по Северо-Западному округу, так и по стране. Интересно, что среди населения Африки заболеваемость саркомой Капоши у женщин и мужчин практически одинакова. На данной территории эпидемическая форма заболевания встречается чаще, данные о классической форме ограничены, поэтому описанная закономерность относится преимущественно к лицам с ВИЧ-инфекцией [11].

Долгое время считалось, что саркома Капоши развивается только у лиц с ВИЧ-инфекцией, и особая система стадирования заболевания была разработана именно для эпидемической формы. В 1994 г. обнаружен вирус герпеса человека 8-го типа, впоследствии идентифицированный как основная инфекционная причина саркомы Капоши, поэтому его также называют вирусом герпеса, ассоциированным с саркомой Капоши (KSHV) [12]. Позднее было обнаружено, что он также был связан с другими пролиферативными заболеваниями, включая мультицентрическую болезнь Кастанелана и первичную выпотную лимфому [13].

До начала эпидемии ВИЧ/СПИДа саркома Капоши встречалась чаще у пожилых мужчин средиземноморского и еврейского происхождения (классической форма) или в Экваториальной Африке как эндемическая форма, поражающая мужчин среднего возраста (старше 40 лет). С приходом эпидемии ВИЧ заболеваемость саркомой Капоши существенно возросла, лидирующие позиции заняла более агрессивно протекающая форма заболевания – эпидемическая. Хотя ВГЧ-8 необходим для развития саркомы Капоши, его одного недостаточно и необходимы другие кофакторы, такие как иммуносупрессия [14]. В подтверждение этому – результаты наблюдения за десять лет в Северо-Западном федеральном округе России: пик заболеваемости регистрировался в 2019, 2021 гг., что может быть связано с эпидемией COVID.

Связь между заболеваемостью саркомой Капоши и серопозитивностью к ВГЧ-8 является дискуссионным вопросом. Существует гипотеза о том, что мужчины более восприимчивы к инфекции ВГЧ-8, что приводит к более высокой заболеваемости саркомой Капоши среди мужчин [15].

ВГЧ-8 является одним из наименее изученных среди семейства герпесвирусов. В 2010 г. Международное агентство по изучению рака объявило ВГЧ-8 канцерогенным агентом группы 1, что подчеркивает его значимость для общественного здравоохранения [16]. Вирус имеет широкое распространение: в среднем 25% всего взрослого населения и 90% ВИЧ-инфицированных имеют антитела к белкам данного вируса. Риск инфицирования повышается с увеличением числа сексуальных партнеров и на фоне практики нетрадиционных видов половых контактов – ВГЧ-8 широко распространен среди мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами, а также среди мигрантов из африканских регионов [12, 17]. Неполовой механизм передачи вируса через слюну имеет важное значение в заражении детей. Распространенность вируса отличается в различных регионах. Самая высокая

распространенность ВГЧ-8 отмечена в Африке, где она доходит до 50–70%. При этом именно на этой территории, конкретно в Уганде, саркома Капоши является эндемичным заболеванием [18]. В США и Швейцарии уровень серопревалентности к ВГЧ-8 составляет 6% или ниже [19, 20]. Отмечены региональные различия в Италии; сообщалось о низкой распространенности в северной части – до 4%, в то время как на Сицилии распространенность составила 35%, что сопровождалось сообщениями о высоких показателях заболеваемости классической формой саркомы Капоши в этом регионе [14, 21]. Согласно систематическому обзору и метаанализу распространенности ВГЧ-8 и связи с ВИЧ, отмечено трехкратное увеличение риска серопозитивности по ВГЧ-8 у ВИЧ-инфицированных по сравнению с неинфицированными лицами. В свою очередь заболеваемость саркомой Капоши у лиц с сочетанием ВГЧ-8 и ВИЧ в десять раз выше, чем в основной популяции [14]. Данных о серопревалентности к ВГЧ-8 в литературе не представлено.

Сроки манифестации заболевания и средний возраст постановки первичного диагноза саркомы Капоши в России соответствуют критериям классической формы заболевания и общемировым тенденциям. Увеличение заболеваемости с возрастом, особенно в группе 60–85 лет, подчеркивает важность активной профилактики и ранней диагностики среди пожилого населения. Одной из причин данной закономерности может быть физиологическая иммуносупрессия, развивающаяся на фоне приобретения хронических заболеваний, снижения физической и социальной активности, недостатка витаминов, нарушения метаболизма и биологических ритмов [2, 6, 15].

Высокий уровень заболеваемости в Центральном федеральном округе (в том числе преобладающее количество выявленных случаев в г. Москве) может быть связан с более высокой плотностью населения на данной территории, а также централизацией технического оснащения и специалистов в столице России, что способствует более точной и своевременной диагностике заболеваний.

