

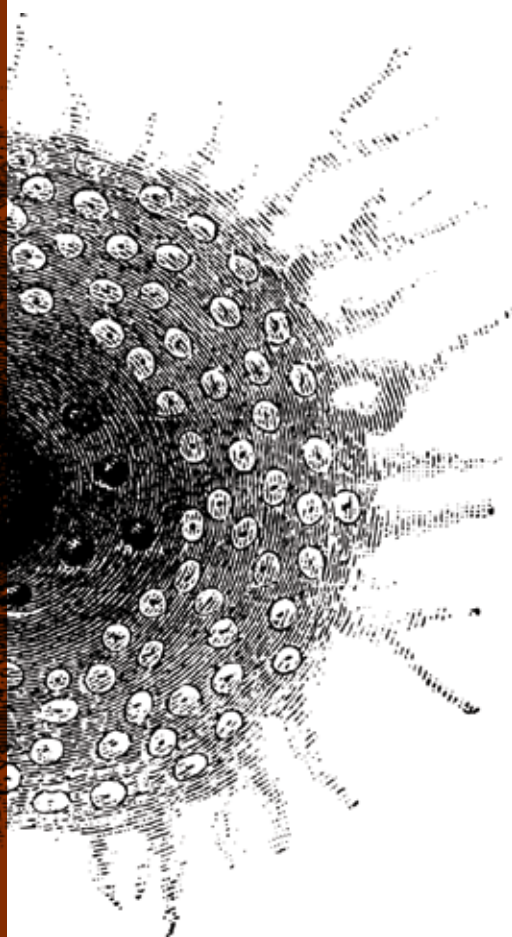
ЭФФЕКТИВНАЯ
ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№
15 **ТОМ 21**
2025

ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ
И РАДИОЛОГИЯ

СПЕЦВЫПУСК
«Меланома и опухоли кожи»



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала



MedInfo@Roche

**Актуальная, оперативная, основанная
на доказательствах информация
о препаратах компании «Рош»**

Надежно.
Индивидуально.
Своевременно.



+7 (495) 229-29-99



moscow.medinfo@roche.ru



medinfo.roche.com/ru/ru.html

Эффективная фармакотерапия. 2025.
Том 21. № 15.
Онкология, гематология и радиология

ISSN 2307-3586

© 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)
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, член-корр. 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. (Москва)
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)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, 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, к.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2025.
Volume 21. Issue 15.
Oncology, Hematology & Radiology

ISSN 2307-3586

© 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

Yury G. ALYAEV (Editor-in-Chief),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (Executive Editor), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, 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. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNYAZEY, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory 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)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, 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. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Kristina V. ORLOVA, 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. СМЕРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.С. ТАТАУРШЧИКОВА, 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. ЛЕВАНОВ, 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, Н.С. ТАТАУРШЧИКОВА,
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. ГАДЖИГОРОЕВА, 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

Г.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, С.А. БОЙЦОВ,
Г.А. БАРЫШНИКОВА, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИЩУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Н.К. РУНИХИНА, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,
В.В. СКИБИЦКИЙ, И.Д. СТРАЖЕСКО, Е.В. ШЛЯХТО,
М.Ю. ЩЕРБАКОВА
(сердечно-сосудистая хирургия, диетология, нутрициология)

Неврология и психиатрия

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)
Yelena 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)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, 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. GADZHIGOROEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.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

G.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMEDOV,
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, S.A. BOYTISOV,
G.A. BARYSHNIKOVA, Yu.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, Ya.L. GABINSKY, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,
A.Sh. REVISHVILI, N.K. RUNIKHINA T.Z. SEISEMBEKOV,
V.V. SKIBITSKY, I.D. STRAZHESKO, Ye.V. SHLYAKHTO,
M.Yu. SHCHERBAKOVA
(cardiovascular surgery, dietetics, nutritionology)

Neurology and Psychiatry

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, 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. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
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, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

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. КОТЕНКОВ,
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, В.М. ДЕЛЯГИН, Л.Н. МАЗАНКОВА,
Е.В. МЕЛЕХИНА, А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА,
Н.В. СКРИПЧЕНКО, А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры О. ГЛАЗКОВА, В. КАЛИНИНА, Е. ПЕРВУШИНА

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

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophtalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, 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. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

M.B. ANTSEFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, V.M. DELYAGIN, L.N. MAZANKOVA,
Ye.V. MELEKHINA, A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA,
N.V. SKRIPCHENKO, A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHERMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors O. GLAZKOVA, V. KALININA, Ye. PERVUSHINA

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

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.

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

Люди. События. Даты

Г.И. Гафтопу исполнилось 75 лет! 6

Клиническая практика

Е.В. ТИХОНОВА, С.Н. БЕРДНИКОВ, И.В. САМОЙЛЕНКО, К.В. ОРЛОВА, К.А. БАРЫШНИКОВ, В.В. НАЗАРОВА, М.С. МАХОТИНА, А.Д. КУЗЬМИН, А.С. БРЕДНЕВА, А.М. КИСЕЛЕВА, В.Н. ШОЛОХОВ, Л.В. ДЕМИДОВ
Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика в предоперационной оценке регионарных лимфатических узлов у больных меланомой кожи из группы высокого риска 8

В.В. НАЗАРОВА, А.Ю. СЫРЫСЕВА, З.Р. МАГОМЕДОВА, Н.В. ДАНИЛОВА, Е.А. ШАТОХИНА, К.В. ОРЛОВА
Течение буллезного пемфигоида на фоне терапии блокаторами иммунного ответа при метастатической меланоме 12

А.В. ПУДИНА, И.М. ИТКИН, Н.Ю. АНТИМОНИК, С.И. КУТУКОВА, Р.В. ОРЛОВА
Оценка эффективности повторного использования ингибиторов тирозинкиназ в лечении *BRAF*-мутированной диссеминированной меланомы кожи 18

Н.В. ЖУКОВА
Алгоритм коррекции кожной токсичности у пациентов с меланомой на фоне терапии ингибиторами *BRAF* и *MEK*: практические рекомендации в помощь онкологу 28

В.А. ПРОКОПЕНКО, Я.В. ВИШНЕВСКАЯ, О.А. ЗАСПА
Использование PRAME в диагностике меланоцитарных образований НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина 34

А.В. ПУДИНА, И.М. ИТКИН, Н.Ю. АНТИМОНИК, С.И. КУТУКОВА, Р.В. ОРЛОВА
Оценка серии клинических случаев лечения диссеминированной *BRAF*-мутированной меланомы кожи комбинированной иммуно-таргетной терапией 42

Обзор

А.Н. ЮРЧЕНКОВ, Д.Л. СТРОЯКОВСКИЙ, К.В. ОРЛОВА
Неoadъювантная иммунотерапия при резектабельной меланоме кожи III стадии – новый стандарт лечения 50

И.Е. ПАНИНА, А.В. НОВИК
Саркома Капоши: этиология, патогенез, диагностика, лечение 56

Медицинский форум

Стратегии лечения меланомы с мутацией *BRAF* 64

Приложение

Конференция «Меланома и опухоли кожи – 2025». Тезисы 76

Contents

People. Events. Dates

G.I. Gafton is 75 years old

Clinical Practice

Ye.V. TIKHONOVA, S.N. BERDNIKOV, I.V. SAMOYLENKO, K.V. ORLOVA, K.A. BARYSHNIKOV, V.V. NAZAROVA, M.S. MAKHOTINA, A.D. KUZMIN, A.S. BREDNEVA, A.M. KISELEVA, V.N. SHOLOKHOV, L.V. DEMIDOV
Multiparametric Ultrasound Diagnostics in the Preoperative Assessment of Regional Lymph Nodes in Patients with High-Risk Skin Melanoma

V.V. NAZAROVA, A.Yu. SYRYSEVA, Z.R. MAGOMEDOVA, N.V. DANILOVA, Ye.A. SHATOKHINA, K.V. ORLOVA
The Course of Bullous Pemphigoid Against the Background of Therapy with Immune Response Blockers in Metastatic Melanoma

A.V. PUDINA, I.M. ITKIN, N.Yu. ANTIMONIK, S.I. KUTUKOVA, R.V. ORLOVA
Assessment of the Effectiveness of Repeating Targeted Therapy in the Treatment of *BRAF*-Positive Disseminated Skin Melanoma

N.V. ZHUKOVA
Algorithm for the Management of Skin Toxicity in Melanoma Patients During Therapy with *BRAF* and *MEK* Inhibitors: Practical Recommendations for Oncologists

V.A. PROKOPENKO, Ya.V. VISHNEVSKAYA, O.A. ZASPA
Using PRAME in Diagnostics of Melanocytic Formations

A.V. PUDINA, I.M. ITKIN, N.Yu. ANTIMONIK, S.I. KUTUKOVA, R.V. ORLOVA
Assessment of the Effectiveness of Immune-Targeted Therapy in the Treatment of *BRAF*-Positive Disseminated Skin Melanoma: Analysis of a Series of Clinical Cases

Review

A.N. YURCHENKOV, D.L. STROYAKOVSKY, K.V. ORLOVA
Neoadjuvant Immunotherapy for Resectable Stage III Skin Melanoma – a New Standard of Treatment

I.Ye. PANINA, A.V. NOVIK
Kaposi's Sarcoma: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment

Medical Forum

Treatment Strategies for melanoma with *BRAF* Mutation

Application

Conference 'Melanoma and Skin Tumors – 2025'. Abstracts

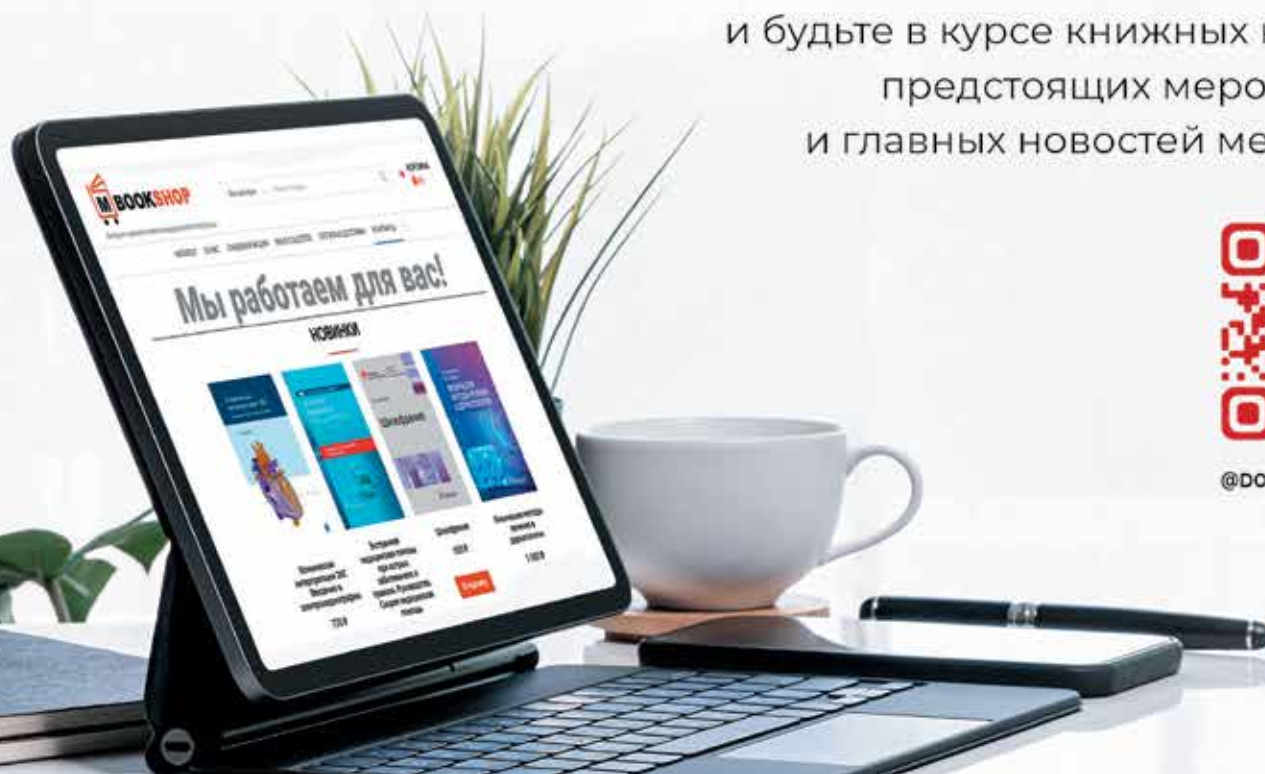


Весь ассортимент
профессиональной литературы
для врачей



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ

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



@DOCTOR_NAVIGATOR



Поздравление юбиляру

Глубокоуважаемые коллеги!

Спецвыпуск журнала «Меланома и опухоли кожи» приурочен к проведению ежегодной конференции «Меланома и опухоли кожи – 2025» Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома.ПРО». В этом году члену правления Ассоциации «Меланома.ПРО» профессору Георгию Ивановичу Гафтону исполнилось 75 лет!



Георгий Иванович Гафтон — главный хирург клиники Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ.

Георгий Иванович прошел путь от аспиранта до заведующего научным отделением общей онкологии и урологии и главного хирурга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Выдающийся хирург и ученый, талантливый организатор Г.И. Гафтон пользуется заслуженным признанием среди научно-медицинской общественности. Под его руководством была разработана методика пункционной биопсии под контролем ультразвукового исследования для опухолей различной локализации. Георгий

Иванович внедрил методику химиоэмболизации артериального русла почки при местнораспространенном опухолевом процессе. Впервые в России Г.И. Гафтон апробировал и ввел в клиническую практику метод изолированной регионарной химиоперфузии конечностей при злокачественных новообразованиях кожи, мягких тканей и костей. При его непосредственном участии данный метод лечения получил широкое распространение и используется как стандартная терапия при диссеминированных саркомах. Благодаря Г.И. Гафтону в клинике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова начал успешно применяться способ эндопротезирования при злокачественных новообразованиях опорно-двигательного аппарата.

Г.И. Гафтон – хирург высшей категории, эксперт Российской академии наук, Европейской ассоциации хирургов-онкологов, член совета Хирургического общества им. Н.И. Пирогова, Российского общества онкологов, член правления Европейской Восточной группы по изучению сарком и российской Ассоциации специалистов по проблемам меланомы.

Являясь профессором кафедры онкологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Георгий Иванович уделяет большое внимание педагогической деятельности, передавая свой опыт и знания молодым коллегам. Г.И. Гафтон – член редколлегий журналов «Вопросы онкологии» и «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи», а также автор свыше 360 научных работ, 26 учебных пособий, шести патентов и монографий.

Ассоциация специалистов по проблемам меланомы, «Меланома.ПРО», высоко ценит участие Георгия Ивановича в нашей общей работе.

От всей души поздравляем Георгия Ивановича с замечательным юбилеем! Желаем крепкого здоровья, радости и успешного продолжения практической деятельности и научной работы на благо отечественного здравоохранения! ☺

Ассоциация «Меланома.ПРО»,
редакция специального выпуска
«Меланома и опухоли кожи»
журнала «Эффективная
фармакотерапия»

МЕЛАНОМА.ПРО
Ассоциация специалистов
по проблемам меланомы

16-17 МАЯ
2025

ФОРМАТ ОЧНЫЙ

В гостинице «Рэдиссон Блу Белорусская»
Москва, улица 3-я Ямского поля, д. 26а

IX Ежегодная конференция с международным участием
Ассоциации специалистов по проблемам меланомы

**МЕЛАНОМА
И ОПУХОЛИ
КОЖИ**

реклама



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

реклама



Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика в предоперационной оценке регионарных лимфатических узлов у больных меланомой кожи из группы высокого риска

Е.В. Тихонова, С.Н. Бердников, к.м.н., И.В. Самойленко, к.м.н.,
К.В. Орлова, к.м.н., К.А. Барышников, к.м.н., В.В. Назарова, к.м.н.,
М.С. Махотина, к.м.н., А.Д. Кузьмин, А.С. Бреднева,
А.М. Киселева, В.Н. Шолохов, д.м.н., Л.В. Демидов, д.м.н.

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Тихонова, elige-94@mail.ru

Для цитирования: Тихонова Е.В., Бердников С.Н., Самойленко И.В. и др. Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика в предоперационной оценке регионарных лимфатических узлов у больных меланомой кожи из группы высокого риска. 2025; 21 (15): 8–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-15-8-11

В статье показаны критерии дифференциальной ультразвуковой диагностики изменений регионарных лимфатических узлов у больных меланомой кожи группы высокого риска.

Ключевые слова: меланома кожи, эластография, эластометрия, сторожевой лимфоузел, биопсия сторожевого лимфоузла, лимфосцинтиграфия, УЗ-навигация

Введение

Согласно клиническим рекомендациям, ультразвуковой метод диагностики – основной и приоритетный вид исследования регионарных лимфоузлов и учета контроля при меланоме кожи. С учетом роста выявляемости меланомы кожи, особенно у больных меланомой кожи группы высокого риска, и увеличения числа случаев неоправданных лимфаденэктомий или удалений сторожевого лимфоузла при биопсии сторожевого лимфоузла (БСЛУ) определенно повышается потребность в мультимодальном ультразвуковом

методе дифференциальной диагностики регионарных лимфоузлов с выявлением микро- и макрометастазов, с их морфологической верификацией под ультразвуковым контролем [1, 2]. Невозможно определить точное расположение сторожевого лимфоузла, особенно если меланома кожи расположена на голове или туловище, можно лишь условно предположить область интереса, но она будет недостоверной. Кроме того, часто изменения, выявленные при исследовании регионарных лимфоузлов, сложно дифференцировать со специфическими признаками. В режиме реального



времени, с учетом квалификации специалиста и экспертного оборудования, УЗ-аппаратов, можно дифференцировать метастатические лимфоузлы и использовать в дополнение к рутинному осмотру в В-режиме современные методики УЗ-исследования и, соответственно, под УЗ-навигацией выполнить пункцию или core-biopsy подозрительного лимфоузла [2]. Имеется возможность динамического или планового УЗ-контроля, особенно у пациентов с меланомой кожи из группы высокого риска, а также сбора анамнеза в режиме реального времени.

Цель – улучшение результатов ультразвуковой семиотики метастазов в лимфоузлах при меланоме с применением возможностей мультипараметрического ультразвукового исследования и пункционной биопсии у больных с высоким риском местного лимфогенного метастазирования.

Материал и методы

В исследование были включены 36 пациентов с меланомой кожи из группы высокого риска, которым предстояли биопсия сторожевого лимфоузла и широкое иссечение кожи в области выявленной меланомы. По результатам лимфосцинтиграфии с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc -Нанотоп определялся сторожевой лимфоузел, проводились ультразвуковое исследование в В-режиме, доплерография и сдвиговая или импульсно-волновая эластография и эластометрия. С использованием современных технологий УЗ-визуализации были определены различные типы лимфоузлов и выявлены УЗ-критерии:

- 1) лимфоузлы с нормальным строением (плоские, бобовидные – без структурных изменений, без увеличения, 6–7 мм по короткой оси, $L/S > 2$, толщина коры < 3 мм, нет патологической васкуляризации) [3–5];
- 2) лимфоузлы с признаками лимоматоза (с выраженным жировым центром и неизменной корой, с увеличением в одной или обеих осях, толщина коры < 3 мм, гиперэхогенность ворот, нет патологической васкуляризации) [3–5];
- 3) лимфоузлы с признаками гиперплазии или реактивные (плоские, с равномерно утолщенной корой, но без изменений центральной части лимфоузла; предполагаемый воспалительный процесс или вакцинация, основные признаки – правильная форма, утолщение коры > 3 мм, нет патологической васкуляризации, отсутствие онко- или гематологического анамнеза или нормальный уровень онкомаркеров) [3–5];
- 4) подозрительные – *susp. mts* (округлые, плоские, с локально утолщенной корой:
 - низкая вероятность злокачественного новообразования (ЗНО): размер нормальный или увеличенный, кора < 4 мм, неровный контур, необходима биопсия или ПЭТ;
 - высокая вероятность ЗНО: размер нормальный или увеличенный, округлая форма, неровный

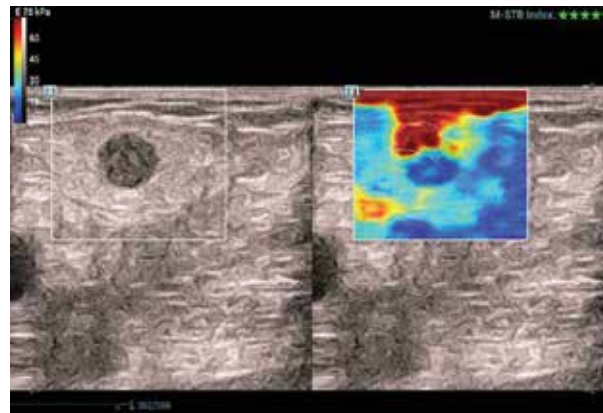


Рис. 1. Метастаз меланомы в сторожевой лимфоузел. При сдвиговой импульсно-волновой эластографии определены жесткие участки (опухолевая инфильтрация) как в структуре лимфоузла, так и за его пределами, что не видно в обычном В-режиме

контур, неоднородная структура, отсутствие ворот, участки некроза, микрокальцинация, хаотичная васкуляризация) [3–5];

- 5) измененные – метастатические (округлые, без дифференцировки анатомического строения, с нарушением архитектоники, с объемными разрастаниями из коркового слоя, рис. 1) [3–5].

Результаты

В 10 из 36 случаев меланомы по результатам исследования и сопоставления с данными гистологического исследования (+ИГХ) получена предварительная ультразвуковая семиотика метастазов в лимфоузлах.