Обращает на себя внимание сравнительно высокая распространенность заболевания на приморских территориях страны, что требует дальнейшего изучения и попыток трактования причин выявления отмеченной закономерности. Вероятно, это может быть связано с особенностями иммунной функции организма лиц, проживающих на этих территориях, либо с близостью морских портов и контактами с представителями других государств, где серопревалентность к ВГЧ-8 выше.

В литературе описаны крайне редкие семейные случаи заболевания саркомой Капоши, что может указывать на потенциальную возможность генетической предрасположенности, но данный факт является сомнительным и еще не был доказан научным сообществом [22]. В России преимущественно встречается классическая, неэпидемическая форма заболевания. Однако статистические данные по заболеваемости саркомой



Капоши в разных странах имеют некоторые отличия. К примеру, в 2022 г. были опубликованы результаты ретроспективного исследования по оценке заболеваемости саркомой Капоши во Французской Гвиане (бывшее французское колониальное владение в Южной Америке, где проживали мароны, народы смешанного африканского происхождения и коренные американцы) за 50 лет с 1969 по 2019 г. Получены данные о 52 пациентах: преимущественно встречался эндемический тип саркомы, классическая форма выявлена за все время наблюдения лишь у одного человека, однако с 1990-х годов, когда на территории был зарегистрирован пик эпидемии ВИЧ, на первое место по частоте встречаемости выходит эндемический тип саркомы Капоши, составивший 58% всех случаев заболевания, зарегистрированных за 50 лет (у 30 человек из 52) [23].

В 2019 г. представлены результаты оценки эпидемиологического статуса саркомы Капоши в США за период 2000–2018 гг. Пик заболеваемости отмечен в средней возрастной группе 35–50 лет. Наивысшая частота заболеваемости наблюдалась среди темнокожих пациентов, за которыми следовали пациенты европеоидной расы и американские индейцы/коренные жители Аляски, а самая низкая частота заболеваемости – среди азиатов/жителей островов Тихого океана. Темнокожие пациенты сообщали о более раннем выявлении заболевания в сравнении с представителями европеоидной расы. Относительная выживаемость через 1 год, 3 и 5 лет также значительно различалась в зависимости от расы: у белых пациентов были самые высокие показатели выживаемости (84,26%, 77,79% и 74,79% через 1 год, 3 и 5 лет соответственно), а у чернокожих – самые низкие (71,50%, 61,37% и 57,38%), при этом промежуточные показатели выживаемости наблюдались у представителей азиатско-тихоокеанского происхождения (80,62%, 71,19% и 67,28%)

и коренных американцев (80,56%, 61,45% и 61,45%) [24]. Оценить заболеваемость саркомой Капоши в зависимости от этнической принадлежности в России на сегодняшний день невозможно ввиду ограниченного объема информации о заболеваемости.

Саркома Капоши, как правило, имеет неагрессивное течение, что сопровождается низкими показателями смертности [10]. В полной мере достоверно оценить данный эпидемиологический показатель сложно ввиду недостаточности данных, преимущественно первичного развития заболевания в пожилом возрасте на фоне иных хронических заболеваний.

Заключение

Саркома Капоши – орфанное онкологическое заболевание. На сегодняшний день накоплено достаточно много данных о его проявлениях в различных странах мира. Несмотря на это, ввиду редкости заболевания, получение точных и достоверных статистических данных имеет определенные сложности. О специфических характеристиках и эпидемиологии саркомы Капоши в России известно немного. Сведения о заболеваемости основаны преимущественно на интерпретации результатов эпидемиологических исследований других стран. Необходимо проведение дальнейших исследований непосредственно на территории России для уточнения особенностей эпидемиологической картины, клинических проявлений заболевания, возможностей применения различных методов лечения и их эффективности в популяции на территории РФ. ☺

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Sternbach G., Varon J. Moritz Kaposi: idiopathic pigmented sarcoma of the skin. J. Emerg. Med. 1995; 13 (5): 671–674.
2. Safai B., Good R.A. Kaposi's sarcoma: a review and recent developments. Cancer. 1981; 31: 3–10.
3. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Клинические рекомендации «Саркома Капоши». URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/238_2
4. Lanoy E., Spano J.-P., Bonnet F., et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIN study. Int. J. Cancer. 2011; 129: 467–475.
5. Голубев М.А. Инфекция вирусом герпеса-8 2023. URL: https://medaboutme.ru/zdorove/spravochnik/bolezni/infektsiya_virusom_gerpesa_8/
6. Fu L., Tian T., Wang B., et al. Global patterns and trends in Kaposi sarcoma incidence: a population-based study. Lancet Glob. Health. 2023; 11 (10): e1566–e1575.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024.
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025.