- Форма – соотношение короткой оси к длинной $> 0,7$ (чувствительность – 96%, специфичность – 100%, точность – 98%).
- Толщина коры > 3 мм (чувствительность – 100%, специфичность – 100%, точность – 100%).
- Изменение контура (чувствительность – 98%, специфичность – 100%, точность – 100%).
- Смещение ворот или деформация синуса (чувствительность – 96%, специфичность – 96%, точность – 98%).
- Изменение структуры (чувствительность – 100%, специфичность – 100%, точность – 100%).
- Усиление/асимметрия кровотока при цветном доплеровском картировании (чувствительность – 92%, точность – 96%).
- Гипоэхогенность на фоне изо- или гиперэхогенного лимфоузла (чувствительность – 96%, точность – 98%).
- Макрометастаз – участок поражения $> 4,0$ мм или если лимфоузел по длинной оси $< 1,0$ см и участок поражения больше $\frac{1}{2}$ лимфоузла (рис. 1).
- Микрометастаз – участок поражения $< 4,0$ мм или если лимфоузел по длинной оси $< 1,0$ см и участок поражения меньше $\frac{1}{2}$ лимфоузла.

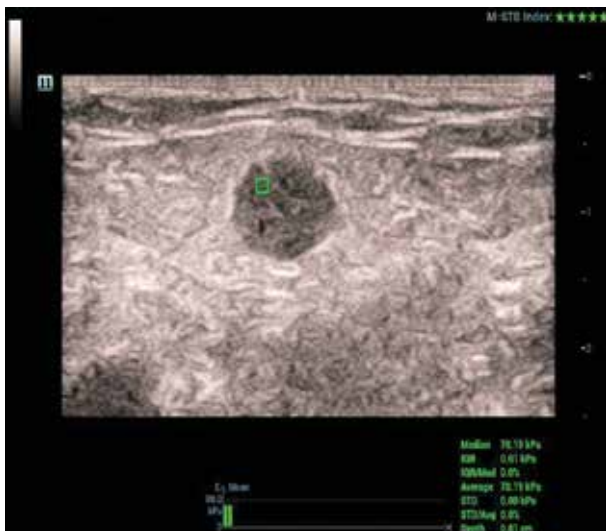


Рис. 2. При сдвиговой импульсно-волновой эластометрии в зоне интереса, выявленной при эластографии, в структуре лимфоузла определены жесткие участки (опухолевая инфильтрация), где количественное значение срСРПВ равно 70,2 кПа (> 45 кПа, что соответствует метастатическому поражению)

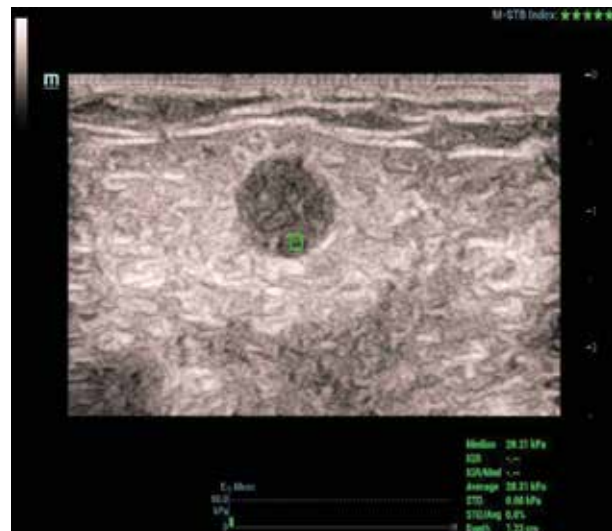


Рис. 4. Метастаз меланомы в сторожевой лимфоузле. При сдвиговой импульсно-волновой эластометрии определяем мягкие участки (неизменной части лимфоузла) в структуре лимфоузла (на фоне проведенной эластографии – рис. 1), где количественное значение срСРПВ равно 28,31 кПа (< 45 кПа, что соответствует норме)

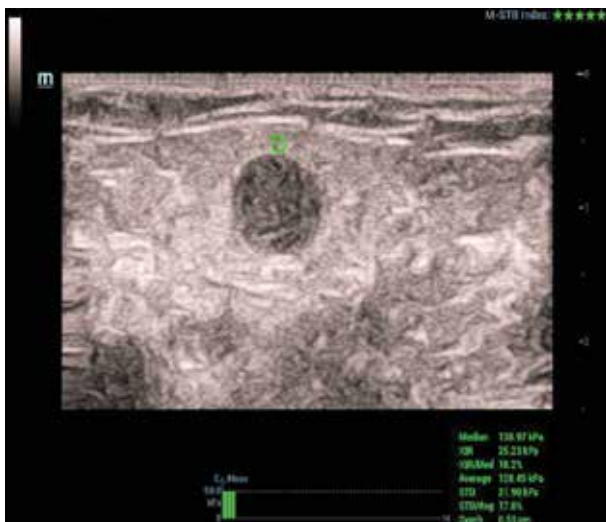


Рис. 3. Метастаз меланомы в сторожевой лимфоузле. При сдвиговой импульсно-волновой эластометрии определяются жесткие участки (опухолевую инфильтрацию) как в структуре лимфоузла, так и в паранодулярной клетчатке (в зоне интереса на фоне проведенной эластографии – рис. 1), где количественное значение срСРПВ равно 138,97 кПа (коэффициент жесткости в паранодулярной клетчатке выше, чем в коре лимфоузла, на расстоянии от коры не более 0,5–1,0 см, что является характерной особенностью как при макрометастазировании, так и при микрометастазировании в сторожевые лимфоузлы)

- При макрометастазировании – инфильтрация коры лимфоузла и вокруг него; при эластометрии и эластографии коэффициент жесткости в паранодулярной клетчатке выше, чем в коре

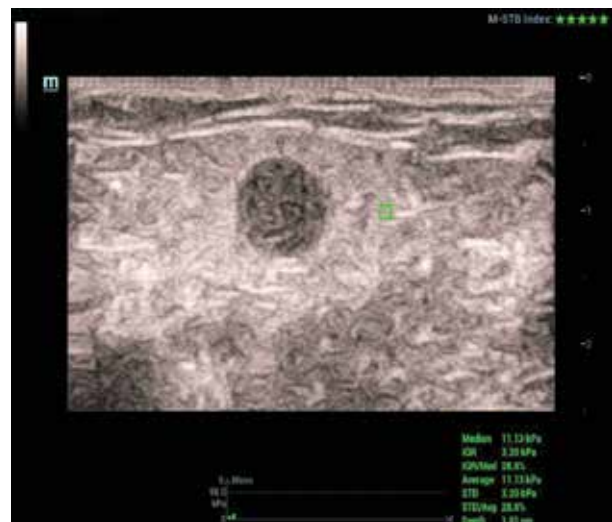


Рис. 5. Метастаз меланомы в сторожевой лимфоузле. При сдвиговой импульсно-волновой эластометрии определяем мягкие участки (неизменной части паранодулярной клетчатки на фоне проведенной эластографии – рис. 1), где количественное значение срСРПВ равно 11,13 кПа (< 45 кПа, что соответствует норме)

лимфоузла, т.е. количественный показатель жесткости в коре лимфоузла $> 2,5$ м/с или > 45 кПа (рис. 1–5).

- При микрометастазировании – количественный показатель жесткости в коре лимфоузла $\geq 2,0$ – $2,5$ м/с или $= 35$ – 45 кПа; при этом коэффициент жесткости в паранодулярной клетчатке выше, чем в коре лимфоузла (на расстоянии от коры не более 0,5–1,0 см) (рис. 1–5).



В процессе исследования стоит задача сопоставления данных ультразвуковой семиотики в лимфоузлах при меланоме с результатами ультразвукового исследования макропрепарата лимфоузла и окружающей клетчатки. При предварительной оценке при сопоставлении данных комплексной ультразвуковой диагностики (В-режим, сдвиговая импульсно-волновая эластография и эластометрия) лимфоузлов у пациентов с меланомой кожи из группы высокого риска до БСЛУ и в сопоставлении с данными исследования макропрепарата – сторожевого лимфоузла с окружающей клетчаткой, было полное совпадение как подозрительных в отношении метастатического поражения, так и в неизмененных лимфоузлах, где $p < 0,05$. Это говорит о том, что полученные результаты статистически значимы.

Выводы

Ультразвуковая диагностика – ведущий метод для дифференциальной диагностики измененных лимфоузлов и выполнения биопсий под УЗ-навигацией. С учетом полученных предварительных результатов рано отказываться от БСЛУ, особенно

у пациентов с меланомой кожи высокого риска и сложной локализации, из-за невозможности определения истинного сторожевого лимфоузла ультразвуковым методом. Дополнительные ультразвуковые методики позволяют дать качественные и количественные критерии структуры измененного лимфоузла, что технически позволяет получить качественный биоптат и избежать лишних биопсий. В режиме реального времени можно оценить техническую возможность проведения биопсии под УЗ-навигацией, максимально снизить риски осложнений при выполнении пункции и в некоторых случаях заменить ею БСЛУ (в связи с развитием осложнений – лимфореи или лимфостаза) при явной УЗ-картине измененного лимфоузла. Биопсия под УЗ-навигацией – это самый доступный и менее затратный способ получения биологического материала, основной задачей которого является внедрение единых критериев для снижения гипердиагностики и уменьшения числа неоправданных биопсий; возможно сочетание комплексной ультразвуковой диагностики с лимфосцинтиграфией. ☺

Литература

1. Ковалева Е.В., Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т. и др. Оценка возможностей точечной ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных и реактивных изменений поверхностных лимфатических узлов. Онкогематология. 2020; 15 (1): 59–64.
2. Савельева Н.А. Успешный опыт применения ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике измененных поверхностных лимфатических узлов при лимфоме и метастазах солидных опухолей. Ультразвуковая диагностика злокачественного поражения периферических лимфатических узлов. Практическая медицина. 2014; 3: 135–138.
3. Фисенко Е.П., Аллахвердиева Г.Ф., Данзанова Т.Ю. и др. Обоснование создания новой классификации оценки поверхностных лимфатических узлов US NODE-RADS (русская версия) по данным ультразвукового исследования: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. Хирургия и онкология. 2024; 14 (3): 11–17.
4. Аллахвердиева Г.Ф., Данзанова Т.Ю., Мудунов А.М. и др. Ультразвуковая оценка состояния периферических лимфатических узлов (обзор литературы). Ультразвуковая классификация NODE-RADS (US). Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023; 6 (4): 42–52.
5. Elsholtz F.H.J., Asbach P., Haas M., et al. Introducing the node reporting and data system 1.0 (NODE-RADS): a concept for standardized assessment of lymph nodes in cancer. Eur. Radiol. 2021; 31 (8): 6116–6124.

Multiparametric Ultrasound Diagnostics in the Preoperative Assessment of Regional Lymph Nodes in Patients with High-Risk Skin Melanoma

Ye.V. Tikhonova, S.N. Berdnikov, PhD, I.V. Samoylenko, PhD, K.V. Orlova, PhD, K.A. Baryshnikov, PhD, V.V. Nazarova, PhD, M.S. Makhotina, PhD, A.D. Kuzmin, A.S. Bredneva, A.M. Kiseleva, V.N. Sholokhov, PhD, L.V. Demidov, PhD

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

Contact person: Elena V. Tikhonova, elige-94@mail.ru

The article shows the criteria for differential ultrasound diagnosis of changes in regional lymph nodes in patients with high-risk skin melanoma.

Keywords: melanoma of the skin, elastography, elastometry, sentinel lymph node, sentinel lymph node biopsy, lymphoscintigraphy, ultrasound navigation



¹ НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина,
Москва

² Онкологический центр
№ 1 ГКБ
им. С.С. Юдина, Москва

³ Центральная
государственная
медицинская академия
Управления делами
Президента РФ, Москва

⁴ Медицинский научно-
образовательный
институт МГУ
им. М.В. Ломоносова

Течение буллезного пемфигоида на фоне терапии блокаторами иммунного ответа при метастатической меланоме

В.В. Назарова, к.м.н.¹, А.Ю. Сырысева², З.Р. Магомедова¹,
Н.В. Данилова, д.м.н.⁴, Е.А. Шатохина, д.м.н.^{3,4}, К.В. Орлова, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Анастасия Юрьевна Сырысева, syryseva.a@yandex.ru

Для цитирования: Назарова В.В., Сырысева А.Ю., Магомедова З.Р. и др. Течение буллезного пемфигоида на фоне терапии блокаторами иммунного ответа при метастатической меланоме. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (15): 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-15-12-16

Терапия блокаторами контрольных точек иммунитета существенно повлияла на показатели выживаемости пациентов с метастатической меланомой. Однако проведение иммунотерапии может сопровождаться развитием различных иммуноопосредованных осложнений. Нежелательные явления со стороны кожного покрова являются наиболее частыми (от 30 до 50% на анти-PD-1-терапии и на фоне комбинированной терапии анти-PD-1 и анти-CTLA-4).

В публикации представлено описание клинического случая пациентки с метастатической меланомой кожи, у которой на фоне терапии анти-PD-1-ингибитором возникло редкое дерматологическое нежелательное явление (НЯ) – буллезный пемфигOID. Несмотря на низкую распространенность (менее 1%), буллезный пемфигOID требует незамедлительной диагностики из-за риска прогрессирования в угрожающее жизни состояние. При подозрении на развитие буллезного пемфигоида на фоне иммунотерапии отмечается важность дифференциальной диагностики и междисциплинарного подхода среди онкологов и дерматологов, а именно своевременная отмена противоопухолевой терапии и коррекция НЯ с помощью иммуносупрессивных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: иммунотерапия, анти-PD-1, буллезный пемфигOID, нежелательные явления, меланома

Иммунотерапия с использованием ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ), таких как анти-PD-1 (программируемый рецептор смерти 1) в монорежиме или в комбинации с анти-CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4), является на сегодняшний день одной из основных лекарственных опций при метастатической меланоме. Результаты клинических исследований [1] демонстрируют преимущества назначения терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета при метастатической меланоме кожи в первую линию. Однако важно учитывать, что столь широкое применение иммунотерапии и, как следствие, активация иммунной системы приводят к различным нежелательным явлениям [НЯ]. В частности, НЯ со стороны кожных покровов являются одними из наиболее часто регистрируемых на фоне терапии ингибиторами контрольных точек (от 30% на фоне моноиммунотерапии до 50% на фоне комбини-

рованной терапии) [2]. Несмотря на общее снижение качества жизни пациентов с кожной токсичностью, подобные реакции регистрируются чаще на раннем этапе и успешно поддаются коррекции. Более редкие, но серьезные формы кожной токсичности включают буллезные поражения, такие как синдром Стивенса – Джонсона, или токсический эпидермальный некролиз, или лихеноидный дерматит, и требуют повышенной настороженности среди специалистов, а порой приводят к экстренной госпитализации пациентов. Частота серьезных НЯ со стороны кожных покровов не превышает 1% на фоне ИКТИ.

Клинический случай

Пациентке К., 1939 г. рождения, в июне 2023 г. выполнено хирургическое вмешательство в объеме широкого иссечения меланоцитарного образования с биопсией сторожевого лимфатического узла. По данным гистологического



заключения была диагностирована узловая эпителиоидноклеточная меланома, с изъязвлением, толщина по Breslow 8,2 мм, IV уровень инвазии по Кларку, 25 митозов на 1 мм², R0, в лимфатическом узле метастазов и изолированных опухолевых клеток не обнаружено.

При контрольном обследовании по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографий (ПЭТ/КТ) от сентября 2023 г. у пациентки обнаружены метастазы в левых аксиллярных лимфатических узлах. В октябре 2023 г. выполнена тонкоигольная биопсия левого аксиллярного лимфатического узла. По данным цитологического исследования обнаружен метастаз меланомы. Лечение не проводилось. По результатам контрольного обследования от декабря 2023 г. у пациентки были обнаружены метастазы в левых аксиллярных лимфоузлах, в мягких тканях левой подмышечной и лопаточной областей, в легких и обоих надпочечниках. На момент визита к онкологу-химиотерапевту зарегистрирован эквивалент стадии M1c(0). Пациентке была назначена анти-PD-1-терапия ниволумабом в дозе 480 мг один раз в 28 дней. После первого введения у пациентки развился гипертиреоз 1-й степени по СТCAE-NCI v5.0 на фоне терапии, перед четвертым введением ниволумаба зарегистрирован гипотиреоз 2-й степени, пациентке назначена заместительная терапия левотироксином.

По результатам контрольного обследования после третьего введения у пациентки зарегистрирован частичный ответ по критериям RECIST 1.1.

Спустя пять месяцев после начала лечения, в мае 2024 г. у пациентки впервые появилась макуло-папулезная сыпь на коже предплечий и в зоне декольте, а также зуд 1-й степени. Были назначены симптоматическая терапия антигистаминными препаратами и эмоленты (местно). Спустя месяц симптоматической терапии зарегистрирована сыпь 3-й степени тяжести согласно критериям СТCAE-NCI v5.0 (рис. 1). Пациентка направлена к дерматологу. При дерматологическом осмотре в июне 2024 г. определяются множественные пятна и папулы розово-красного цвета с нечеткими границами и местами с мелкопластинчатым шелушением, визуализируются эксфолиации с геморрагическими корками на поверхности (рис. 1).

Перед началом дерматологического лечения для подтверждения характера высыпаний проведена punch-биопсия с дальнейшим патоморфологическим исследованием, в результате которого в эпидермисе определяется ортокератоз, нерегулярный гипергранулез, в дерме периваскулярные полиморфно-клеточные инфильтраты, дистрофические изменения коллагеновых и эластических волокон с гомогенизацией (рис. 2).

Назначено дерматологическое лечение в объеме: системно – таблетки цетиризин 20 мг в сутки, таблетки гидроксизин 17,5 мг на ночь; наружно – мазь клобетазола пропионат 0,05% тонким слоем на высыпания и участки повышенного зуда два раза в день в течение 10 дней, далее один раз в сутки утром в течение 10 дней, эмоленты с противовоспалительным эффектом и солнцезащитный крем SPF 50. После завершения курса топическими глюкокортикостероидами высыпания регрессировали до 1-й степени тяжести кожной токсичности согласно критериям СТCAE-NCI v5.0, терапия ИКТИ не прерывалась.



Рис. 1. Макуло-папулезные высыпания 3-й степени тяжести СТCAE-NCI v5.0

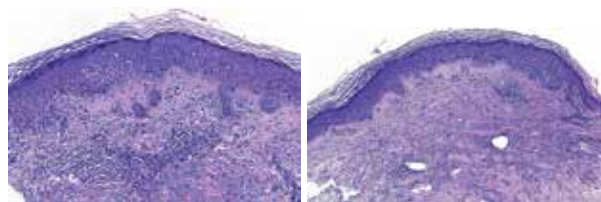


Рис. 2. Патоморфологическая картина макуло-папулезных высыпаний



Рис. 3. Буллезный пемфигоид 1-й степени тяжести СТCAE-NCI v5.0 в левой подмышечной области

Однако спустя четыре месяца, в октябре 2024 г. у пациентки вновь возникли сыпь и зуд. Кроме того, в левой подмышечной области появились пузыри размерами до 1 см, заполненные прозрачной жидкостью. Пациентка направлена к дерматологу. Анти-PD-1-терапия прервана. Зарегистрирован буллезный дерматит (пемфигоид) 1-й степени тяжести согласно критериям СТCAE-NCI v5.0 (рис. 3), назначена наружная терапия комбинированным препаратом бетаметазона дипропионат + гентамицин + клотримазол два раза в сутки, порошок бацитрацин + неомицин и спрей пантенол один раз в сутки продолжительностью семь дней.

Спустя семь дней терапии в левой подмышечной области пузыри полностью разрешились, инфильтрация отсутствует, сохраняется умеренная эритема (рис. 4), новые буллезные высыпания не появляются, иммунотерапия продолжена.



Рис. 4. Эритема без инфильтрации на месте разрежившихся пузырей



Рис. 5. Буллезный пемфигоид 3-й степени тяжести STCAE-NCI v5.0

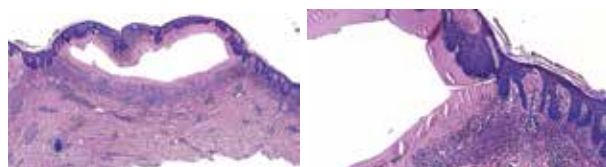


Рис. 6. Патоморфологическая картина буллезного пемфигоида на фоне проводимой иммунотерапии анти-PD-1 по поводу меланомы



Рис. 7. Период регресса буллезных высыпаний

Проведено еще два введения ниволумаба и перед очередным введением в январе 2025 г. у пациентки появились новые элементы – пузыри на коже туловища и предплечий. Пациентка направлена к дерматологу. Зарегистрирован буллезный пемфигоид 3-й степени согласно критериям STCAE-NCI v5.0: визуализируются множественные пузыри с плотной покрывкой, пятна, папулы, эскориации, геморрагические корки (рис. 5). Для подтверждения характера высыпаний проведены исследования в объеме: биопсия морфологического элемента с дальнейшим гистологическим исследованием, а также исследование антител к белкам BP180 и BP230. По результатам патоморфологического исследования: в эпидермисе умеренно выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация с примесью нейтрофилов в акантотических тяжах, зернистый слой сохранен. Визуализируется субэпидермальный пузырь, в полости которого эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, гистиоциты, фибрин; в верхних слоях дермы – лимфоцитарный инфильтрат с примесью большого числа эозинофилов и нейтрофилов, придатки кожи сохранены (рис. 6).

По результатам аутоиммунной лабораторной диагностики антител к BP180 – > 200 RU/мл ($N < 20$ RU/мл), что говорит об активной фазе буллезного пемфигоида, к BP230 – $18,69$ RU/мл ($N < 20$ RU/мл), что может свидетельствовать не о классическом буллезном пемфигоиде, а об аутоиммунном поражении кожи, связанном с противоопухолевой иммунотерапией. Пациентке назначена терапия преднизолоном в дозе 40 мг до стабилизации состояния кожных покровов, с последующим медленным снижением дозировки. Также назначены топический глюкокортикостероид (клобетазола пропионат) и раствор антисептика для обработки эрозий после вскрытия пузырей.

Терапия ниволумабом завершена ввиду развившейся токсичности спустя 13 месяцев после начала лечения, пациентка продолжает динамически наблюдаться каждые три месяца. Буллезные высыпания полностью регрессировали, сохраняется слабовыраженная поствоспалительная эритема без инфильтрации, в некоторых местах визуализируется слабое шелушение (рис. 7). По результатам очередного обследования от марта 2025 г. у пациентки сохраняется частичный ответ.

Обсуждение

Механизм развития кожной токсичности на фоне ИКТИ до конца не изучен. Активация Т-лимфоцитов под воздействием анти-PD-1-терапии приводит к нарушению баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Это вызывает повышенную продукцию интерферона γ (IFN- γ) и фактора некроза опухоли α (TNF- α), что способствует воспалению кожи. Интересно отметить, что не у всех пациентов развивается токсичность, и даже при развитии одного вида токсичности степень ее может значительно разниться у пациентов с одним диагнозом, что может быть связано с генетической предрасположенностью. Исследования показывают, что полиморфизмы генов HLA, участвующих в презентации антигенов, могут влиять на риск развития НЯ со стороны кожи [3].



Таблица 1. Патогенетические механизмы кожной токсичности, индуцированной иммунотерапией

Нежелательная реакция (irAE)	Основной механизм	Ключевые характеристики
Сыпь	Действие провоспалительных цитокинов	Инфильтрация кожи воспалительными клетками (эозинофилы, Т-лимфоциты)
Витилиго	Перекрестная реактивность антигенов	Общие антигены между меланомой и меланоцитами → аутоиммунное разрушение пигментных клеток
Буллезные поражения	Выработка аутоантител	Антитела к белкам базальной мембраны (BP180, BP230) → образование пузырей

Подробнее патогенез кожной токсичности представлен в табл. 1.

Буллезный пемфигоид, ассоциированный с применением ИКТИ (ICI-BP), представляет собой редкое, но клинически значимое осложнение иммунотерапии злокачественных новообразований. Анти-PD-1-терапия нарушает периферическую толерантность к собственным антигенам кожи, что приводит к продукции аутоантител против BP180 и BP230 [4]. Интересно отметить, что комбинированная терапия анти-PD-1/анти-CTLA-4 усиливает этот эффект за счет дополнительной активации Т-клеток и увеличения продукции провоспалительных цитокинов. Изучая по этому вопросу источники литературы, можно обнаружить лишь единичные клинические случаи и небольшие ретроспективные обзоры. Проведенный Asdourian M.S. и соавт. систематический обзор 70 исследований (127 пациентов; медиана возраста 71 год [IQR: 64–77], 21,3% женщин) позволил выявить ключевые закономерности буллезного пемфигоида на фоне ИКТИ [5]. Буллезный пемфигоид развивался как на фоне терапии, так и спустя несколько месяцев после ее прекращения, что подчеркивает необходимость длительного мониторинга за пациентами [6]. У нашей пациентки буллезный пемфигоид развился через девять месяцев на фоне проводимой иммунотерапии без ее останова, что подтверждает возможность позднего дебюта кожной токсичности в процессе лечения и подчеркивает важность регулярной дерматологической оценки на всех этапах лекарственной терапии при злокачественных новообразованиях.

В обзоре 2022 г. «Cutaneous adverse events associated with immune checkpoint inhibitors» подчеркивается, что макуло-папулезные высыпания могут быть начальными проявлениями буллезного пемфигоида, индуцированного ИКТИ [7]. А в исследовании «A retrospective, single-institution experience of bullous pemphigoid as an adverse effect of immune checkpoint inhibitors» отмечается, что развитию буллезного пемфигоида, индуцированного ИКТИ, может предшествовать продромальный период, характеризующийся возникновением зуда и макуло-папулезной сыпи, которые затем прогрессируют до развития буллезных высыпаний [8]. Это подчеркивает необходимость раннего распознавания и мониторинга кожных проявлений у пациентов, получающих противоопухолевую иммунотерапию, как и в контексте нашей пациентки.

В исследовании Apalla Z. и соавт. «Management of immune checkpoint inhibitor-induced bullous pemphigoid» отмечается, что у пациентов, получающих ИКТИ, диагноз буллезного пемфигоида подтверждается не только патоморфологически, но и с помощью серологических тестов на аутоантитела к BP180 и BP230. В частности, у 88,2% пациентов были обна-

ружены положительные результаты на BP180, а у 67,4% – на BP230, что подчеркивает высокую диагностическую ценность этих маркеров в контексте буллезного пемфигоида, индуцированного ИКТИ, как в нашем случае [9].

Антитела к BP180 и BP230 являются относительно специфичными для буллезного пемфигоида, однако BP180 (особенно к домену NC16A) – наиболее специфичный маркер буллезного пемфигоида, включая его классические, лекарственные и ассоциированные с противоопухолевой терапией формы. BP230 менее специфичный, может встречаться также при других аутоиммунных буллезных дерматозах и даже при псориазе, дерматомиозите и других воспалительных состояниях кожи.

В контексте буллезного пемфигоида, индуцированного ИКТИ, исследования показывают, что у таких пациентов также чаще всего выявляются антитела к BP180, подтверждая аутоиммунный патогенез, аналогичный идиопатическому буллезному пемфигоиду, как в случае с нашей пациенткой, получающей лечение ИКТИ [10].

Тактика лечения буллезного пемфигоида чаще всего включает отмену иммунотерапии (78% случаев) с последующим назначением системных кортикостероидов, которые остаются золотым стандартом. Однако их длительное применение сопряжено с риском осложнений, что актуализирует использование стероид-сберегающих подходов. Аджавантная терапия доксициклином, метотрексатом или биологическими агентами (ритуксимаб, омализумаб) продемонстрировала эффективность в рефрактерных случаях, но при этом важно понимать, что доказательная база ограничена отсутствием рандомизированных исследований.

Заключение

Коррекция иммуноопосредованных дерматологических НЯ, индуцированных ИКТИ, а также принятия решений о приостановке или прекращении противоопухолевой терапии должны осуществляться в тесном междисциплинарном взаимодействии с врачом-дерматологом.

В обязательном порядке следует проводить стадирование выявленных дерматологических НЯ в соответствии с критериями оценки их токсичности (CTCAE-NCI v5.0), что позволяет стандартизировать подход к оценке тяжести кожной токсичности и корректно подобрать стратегию ведения пациента.

Терапевтическая тактика при развитии кожных реакций должна соответствовать актуальным клиническим рекомендациям, включая международные протоколы NCCN (National Comprehensive Cancer Network) и Российские клинические рекомендации RUSSCO по лечению иммуноопосредованных НЯ.



Принятие решения о временной приостановке или полном прекращении иммунотерапии должно носить строго индивидуализированный характер и опираться на ряд клинически значимых факторов, включая степень тяжести кожной токсичности, отсутствие клинического ответа на стандартную терапию (в первую очередь системные глюкокортикостероиды), общую длительность проводимой иммунотерапии, достигну-

тый противоопухолевый ответ, а также индивидуальные характеристики пациента, включая сопутствующую патологию, возраст, качество жизни и степень приверженности лечению.

Такой комплексный и персонализированный подход обеспечивает оптимальный баланс между контролем иммуноопосредованных НЯ и сохранением жизненно необходимой иммунотерапии. ☺

Литература

1. 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.
2. Lacouture M., Sibaud V. Toxic side effects of targeted therapies and immunotherapies affecting the skin, oral mucosa, hair, and nails. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2018; 19 (1): 31–39.
3. Kang M., Li Z. Pathogenesis, pathological characteristics and individualized therapy for immune-related adverse effects. *Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med.* 2023; 1 (4): 215–222.
4. Montagnon C.M., Tolkachjov S.N., Murrell D.F., et al. Subepithelial autoimmune blistering dermatoses: clinical features and diagnosis. *Continuing Medical Education.* 2021; 85 (1): 1–14.
5. Asdourian M.S., Shan N., Jacoby T.V., et al. Association of bullous pemphigoid with immune checkpoint inhibitor therapy in patients with cancer: a systematic review. *JAMA Dermatol.* 2022; 158 (8): 933–941.
6. Tsiogka A., Bauer J.W., Patsatsi A. Bullous pemphigoid associated with anti-programmed cell death protein 1 and anti-programmed cell death ligand 1 therapy: a review of the literature. *Acta Derm. Venereol.* 2021; 101 (1): adv00377.
7. Chen C.-H., Yu H.-S., Yu S. Cutaneous adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a review article. *Current Oncology.* 2022; 29 (4): 2871–2886.
8. Shalata W., Weissmann S., Gabay S.I., et al. A retrospective, single-institution experience of bullous pemphigoid as an adverse effect of immune checkpoint inhibitors. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (21): 5451.
9. Apalla Z., Lallas A., Delli F., et al. Management of immune checkpoint inhibitor-induced bullous pemphigoid. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021; 84 (2): 540–543.
10. Montagnon C.M., Lehman J.S., Murrell D.F., et al. Subepithelial autoimmune bullous dermatoses disease activity assessment and therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 85 (1): 18–27.

The Course of Bullous Pemphigoid Against the Background of Therapy with Immune Response Blockers in Metastatic Melanoma

V.V. Nazarova, PhD¹, A.Yu. Syryseva², Z.R. Magomedova¹, N.V. Danilova, PhD⁴, Ye.A. Shatokhina, PhD^{3,4}, K.V. Orlova, PhD¹

Contact person: Anastasia Yu. Syryseva, syryseva.a@yandex.ru

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

² Oncology Center No 1 of the S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow

³ Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow

⁴ Medical Scientific and Educational Institute of Moscow State University named after M.V. Lomonosov

Therapy with immune checkpoint blockers significantly affected the survival rates of patients with metastatic melanoma. However, immunotherapy may be accompanied by the development of various immune-mediated complications. Skin adverse events are the most common (from 30 to 50% in anti-PD-1 therapy and against the background of combination therapy with anti-PD-1 and anti-CTLA-4).

The publication describes a clinical case of a patient with metastatic skin melanoma who developed a rare dermatological adverse event - bullous pemphigoid, against the background of anti-PD-1 inhibitor therapy. Despite its low prevalence (less than 1%), bullous pemphigoid requires immediate diagnosis due to the risk of progression to a life-threatening condition. If the development of bullous pemphigoid is suspected against the background of immunotherapy, the importance of differential diagnosis and an interdisciplinary approach among oncologists and dermatologists is noted, specifically, early cancellation of antitumor therapy and correction of the undesirable phenomenon with the help of immunosuppressive drugs.

Keywords: immunotherapy, bullous pemphigoid, adverse events, 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 Санкт-Петербургский
государственный
университет

² Городской клинический
онкологический
диспансер, Санкт-
Петербург

³ Первый Санкт-
Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова

Оценка эффективности повторного использования ингибиторов тирозинкиназ в лечении BRAF-мутированной диссеминированной меланомы кожи

А.В. Пудина^{1, 2}, И.М. Иткин², Н.Ю. Антимоник², С.И. Кутукова^{2, 3},
Р.В. Орлова^{1, 2}

Адрес для переписки: Анастасия Васильевна Пудина, Nastyia.pudina@bk.ru

Для цитирования: Пудина А.В., Иткин И.М., Антимоник Н.Ю. и др. Оценка эффективности повторного использования ингибиторов тирозинкиназ в лечении BRAF-мутированной диссеминированной меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (15): 18–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-15-18-26

Прогресс в молекулярной биологии привел к выявлению мутации в гене BRAF, которая встречается примерно в 40–60% случаев злокачественной меланомы и является не только прогностическим, но и предиктивным маркером эффективности ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). Появление в клинической практике ингибиторов BRAF/MEK стало важным шагом в лечении метастатической меланомы. Основной мишенью для ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) при BRAF-позитивной меланоме является митогенактивирующая протеинкиназа сигнального пути RAS/RAF/MEK/MAPK, отвечающего за пролиферацию опухолевых клеток, запуск которого связан с мутацией гена BRAF. Наиболее широко используемые в клинической практике ингибиторы BRAF – вемурафениб и дабрафениб.

Исследования последних лет показали, что для достижения положительных результатов лечения пациентов с мутацией в гене BRAF необходимо воздействовать на несколько точек с нарушенной регуляцией сигнального пути. Ингибиторы MEK (кобиметиниб, траметиниб) являются компаньонами ингибиторов BRAF и работают в комбинации с ними, обеспечивая синергический эффект и минимизируя развитие резистентности. Комбинация ИТК BRAF и MEK привела к высокой частоте объективного ответа (ЧОО), контролю симптомов и увеличению продолжительности жизни. Однако, несмотря на огромные достижения последних лет в терапии меланомы, которые несомненно привели к увеличению продолжительности жизни и контролю симптомов заболевания, рано или поздно возникает резистентность к проводимому лечению, а значит, перед врачом встает вопрос о выборе последующей линии лечения в случае использования всех терапевтических опций. В связи с этим высоко актуальным является изучение возможности возвращения к ранее проведенной противоопухолевой терапии. В представленном исследовании проведен промежуточный анализ эффективности повторного назначения ингибиторов BRAF и MEK больным с диссеминированной BRAF-мутированной меланомой кожи.



Анализ использования ИКТ основан на сборе данных о 120 пациентах с диссеминированной BRAF-мутированной меланомой кожи, которые получали лечение в клиниках Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера ($n = 110$) и в клинике «Скандинавия» ($n = 10$) в период с февраля 2020 г. по июнь 2024 г. Выполнено не прямое сравнение двух групп: группы пациентов с повторным использованием ИТК ($n = 54$; 45%) и группы пациентов с однократным использованием ИТК ($n = 66$; 55%). Повторное использование оценивалось как ретритмент – использование препаратов того же терапевтического класса при прогрессировании/рецидиве заболевания через шесть и более месяцев после завершения адъювантной терапии или речеллендж – повторное использование препаратов того же терапевтического класса у леченных больных по поводу метастатической стадии заболевания с регистрацией ранее клинического улучшения или объективного ответа.

Результаты. При оценке эффективности ИТК в группе однократного использования препаратов ЧОО составила 53% (31,8% – частичный регресс, 21,2% – полный ответ), стабилизация заболевания – 40,9%. В целом частота контроля над заболеванием (ЧКЗ) в этой группе составила 93,9%. В группе повторного проведения ИТК ЧОО составила 14,8% (частичный регресс – 9,3%, полный ответ – 5,6%), стабилизация процесса – 62,9%, ЧКЗ – 77,7%. Медиана выживаемости до прогрессирования (мВДП) в группе речелленджа составила семь месяцев (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 5–35 мес.), в то время как мВДП в группе ретритмента достигнута не была. Медиана общей выживаемости (мОВ) в группе однократного проведения таргетной терапии (ТТ) составила 48 месяцев (95% ДИ 30,48–65,5 мес.), а в группе повторного проведения ТТ мОВ составила 55 месяцев (95% ДИ 39,9–70,07 мес.), p value = 0,449.

Ключевые слова: ингибиторы BRAF и MEK, ретритмент, речеллендж, повторное проведение терапии ингибиторами тирозинкиназ, метастатическая BRAF-мутированная меланома кожи

Введение

В структуре заболеваемости злокачественных новообразований на 2023 г. в России меланома кожи составляет 2,2% и 1,7% среди женского и мужского населения соответственно. Прирост заболеваемости с 2013 г. по 2023 г. составил 34,11%. За последние десять лет наблюдается снижение показателя смертности на 12,43% [1]. Меланома с мутацией в гене BRAF характеризуется агрессивным течением заболевания, высокой склонностью к метастазированию и быстрому развитию резистентности к традиционным методам лечения. В 40–60% меланомы кожи выявляют мутации в активирующем домене серин/треонин киназы BRAF, которые вызывают стабильную каскадную гиперактивацию митоген-активированных протеинкиназ MEK1/2 и ERK1/2.

В последние годы значительные успехи были достигнуты в области таргетной терапии BRAF/MEK ингибиторами и иммунотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТИ), что значительно улучшило прогноз для пациентов с метастатической меланомой.

Лечение ИКТ направлено на блокирование специфических молекул, участвующих в росте и прогрессировании опухоли. У пациентов с BRAF-мутированной меланомой применение ингибиторов BRAF и MEK (BRAFi/MEKi) показало высокий процент ЧОО (до 70%) и значительное улучшение

выживаемости. Однако, несмотря на достижения этой терапевтической опции, многие пациенты сталкиваются с рецидивами заболевания или прогрессированием после первичного лечения. В связи с этим возникает вопрос о целесообразности и возможном повторном проведении эффективных ранее методов терапии [2, 3].

Существуют два похожих термина, описывающих возврат к терапии: ретритмент и речеллендж [2]. Ретритмент – это лечение с использованием препаратов того же терапевтического класса при прогрессировании/рецидиве заболевания через шесть и более месяцев после завершения адъювантной терапии [2].

Речеллендж – повторное использование препаратов того же терапевтического класса у леченных больных по поводу метастатической стадии заболевания с регистрацией в прошлом клинического улучшения или объективного ответа на проведенную ранее терапевтическую опцию [2].

Использование комбинаций ингибиторов BRAF/MEK (дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб) ассоциировано с высокой частотой объективного ответа ЧОО (до 70%) в сравнении с ИКТИ. Например, по данным трехлетнего наблюдения исследования CheckMate 067, ЧОО была следующей: в группе комбинации ниволумаб + ипилимумаб — 58%, ниволумаба — 44%, ипилимумаба — 19%. Однако главными преимуще-



ствами иммунотерапии по сравнению с ТТ стали более стойкий ответ и ингибирующее воздействие на рост меланомы, которые могут сохраняться даже после прекращения приема препаратов. Несмотря на быстрый эффект терапии BRAF/MEK-ингибиторами, около 50% пациентов сталкиваются с прогрессированием заболевания примерно в течение первого года лечения. Опухоли с мутацией в гене *BRAF* представляют собой гетерогенную популяцию опухолевых клеток. Возникновение резистентных клонов опухолевых клеток к ингибиторам тирозинкиназ может происходить в ходе лечения. ТТ BRAF/MEK-ингибиторами приводит к регрессии чувствительных клонов клеток, в то время как резистентные к ней клоны остаются активными. Тем не менее популяция чувствительных клеток может быть не полностью уничтожена в процессе терапии. При прогрессировании опухоли после второй линии лечения (не ТТ), рост опухоли может быть обусловлен увеличением количества чувствительных клеток к терапии ингибиторами тирозинкиназ. В этом случае опухоль может снова реагировать на ТТ. Таким образом, ключевым механизмом, обеспечивающим эффективность возврата к ТТ, является восстановление со временем популяции чувствительных к ней клеток. Кроме того, существует и второй механизм – обратимая резистентность. Наиболее часто встречающимися механизмами резистентности являются реактивация сигнальных путей MAPK или PI3K-PTEN-AKT. Некоторые приобретенные механизмы резистентности (например, реактивация сигнального пути MAPK выше BRAF – активация RAS, или ниже BRAF – активация MEK1 или MEK2) могут быть обратимыми после прекращения ТТ, что позволяет опухоли восстановить свою чувствительность к этому виду лечения спустя некоторое время [2]. Стоит отметить, что в связи с внутриопухолевой гетерогенностью опухоли у одного и того же пациента могут наблюдаться несколько механизмов резистентности одновременно [4–6].

В исследованиях Bhawe P. и соавт., Reschke R. и соавт. подтверждено, что повторное применение ТТ BRAFi/MEKi может быть эффективным для пациентов с меланомой кожи, которые ранее продемонстрировали клинический ответ на этот вид лечения [3, 7].

Bhawe P. и соавт. на конференции ASCO 2020 представили результаты возврата к ТТ у 13 пациентов с рецидивом меланомы кожи после адъювантной ТТ: ЧОО составила 46,2%, ЧКЗ — 61,5% [7].

Длительность эффекта после повторного лечения ТТ обычно меньше, чем после первой линии терапии. Тем не менее эффективность возврата к ТТ остается достаточно высокой. Например, в исследовании Schreuer M. и соавт. медиана общей выживаемости (мОВ) у пациентов, получавших повторное лечение, составила 19,9 месяца, что сопоставимо с результатами первой линии терапии.

Это подчеркивает важность возможности возврата к ТТ как дополнительной терапевтической стратегии для лечения рецидивирующей меланомы [8]. Эффективность повторного проведения ТТ у пациентов с метастатической или прогрессирующей меланомой, несмотря на то что она применяется в рамках третьей и последующих линий лечения при уже более тяжелом состоянии пациентов, можно считать весьма высокой. Исследования Schreuer M. и соавт. (мОВ — 19,9 мес.), Ayala de Miguel и соавт. (мОВ — 22,2 мес.) демонстрируют показатели эффективности, которые сходны с результатами, полученными при применении первой линии ТТ в более старых клинических испытаниях, таких как исследование COMBI-d/v, где мОВ — 25,9 месяца (95% ДИ 22,6–31,5), медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) — 11,1 месяца (ДИ 95% 9,5–12,8), ЧОО = 68% (полный ответ — 19%, частичный регресс — 49%), стабилизация заболевания — 23%, ЧКЗ — 91% [8–11].

В случае прогрессирования на фоне проведения ТТ в первой линии лечения чаще всего вариантом второй линии является терапия ИКТИ. Наиболее неблагоприятным остается прогноз у больных, столкнувшихся с прогрессированием заболевания или завершением лечения по причине непереносимой токсичности на фоне проведения терапии ИТК в 1-й линии и неэффективностью ИКТИ во 2-й линии лечения, так как дальнейшие возможности терапии очень ограничены [12].

На конференции ASCO 2023 Bhawe P. и соавт. представили результаты повторного лечения BRAF/MEK ингибиторами у 26 пациентов с метастатической BRAF-мутированной меланомой. ЧОО составила 38,5%, ЧКЗ — 50%, мВБП составила 11,1 месяца, а мОВ — 22,2 месяца [13].

В исследованиях Reschke R. и Ayala de Miguel P. у пациентов с метастатической меланомой при ретритменте мОВ варьировала от 9,8 до 22,2 месяца, мВБП колебалась от 4,9 до 11,1 месяца, средняя ЧКЗ составила 65% [3, 13]. Во всех этих исследованиях не проведен сравнительный анализ использования BRAF/MEK-ингибиторов повторно и однократно. В связи с этим целью нашего исследования был сравнительный анализ эффективности повторного и однократного назначения ингибиторов BRAF и MEK у больных с диссеминированной меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF*. В нашем исследовании не оценивалась токсичность повторного использования ИТК.