10. Revenko D., Shirron N., Shainer R., et al. Classic Kaposi sarcoma: current treatment strategies and emerging therapeutic approaches. *Cancers*. 2026; 18 (6): 1008.
11. Mosam A., Hurkchand H.P., Cassol E., et al. Characteristics of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma among women and men in South Africa. *Int. J. STD AIDS*. 2008; 19 (6): 400–405.
12. O'Brien T.R., Kedes D., Ganem D., et al. Evidence for concurrent epidemics of human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus type 1 in US homosexual men: rates, risk factors, and relationship to Kaposi's sarcoma. *J. Infect. Dis.* 1999; 180: 1010–1017.
13. Soulier J., Grollet L., Oksenhendler E., et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castlemann's disease. *Blood*. 1995; 86: 1276–1280.
14. Rohner E., Wyss N., Trelle S., et al. HHV-8 seroprevalence: A global view. *Syst. Rev.* 2014; 3: 11.
15. Gong H., Zhang S., Dou J., et al. Is human herpesvirus 8 infection more common in men than in women? An updated meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2024; 24 (1): 454.
16. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogen. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012.
17. Ablashi D., Chatlynne L., Cooper H., et al. Seroprevalence of human herpesvirus-8 (HHV-8) in countries of Southeast Asia compared to the USA, the Caribbean and Africa. *Br. J. Cancer*. 1999; 81: 893–897.
18. Biryahwaho B., Dollard S.C., Pfeiffer R.M., et al. Sex and geographic patterns of human herpesvirus 8 infection in a nationally representative population-based sample in Uganda. *J. Infect. Dis.* 2010; 202: 1347–1353.
19. Engels E.A., Atkinson J.O., Graubard B.I., et al. Risk factors for human herpesvirus 8 infection among adults in the United States and evidence for sexual transmission. *J. Infect. Dis.* 2007; 196: 199–207.
20. Regamey N., Cathomas G., Schwager M., et al. High human herpesvirus 8 seroprevalence in the homosexual population in Switzerland. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36: 1784–1786.
21. Whitby D., Luppi M., Barozzi P., et al. Human herpesvirus 8 seroprevalence in blood donors and lymphoma patients from different regions of Italy. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 395–397.
22. Guttman-Yassky E., Cohen A., Kra-Oz Z., et al. Familial clustering of classic Kaposi sarcoma. *J. Infect. Dis.* 2004; 189 (11): 2023–2026.
23. Lamoureux C., Drak Alsibai K., Pradinaud R., et al. Kaposi sarcoma with mucocutaneous involvement in French Guiana: An epidemiological study between 1969 and 2019. *Acta Derm. Venereol.* 2022; 102: adv00709.
24. Ragi S.D., Moseley I., Ouellette S., et al. Epidemiology and survival of Kaposi's sarcoma by race in the United States: A surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2022; 15: 1681–1685.

Epidemiology of Kaposi's Sarcoma Patients in Russia and the North-Western Federal District

I.E. Panina^{1,2}, Yu.I. Tumanova¹, A.V. Novik, PhD^{1,3}

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg

² Scandinavia AVA-PETER LLC, Saint Petersburg

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University

Contact person: Irina E. Panina, panina.i.e@mail.ru

Kaposi's sarcoma is a disease of endothelial origin that develops due to immunosuppression and is associated with human herpesvirus type 8 (HHV-8). The epidemiology of Kaposi's sarcoma has been studied less in Russia compared to other countries.

The purpose of this review is to study the main epidemiological characteristics of Kaposi's sarcoma in Russia and separately in the North-Western District.

Materials and methods. The study examined literary sources available in the PubMed and Cochrane Library databases. Statistical data for 2022–2024, official cancer incidence reference books, and information from the cancer registry were also analyzed.

Results. The standardized incidence rate of Kaposi's sarcoma in the North-Western Federal District in 2024 was 0.09 cases per 100,000 population, which is almost 2 times less than in the country. In turn, the incidence of Kaposi's sarcoma in Russia averages 0.16 cases per 100,000 population, which is also 2 times lower than the global average. This disease is most common in the Central Federal District and the coastal territories. The classical form of the disease predominates, and clinical manifestations are mainly seen among older patients. Men are also suffer from this disease at twice the rate as women. It is currently impossible to assess the characteristics of mortality in general and morbidity depending on ethnicity due to the limited amount of information.

Conclusions. Kaposi's sarcoma, due to its rarity, remains a relatively little-studied disease. To expand the field of knowledge of healthcare professionals regarding Kaposi's sarcoma, new research and exchange of experience are required not only domestically, but also at the global level.

Keywords: Kaposi's sarcoma, epydemiology



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам – онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии



news@nop2030.ru



Тезисы*

Мультидисциплинарный подход в лечении меланомы хориоидеи. Собственное клиническое наблюдение

Нечаева М.Н., Молнар С.М., Нечаев С.В., Рахманкулова Г.Г., Жукова И.В., Гладкородова О.А.

*Северодвинская городская клиническая больница № 2
Архангельский клинический онкологический диспансер*

Уvealная меланома – редкое заболевание, которое отдельно не оценивается практически ни в одном регистре. Тем не менее это заболевание требует особенной тактики в диагностике и лечении.