Материал и методы

Исследование основано на анализе данных историй болезни 120 пациентов с диссеминированной BRAF-мутированной меланомой кожи, которые получали лечение в клиниках Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера (n = 110) и в клинике «Скандинавия» (n = 10) в период с февраля 2020 г. по июнь 2024 г. У всех пациентов был морфологически верифи-

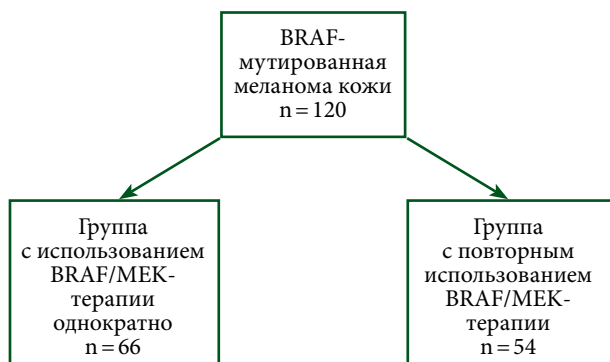


Рис. 1. Дизайн исследования

цирован диагноз меланомы кожи и определена положительная мутация в гене *BRAF* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Согласно разработанному дизайну исследования (рис. 1), пациенты были разделены на две группы: из 120 человек, вошедших в исследование, у 54 пациентов (45%) имелось в анамнезе повторное использование ингибиторов тирозинкиназ и у 66 пациентов (55%) ТТ проводилась только один раз.

В таблице 1 представлена общая характеристика пациентов двух групп. Как видно из таблицы, по основным прогностическим факторам (значение ECOG, средний возраст, гендерное распределение, характер метастазирования, значение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и т.д.) сравниваемые группы были сопоставимы ($p > 0,05$). Наиболее часто в обеих группах встречались мутации *BRAF* в кодоне V600E 45 (68,2%) и 32 (59,3%) пациента соответственно. Кроме того, практически у четверти больных в обеих группах при молекулярно-генетических исследованиях (МГИ) не указан кодон мутации *BRAF*. У большей части пациентов в группах однократного и повторного проведения терапии ИТК не было выявлено метастатического поражения головного мозга (81,8% и 88,9% соответственно). У 24,2% больных в группе проведения однократной ТТ и 31,5% пациентов из группы повторного проведения терапии BRAF/MEK-ингибиторами определялось наличие более трех сайтов метастазирования. Наиболее часто встречающимся сайтами метастазирования у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* в группе проведения однократной ТТ являлось поражение отдаленных лимфатических узлов, которое выявлено у 74,2% ($n = 49$), кожи и мягких тканей у 72,7% ($n = 48$), а наиболее редким сайтом вторичного поражения были кости (9%, $n = 6$). У больных с повторным проведением ИТК самыми частыми локусами метастатических очагов также были кожа и мягкие ткани – у 92,6% ($n = 50$), отдаленные лимфатические узлы – у 96,3% ($n = 52$) и самым редким сайтом вторичного поражения были кости (1,8%, $n = 1$). В данной группе пациентов повторному проведению ТТ предше-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов в группах повторного и однократного использования ИТК BRAF/MEK

Признак	Группа проведения однократной ТТ ($n = 66$)	Группа проведения ТТ два и более раз ($n = 54$)	p -value
ECOG			
0	19 (28,8%)	8 (14,8%)	0,063
1	40 (60,6%)	44 (81,5%)	
2	7 (10,6%)	2 (3,7%)	
Возраст пациентов среднее значение, лет	60,97 (57,4–64,5) (95% ДИ)	56,44 (52,6–60,3) (95% ДИ)	1,70
Пол			
женский	35 (53%)	29 (54%)	0,057
мужской	31 (47%)	25 (46%)	
ЛДГ			
нормальные значения	22 (33,8%)	28 (52,8%)	0,062
выше референсных значений	7 (10,8%)	7 (13,2%)	
не известно	36 (55,4%)	18 (34,0%)	
PDL			
< 50%	3 (4,5%)	10 (18,5%)	0,077
> 50%	2 (3,0%)	2 (3,7%)	
неизвестно	61 (92,4%)	42 (77,8%)	
Метастазы в головном мозге			
есть интракраниальное поражение	12 (18,2%)	6 (11,1%)	1,165
нет интракраниального поражения	54 (81,8%)	48 (88,9%)	
Локусы метастатического поражения			
кожа и мягкие ткани отдаленные	48/66 (72,7%)	50/54 (92,6%)	1,140
лимфатические узлы	49/66 (74,2%)	52/54 (96,3%)	
легкие	39/66 (59,1%)	42/54 (77,8%)	
печень	32/66 (48,5%)	45/54 (83,3%)	
надпочечники	13/66 (19,7%)	15/54 (27,8%)	
брюшина	9/66 (13,6%)	7/54 (12,9%)	
яичники	5/66 (7,6%)	10/54 (18,5%)	
кости	6/66 (9%)	1/54 (1,8%)	
Количество сайтов метастазирования:			
1	34 (51,5%)	27 (50%)	0,026
2	16 (24,2%)	10 (18,5%)	
3	5 (7,6%)	10 (18,5%)	
4	4 (6,1%)	0 (0%)	
5	7 (10,6%)	2 (3,2%)	
6	0 (0%)	4 (7,4%)	
8	0 (0%)	1 (1,9%)	
Кодон BRAF мутации:			
V600E	45 (68,2%)	32 (59,3%)	0,530
V600K	4 (6,1%)	3 (5,6%)	
не указан кодон BRAF мутации	17 (25,8%)	19 (35,2%)	
Предшествующая терапия по поводу МТС			
не проводилась	51/66 (77,3%)	0 (0%)	0,673
проводилась:			
ИТК	0 (0%)	54 (100%)	
ИТ	11/66 (16,7%)	14 (25,9%)	
ИТК+ИТ	0 (0%)	3/54 (5,6%)	
цитостатические препараты	4/66 (6,1%)	8/54 (14,8%)	
Количество линий терапии			
1	51/66 (77,3%)	8 (14,8%)	0,864
> 1 < 3	15/66 (22,7%)	36 (66,6%)	
> 3 < 6	0 (0%)	8 (14,8%)	
> 6 < 9	0 (0%)	2 (3,7%)	



Таблица 2. Характер повторного проведения ИТК в различных линиях лечения диссеминированной BRAF-мутированной меланомы кожи

Группа пациентов	Количество больных n = 54
Ретритмент адъювантная ТТ и первая линия	8 (6,6%)
Ретритмент адъювантная ТТ и вторая линия	8 (6,6%)
Ретритмент адъювантная ТТ и третья линия	1 (0,8%)
Речеллендж первая и вторая линии	13 (10,8%)
Речеллендж первая и третья линии	14 (10,0%)
Речеллендж первая и четвертая линии	3 (2,5%)
Речеллендж первая и пятая линии	1 (0,8%)
Речеллендж первая, пятая и шестая линии	1 (0,8%)
Речеллендж первая, пятая, седьмая, восьмая и десятая линии	1 (0,8%)
Речеллендж со второй+ линии	4 (3,3%)

Таблица 3. Последовательность повторного использования ингибиторов BRAF/MEK

Первое проведение ИТК	Повторное использование BRAF/MEK-ингибиторов	Характеристика смены препаратов BRAF/MEK (n = 54)
Вемурафениб + кобиметиниб	Вемурафениб + кобиметиниб	Использование ИТК без смены таргетных препаратов (n = 25)
Дабрафениб + траметиниб	Дабрафениб + траметиниб	
Дабрафениб + траметиниб	Вемурафениб + кобиметиниб	Проведение терапии BRAF/ MEK-ингибиторами со сменой таргетных препаратов (n = 29)
Вемурафениб + кобиметиниб	Дабрафениб + траметиниб	

ствовала ИТ – у 25,9% (n = 14), ИТ + ИТК – у 5,6% (n = 3), цитостатическая терапия – у 14,8% (n = 8). В то время как у больных с использованием однократной ИТК проведена ИТ у 16,7% (n = 11), химиотерапия цитостатическими препаратами – у 6,1% (n = 4), а у 77,3% (n = 51) предшествующих терапевтических опций нет. В группе пациентов с использованием ТТ два и более раз у 66,6% (n = 36) пациентов имеется от одной до трех линий лечения диссеминированной BRAF-мутированной меланомы кожи, в то время как у больных с проведением однократной ТТ у 77,3% (n = 51) в анамнезе имеется только одна линия лечения.

В таблице 2 представлены данные о характере повторного использования ИТК. У 17 пациентов проведен ретритмент и у 37 пациентов речеллендж в различных комбинациях. Вернулись к ИТК повторно после проведения адъювантной терапии (ретритмент): восемь больных в первой линии (медиана безрецидивной выживаемости (мБРВ) в этой группе больных составила 18 мес.), восемь больных во второй линии (мБРВ 7,3 мес.) и лишь один больной получил повторно в качестве третьей линии ИТК, его безрецидивный промежуток после адъювантного лечения составил 3 месяца. В группе речелленджа практически все больные (37 пациентов) получили ИТК в первой линии и лишь четыре пациента начали лечение ТТ только со второй линии. После первой линии одинаково возвращались к опции ИТК во второй и третьей линиях 13 и 13 пациентов соответственно. Стра-

тегия речелленджа во второй линии связана со сменой препарата дабрафениб на вемурафениб и наоборот (табл. 3).

Как видно из табл. 3, повторное использование ИТК без смены таргетных препаратов произошло у 25 больных, со сменой у 29 больных.

Оценка эффективности проводимого лечения проводилась с использованием критериев оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Статистическая обработка результатов исследования

Сравнение частотных переменных проводилось с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Описание данных, имеющих нормальное распределение, проведено с помощью среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) с указанием 95%-ного доверительного интервала. Для оценки выживаемости использован метод Каплан – Майера, представляющий собой общепринятый способ оценки времени до наступления события, например, до времени общей выживаемости или времени выживаемости без прогрессирования заболевания. Этот подход позволяет визуализировать и анализировать функции выживания, создавая кривые выживаемости для различных групп пациентов. Он учитывает случаи цензурирования, когда пациент покидает исследование без наступления события. Для всех пациентов, у которых событие не произошло, данные «цензурируются» на момент последнего кон-



такта, что повышает точность анализа. Сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью лог-рангового теста.

Результаты и обсуждение

Согласно данным диаграммы оценки эффективности ИТК в группе однократного проведения ТТ (рис. 2), частота ответов при лечении ИТК, воздействующих на мутацию *BRAF*, соответствует: ЧОО – 53% (31,8% – частичный регресс, 21,2% – полный ответ), стабилизация заболевания – 40,9%. В целом частота контроля над заболеванием (ЧКЗ) в этой группе выявлена у 93,9% пациентов.

Как видно из диаграммы оценки эффективности терапии ИТК, представленной на рис. 3, в группе повторного проведения ИТК ЧОО составила 14,8% (частичный регресс – 9,3%, полный ответ – 5,6%), стабилизация процесса – 62,9%, ЧКЗ = 77,7%.

Стоит отметить, что в группе повторного проведения ИТК в первой и второй линиях терапии метастатической меланомы с мутацией в гене *BRAF* ($n = 29$; 53,7%) частота ответов представлена стабилизацией процесса – 72,4% ($n = 21$), частичный регресс у 17,2% ($n = 5$), полный ответ у 6,9% ($n = 2$); а прогрессирование заболевания выявлено у 3,4% ($n = 1$), ЧКЗ = 96,6%, ЧОО = 24,1%. Частота ответов в группе речелленджа *BRAF*/МЕК-ингибиторов в третьей и последующих линиях ($n = 25$, 46,3%) составила: стабилизация заболевания – 60% ($n = 15$), частичный регресс – 20% ($n = 5$), полный ответ не был зарегистрирован у пациентов в данной группе 0% ($n = 0$) и прогрессирование заболевания у 20% ($n = 5$), ЧКЗ = 80%, ЧОО = 20%.

С целью оценки эффективности ретритмента и речелленджа выполнена оценка выживаемости до прогрессирования (ВДП), которая определялась как время от момента начала повторного проведения ТТ до прогрессирования болезни или смерти от любой причины (рис. 4).

Таким образом, медиана выживаемости до прогрессирования (мВДП) в группе речелленджа составила семь месяцев (95% ДИ 5–35 мес.), в то время как мВДП в группе ретритмента достигнута не была.

Кроме того, оценен показатель общей выживаемости повторного использования ТТ и использования ТТ однократно у больных обеих групп, которая рассчитывалась как время от начала лечения до момента смерти от любых причин (рис. 5).

В группе однократного проведения ТТ МОВ составила 48 месяцев (95% ДИ 30,48–65,5 мес.), а в группе повторного проведения ТТ МОВ составила 55 месяцев (95% ДИ 39,9–70,07 мес.) $p = 0,449$. Статистически значимых различий в группах не выявлено (рис. 5).

Исходя из полученных результатов, стоит отметить, что повторное использование ТТ при метастатической *BRAF*-мутированной меланоме не ухудшает показатели общей выживаемости в сравнении с показателями пациентов, полу-

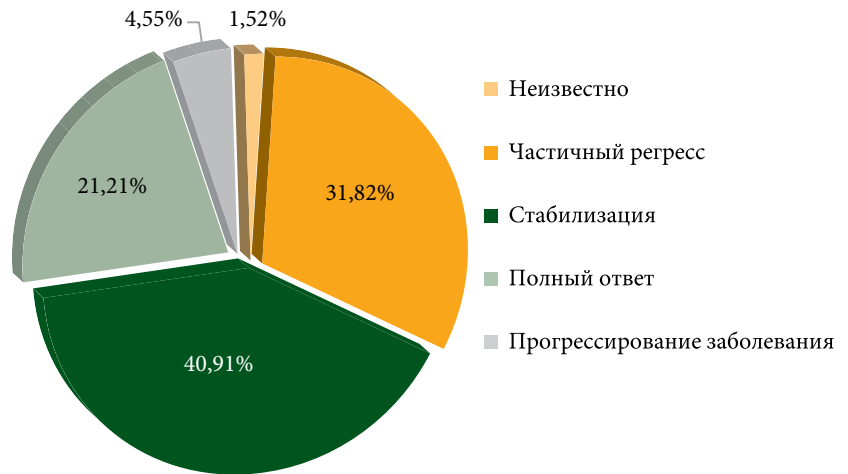


Рис. 2. Диаграмма оценки эффективности ИТК в группе однократного проведения ТТ

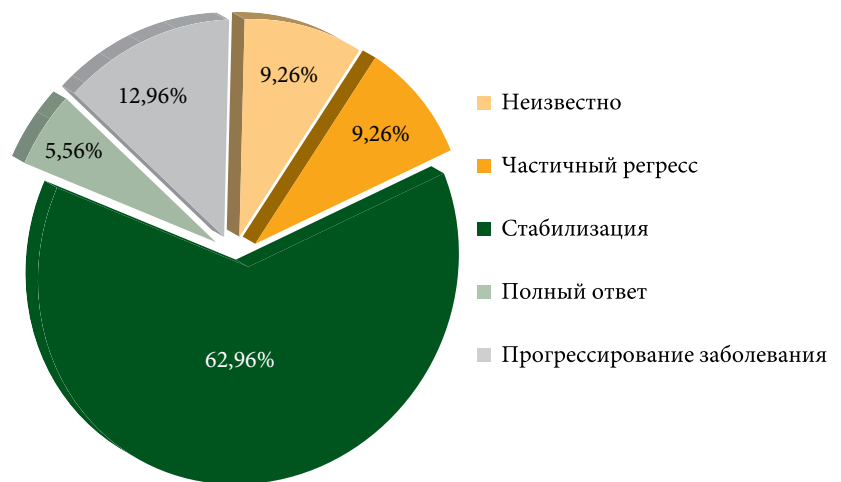


Рис. 3. Диаграмма оценки эффективности ТТ в группе повторного проведения ИТК

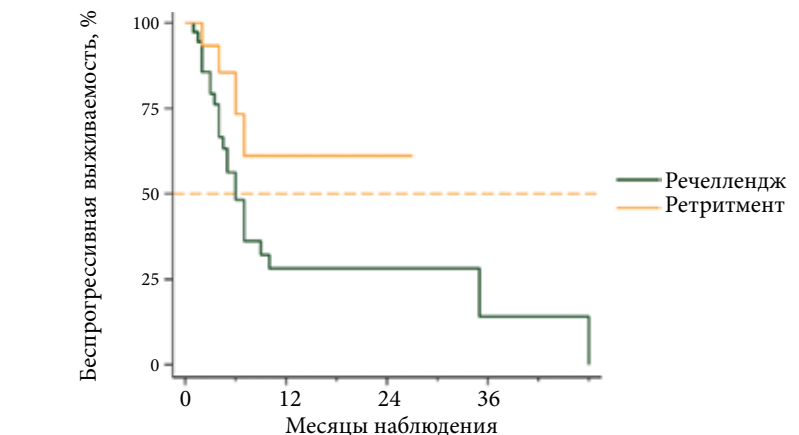


Рис. 4. График зависимости показателя времени до прогрессирования заболевания от характера повторного использования ТТ у пациентов с диссеминированной *BRAF*-мутированной меланомой (речеллендж/ретритмент)

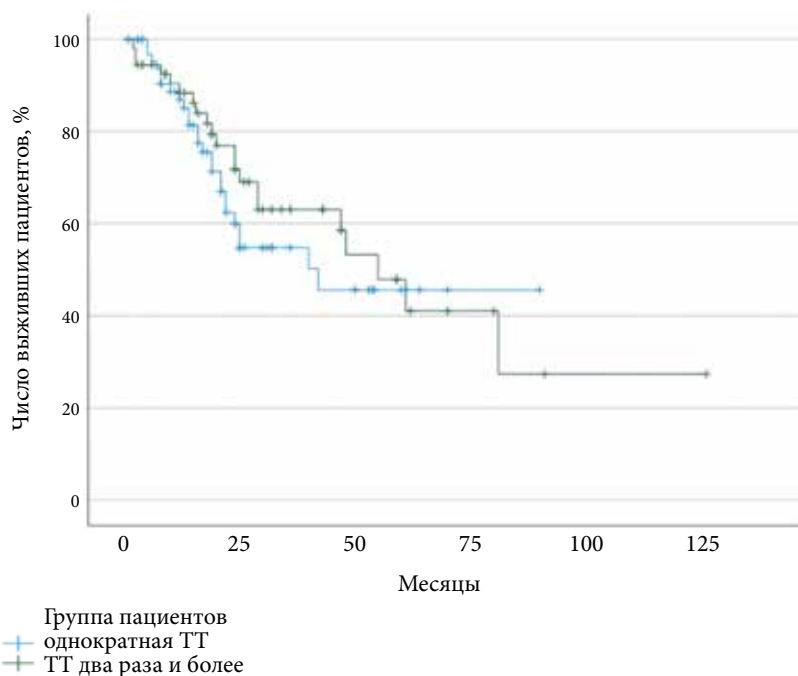


Рис. 5. График зависимости показателя общей выживаемости от количества использования ТТ у пациентов с диссеминированной меланомой с BRAF-мутацией (группа 1 – однократное использование ТТ, группа 2 – повторное использование ТТ)

живших терапию только в одной линии. Таким образом, ТТ BRAF/MEK-ингибиторами, блокируя путь BRAF, влияет на чувствительный пул клеток, контролируя на некоторое время опухолевый рост. В результате применения ТТ происходит усиление сформировавшегося BRAF-резистентного пути. Повторное использование ТТ может контролировать заболевание в виде стабилизации опухолевого процесса, частичного регресса заболевания,

но при этом не влияет на общую выживаемость пациентов.

Заключение

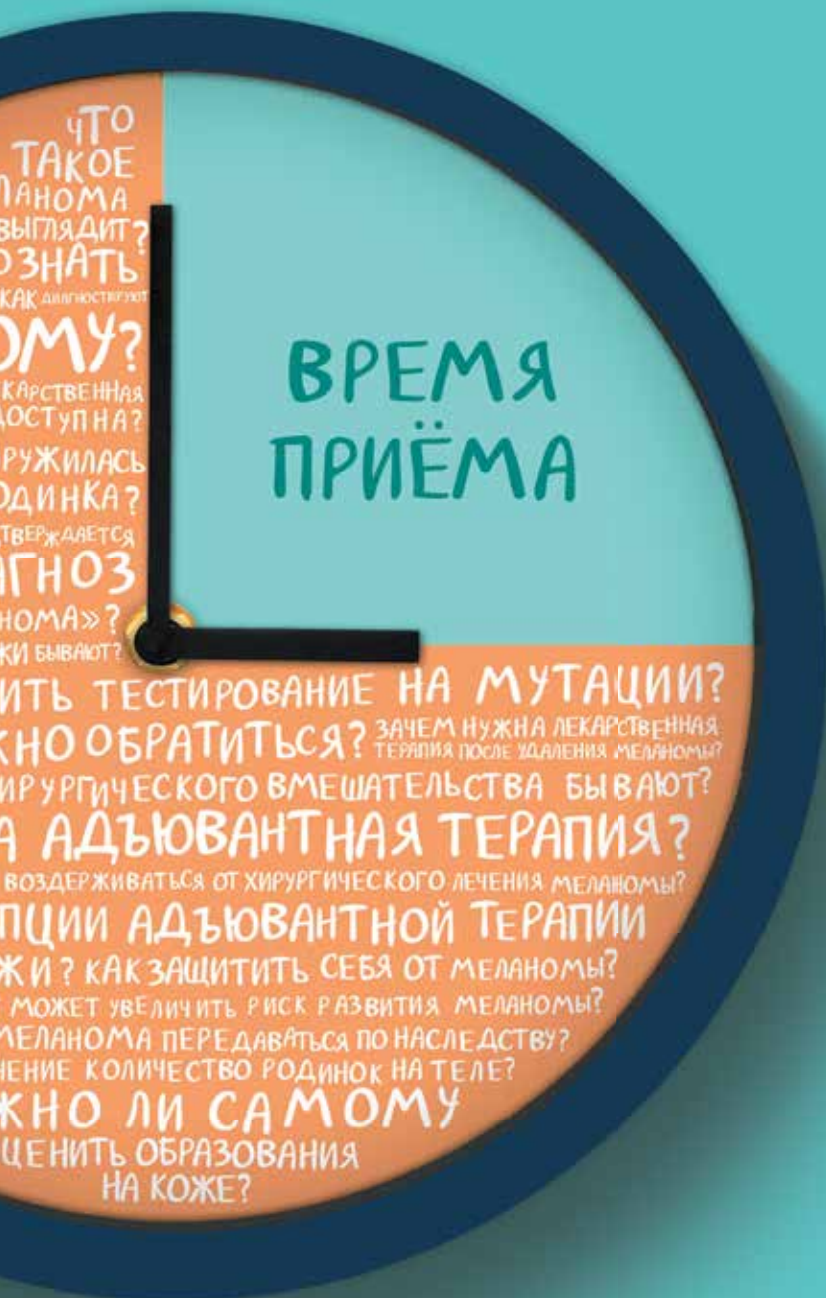
Промежуточный анализ повторного использования ИТК демонстрирует высокую эффективность у пациентов с диссеминированной меланомой кожи, которые ранее достигли клинического ответа на эту терапию. В группе ретритмента у восьми больных в первой линии мБРВ составила 18 месяцев, у восьми пациентов во второй линии мБРВ – 7,3 месяца, один больной получил повторно в качестве третьей линии ИТК и его БРП после адъювантного лечения составил три месяца. Медиана ВДП в группе речелленджа составила семь месяцев (95% ДИ 5–35 мес.), в то время как мВДП в группе ретритмента достигнута не была. В нашем исследовании имеются больные с использованием речелленджа ингибиторами BRAF/MEK после прогрессирования в предыдущей линии лечения ИТК в связи с проведением «химиотерапевтических каникул». Это подтверждает эффективность стратегии повторного применения ТТ ингибиторами тирозинкиназ после перерыва в лечении, которая основана на возможности восстановления популяции клеток, чувствительных к BRAFi/MEKi, в период паузы в лечении после первой линии ТТ, а также на обратимости механизмов приобретенной вторичной резистентности. Даже если ранее наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне ТТ, пациенты обычно реагируют на повторное использование BRAFi/MEKi соответственно предполагаемым результатам. Следующим этапом исследований будет определение портрета пациента, который получит максимальный эффект от назначения повторного использования ИТК как с точки зрения характера метастазов, так и эффективности и токсичности предыдущего использования ТТ. ☺

Литература

1. 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. 276 с.
2. Gebhardt C., Ascierto P., Atkinson V., et al. The concepts of rechallenge and retreatment in melanoma: a proposal for consensus definitions. Eur. J. Cancer. 2020; 138: 68–76.
3. Reschke R., Simon J.C., Ziemer M. Rechallenge of targeted therapy in metastatic melanoma //JDDG: J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2019; 17 (5): 483–486.
4. Spagnolo F., Ghiorzo P., Orgiano L., et al. BRAF-mutant melanoma: treatment approaches, resistance mechanisms, and diagnostic strategy. Onco. Targets Ther. 2015; 8: 157–168.
5. Klein O., Clements A., Menzies A.M., et al. BRAF inhibitor activity in V600R metastatic melanoma. Eur. J. Cancer. 2013; 49 (5): 1073–1079.
6. Kozar I., Margue C., Rothengatter S., et al. Many ways to resistance: how melanoma cells evade targeted therapies. Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer. 2019; 1871 (2): 313–322.
7. Bhawe P., Pallan L., Atkinson V., et al. Melanoma recurrence after adjuvant targeted therapy: a multicenter analysis (ASCO 2023). J. Clin. Oncol. 2020; 38 (15): 10016.
8. Schreuer M., Jansen Y., Planken S., et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. Lancet Oncology. 2017; 18 (4): 464–472.

ответмеланоме.рф

портал о меланоме кожи для пациентов



Удобно

Информация
о меланоме кожи,
ее диагностике
и лечении в формате
вопрос-ответ



Понятно

Простые ответы
на сложные
вопросы
о меланоме кожи



Проверено

Информация
из надежных
источников,
проверенная
экспертами

Материал подготовлен компанией ООО «Новартис Фарма».

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории Российской Федерации в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях.

ООО «Новартис Фарма»

125315, Россия, Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Тел: +7 (495) 967 12 70 / Факс: +7 (495) 967 12 68. www.novartis.com

11411209/onco/all/04.2025.0

реклама



9. 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.
10. Tietze J. K., Forschner A., Loquai C., et al. The efficacy of re-challenge with BRAF inhibitors after previous progression to BRAF inhibitors in melanoma: a retrospective multicenter study. *Oncotarget.* 2018; 9 (76): 34336.
11. Valpione S., Carlino M.S., Mangana J., et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *Eur. J. Cancer.* 2018; 91: 116–124.
12. Пудина А.В., Жукова Н.В., Овсяников В.В., Орлова Р.В. Место и время повторному назначению BRAF/MEK-ингибиторов в лечении диссеминированной меланомы кожи. *Эффективная фармакотерапия.* 2024; 20 (5): 62–67.
13. Ayala de Miguel P., Berciano-Guerrero M.-A., Muñoz-Couselo E., et al. Retreatment and rechallenge with BRAF/MEK inhibitors in patients with metastatic melanoma: results from the observational study GEM1801 (ASCO 2023). 2023; 9547.

Assessment of the Effectiveness of Repeating Targeted Therapy in the Treatment of Disseminated Skin Melanoma

A.V. Pudina^{1,2}, I.M. Itkin², N.Yu. Antimonik², S.I. Kutukova^{2,3}, R.V. Orlova^{1,2}

¹ Saint Petersburg State University

² City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg

³ Saint Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov

Contact person: Anastasia V. Pudina, Nastya.pudina@bk.ru

The progress in molecular biology has led to the identification of a mutation in the BRAF gene, which occurs in approximately 40–60% of malignant melanoma cases and serves as both a prognostic and predictive marker for the effectiveness of tyrosine kinase inhibitors (TKIs). The introduction of BRAF/MEK inhibitors into clinical practice has been a significant step in the treatment of metastatic melanoma. The primary target for TKIs in BRAF-positive melanoma is the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, which is responsible for tumor cell proliferation and is activated by the BRAF gene mutation. The most widely used BRAF inhibitors in clinical practice are Vemurafenib and Dabrafenib. Recent studies have shown that achieving positive treatment outcomes for patients with BRAF mutations requires targeting multiple points within the dysregulated signaling pathway. MEK inhibitors (Cobimetinib, Trametinib) serve as companions to BRAF inhibitors and work in combination with them, providing a synergistic effect and minimizing the development of resistance. The combination of BRAF and MEK TKIs has resulted in a high objective response rate (ORR), symptom control, and increased overall survival. However, despite the significant advancements in melanoma therapy in recent years, which have undoubtedly led to prolonged survival and improved symptom control, resistance to treatment eventually arises, prompting physicians to consider subsequent lines of therapy when all therapeutic options have been utilized. In this context, studying the possibility of reintroducing previously administered anticancer therapies becomes highly relevant. This study presents an interim analysis of the efficacy of re-administering BRAF and MEK inhibitors in patients with disseminated BRAF-mutated cutaneous melanoma. The analysis of the use of targeted therapy (TKI) is based on data collection from 120 patients with disseminated BRAF-mutated cutaneous melanoma who received treatment at the clinics of Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary (n = 110) and the Scandinavia clinic (n = 10) from February 2020 to June 2024. An indirect comparison was made between two groups: the group of patients with re-use of TKIs (n = 54; 45%) and the group of patients with single use of TKIs (n = 66; 55%). Re-use was assessed as retreatment – using drugs from the same therapeutic class upon disease progression/recurrence after 6 or more months following the completion of adjuvant therapy – or rechallenge – reusing drugs from the same therapeutic class in previously treated patients for metastatic disease, with documentation of prior clinical improvement or objective response.

Results. When evaluating the efficacy of TKIs in the single-use group, the overall response rate (ORR) was 53% (31.8% – partial regression, 21.2% – complete response), with disease stabilization at 40.9%. Overall, the disease control rate (DCR) in this group was 93.9%. In the re-treatment group, the ORR was 14.8% (partial regression – 9.3%, complete response – 5.6%), with stabilization of the process at 62.9%, and DCR at 77.7%. The median progression-free survival (mPFS) in the rechallenge group was 7 months (95% CI 5–35 months), while mPFS was not reached in the retreatment group. The median overall survival (mOS) in the single-use targeted therapy (TT) group was 48 months (95% CI 30.48–65.5 months), whereas in the re-treatment TT group, mOS was 55 months (95% CI 39. – 70.07 months), with a P value of 0.449.

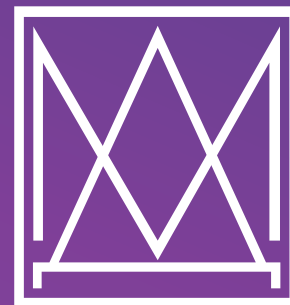
Keywords: BRAF and MEK inhibitors, retreatment, rechallenge, reapplication of tyrosine kinase inhibitor therapy, metastatic BRAF-mutated skin melanoma

XVII ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА

27–29 МАЯ 2025 ГОДА

ТЕХНОПАРК «СКОЛКОВО»
МОСКВА, ТЕР. ИННОВАЦИОННОГО ЦЕНТРА «СКОЛКОВО»,
БУЛ. БОЛЬШОЙ, Д. 42, СТР. 1



МЕДИЦИНСКАЯ
ДИАГНОСТИКА

2025



БЕСПЛАТНОЕ УЧАСТИЕ. ТРЕБУЕТСЯ ТОЛЬКО РЕГИСТРАЦИЯ!

В РАМКАХ ФОРУМА

- XIX Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2025»
- XVII Всероссийская научно-практическая конференция «Функциональная диагностика – 2025»
- XVIII Научно-практическая конференция интервенционных онкорadiологов
- XVII Международная специализированная выставка оборудования, техники, фармпрепаратов для диагностики заболеваний человека «МЕДиагностика-2025»



МЭ МЕДИ Экспо Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Экспо» | Тел.: +7 (495) 721-88-66 | E-mail: expo@mediexpo.ru



Алгоритм коррекции кожной токсичности у пациентов с меланомой на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK: практические рекомендации в помощь онкологу

Н.В. Жукова, к.м.н.

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

Для цитирования: Жукова Н.В. Алгоритм коррекции кожной токсичности у пациентов с меланомой на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK: практические рекомендации в помощь онкологу. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (15): 28–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-15-28-33

В статье рассматривается проблема кожной токсичности у пациентов с меланомой, получающих таргетную терапию ингибиторами BRAF и MEK, и предлагается практический алгоритм коррекции дерматологических осложнений для клинических онкологов. Кожные реакции, такие как макуло-папулезная и папуло-пустулезная сыпь, встречаются часто и могут существенно влиять на качество жизни пациентов, а также на возможность продолжения и эффективность противоопухолевого лечения. В работе описаны клинические отличия основных видов сыпи, приведены критерии оценки степени тяжести кожных проявлений и методы расчета площади поражения кожи. На основании анализа отечественных и зарубежных источников, инструкций к препаратам и клинического опыта в статье предлагается пошаговый алгоритм ведения пациентов с кожной токсичностью различной степени тяжести, включая рекомендации по коррекции доз препаратов на примере вемурафениба и кобиметиниба, по выбору наружных и системных средств терапии, а также по условиям временного или полного прекращения лечения.

Ключевые слова: меланома кожи, таргетная терапия, ингибиторы BRAF, ингибиторы MEK, вемурафениб, кобиметиниб, кожная токсичность, дерматологические реакции, осложнения лечения, алгоритм коррекции нежелательных явлений

Введение

За последние 10 лет достигнут значительный прогресс в лечении меланомы кожи, что привело к качественным изменениям в подходах к ведению пациентов [1, 2]. Несмотря на накопленный опыт и знания о меланоме и возможностях иммунотерапии и таргетной терапии, ряд аспектов клинической практики по-прежнему требует совершенствования, систематизации имеющихся у нас знаний для улучшения существующих в настоящее время подходов. Одной из таких задач является оптимизация алгоритма ведения пациентов с осложнениями лечения, например на фоне применения таргетной терапии меланомы кожи. Известно, что кожные нежелательные явления (НЯ), такие как макуло-папулезная и папуло-

пустулезная сыпь, встречаются у значительной доли пациентов, оказывая влияние не только на качество жизни, но и на возможность соблюдения ритмичности режима противоопухолевого лечения. Эффективное управление этими осложнениями может позволить минимизировать риск вынужденных перерывов, снижения дозы или отмены терапии, что особенно важно на фоне таргетной терапии, где непрерывность лечения может коррелировать с его эффективностью [3, 4, 5]. В клинической практике в настоящее время отсутствуют отдельные, специализированные рекомендации по ведению кожной токсичности при терапии ингибиторами BRAF и MEK, а используемые врачами алгоритмы зачастую адаптированы из протоколов клинических ис-



следований или из рекомендаций, разработанных для других групп таргетных препаратов [6, 7]. Это затрудняет рутинную практику и требует от врача самостоятельного поиска и анализа разрозненных источников информации, включая международные гайдлайны, инструкции к препаратам и собственный клинический опыт.

Настоящая статья представляет собой попытку систематизировать существующие данные и предложить удобный для практического применения алгоритм коррекции кожной токсичности у пациентов с меланомой кожи, получающих комбинированную таргетную терапию ингибиторами BRAF и MEK, что поможет не только улучшить качество жизни пациентов, но и облегчить рутинную работу клинического онколога.

Материал и методы

Общий принцип построения алгоритма ведения любого осложнения на фоне лечения состоит из трех основных этапов [3, 5, 7]:

1. назвать нежелательное явление;
2. определить степень тяжести нежелательного явления;
3. следовать алгоритму, например, алгоритму по коррекции кожной токсичности у пациентов с меланомой кожи на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK (табл. 1, 2, 3).

Начнем по порядку.

1. Назвать нежелательное явление

К самым распространенным проявлениям кожной токсичности при применении комбинированной таргетной терапии ингибиторами BRAF и MEK относятся пятнисто-папулезная сыпь и папуло-пустулезная сыпь. Частота развития каждого из видов сыпи варьирует у разных авторов от 13–15% до 40–70%, что, вероятно, обусловлено вариативностью описаний сыпи в рутинной практике и различным уровнем детализации в рамках клинических исследований [1, 3–5, 8, 9].

Клиническими отличиями могут служить [10]:

- макуло-папулезная сыпь: проявляется плоскими пятнами и папулами без гноя, часто генерализованно (туловище, конечности), с зудом или без;
- папуло-пустулезная сыпь: включает гнойные пустулы на эритематозном фоне, локализуется преимущественно в себорейных зонах (лицо, грудь, спина), может сопровождаться болезненностью.

В клинической практике для облегчения дифференциальной диагностики нередко используется упрощенный подход: макуло-папулезную сыпь сравнивают с проявлениями крапивницы, тогда как папуло-пустулезную — с юношескими угрями. Следует учитывать, что в литературе встречается ряд синонимов: макуло-папулезная сыпь также обозначается как пятнисто-папулезная, неугревидная, неакнеформная; папуло-пустулезная — как акнеформная, угревидная, акнеформный дерматит [6, 7, 9, 10–15].

2. Определить степень тяжести нежелательного явления

Для определения степени тяжести сыпи (папуло-пустулезной и макуло-папулезной) используют классификации NCI–CTCAE v5.0 (табл. 2), что обеспечивает

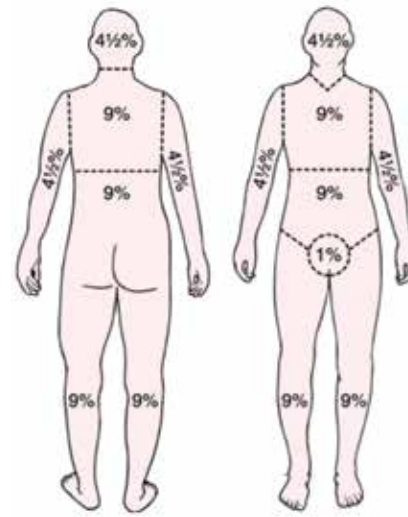


Рис. 1. Площадь поверхности отдельных участков тела

единообразие и сопоставимость данных в клинической практике и исследованиях [7]. Для оценки площади сыпи можно применять «правило ладони»: площадь ладони пациента с пальцами равна 1% площади поверхности его тела. Также для оценки площади высыпаний можно использовать «правило девяток» [16]: поверхность головы и шеи составляет 9%, руки — 9%, передней поверхности туловища — 18%, задней поверхности туловища — 18%, ноги — 18%, промежности и наружных половых органов — 1% всей поверхности тела (рис. 1). Важно помнить, что следует учитывать только площадь пораженной кожи, а интактные участки, чередующиеся с сыпью, в подсчет общей площади высыпаний входить не должны [7].

В ряде клинических случаев, когда стандартные методы количественной оценки затруднены (при неравномерном распределении или слиянии элементов), НЯ могут быть классифицированы на основании совокупности клинических признаков и их влияния на функциональный статус пациента [5].

В общих критериях токсичности НЯ Национальный институт рака США выделяет пять степеней тяжести для каждого НЯ на основании единого подхода:

- 1-я степень тяжести (легкая): отсутствие симптомов или легкая симптоматика, которая распознается клинически или диагностически, специальных вмешательств не требует;
- 2-я степень тяжести (средняя): могут потребоваться минимальные локальные или неинвазивные вмешательства, ограничивающие повседневную, связанную с возрастом активность (например, приготовление пищи, поход за покупками, использование телефона и т.п.);
- 3-я степень тяжести (тяжелая): тяжелые или клинически значимые НЯ, но не имеющие непосредственной угрозы для жизни (может быть назначена госпитализация или ее продление, оформлена инвалидность), ограничивающие повседневную активность (например, гигиенические процедуры, процесс одевания



Таблица 1. Алгоритм коррекции кожной токсичности (дерматологических нежелательных явлений) у пациентов с меланомой кожи на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK на примере вемурафениба и кобиметиниба

Проявление	Какие действия следует предпринять
Проявление со стороны кожи I степени	- Продолжить лечение вемурафенибом и кобиметинибом - Макуло-папулезная/пятнисто-папулезная/неугревидная/неакнеформная сыпь: начать максимальное поддерживающее/симптоматическое лечение (наружные смягчающие средства + антигистаминные препараты при наличии зуда + наружные глюкокортикостероидные (ГКС) средства слабой силы (с низкой активностью, табл. 3) - Папуло-пустулезная/угревидная/акнеформная сыпь: наружно противовоспалительные и антибактериальные средства (гель с 1% метронидазолом два раза в день/мазь с такролимусом 0,1% два раза в день/комбинированный крем с 1% гидрокортизона ацетатом и 2% фузидовой кислотой два раза в день/крем с 0,05% алклометазоном два-три раза в день) + фотозащитные средства
Проявление со стороны кожи II степени (переносимое)	- Продолжить лечение вемурафенибом и кобиметинибом с еженедельным контролем состояния пациента - Макуло-папулезная сыпь: начать максимальное поддерживающее/симптоматическое лечение (наружные смягчающие средства + антигистаминные препараты + наружные глюкокортикостероидные средства средней и высокой силы (с умеренной активностью и активные, табл. 3) - Папуло-пустулезная сыпь: наружные средства, применяемые при 1-й степени тяжести, должны быть дополнены приемом пероральных антибиотиков (например, миноциклина, доксициклина по 100 мг два раза в день на протяжении не менее четырех недель. При подозрении на вторичную инфекцию следует провести микробиологическое исследование (посев)) - Если высыпания не уменьшаются, лечение (вемурафениб, если сыпь макуло-папулезная, или кобиметиниб, если сыпь папуло-пустулезная) следует прервать до достижения 1-й степени тяжести
Проявление со стороны кожи III степени или II степени непереносимое	Макуло-папулезная сыпь, первое и второе проявление токсичности: - Приостановить лечение вемурафенибом. Продолжить лечение кобиметинибом - Начать максимальное поддерживающее/симптоматическое лечение (эмоленты + пероральные антигистаминные препараты и высокоактивные (сверхсильные) наружные глюкокортикостероиды (клобетазола пропионат, табл. 3). Можно рассмотреть вопрос о проведении терапии системными глюкокортикостероидами в дозе 0,5–1 мг/кг в зависимости от тяжести симптомов - Если явление разрешается до 0-I-й степени, возобновить лечение вемурафенибом в дозе, сниженной на 240 мг два раза в сутки. Если нет, полностью отменить вемурафениб Макуло-папулезная сыпь, третье проявление токсичности: - Полностью отменить вемурафениб Папуло-пустулезная сыпь, первое и второе проявление токсичности: - Приостановить лечение кобиметинибом. Продолжить лечение вемурафенибом - Возможно ведение согласно рекомендациям, разработанным для коррекции акнеформной сыпи, вызванной ингибиторами EGFR, в том числе эффективно назначение системных ГКС - Если НЯ разрешается до 0-I-й степени, возобновить лечение кобиметинибом в дозе, сниженной на 20 мг. Если нет – полностью отменить кобиметиниб - При возобновлении терапии кобиметинибом после купирования 3-й степени токсичности следует рассмотреть вопрос о профилактическом лечении местными кортикостероидами и пероральными антибиотиками Папуло-пустулезная сыпь, третье проявление токсичности: - Рассмотреть полностью прекращение приема кобиметиниба
Проявление со стороны кожи IV степени (угроза жизни)	В редких случаях развития тяжелой кожной токсичности противоопухолевую терапию следует прервать, а пациентов необходимо немедленно госпитализировать в дерматологический стационар. Лечение может включать внутривенное введение метилпреднизолона или преднизолона в дозе 1–2 мг/кг с постепенным снижением дозы после регресса высыпаний

и раздевания, самостоятельный прием пищи, прием медикаментов);

- 4-я степень тяжести: НЯ, представляющие угрозу для жизни, требующие немедленной госпитализации;
- 5-я степень тяжести: НЯ, повлекшие за собой смерть.