Цель – представить личный опыт ведения пациента с меланомой хориоидеи.

Материал и методы. Пациент, 63 года, с 2021 г. наблюдается с диагнозом С69.3 меланома хориоидеи правого глаза (OD) T3NxM0 IVB стадии. С апреля 2021 г. по август 2022 г. проведено комбинированное лечение – операция и брахитерапия – в Межотраслевом научно-техническом комплексе (МНТК) «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, г. Санкт-Петербург. Гистологического исследования в МНТК не проводилось. Далее – динамическое наблюдение в течение 7 месяцев.

Результаты. Первое прогрессирование в марте 2023 г. – метастазы в печень. Биопсия печени проведена дважды, гистологически метастазы не подтверждены. С августа по ноябрь 2023 г. получал иммунотерапию пембролизумабом 200 мг (в/в кап.) в 1-й день, цикл 21 день, всего 6 курсов. Перенес гипотиреоз 1-й ст. Прогрессирование в декабре 2023 г. в виде роста метастазов в печени, подтвержденных гистологически. Получил 3 курса химиотерапии дакарбазином 500 мг в/в кап. с 1-го по 5-й дни, 1 раз в 21 день, а также трансартериальную селективную химиоэмболизацию левой (февраль 2024 г.) и правой (март 2024 г.) ветвей печеночной артерии печени сферами доксорубицина по 50 мг в условиях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Третье прогрессирование в марте 2024 г. в печени, с апреля по август 2024 г. проведена химиотерапия по схеме паклитаксел 350 мг, карбоплатин 600 мг в/в кап. в 1-й день, 1 раз в 21 день, всего 6 курсов. Химиотерапию переносил с диспепсией 2-й ст. Достигнута стабилизация заболевания, динамически наблюдался. Четвертое прогрессирование в декабре 2024 г. – рост очагов в печени. С учетом удовлетворительного состояния пациента рекомендована химиотерапия четвертой линии. Получал темозоломид 420 мг перорально в 1–5-й дни; цикл 28 дней, всего 2 курса. При обследовании в апреле 2025 г. зарегистрировано пятое прогрессирование – субтотальное метастатическое поражение печени до 90%. В мае 2025 года пациент умер. Общая выживаемость составила 50 месяцев.

Выводы. Клинический случай показывает, что для увеличения продолжительности жизни пациентов с увеальной меланомой подбор тактики должен проводиться мультидисциплинарной командой.

* Тезисы публикуются в авторской редакции.



X Ежегодная конференция Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи 2026»

Меланома, откуда не ждали. Случай, демонстрирующий значимость профессионального оборудования и минимальных профессиональных НАВЫКОВ

Карачевцев Н.А.

Тюменский государственный медицинский университет

В особую группу риска попадают пациенты, у которых кровные родственники имеют диагноз «меланома», поскольку описаны наследственные формы заболевания, ассоциированные прежде всего с мутациями генов CDKN2A и CDK4. Выявление этого заболевания на ранних стадиях развития гарантирует высокий процент выживаемости и сохранение высокого качества жизни пациента.

Цель работы. Обратит внимание клиницистов (дерматологов, онкологов, ординаторов) на важность тщательного осмотра всех новообразований кожи у пациентов. Продемонстрировать важность выявления при скрининговом осмотре новообразований у пациента такого дерматоскопического признака, как полихромия. Оно должно побудить специалиста к онконастороженности и более внимательному осмотру образования.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных анамнеза и клинического обследования пациентки Ж., 51 год. Первичная диагностика включала физикальный осмотр и дерматоскопию аппаратом KaWe Piccolight D (x10) с оценкой дерматоскопических структур. Верификация диагноза осуществлена на основании результатов гистологического и гистохимического исследования операционного материала.

Клинический случай. Пациентка Ж., 51 год, обратилась к ординатору с просьбой удалить образования на теле. При осмотре на коже спины были видны множественные коричневые пятна и папулы разных оттенков коричневого цвета. Один из осматриваемых элементов привлек внимание своей незначительной полихромией. При более тщательном осмотре этого элемента в неполяризованном дерматоскопе KaWe Piccolight D (x10) нечетко просматривались черный, коричневый и белый цвета, возникло подозрение на негативную сеть – сетчатая структура белого цвета, наличие слабо узнаваемых сосудов разного калибра. На основании перечисленного набора дерматоскопических признаков образование было расценено молодым специалистом как подозрительное. Онкологом выполнена эксцизионная биопсия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями.

Результаты. По данным морфологического исследования установлен диагноз – меланома pT1a (уровень инвазии по Кларку II, толщина по Бреслоу < 0,8 мм). Края резекции интактны. Прогноз благоприятный.