3. Следовать алгоритму по коррекции кожной токсичности у пациентов с меланомой кожи на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK

Клинические рекомендации Минздрава России в настоящее время представляют собой наиболее юридически значимые и регламентированные алгоритмы оказания медицинской помощи. В области онкологии разработан и утвержден значительный массив клинических рекомендаций, охватывающих широкий спектр злокачественных новообразований и соответствующих нозологических

форм [11–13]. Однако следует отметить, что специализированные рекомендации Минздрава России, детализирующие ведение осложнений и коррекции доз противоопухолевой терапии, в частности кожных реакций, развивающихся на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK, на данный момент отсутствуют. В качестве возможного ориентира для клинической практики могут рассматриваться рекомендации, разработанные дерматологическим сообществом по вопросам диагностики и терапии атопического дерматита и токсикодермии. Но следует отметить, что эти документы содержат ограниченный объем информации, релевантной для специалистов-онкологов, и не предусматривают возможности использования изложенных алгоритмов при ведении дерматологических осложнений, возникающих на фоне применения ингибиторов BRAF и MEK [11, 13].



Таблица 2. Оценка степени тяжести проявлений дерматологической токсичности ингибиторов BRAF и MEK по критериям CTCAE v5.0

Вид дерматологической токсичности	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Макуло (пятнисто)-папулезная сыпь	Пятна/папулы, поражающие менее 10% поверхности кожи с симптомами или без (зуда, жжения, стянутости)	Пятна/папулы, поражающие 10–30% поверхности кожи с симптомами или без (зуда, жжения, стянутости); ограничение активности в повседневной жизни; сыпь > 30 % поверхности кожи с легкими симптомами или без них	Эритема занимает > 30% поверхности кожи со средними или тяжелыми симптомами; ограничение самообслуживания	распространенная пятнисто-папулезная (или пятнистая) сыпь возникает в рамках другого угрожающего жизни состояния (например, синдрома высвобождения цитокинов, сывороточной болезни, синдрома Стивенса – Джонсона либо токсического эпидермального некролиза)
Папуло-пустулезная/угревидная/акнеформная сыпь	Папулы и/или пустулы, поражающие < 10% поверхности тела; нет зуда/болезненности	Папулы и/или пустулы, поражающие 10–30% поверхности тела, нет/есть зуд/болезненность; отсутствуют психологическое воздействие, ограничение активности	Папулы и/или пустулы, поражающие > 30% поверхности тела; нет/есть зуд/болезненность; ограничение самообслуживания; возможна локальная суперинфекция	Папулы и/или пустулы покрывают любую площадь поверхности тела; распространенная суперинфекция, требующая внутривенной антибиотикотерапии; жизнеугрожающие последствия

В отечественной клинической онкологии значимым источником алгоритмов ведения пациентов выступают «Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии (RUSSCO)». В частности, раздел «Дерматологические реакции. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2», подготовленный экспертной группой (Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А. и соавт.), содержит детализированные подходы к ведению кожных осложнений при терапии различными противоопухолевыми препаратами, включая, но не выделяя в отдельную категорию, ингибиторы BRAF и MEK. В данном разделе мы найдем важную для нашей практической клинической работы фразу, на которую сможем опираться: «Алгоритм лечения макуло-папулезной сыпи при терапии ингибитором PI3K может быть использован для терапии макуло-папулезной сыпи, развившейся на фоне терапии ингибитором BRAF и ингибиторами протеинкиназ». Конкретные указания по временной приостановке, прекращению или модификации дозы ингибиторов BRAF и MEK при развитии подобных осложнений в документе не описаны, что несколько ограничивает применение данных рекомендаций в клинической практике для онкологов. Ведение папуло-пустулезной/акнеформной сыпи в данном разделе описано на примере ведения осложнений, развившихся на фоне терапии ингибиторами EGFR и ингибиторами протеинкиназ [7].

В связи с отсутствием необходимой полноты информации в клинических рекомендациях Минздрава России и практических рекомендациях RUSSCO дальнейший поиск был осуществлен в ряде следующих отечественных и зарубежных источников, включая рекомендации по поддерживающей терапии RASSC (общество специалистов по поддерживающей терапии в онкологии), NCCN (National

Таблица 3. Топические глюкокортикостероиды (ГКС), используемые для профилактики и терапии дерматологической токсичности, по классам биологической активности (согласно европейской классификации Миллер – Монро)¹

ГКС с низкой активностью (I класс — слабые)	Гидрокортизона ацетат 1%, комбинированные препараты с гидрокортизона ацетатом
ГКС с умеренной активностью (II класс — умеренно сильные)	Алклометазона дипропионат 0,05%; флуметазона пивалат 0,02%; 0,2%; 2%; комбинированные препараты с флуметазона пивалатом
Активные ГКС (III класс — сильные)	Бетаметазона валерат 0,1% и комбинированные препараты с бетаметазона валератом; бетаметазона дипропионат 0,05; 0,1% и комбинированные препараты с бетаметазона дипропионатом; беклометазона дипропионат 0,025% и комбинированные препараты с беклометазона дипропионатом; гидрокортизона бутират 0,1%; метилпреднизолона ацепонат 0,1%
Высокоактивные ГКС (IV класс — сверхсильные)	Клобетазола пропионат 0,05%

Comprehensive Cancer Network® – Национальная всеобщая онкологическая сеть), MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer – Многонациональная ассоциация поддерживающей терапии при онкологических заболеваниях). Анализ указанных источников показал, что в них отсутствуют отдельные главы, посвященные алгоритмам коррекции дерматологических реакций, возникающих при применении ингибиторов BRAF и MEK [6]. В целях уточнения информации были проанализированы инструкции к лекарственным препаратам. В настоящее время для терапии меланомы на территории Российской

¹ Жукова Н.В. Алгоритм коррекции кожной токсичности у пациентов с меланомой на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK: практические рекомендации в помощь онкологу. 2025.



NB

Развитие пятнисто-папулезной сыпи в большей степени ассоциировано с лечением ингибиторами BRAF, а появление папуло-пустулезной (акнеформной) сыпи — с лечением ингибиторами MEK. Таким образом, если диагностируется конкретный вид сыпи, то при определении связи с конкретным препаратом из комбинации вемурафениб + кобиметиниб следует корректировать дозу одного препарата. При отсутствии уверенности в виде кожной токсичности и, соответственно, в связи с одним из препаратов целесообразно рассматривать возможность коррекции доз обоих препаратов.

NB

Диагностический и терапевтический подходы при пятнисто-папулезных и папуло-пустулезных высыпаниях на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK аналогичны таковым при ведении пациентов с сыпью, вызванной лекарственными препаратами любых других групп, и требуют при первичном обращении пациента исключить высыпания любой другой этиологии.

Федерации одобрены к применению три комбинации BRAF-ингибитора и MEK-ингибитора: вемурафениб + кобиметиниб, дабрафениб + траметиниб и энкорафениб + биметиниб. Профили НЯ внутри групп ингибиторов BRAF и MEK в целом схожи, однако имеются различия в частоте их возникновения. Например, пирексия чаще наблюдается при применении дабрафениба и траметиниба, тогда как кожная токсичность (сыпь) более характерна для комбинации вемурафениба и кобиметиниба, на примере которой и проводится обобщение имеющихся данных в данной статье [5, 18]. Следование инструкциям к препаратам данной группы представляется обоснованным, однако в них преимущественно содержатся алгоритмы по коррекции доз, временной приостановке или отмене терапии, но отсутствуют рекомендации по непосредственному лечению осложнений. Важно, что на фоне НЯ даже подходы к приостановке терапии комбинацией вемурафениб + кобиметиниб в инструкции к каждому из них могут читаться по-разному. Так, в инструкции к кобиметинибу указано, что в зависимости от вида сыпи может быть приостановлен только один препарат из пары, а второй продолжен, в то время как в инструкции к вемурафенибу, например, подобная тактика не описана [8, 9, 14, 17]. Аспекты медикаментозного ведения кожной токсичности подробно представлены в учебном пособии Миченко А.В., Крутлова Л.С., Львов А.Н. и соавт. «Профилактика, диагностика и лечение дерматологических нежелательных явлений таргетной терапии ингибиторами BRAF и MEK» (2023).

Отсутствие унифицированных и удобных для повседневной клинической практики алгоритмов побудило к систематизации и обобщению имеющихся данных.

Комментарии, результаты, обсуждение

- Диагностический и терапевтический подходы при пятнисто-папулезных и папуло-пустулезных высыпаниях на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK аналогичны таковым при ведении пациентов с сыпью, вызванной лекарственными препаратами любых других групп, и требуют при первичном обращении пациента исключить высыпания любой другой этиологии. В общей популяции частыми причинами являются пищевая аллергия, аллергическая реакция на лекарственный препарат, укусы насекомых, НЯ на фоне приема препаратов (антибиотиков, антиконвульсантов, наружной или системной терапии глюкокортикостероидными препаратами и др.). Реже возможно развитие сыпи в ответ на введение йод-содержащего контраста в виде реакции замедленного типа, многоформной эритемы, дерматологических неотложных состояний – синдрома Стивенса – Джонсона либо токсического эпидермального некролиза, лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS). Однако следует помнить, что у пациентов, получающих таргетную терапию, наиболее вероятной причиной сыпи является не аллергическая реакция либо непереносимость препарата, а прямое терапевтическое действие лекарственных препаратов [3, 5, 10–13, 15].
- Развитие пятнисто-папулезной сыпи в большей степени ассоциировано с лечением ингибиторами BRAF, а появление папуло-пустулезной (акнеформной) сыпи – с лечением ингибиторами MEK [4, 10]. Таким образом, если диагностируется конкретный вид сыпи, то, определяя связь с конкретным препаратом из комбинации вемурафениб + кобиметиниб, следует корректировать дозу одного препарата [14]. Если отсутствует уверенность в виде кожной токсичности и, соответственно, в связи с одним из препаратов, то целесообразно рассматривать возможность коррекции доз обоих препаратов.
- В практике врача при терапии макуло-папулезной сыпи, развившейся на фоне терапии ингибитором BRAF, может быть использован алгоритм лечения макуло-папулезной сыпи, развившейся при терапии, например, ингибитором PI3K или ингибиторами протеинкиназы; для акнеформной (папуло-пустулезной) сыпи – алгоритм для лечения сыпи, развившейся на фоне терапии ингибиторами EGFR [7, 10].

Систематизированная информация, полученная в результате анализа доступных источников, представлена в табл. 1 «Алгоритм коррекции кожной токсичности (дерматологических НЯ) у пациентов с меланомой кожи на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK на примере вемурафениба и кобиметиниба» [3, 5, 7, 10, 14, 17] и в табл. 3 «Топические глюкокортикостероиды (ГКС), используемые для профилактики и терапии дерматологической токсичности, по классам биологической активности (согласно европейской классификации Миллер – Монро» [7, 10, 11]. ☺

Литература

1. Ismail R.K., Suijkerbuijk K.P.M., de Boer A., et al. Long-term survival of patients with advanced melanoma treated with BRAF-MEK inhibitors. *Melanoma Res.* 2022; 32 (6): 460–468.
2. Samoylenko I.V., Kolontareva Y.M., Kogay E.V., et al. Triple combination of vemurafenib, cobimetinib, and atezolizumab in real clinical practice in the Russian Federation: results of the A1 cohort of the ISABELLA study. *Front. Oncol.* 2024; 14: 1395378.
3. Daud A., Tsai K. Management of treatment-related adverse events with agents targeting the MAPK pathway in patients with metastatic melanoma. *The Oncologist.* 2017; 22: 823–833.
4. Garutti M., Bergnach M., Polesel J., et al. BRAF and MEK inhibitors and their toxicities: a meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2022; 15 (1): 141.
5. Heinzerling L., Eigentler T.K., Fluck M., et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open.* 2019; 4 (3): e000491.
6. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Клясова Г.А. и др. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 7-е изд., перераб. и доп. М., 2023.
7. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А. и др. Дерматологические реакции. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли. 2024; 14 (3s2): 122–162.
8. Зелбораф®, 240 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Листок-вкладыш – информация для пациента (доступно на сайте https://assets.roche.com/f/189111/x/045dd5b393/zalboraf_lv.pdf).
9. Котеллик®, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Листок-вкладыш – официальная инструкция по медицинскому применению для пациентов (доступно на сайте: https://assets.roche.com/f/189111/x/9c3b9acff4/cotellic_lv.pdf).
10. Миченко А.В., Круглова Л.С., Львов А.Н. и др. Профилактика, диагностика и лечение дерматологических нежелательных явлений таргетной терапии ингибиторами BRAF и MEK. Учебное пособие. 2023.
11. Клинические рекомендации «Атопический дерматит». Минздрав России. Год утверждения: 2021. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/> (дата обращения: 20.04.2025).
12. Клинические рекомендации «Меланома кожи и слизистых оболочек». Минздрав России. 2023. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/> (дата обращения: 20.04.2025).
13. Клинические рекомендации «Токсикодермия». Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Год утверждения: 2020.
14. Котеллик® (Cotellic®), 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Инструкция по медицинскому применению. Рег. № ЛП-003464.
15. Миченко А.В., Круглова Л.С., Орлова К.В. и др. Зуд и другие проявления кожной токсичности у пациентов с меланомой на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK: обзор клинических рекомендаций по тактике ведения. *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18 (17): 26–34.
16. Miller-Keane encyclopedia and dictionary of medicine, nursing, and allied health, seventh edition. 2003.
17. Зелбораф® (вемурафениб), 240 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Инструкция по медицинскому применению. Рег. № ЛП-(000249)-(ПГ-РУ) от 26.05.2021.
18. Schadendorf D., Robert C., Dummer R., et al. Pyrexia in patients treated with dabrafenib plus trametinib across clinical trials in BRAF-mutant cancers. *Eur. J. Cancer.* 2021; 153: 234–241.

Algorithm for the Management of Skin Toxicity in Melanoma Patients During Therapy with BRAF and MEK Inhibitors: Practical Recommendations for Oncologists

N.V. Zhukova, PhD

STOONCO

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

The article discusses the problem of skin toxicity in patients with cutaneous melanoma receiving targeted therapy with BRAF and MEK inhibitors and offers a practical algorithm for the management of dermatological adverse events for clinical oncologists. Skin complications such as maculopapular and papulopustular (acneiform) rashes are common and can significantly affect patients' quality of life, as well as the feasibility and effectiveness of ongoing anticancer therapy.

The paper describes the clinical differences between the main types of rashes, provides criteria for assessing the severity of skin manifestations, and outlines methods for calculating the area of skin damage. Based on the analysis of Russian and international sources, drug instructions, and clinical experience, the article offers a step-by-step algorithm for managing patients with skin toxicity of varying severity, including recommendations for targeted therapy dose modification using vemurafenib and cobimetinib as an example, the selection of topical and systemic therapies, and the conditions for temporary or permanent discontinuation of treatment.

Keywords: cutaneous melanoma, targeted therapy, BRAF inhibitors, MEK inhibitors, vemurafenib, cobimetinib, skin toxicity, dermatological reactions, treatment complications, adverse event management algorithm



Использование PRAME в диагностике меланоцитарных образований

В.А. Прокопенко, Я.В. Вишневская, к.м.н., О.А. Заспа

Адрес для переписки: Виктория Алексеевна Прокопенко, v.prokopenko@ronc.ru

Для цитирования: Прокопенко В.А., Вишневская Я.В., Заспа О.А. Использование PRAME в диагностике меланоцитарных образований. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (15): 34–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-15-34-40

Иммуногистохимическое исследование меланоцитарных образований остается важным вспомогательным методом диагностики, особенно в спорных случаях. Использование такого маркера, как PRAME, продемонстрировало достаточную эффективность в диагностике меланом различных локализаций (84,8% всех исследованных первичных и вторичных меланом различных морфологических типов демонстрировали диффузную яркую экспрессию маркера PRAME, в то время как невусы (некоторое количество ниже порогового значения) были негативны по этому маркеру). Однако встречаются случаи, в которых уровень наблюдаемой экспрессии расходится с ожидаемым и остается дискуссионным, что ограничивает возможность применения маркера PRAME в качестве монодиагностического иммуногистохимического маркера.

Ключевые слова: меланоцитарные опухоли, первичная меланома, иммуногистохимия PRAME, меланома анального канала

Введение

PRAME (PReferentially expressed Antigen in MELanoma) – опухоль-ассоциированный антиген, впервые выявленный путем клонирования аутологичного эпитопа Т-клеток у пациентов с метастатической меланомой кожи. Нативная экспрессия PRAME в клетках здоровых органов крайне ограничена и представлена интактными тканями яичка, яичника, плаценты, эндометрием и надпочечниками. Помимо кожной меланомы, впоследствии экспрессия данного маркера была обнаружена в увеальной меланоме, а также в некоторых других немеланоцитарных опухолях: синовиальной саркоме, немелкоклеточном раке легкого, почечно-клеточном раке, миксоидной липосаркоме и др. [1]. В то время как «золотым стандартом» морфологической диагностики меланоцитарных образований остается исследование срезов, окрашенных гематоксилин-эозином, иммуногистохимия остается важным вспомогательным методом диагностики,

особенно в спорных случаях. Использование такого маркера, как PRAME, в ряде зарубежных исследований [1–3] продемонстрировало достаточную эффективность в диагностике меланом различных локализаций, в т.ч. и метастатического генеза. По данным мировой литературы, от 83,2% до 94% первичных кожных меланом нечеткоочечной морфологии демонстрируют диффузную экспрессию PRAME, в то время как большинство невусов (86%) негативны по данному маркеру [1–3]. Внутри кластера меланом различных кожных локализаций способность к экспрессии PRAME наблюдалась у 94,4% акральных меланом, 92,5% поверхностно-распространяющихся меланом, 90% узловых меланом, 88,6% меланом по типу злокачественного лентигио, 35% десмопластических меланом [1]. Помимо этого, позитивны по экспрессии PRAME до 87% метастатических меланом. Также в ряде зарубежных исследований установлена прямая корреляция между результатами молекулярно-ге-



Таблица 1. Критерии оценки экспрессии маркера PRAME в меланоцитарных образованиях

Критерии	% клеток с признаками ядерной экспрессии PRAME	Баллы интенсивности ядерного окрашивания
Отсутствие экспрессии	0	0+
	1–25	1+
Фокальная позитивная экспрессия	26–50	2+
	51–75	3+
Диффузная позитивная экспрессия	75 и более	4+

Таблица 2. Предложенная Olds H. и соавт. [5] методика оценки экспрессии PRAME в образованиях, ассоциированных с повышенным уровнем инсоляции

	Злокачественное лентиго	Простое соллярное лентиго
Количество PRAME-позитивных клеток на протяжении 1 мм	16–173	0–10
Среднее число PRAME-позитивных клеток на протяжении 1 мм	75,13	1,42
Количество исследованных образцов	23	30

нетического FISH – исследования с определением копийности генов *RREB1/MYB/CEP6/CCND1* и иммуногистохимической экспрессии маркера PRAME. В частности, были установлены конкордантность результатов описанных исследований в 90% случаев и конкордантность между результатами иммуногистохимического исследования и окончательного диагноза в 92,7% [2].

Все вышеперечисленное демонстрирует потенциальную перспективность использования PRAME в качестве вспомогательного диагностического маркера в ряде дискуссионных случаев. В нашем исследовании была поставлена цель проанализировать экспрессию маркера PRAME в ряде различных меланоцитарных образований, а также сопоставить полученные финальные результаты с данными мировой литературы.

Материал и методы

В ходе исследования проанализированы 33 случая, включающих в себя как первичные меланоцитарные новообразования кожи и анального канала, так и метастазы меланомы. Первичные образования включали в себя: невусы различных локализаций и морфологий, соллярное лентиго, злокачественные лентиго, поверхностно-распространяющиеся меланомы, меланому анального канала, акральную меланому.

Все проведенные иммуногистохимические реакции были поставлены с использованием *Anti-PRAME Rabbit Monoclonal Primary Antibody* (mAb EPR20330; Abcam, #219650) на платформе Ventana BenchMark ULTRA system с системой визуализации (ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit и UltraView Universal DAB Detection Kit). В качестве внутреннего контроля расценивалась мембранно-цитоплазматическая экспрессия в себоцитах сальных желез.

Оценка результатов каждого случая проводилась коллегиально с участием трех врачей-патологоанатомов.

Критерии оценки экспрессии PRAME

Критерием оценки уровня экспрессии маркера PRAME была выбрана система, предложенная C. Lezcano и соавт. [1] (табл. 1).

Обоснованием выбора является то, что большинство опухолей с окрашиванием 1+ показали редкие, случайно распределенные позитивные ядра, в то время как большинство опухолей с окрашиванием 4+ демонстрировали практически тотальную положительную экспрессию.

В некоторых случаях, где опухоль демонстрировала выраженную гетерогенность по PRAME, результат считался положительным при наличии как минимум двух смежных полей зрения ($\times 400$) диффузного уровня экспрессии (не менее 75% клеток с ядерным окрашиванием) [4]. При этом общий процент окрашивания клеток опухоли мог быть менее 75%. Согласно Alomari A.K. и соавт., описанный паттерн экспрессии рассматривался как позитивный [4]. Оценка экспрессии PRAME в случаях образований, ассоциированных с повышенным уровнем инсоляции, в т.ч. злокачественного лентиго, производилась по методу, предложенному Olds H. и соавт. [5] (табл. 2).

Оценка краев резекции в случаях злокачественного лентиго является крайне неоднозначным вопросом, представляющим определенные диагностические трудности. Наиболее утилитарным авторы статьи расценили метод, предложенный Gradecki S.E. и соавт. Упомянутые авторы определяли позитивный край резекции следующим образом: «грязным» край резекции считался в том случае, если в его пределах отмечалось два и более подряд расположенных меланоцита с позитивной ядерной экспрессией PRAME. Единичные редкие или дискретно расположенные клетки с экспрессией PRAME не рассматривались в качестве позитивного края по злокачественному лентигу, так как такой паттерн экспрессии ранее был отмечен в 15% случаев соллярного лентигу [6].



Оценка экспрессии маркера PRAME в меланомах аноректальной зоны остается дискуссионной вследствие отсутствия достаточного количества материалов литературы, а также редкости заболевания.

Результаты

Очевидные случаи

В данном исследовании было проанализировано 14 первичных меланом различных локализаций, 12 из которых демонстрировали яркую (4+) диффузную (более 75% клеток) экспрессию маркера PRAME, что коррелировало с данными светооптического исследования. Таким образом, 85,7% исследованных первичных злокачественных меланоцитарных образований оказались PRAME-позитивными. Также было исследовано 15 невусов, в т.ч. невус Шпиц и невус особой локализации (молочная железа), показавших негативную экспрессию по маркеру PRAME. В четырех из четырех (100%) описанных случаев метастатической меланомы наблюдалась диффузная экспрессия PRAME 4+ более чем в 75% клеток опухоли (рис. 1.1 и 1.2).

Солярное лентиго vs злокачественное лентиго

Одной из потенциально трудных областей диагностики меланоцитарных опухолей кожи остается дифференциальная диагностика злокачественного лентиго и доброкачественных образований, ассоциированных с повышенным уровнем соляного повреждения, в частности солярного лентиго. Хроническая инсоляция вызывает увеличение количества эпидермальных меланоцитов, что в некоторых случаях затрудняет диагностику злокачественного лентиго. В ходе исследования было проанализировано три случая, два из которых по результатам сочетания рутинного светооптического исследования с иммуногистохимическим окрашиванием антителом PRAME представлены солярным лентиго и один случай – злокачественным лентиго.

Случай № 1

Пациентка М., 57 лет, рецидивирующее пигментное образование крыла носа по типу пятна с нечеткими, неровными контурами. Произведена панч-биопсия. В пределах срезов, окрашенных гематоксилин-эозином, в базальном слое определяется скопление клеток, подозрительных на меланоцитарные, в одном из кусочков – небольшие гнездовые скопления невоидных клеток (рис. 2.1). При проведении иммуногистохимического исследования с маркером PRAME определяется диффузное окрашивание интенсивностью 4+ примерно в 63 клетках на протяженности 1 мм, расцененное авторами статьи как злокачественное лентиго. Полученный результат согласуется с литературными данными и вышеприведенным предложенным методом оценки уровня экспрессии (рис. 2.2) [5].

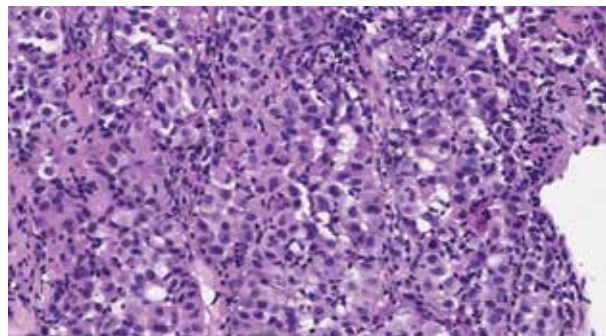


Рис. 1.1. Метастаз беспигментной эпителиоидноклеточной меланомы в лимфатическом узле (H&E, ×200)

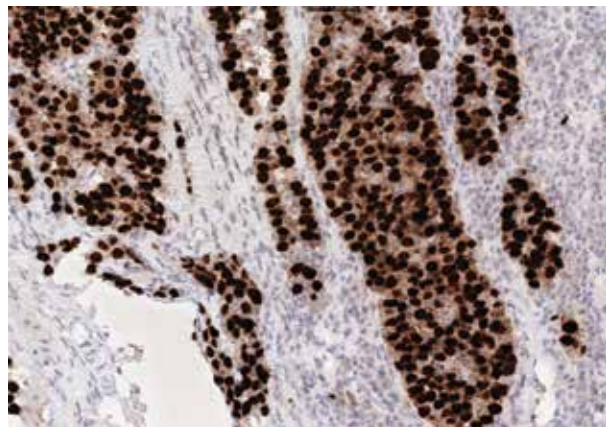


Рис. 1.2. Экспрессия маркера PRAME (×200)

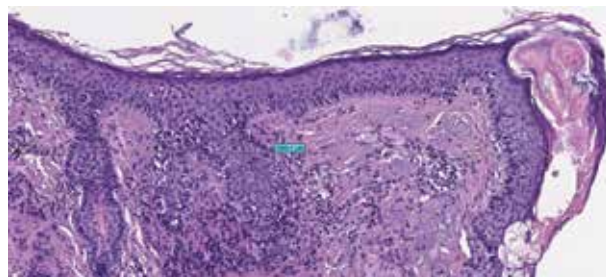


Рис. 2.1. Злокачественное лентиго (H&E, ×100)

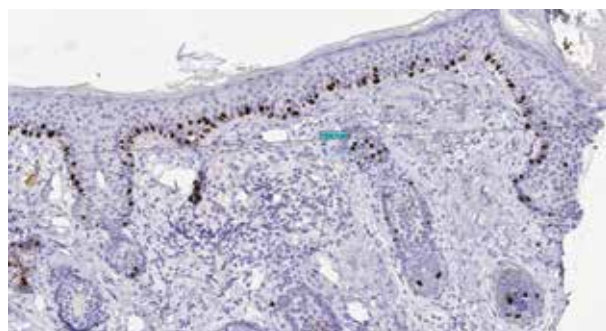


Рис. 2.2. Злокачественное лентиго (PRAME, ×100)

Случай № 2

Пациентка Г., 67 лет, слабопигментное образование по типу пятна на скуловой области. Произведена панч-биопсия. По результатам рутинного светооп-

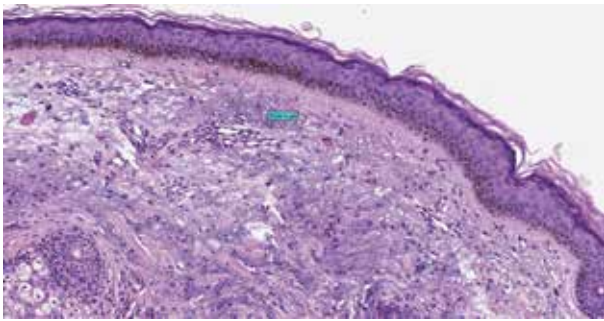


Рис. 3.1. Простое солярное лентиго (H&E, ×100)

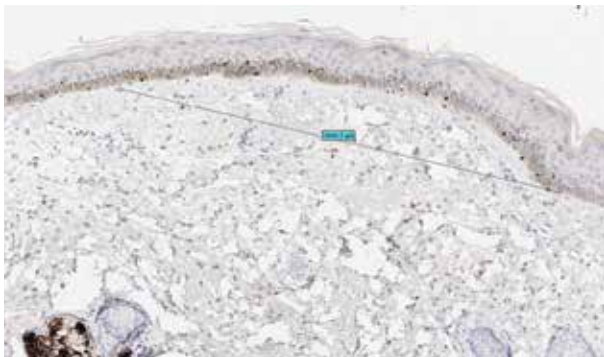


Рис. 3.2. Простое солярное лентиго (PRAME, ×100), внутренний позитивный контроль – мембранно-цитоплазматическая экспрессия в себоцитах сальных желез (красная стрелочка)

тического исследования определяются единичные, дискретно расположенные, несколько увеличенные в размерах меланоциты в пределах юнкциональной зоны (рис. 3.1). Результаты иммуногистохимического исследования с маркером PRAME (рис. 3.2) демонстрируют aberrантную цитоплазматическую экспрессию в базальных пигментных кератиноцитах и ядерную экспрессию интенсивностью 4+ в юнкциональных меланоцитах, количество которых составляет шесть клеток на протяжении 1 мм, что расценивается авторами статьи как простое солярное лентиго.

Случаи с неоднозначной экспрессией PRAME

Случай № 3

Пациентка К., 65 лет, образование по типу пятна на коже плечевой области, 4 × 3 мм (рис. 4.1). По данным дерматоскопии было вынесено заключение о неопределенном потенциале злокачественности образования (рис. 4.2). По данным светооптического исследования срезов, окрашенных гематоксилин-эозином (рис. 4.3), принадлежность опухоли к слабопигментной поверхностно-распространяющейся эпителиоидноклеточной меланоме не вызывает сомнений. Определялись отсутствие вертикального созревания клеток, цитологическая и ядерная атипия, выраженный полиморфизм клеток по периферии опухоли, митотическая активность. Од-



Рис. 4.1. Образование по типу пятна на коже плечевой области

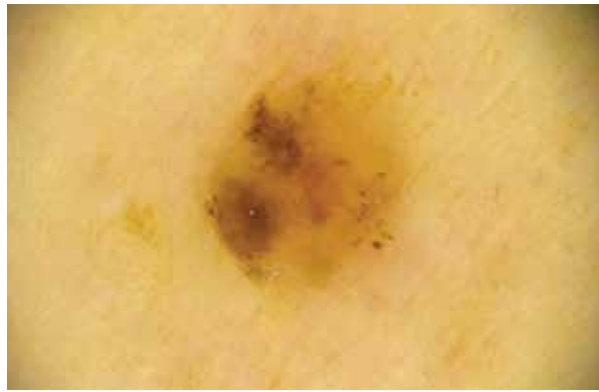


Рис. 4.2. Дерматоскопическая картина

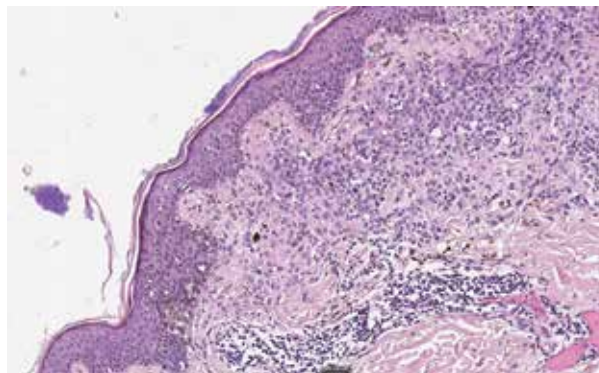


Рис. 4.3.1. Отсутствие созревания, образование периферического «плеча» (H&E, ×100)

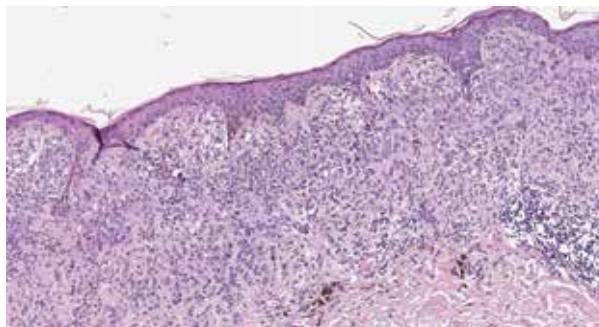


Рис. 4.3.2. Цитологическая и ядерная атипия (H&E, ×100)

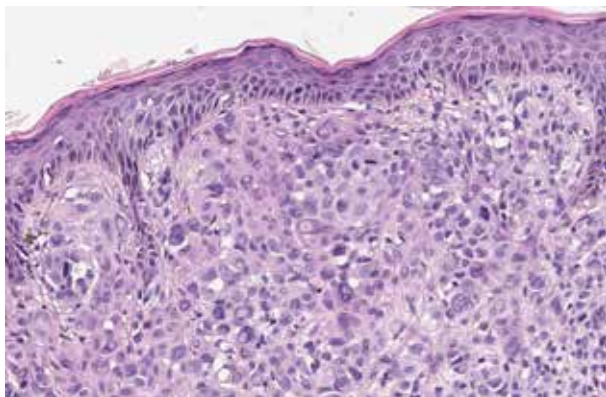


Рис. 4.3.3. Митотическая активность (H&E, ×200)

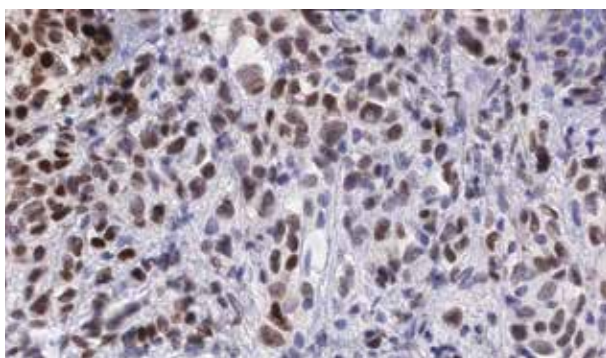


Рис. 4.4. Гетерогенная экспрессия PRAME (×100)

нако уровень экспрессии PRAME демонстрирует гетерогенность по интенсивности окрашивания: от 1+ до 4+ (рис. 4.4). В данном случае авторы исследования использовали вышеприведенный метод оценки гетерогенной экспрессии PRAME и расценили приведенный на рис. 4.4 паттерн экспрессии в качестве позитивного.

Случай № 4

Пациентка Б., 66 лет, образование на коже спины по типу узла, 4 x 4 мм (рис. 5.1). Светооптически (рис. 5.2), а также с учетом проведенного иммуногистохимического исследования с маркерами p16 (негативная реакция, рис. 5.3), HMB45 (неравномерная «пятнистая» экспрессия без признаков градиентности, рис. 5.4), повышенного индекса пролиферации Ki67 (до 35% в hot spots, рис. 5.5) окончательный диагноз – слабопигментная смешанно-клеточная меланома кожи в стадии вертикального роста. Образование показывает отсутствие убедительной экспрессии маркера PRAME с учетом неоднократных ротаций иммуногистохимического исследования (рис. 5.6). Однако определяется экспрессия в меланоцитах юнкциональной зоны (рис. 5.7), что не расценивалось авторами статьи в качестве диагностически значимого критерия.

Меланома анального канала

Меланома анального канала – редкое заболевание, составляющее 0,05% всех злокачественных ново-



Рис. 5.1. Образование на коже спины по типу узла

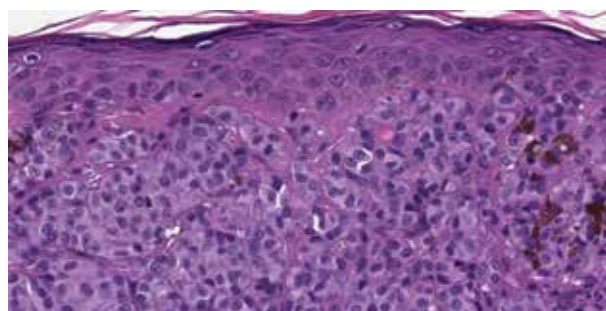


Рис. 5.2. Смешанно-клеточная пигментная меланома кожи в стадии вертикального роста (H&E, ×100)

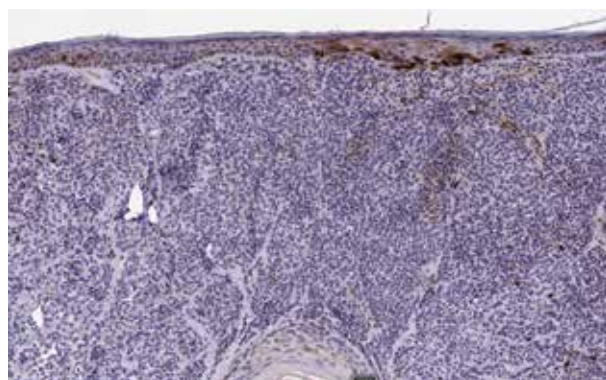


Рис. 5.3. Экспрессия p16 (×400)

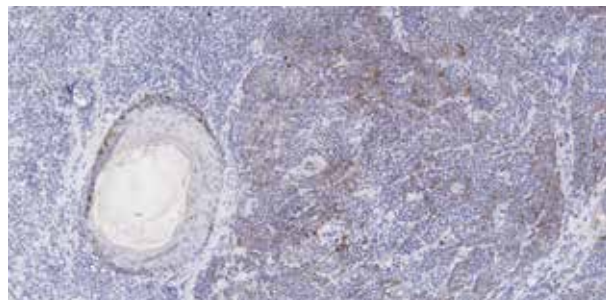


Рис. 5.4. «Пятнистая» экспрессия HMB45 (×100)

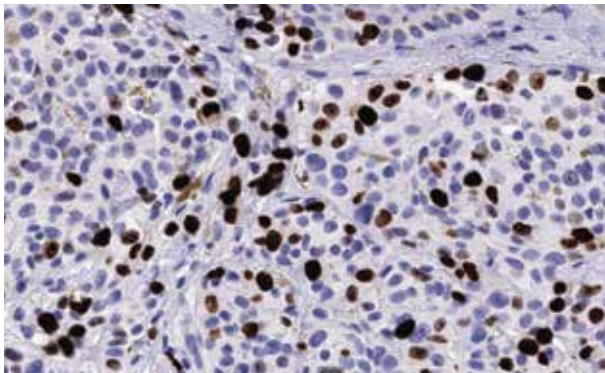


Рис. 5.5. Высокая пролиферативная активность Ki67 (×400)

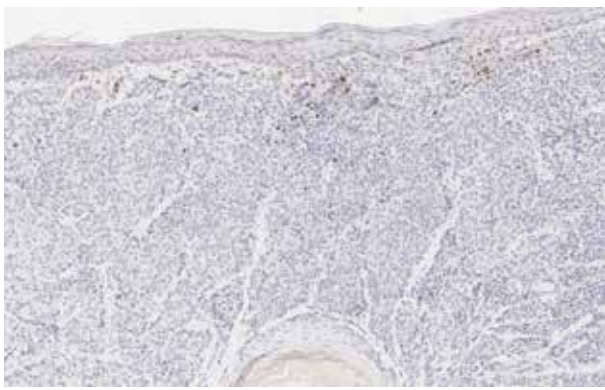


Рис. 5.6. Негативная экспрессия PRAME (×400)

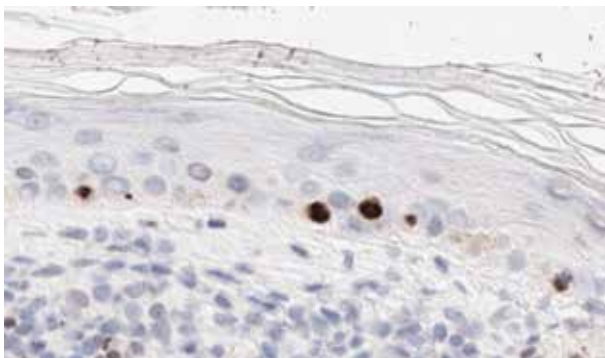


Рис. 5.7. Экспрессия PRAME в единичных меланоцитах юнкциональной зоны (×400)

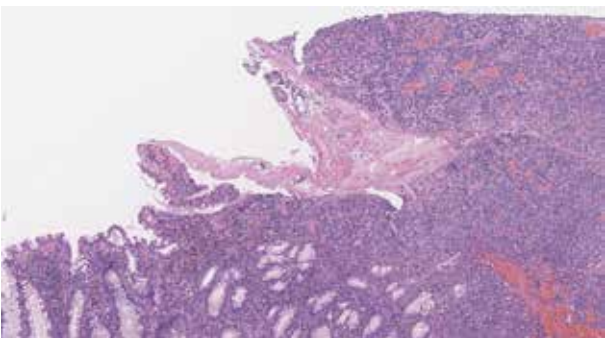


Рис. 6.1.1. Эпителиоидноклеточная малопигментная меланома анального канала, инвазивный рост (H&E, ×50)

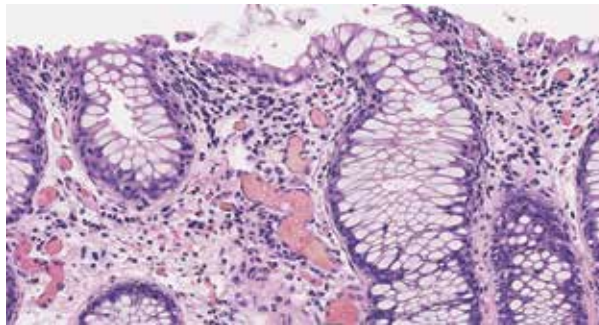


Рис. 6.1.2. Эпителиоидноклеточная малопигментная меланома анального канала, фокусы компонента меланомы *in situ* (H&E, ×200)

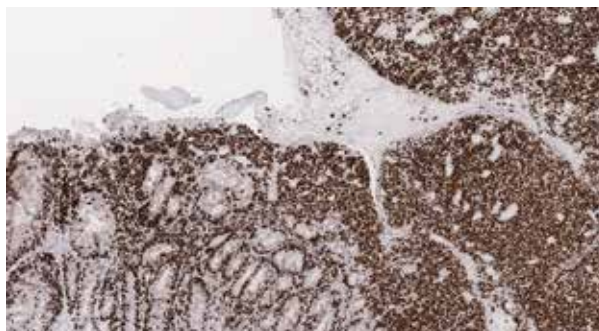


Рис. 6.2.1. Эпителиоидноклеточная малопигментная меланома анального канала, диффузная экспрессия PRAME (×100)

образований колоректальной области и 0,3% всех меланом [7].

В ходе данного исследования авторы статьи проанализировали случай изъязвленной меланомы прямой кишки в узловой стадии роста.

Случай № 5

Пациентка Г., 65 лет, с наличием образования диаметром около 1 см по задней стенке прямой кишки на 3 см от анального канала. Выполнено трансанальное удаление опухоли.

В пределах гистологических препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином, определяется рост опухоли, имеющей строение инвазивной эпителиоидноклеточной малопигментной меланомы (рис. 6.1.1). Также определяются фокусы лентигинозного роста меланомы *in situ* (рис. 6.1.2). По данным иммуногистохимического исследования, диффузная (более 75% опухолевых клеток) экспрессия PRAME как в пределах инвазивного компонента, так и в пределах лентигинозной меланомы *in situ* (рис. 6.2.1; рис. 6.2.2), что потенциально расширяет области применения данного маркера.