Выводы. Ограниченные возможности дерматоскопа в цветопередаче изображения, отсутствие опыта у молодого специалиста не являются препятствиями для распознавания злокачественной меланомы. Небольшие размеры образования (менее 1 см) не исключают злокачественный характер новообразования. Наличие семейного анамнеза меланомы требует повышенной онкологической настороженности.



Опыт терапии ингибитором сигнального пути Hedgehog у пациента с первично-множественным базальноклеточным раком кожи

Рахманкулова Г.Г., Нечаева М.Н., Жукова И.В., Нечаев С.В., Молнар С.М.

*Архангельский клинический онкологический диспансер
Северодвинская городская клиническая больница № 2*

В 1,3% случаев базальноклеточный рак кожи (БКР) имеет местно-распространенный и метастатический характер. Возможности локальных методов ограничены, и требуется системная терапия. ТТ-ингибиторы сигнального пути Sonic Hedgehog (SHh) – наилучшая опция контроля заболевания.

Цель работы. Представить опыт лечения первично-множественного и метастатического БКР.

Материал и методы. Пациент, 43 года. С 2001 по 2022 г. – множественный БКР кожи туловища и лица. Оперативное лечение. Фотодинамическая терапия и близкофокусная рентгенотерапия. В феврале 2022 г. назначен висмодегиб. До мая 2023 г. препарат не получал. С апреля 2023 г. – новообразование в правой подмышечной области. Вскрытие и дренирование опухоли по месту жительства. Компьютерная томограмма (КТ): в правой подмышечной области метастаз 62 × 49 × 49 мм, с тяжами к мышцам. Сосуды без инвазии.

Консилиум в мае 2023 г.: оперативное лечение сомнительно, таргетная терапия (ТТ) – висмодегиб.

Результаты. С мая 2023 г. – положительная динамика, исчезновение кожных очагов, уменьшение инфильтрата подмышечной области. Нежелательное явление – дисгевзия 1-й ст.

КТ в декабре 2023 г.: метастаз до 40 × 20 × 40 мм (ранее 54 × 18 × 40 мм). Продолжен прием ТТ до февраля 2024 г. По КТ – размеры прежние. Проблемы лекарственного обеспечения. С мая 2024 г. – отрицательная динамика, увеличение размеров метастаза в подмышечной области. После 3-го курса пембролизумаба, 200 мг, в правой подмышечной области метастаз с тяжами к мышцам. Размеры в верхних отделах до 27 × 24 мм, ниже – до 25 × 15 мм, в нижних отделах – 20 × 13 мм. Подмышечная вена интимно прилежит, в месте прилегания сужена до 3 мм – не исключена инвазия. Подмышечная артерия сужена до 3 мм – вероятно, компримирована. Продолжена иммунотерапия. КТ в ноябре 2024 г.: в правой подмышечной области уплотнение с увеличением, инфильтрацией прилежащих мышц; в верхних отделах до 49 × 45 мм (ранее 40 × 38 мм), ниже до 40 × 25 мм (ранее 37 × 22 мм), в нижних отделах до 35 × 33 мм (ранее 31 × 28 мм). Сверху – надключичные и подмышечные артерия и вена. Подмышечная вена частично не прослеживается – инвазия. Направлен на оперативное лечение в федеральный центр. Удаление опухоли с пластикой сосудов. С февраля 2025 г. возобновлена ТТ. Контрольные исследования в декабре 2025 г. – без рецидива, уменьшение размеров образований кожи спины, лица, конечностей. Продолжает лекарственную терапию в настоящее время.

Заключение. Появление ингибиторов сигнального пути SHh в лечении распространенного и метастатического БКР расширило возможности лечебных опций. Применение висмодегиба изменило прогноз и качество жизни больных местно-распространенным и метастатическим БКР в связи с быстрым и продолжительным действием при удовлетворительном профиле безопасности.



X Ежегодная конференция Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи 2026»

Методика Slow Mohs в лечении злокачественных опухолей кожи

Щиголев М.И.

ООО «Центр косметологии и пластической хирургии» им. С.В. Нудельмана, Екатеринбург

Классическая Mohs-хирургия является золотым стандартом лечения злокачественных новообразований (ЗНО) кожи высокого риска рецидива благодаря полному контролю краев резекции и высоким показателям излечения. Однако метод остается трудоемким, организационно сложным и финансово затратным, что ограничивает его широкое применение в повседневной клинической практике. Методика Slow Mohs с использованием парафиновых срезов может рассматриваться как безопасная, доступная и эффективная альтернатива классическому методу, особенно в ситуациях, в которых требуется высокоточная морфологическая оценка.

Цель – описать методику Slow Mohs как безопасную, доступную и эффективную альтернативу классической методике Mohs в лечении ЗНО кожи.

Материал и методы. В Центре косметологии и пластической хирургии, г. Екатеринбург, с января 2025 г. выполнено 111 операций по методике Slow Mohs с исследованием операционного материала по типу Tubingen cake. В исследование вошли 100 пациентов с базальноклеточной карциномой, 5 – с меланомой и 6 – с плоскоклеточным раком кожи. Оценивались количество этапов удаления опухоли, способы заживления и реконструкции, сроки получения гистологического заключения и закрытия раны, частота послеоперационных осложнений и их связь с длительностью периода до зашивания раны.

Результаты. В 54% случаев удаление опухоли было выполнено за один этап, в 42% – за два этапа, в 4% – за три этапа. После удаления опухоли кожная пластика выполнена 102 пациентам, вторичное заживление произошло у 9 пациентов. Средний срок получения гистологического ответа составил 2,5 дня. Средний срок до закрытия раны – 4 дня, максимальный срок – 12 дней. Осложнения зарегистрированы у 12 из 111 пациентов (10,8%): воспаление – у 6 пациентов, частичное расхождение краев раны – у 4 пациентов, краевой некроз лоскута – у 2 пациентов. Возникшие осложнения были контролируемы: воспаления были незначительными и легко купировались назначением эмпирической антибиотикотерапии, ревизий ран не проводилось. Корреляции между количеством этапов удаления и длительностью периода между первичным иссечением и наложением швов не выявлено.

Выводы. Полученные клинические данные подтверждают, что методика Slow Mohs является практичной и клинически приемлемой опцией лечения ЗНО кожи высокого риска рецидива, обеспечивая радикальность удаления опухоли при приемлемых сроках реконструкции и удовлетворительном профиле безопасности. Данная методика может являться альтернативой классической Mohs-хирургии.



Анализ гендерно-возрастных особенностей заболеваемости меланомой кожи в Краснодарском крае

Фрейлах И.О., Дороговцева В.А., Стефанова Ю.Ю., Степанова Л.Л.,
Разинькова Л.В.

*Кубанский государственный медицинский университет
Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар*

Цель – изучить заболеваемость меланомой кожи (МК) у лиц молодой (18–44 года, МВ) и старшей возрастной группы (45 лет и старше, СВ), среди мужчин (М) и женщин (Ж) в 2011–2025 гг. в Краснодарском крае (КК).

Материал и методы. Проводился расчет заболеваемости (на 100 тыс. населения), структуры заболеваемости (%) всего населения, мужчин, женщин, для МВ и СВ. Использовались государственные формы статистики и данные региональной системы «Популяционные раковые регистры РФ». Количество впервые выявленных случаев МК в 2011 г. составило 429, в 2025 г. – 740.

Результаты. Показатель заболеваемости в МВ значительно меньше, чем в СВ: в 2011 г. – в 3,8 раза, в 2025 г. – в 4,5 раза. Из всех случаев МК в 2011 г. 79,7%, а в 2025 г. 85% возникли у лиц старше 45 лет. В 2025 г. в сравнении с 2011 г. заболеваемость МК увеличилась на 53%. Прирост произошел за счет увеличения показателя у лиц СВ, где он составил 54,3% (М – 73,5%, Ж – 44,9%). Среди лиц МВ увеличение заболеваемости составило 28,6% (М – 44,8%, Ж – 20%). Женщины чаще болеют МК. У женщин МВ в 2011 г. показатель был в 1,9 раза выше, чем у мужчин, в 2025 г. – в 1,6 раза выше. В СВ эта разница в 2025 г. практически сгладилась, в 2025 г. у женщин она выше всего на 8,1%.

При сравнении по возрастной заболеваемости пик показателя отмечен: у мужчин – в 2011 г. в 70–74 года, в 2025 г. – в 75–79 лет, у женщин – в 75–79 лет.

Чаще всего МК локализуется на туловище (М – 53,3%, Ж – 41,2%). У мужчин затем следуют руки (13%), далее голова и шея (10,7%), у женщин – нижние конечности (20,7%) и руки (19,4%). Как у молодых, так и у лиц более старшего возраста МК чаще встречается на туловище (36,7%, 47,7%). Затем в МВ идут нижние (23,5%) и верхние (18,4%) конечности, а в СВ, наоборот, руки (16,5%) и ноги (14,6%).

Выводы. Анализ заболеваемости свидетельствует о тревожной эпидемиологической ситуации с МК в КК. В 2011–2025 гг. отмечается значительный прирост заболеваемости МК всего населения, особенно у лиц СВ. Это приводит к увеличению в структуре заболевших лиц СВ. Тенденция к росту заболеваемости отмечается и у молодого контингента. МК женщины болеют чаще мужчин, эта разница особенно выражена в МВ. Однако рост заболеваемости МК у мужчин происходит более значительными темпами. Структура топографии МК имеет незначительные гендерно-возрастные отличия, первое ранговое место занимает туловище. Особенности распространенности МК обуславливают необходимость повышения информирования врачей первичного звена по вопросам онконастороженности в отношении МК во всех возрастах и обучения их дерматологическому онкоскринингу.



X Ежегодная конференция Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи 2026»

Трудности дифференциальной диагностики базальноклеточной карциномы и трихобластомы: от дерматоскопического поиска к иммуногистохимической верификации

Маркеева М.В.

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

Проблема дифференциальной диагностики базальноклеточной карциномы (БКК) и трихобластомы (ТБ) – одна из наиболее сложных задач дерматопатологии. Несмотря на различный прогноз, морфологическое сходство опухолей столь велико, что даже у опытных специалистов могут возникать затруднения. Диагностика определяет тактику лечения: БКК требует иссечения с отступами 0,5–1,0 см, ТБ удаляется экономично. При локализации на лице гипердиагностика БКК ведет к необоснованной Mohs-хирургии.

Цель – совершенствование подходов дифференциальной диагностики базальноклеточной карциномы и трихобластомы для обоснованного выбора объема хирургического вмешательства.

Задачи: изучить и систематизировать дерматоскопические признаки БКК и ТБ, провести сравнительный гистологический анализ исследуемых образований, выявить закономерности экспрессии ключевых иммуногистохимических маркеров.

Материал и методы. Проанализировано 10 случаев БКК и 10 случаев ТБ. Дерматоскопия – Heine Delta 20T. Гистология – стандартная проводка. Иммуногистохимическое исследование – Bond-Max с антителами к VCL2, CK20, Ber-EP4, CD10, CD34, CK5/6, CK14, AR.

Результаты. Дерматоскопически для ТБ характерны: извитые сосуды (70% vs 20%), милиум-кисты (70% vs 30%), волосы (50% vs 20%), комедоны (30% vs 0%), сосуды по типу короны (20% vs 0%). Для БКК: древовидные сосуды (90% vs 20%), овоидные структуры (40% vs 10%), «кленовый лист» (30% vs 0%), эрозии (30% vs 10%). Гистологически: ретракционные щели в 80% БКК и 20% ТБ; папиллярные мезенхимальные тельца только при ТБ. Иммуногистохимическое исследование: VCL2 – диффузно при БКК, очагово при ТБ; CK20 – в 30% ТБ, отсутствует при БКК.

Выводы. 1. Паттерн БКК: древовидные сосуды, овоидные структуры, «кленовый лист» (дерматоскопия); ретракционные щели (гистология); диффузная VCL2 (иммуногистохимическое исследование). 2. Паттерн ТБ: извитые сосуды, сосуды по типу короны, милиум-кисты, комедоны (дерматоскопия); отсутствие ретракционных щелей, папиллярные тельца (гистология); очаговая VCL2, CK20+ (иммуногистохимическое исследование). 3. ТБ и БКК представляют собой морфологический континуум опухолей с перекрывающимся гистогенезом, что объясняет их сходство и трудности диагностики. 4. Выделенные паттерны повышают точность предоперационной верификации, что позволяет обоснованно выбрать объем иссечения и избежать неоправданной Mohs-хирургии на лице.



Применение навигационной системы DeclipseSPECT для интраоперационной визуализации сигнальных лимфатических узлов при меланоме кожи

Кондратович В.А., Гладышев А.О., Гресская Е.Д.

Минский городской клинический онкологический центр

Цель – оценить эффективность применения навигационной системы DeclipseSPECT для интраоперационной визуализации сигнальных лимфоузлов при меланоме кожи и проанализировать данные, полученные при исследовании.

Материал и методы. Метастатическое поражение лимфатических узлов является одним из наиболее значимых предикторов выживаемости при меланоме кожи. Интраоперационное определение состояния сигнального лимфоузла позволяет выбрать необходимый объем хирургического вмешательства на лимфатическом аппарате и провести адекватное стадирование заболевания. В исследование включены 58 пациентов, оперированных в Минском городском клиническом онкологическом центре по поводу меланомы кожи. Их средний возраст составил $58,7 \pm 14,4$ года. При дооперационном обследовании данных о метастатическом поражении регионарных лимфоузлов не получено. Для проведения исследования использовался изотоп технеция ^{99m}Tc -СЕНТИ-СЦИНТ, который вводили за сутки до операции в зону первичной опухоли. С помощью системы DeclipseSPECT интраоперационно выполнялась детекция сигнальных лимфатических узлов, после чего производилась их эксцизия со срочным морфологическим исследованием. При подтверждении метастатического поражения сигнального лимфоузла объем операции расширялся до стандартной лимфодиссекции.

Результаты. Визуализировать сигнальный лимфоузел удалось в 100% случаев. Поражение сигнальных лимфатических узлов было выявлено в 7 (12%) из 58 исследуемых случаев. При этом в 6 из 7 случаев поражение сигнальных лимфоузлов было выявлено при толщине опухоли ≥ 4 мм и только в одном случае – при толщине опухоли, равной 2 мм. В 5 из 51 (9,8%) случаев при отрицательном результате биопсии сигнальных лимфоузлов в сроки от 2 до 9 месяцев у пациентов развилось прогрессирование заболевания в виде метастазов в регионарных лимфоузлах этого же коллектора, что, по нашему мнению, вероятнее всего, связано либо с наличием альтернативных путей лимфооттока, либо с недостаточной оценкой гистологического препарата. В частности, в ходе гистологического исследования изучалось малое количество срезов (до 10) с шагом 4–5 микрон, также выполнялась только стандартная окраска гистологических препаратов гематоксилин-эозином без выполнения иммуногистохимического исследования, что, на наш взгляд, не позволило адекватно оценить состояние сигнальных лимфоузлов данного коллектора.

Заключение. Метод определения сигнальных лимфатических узлов с помощью системы DeclipseSPECT является эффективным в диагностике их раннего поражения при меланоме кожи и адекватного стадирования заболевания. Применение метода наиболее оправданно при «толстых» меланомах кожи. Необходимо дальнейшее улучшение качества морфологической диагностики.



X Ежегодная конференция Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи 2026»

Результаты лечения меланомы конъюнктивы стадий T1–T3 (опыт Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза»)

Жидков С.В., Булгакова Е.С., Яровой А.А.

Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, Москва

Актуальность. Меланома конъюнктивы (МК) представляет собой редкое злокачественное новообразование и характеризуется высокими рисками развития локальных рецидивов (16–37%) и метастатической болезни (14–30%). На ее долю приходится 5,8–12% от всех опухолей конъюнктивы. Ежегодная заболеваемость МК в Европе составляет от 0,28 до 0,54 на 1 млн населения.

Цель – представить результаты локального лечения МК различными методами.

Материал и методы. В исследование были включены 65 пациентов. Средний возраст – 58 лет (от 18 до 88). Средний срок наблюдения – 47,8 мес. (6–236). Мужчин – 29, женщин – 36. Стадирование: T1 – 44 пациента (68%), T2 – 18 (28%), T3 – 3 (4%). Метастазов на долечевом этапе в лимфоузлах или отдаленных органах не было. Использованы методы лечения: хирургическое удаление у 21 пациента (32%), комбинация хирургии с брахитерапией в 31 случаях (48%), экзентерация орбиты в четырех случаях (6%), самостоятельная брахитерапия в семи случаях (11%), брахитерапия + криодеструкция в одном случае (1,5%), хирургия + криодеструкция в одном случае (1,5%).

Результаты. Рецидив опухоли возник в 14 случаях (21%) из 65. Средний срок развития рецидива составил 19,5 мес. (от 3 мес. до 8 лет). Из 44 пациентов со стадией T1 рецидив возник у семи пациентов, из 18 пациентов со стадией T2 рецидив также возник у семи пациентов ($p < 0,05$).

Из 14 пациентов с рецидивом удалось достичь регрессии опухоли у шестерых с помощью дополнительного лечения. Из оставшихся 8 пациентов одному выполнена экзентерация по причине продолженного роста, шестеро находятся под наблюдением, один пациент выбыл из-под наблюдения.

У четырех пациентов имели место отдаленные метастазы, которые отмечались в период от 2,5 до 7 лет после первичного лечения.

Осложнений локального органосохраняющего лечения нами отмечено не было. Средняя острота зрения до лечения составила 0,6 (от 0,01 до 1), после лечения – 0,5 (от 0 до 1).

Из 61 пациента, которым было проведено органосохраняющее лечение, положительного локального результата удалось достичь у 51 пациента (84%) (45 без рецидива и 6 с успешно пролеченным локальными методами лечения рецидивом).

Выводы. Использование в системе лечения меланомы конъюнктивы различных методик и их комбинаций позволяет получить удовлетворительные результаты.



Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

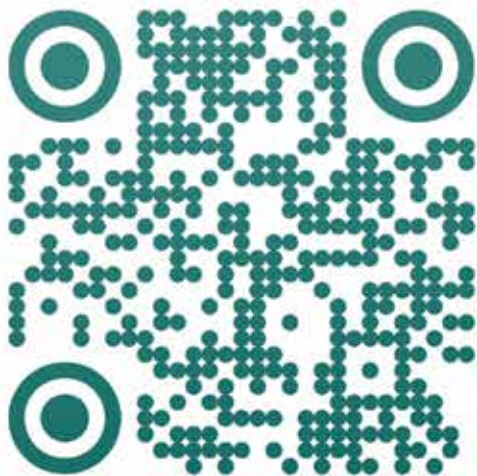
ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



1-4 ИЮЛЯ 2026 ГОДА
XII ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2026»

ОЧНО И ОНЛАЙН



www.forum-onco.ru



150 ЛЕТ Н.Н. ПЕТРОВУ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,
ГОСТИНИЦА «ПРИБАЛТИЙСКАЯ»