Заключение

Иммуногистохимическое исследование с маркером PRAME продемонстрировало достаточную эффективность в качестве метода вспомогательной диагностики меланоцитарных образований

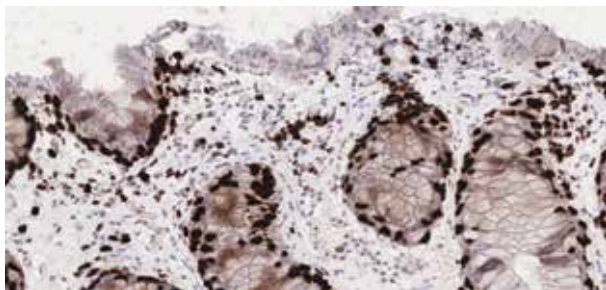


Рис. 6.2.2. Эпителиоидноклеточная малопигментная меланома анального канала, диффузная экспрессия PRAME в пределах компонента *in situ* (×200)

различного генеза и локализаций. Несмотря на это, остаются случаи, в которых уровень наблюдаемой экспрессии расходится с ожидаемым и остается дискуссионным. В рамках нашего исследования было проанализировано 33 случая меланоцитарных образований как первичного, так и метастатического генеза. В двух случаях

наблюдалось тотальное отсутствие экспрессии PRAME в образованиях, чья принадлежность к меланоме не вызывает сомнений и диагностируется на светооптическом уровне. Еще в трех образованиях, светооптически также расцененных как злокачественные, клетки опухоли демонстрировали выраженную гетерогенность экспрессии PRAME. Проанализировав полученные результаты, можно сделать вывод, что 84,8% всех исследованных меланом демонстрировали диффузную яркую экспрессию маркера PRAME, в то время как 100% невусов были негативны по этому маркеру. Таким образом, полученные в ходе исследования результаты соотносятся с данными мировой литературы.

Несмотря на тот факт, что в большем проценте случаев результаты иммуногистохимического исследования с маркером PRAME успешно коррелировали с окончательным диагнозом, использование других антител (p16, HMB45, Ki67), а также применение молекулярно-генетических методов не теряет своей актуальности. 🧐

Литература

1. Lezcano C., Jungbluth A.A., Kishwer S., et al. PRAME expression in melanocytic tumors. *Am. J. Surgical Pathology*. 2018; 42 (11): 1456–1465.
2. Lezcano C., Jungbluth A.A., Busam K.J., et al. Comparison of immunohistochemistry for PRAME with cytogenetic test results in the evaluation of challenging melanocytic tumors. *Am. J. Surgical Pathology*. 2020; 44 (7): 893–900.
3. Tio D., Willemsen M., Krebbers G., et al. Differential expression of cancer testis antigens on lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Am. J. Dermatopathology*. 2020; 42: 625–627.
4. Alomari A.K., Tharp A.W., Umphress B., et al. The utility of PRAME immunohistochemistry in the evaluation of challenging melanocytic tumors. *J. Cutan. Pathol*. 2021; 48: 1115–1123.
5. Olds H., Utz S., Abrams J., et al. Use of PRAME immunostaining to distinguish early melanoma *in situ* from benign pigmented conditions. *J. Cutan. Pathol*. 2022; 49: 510–514.
6. Gradecki S.E., Valdes-Rodriguez R., Wick M.R., et al. PRAME immunohistochemistry as an adjunct for diagnosis and histological margin assessment in lentigo maligna. *Histopathology*. 2021; 78: 1000–1008.
7. Magno S., Nunes H. Anal canal melanoma: challenging the odds. *Case Rep. Oncol*. 2024; 17 (1): 225–231.

Using PRAME in Diagnostics of Melanocytic Formations

V.A. Prokopenko, Ya.V. Vishnevskaya, PhD, O.A. Zaspа

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

Contact person: Victoria Alekseevna Prokopenko, v.prokopenko@ronc.ru

Immunohistochemical examination of melanocytic formations remains an important auxiliary diagnostic method, especially in controversial cases. The use of such a marker as PRAME demonstrated sufficient effectiveness in the diagnosis of melanomas of various localizations (84.8% of all primary and secondary melanomas of various morphological types studied showed diffuse bright expression of the PRAME marker, while nevi (some below the threshold value) were negative for this marker. However, there are cases in which the level of observed expression differs from the expected one and remains controversial, which limits the possibility of using the PRAME marker as a monodiagnostic immunohistochemical marker.

Keywords: melanocytic tumors, primary melanoma, PRAME immunohistochemistry, anal canal melanoma



Евразийский международный
медицинский форум

ЕММФ 2025



Посвящается 80-летию победы
советского народа над фашизмом

**20
22**
МАЯ

BRICS

г. Екатеринбург, ЭКСПО-бульвар, д. 2А (МВЦ «Екатеринбург-ЭКСПО»)

Выставка продукции фармпроизводителей, медтехники, средств реабилитации.
Также вашему вниманию будут представлены стенды, посвященные работе
ведущих ЛПУ региона

ОРГАНИЗАТОР

Министерство здравоохранения Свердловской области

ПРИ УЧАСТИИ, ПОДДЕРЖКЕ И ПАТРОНАЖЕ

Совета Федерации Федерального Собрания РФ, Минздрава РФ, Общественной палаты РФ, Торгово-промышленной палаты РФ, Минцифры РФ, Минпрома РФ, Управления делами Президента РФ (ЦГМА), Фонда «Защитники Отечества», Индийского бизнес-альянса, Российско-Китайской палаты, Ассоциации российских фармацевтических производителей, Ростеха, Сбербанка, ВТБ, Яндекса

ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

ООО «Медфорум» (Москва)

ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ

- Приоритеты в реализации национального проекта «Продолжительная и активная жизнь 2025–2030»
- СВО – социальные и медицинские аспекты реабилитации участников СВО
- Экспорт медицинских услуг
- Высокотехнологичная медицина: тренды развития в регионе
- Технологии эффективного здравоохранения
- Акцент на медицинскую профилактику и здоровый образ жизни
- Цифровое здравоохранение и искусственный интеллект
- Международные аспекты сотрудничества Россия – БРИКС (Урал – Сибирь)

РЕКЛАМА

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ГОСТИ: страны СНГ, Индия, Китай, Турция, Иран, страны Африки

Экспертное сообщество: академики ведущих вузов Москвы и Санкт-Петербурга, директора НМИЦ



МЕДФОРУМ

+7 (916) 155-21-33

+7 (495) 234-07-34

EMMF.RU



¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Оценка серии клинических случаев лечения диссеминированной BRAF-мутированной меланомы кожи комбинированной иммуно-таргетной терапией

А.В. Пудина^{1, 2}, И.М. Иткин², Н.Ю. Антимоник²,
С.И. Кутукова^{2, 3}, Р.В. Орлова^{1, 2}

Адрес для переписки: Анастасия Васильевна Пудина, Nastya.pudina@bk.ru

Для цитирования: Пудина А.В., Иткин И.М., Антимоник Н.Ю. и др. Оценка серии клинических случаев лечения диссеминированной BRAF-мутированной меланомы кожи комбинированной иммуно-таргетной терапией. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (15): 42–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-15-42-48

В статье представлен анализ использования комбинированной терапии ингибиторами BRAF/MEK и ингибиторами контрольных точек PD-1 у пациентов с метастатической меланомой кожи с мутацией в гене BRAF. В анализ включены 13 больных, получивших один из режимов комбинированной иммуно-таргетной терапии (ИТТ): атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб, пембролизумаб + дабрафениб + траметиниб и спартализумаб + дабрафениб + траметиниб.

Целью данной работы являются проведение анализа использования комбинированной ИТТ в различных линиях лечения, оценка эффективности и токсичности проводимых режимов. Сравнительный анализ используемых схем не проводился ввиду недостаточной выборки случаев для статистической обработки.

Результаты. Наиболее эффективное, с точки зрения частоты объективного ответа (ЧОО), назначение тройной комбинации отмечено в первой линии терапии. Объективный ответ составил 80%: 60% – частичный регресс и 20% – полный ответ. Стабилизация заболевания представлена в 20%. Во второй, третьей, пятой и восьмой линиях комбинированной ИТТ стабилизация заболевания составила 100%. На фоне комбинированной ИТТ были зафиксированы следующие побочные эффекты: иммунноопосредованный гепатит 4-й степени ($n = 2$; 15%), артериальная гипертензия 3-й степени ($n = 1$; 7,5%), пирексия 2-й степени ($n = 2$; 15%) и тиреоидит 1-й степени ($n = 1$; 7,5%). Выраженность нежелательных явлений, наблюдаемых при лечении тройной комбинацией, была ассоциирована с высокой эффективностью терапии.

Ключевые слова: иммуно-таргетная терапия, ингибиторы BRAF/MEK, ингибиторы иммунных контрольных точек, метастатическая BRAF-мутированная меланома кожи

Меланома является одной из наиболее агрессивных форм злокачественных опухолей кожи и одной из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний из-за агрессивного течения, раннего метастазирования с поражением жизненно-важных органов. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения, в структуре заболеваемости злокачественных новообразо-

ваний на 2023 г. в России меланома кожи составляет 1,7% и 2,2% среди мужского и женского населения соответственно. Прирост заболеваемости с 2013 по 2023 г. составил 34,11%. При этом, за последние 10 лет наблюдается снижение показателей смертности на 12,43%, связанное со значительными успехами в понимании молекулярных механизмов канцерогенеза этой опухоли [1]. Основную



роль в патогенезе играет сигнальный путь MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK), который гиперактивирован до 80% случаев за счет мутантного белка гена *BRAF*. Мутантный белок вызывает не только гиперактивацию каскада сигнального пути MAPK и пролиферацию клеток меланомы, но и увеличение жизнеспособности опухоли, регулируя экспрессию и функционирование проапоптотических и антиапоптотических белков. Протоонкоген *BRAF* относится к семейству серин-треонинпротеинкиназ RAF, мутирует у 50–80% пациентов с кожной меланомой. Наиболее распространенная мутация — замена глутаминовой кислоты на валин в положении 600 (V600E), составляющая около 90% всех мутаций *BRAF* [2]. Благодаря выявлению мутации в гене *BRAF* в начале 21-го века наметился реальный прогресс в лечении пациентов с метастатической меланомой. Была разработана и успешно применена таргетная терапия (ТТ) ингибиторами тирозинкиназ.

В 2011 г. для лечения метастатической меланомы кожи был одобрен первый препарат, блокирующий BRAF-протеин — вемурафениб [3]. В последующем в практическое применение вошли препараты дабрафениб и энкорафениб. Первоначально для ТТ меланомы ингибиторы BRAF (вемурафениб, дабрафениб) использовались как самостоятельные агенты. В дальнейшем была выявлена способность опухолевых клеток меланомы к формированию резистентности к BRAF-ингибиторам, связанная с активацией альтернативного пути MEK. В настоящее время во избежание формирования лекарственной резистентности при лечении метастатической меланомы BRAF-ингибиторы комбинируют с препаратами, подавляющими проведение сигнала по альтернативному пути MEK. Использование комбинаций ингибиторов BRAF/MEK (дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб) привели к высокой частоте объективного ответа (ЧОО) до 70%. Но это преимущество ТТ не означает, что ответ на лечение будет длительным и рано или поздно наступит прогрессирование процесса. Дальнейшее изучение канцерогенеза меланомы показало, что риск рецидива и прогрессирования заболевания напрямую зависит от способности иммунных клеток организма отвечать на рост злокачественного процесса. Факт открытия контрольных точек иммунного ответа, таких как PD-1/PDL-1/CTLA-4, стал важным пусковым моментом к разработке иммуноонкологических препаратов моноклональных антител, нацеленных на рецептор-лиганд программируемую смерть PD-1/PDL-1 (пембролизумаб, атезолизумаб, ниволумаб, спартализумаб) или цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4) (ипилимумаб). Явным преимуществом иммунотерапии по сравнению с ТТ стал более стойкий ответ и ингибирующее воздействие на рост меланомы, которое может сохраняться даже после прекращения приема препаратов. Однако самым большим недостатком является относительно низкая ЧОО, поскольку лишь небольшой процент людей реагирует на иммунотерапию.

Таким образом, учитывая преимущества использования каждого из этих двух терапевтических воздействий, была очевидна необходимость в разработке новых стратегий-комбинации таргетной и иммунотерапии.

На конференциях ASCO и ESMO в 2020 г. Gutzmer R. и соавторы представили результаты рандомизированного ис-

следования III фазы IMspire150 [4, 5], посвященного эффективности тройной комбинации терапии. В исследование вошли пациенты с метастатической меланомой, ранее не получавшие терапию, с наличием мутации в гене *BRAF*. Также разрешалось включение пациентов с бессимптомными метастазами в головной мозг. Все больные получали вемурафениб в дозе 960 мг дважды в день и кобиметиниб в дозе 60 мг ежедневно на протяжении 28 дней. Пациенты контрольной группы продолжали получать вемурафениб в той же дозе дважды в день, а кобиметиниб — в прежней дозе ежедневно в течение трех недель с недельным перерывом и введением плацебо каждые две недели. Участники основной группы после 28-го дня начали получать вемурафениб в дозе 720 мг дважды в день и кобиметиниб по 60 мг ежедневно на протяжении трех недель с недельным перерывом, а также атезолизумаб в дозе 840 мг внутривенно каждые две недели. Лечение продолжалось до появления признаков прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Основным критерием оценки эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП), а вторичными конечными точками — ЧОО, его продолжительность, общая выживаемость (ОВ) и токсичность. При медиане наблюдения 19 месяцев ВБП составила 15,1 месяца в группе с атезолизумабом и 10,6 месяца в группе плацебо, что соответствует статистически значимому снижению относительного риска прогрессирования на 22% (ОР (отношение рисков) 0,78; $p=0,025$). Положительный эффект атезолизумаба наблюдался во всех подгруппах пациентов. ЧОО была схожей и составила 66,3% и 65,0% соответственно, однако продолжительность ответа была значительно больше в группе с атезолизумабом (21,0 месяца против 12,6 месяца). Медиана ОВ составила 39,0 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 29,9 – не поддается оценке) в группе атезолизумаба по сравнению с 25,8 месяца (22,0–34,6) в контрольной группе (ОР 0,84 (95% ДИ 0,66–1,06); $p=0,14$). Таким образом, ОВ не была значительно улучшена при применении атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба по сравнению с плацебо, вемурафенибом и кобиметинибом у пациентов с метастатической меланомой с положительной мутацией *BRAF* V600.

В декабре 2020 г. были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования фазы II KEYNOTE-022, в котором была проведена оценка эффективности тройной комбинации пембролизумаба, дабрафениба и траметиниба по сравнению с дабрафенибом, траметинибом и плацебо. В исследование вошли 120 пациентов с метастатической меланомой, имеющие мутацию *BRAF* V600E/K, которые ранее не проходили лечение. Основной конечной точкой исследования являлась ВБП, тогда как вторичными конечными точками выступали ЧОО, продолжительность объективного ответа и ОВ [6]. На момент 36,6 месяца наблюдения медиана ВБП составила 16,9 месяца (95% ДИ 11,3–27,9) в группе тройной комбинированной терапии и 10,7 месяца (95% ДИ 7,2–16,8) в группе терапии ИТК (отношение рисков (ОР) 0,53; 95% ДИ 0,34–0,83). Через 24 месяца ВБП составила 41,0% (95% ДИ 27,4–54,2) для ИТК и 16,3% (95% ДИ 8,1–27,1) для таргетной терапии iBRAF/MEK. Медиана продолжительности объективного ответа составила 25,1 месяца (95% ДИ 14,1 – не достигнута) в группе комбинированной тройной



Таблица 1. Общие характеристики пациентов

Признак	Распределение параметра в группе больных (n = 13)	
	Абсолютные значения	Относительные значения
ECOG		
0	5	38,5%
1	7	53,8%
2	1	7,6%
Возраст пациентов		ДИ 95%
Среднее значение	47	(29–65)
Пол		
Женский	6	54%
Мужской	7	46%
ЛДГ		
Нормальные значения	7	53,8%
Выше референсных значений	3	23,1%
Не указано значение ЛДГ	3	23,1%
Метастазы в головном мозге		
Есть интракраниальное поражение	5	38,4%
Нет интракраниального поражения	8	61,5%
Локализация метастазов		
Кожа и мягкие ткани	9/13	69,2%
Отдаленные лимфатические узлы	11/13	84,6%
Печень	7/13	53,8%
Легкие	7/13	53,8%
Селезенка	4/13	30,8%
Надпочечники	4/13	30,8%
Кости	2/13	15,4%
Количество сайтов метастазирования		
1	2	15,4%
2	4	30,8%
3	3	23,1%
4	1	7,7%
7	3	23,1%
Кодон BRAF-мутации		
V600E	10	76,9%
V600R	1	7,7%
Не известен кодон BRAF-мутации	2	15,4%
Линия проведения ИТТ		
Первая	5	38,5%
Вторая	3	23,1%
Третья	1	7,7%
Пятая	3	23,1%
Восьмая	1	7,7%
Предшествующее лечение по поводу		
Метастатической стадии		
Таргетная терапия	7/13	53,8%
Иммунная терапия	6/13	46,1%
Цитостатическая терапия	3/13	23,1%
Не проводилось	5/13	38,5%

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

терапии и 12,1 месяца (95% ДИ 6,0–15,7) в группе терапии ИТК. Медиана ОВ для группы комбинированной тройной терапии не была достигнута, тогда как в группе ИТК она составила 26,3 месяца (ОР 0,64; 95% ДИ 0,38–1,06). Через 24 месяца ОВ составила 63,0% (95% ДИ 49,4–73,9) для ИТТ-комбинации и 51,7% (95% ДИ 38,4–63,4) для терапии BRAF/

МЕК-ингибиторами. Побочные эффекты 3–4-й степеней, связанные с лечением, наблюдались у 35 (58%) пациентов в исследуемой группе и у 15 (25%) пациентов в контрольной группе.

В данном исследовании комбинация пембролизумаба, дабрафениба и траметиниба значительно улучшила ВБП, продолжительность объективного ответа и ОВ у пациентов с метастатической меланомой с мутацией *BRAF* по сравнению с комбинированной ТТ, хотя статистическая значимость этого улучшения не была достигнута. Тем не менее медиана ВБП оказалась выше в группе тройной комбинации.

В мае 2022 г. опубликованы результаты исследования III фазы по эффективности тройной комбинации — COMBI-i, в котором сравнивали терапию спартализумабом в сочетании с дабрафенибом и траметинибом против группы плацебо плюс дабрафениб и траметиниб у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией *BRAF* V600. Основной конечной точкой была ВБП, а ключевой вторичной — ОВ [7].

В ходе наблюдения медиана ВБП составила 16,2 месяца (95% ДИ 12,7–23,9) в изучаемой группе и 12,0 месяца (95% ДИ 10,2–15,4) в группе плацебо + дабрафениб + траметиниб (ОР 0,82; 95% ДИ 0,66–1,03; $p=0,042$). ЧОО составила 69% (183 из 267 пациентов) против 64% (170 из 265 пациентов) соответственно. Побочные эффекты были зарегистрированы у 55% (146 из 267) пациентов в группе спартализумаб + дабрафениб + траметиниб и у 33% (88 из 264) в группе плацебо + дабрафениб + траметиниб. Как и в исследовании KEYNOTE-022, данное исследование не достигло своей первичной конечной точки. Будущие исследования могут выявить субпопуляции пациентов, которые могут получить выгоду от данной комбинации препаратов; однако спартализумаб на данный момент не зарегистрирован для лечения диссеминированной *BRAF*-мутированной меланомы кожи [7].

Несмотря на наличие исследований тройной комбинации ИТТ при метастатической *BRAF*-мутированной меланоме, вопрос эффективности этого вида терапии во второй и последующих линиях лечения остается недостаточно изученным [8].

Целью данной работы является проведение анализа серии клинических случаев пациентов с диссеминированной меланомой кожи, получивших ИТТ в различных линиях лечения, для оценки эффективности (ЧОО и длительности лечения на фоне ИТТ) и токсичности проводимого лечения.

Материал и методы

Исследование основано на ретроспективном анализе 13 историй болезни пациентов с диссеминированной меланомой кожи, которые находились в клиниках Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера ($n=10$) и клинике «Скандинавия» ($n=3$) с 2020 по 2024 г.

В табл. 1 представлена общая характеристика больных, вошедших в исследование. Как видно из таблицы, средний возраст пациентов составил 47 лет (ДИ 95% (29–65)). 93,3% ($n=12$) имели удовлетворительный общий соматический статус (значение ECOG 0–1). Количество женщин и мужчин было примерно оди-



наковым и составило 54% и 46% соответственно. Более половины больных имели референсные значения маркера лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 53,8% (n=7). Кодон мутации BRAF V600E был определен у 76,9% пациентов (n=10), в то время как кодон мутации BRAF V600R выявлен только в 7,7% (n=1), в 15,4% (n=2) кодон мутации BRAF V600 не был зафиксирован в медицинской документации. У большей части пациентов – 61,5% (n=8) не было выявлено метастатического интракраниального поражения. У 31% больных (n=4) больных определялось наличие более трех сайтов метастазирования. Наиболее часто встречающимся сайтом метастазирования у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене BRAF являлось поражение отдаленных лимфатических узлов, которое выявлено у 84,6% пациентов (n=11), а также кожи и мягких тканей (69,2%, n=9), а наиболее редким сайтом вторичного поражения были кости (15,4%, n=2). ТТ предшествовала проведению тройной комбинированной терапии в 53,8% случаев (n=7), иммунная терапия – в 46,1% (n=6), а цитостатическая – в 23,1% (n=3). У 38,5% (n=5) ИТТ проводилась в первой линии терапии диссеминированной BRAF-мутированной меланомы кожи и предшествующих терапевтических опций нет.

Исходя из представленных данных в табл. 2, комбинация атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб была проведена у 76,9% (n=10) в первой, второй, пятой и восьмой линиях лечения, комбинированная терапия пембролизумаб + дабрафениб + траметиниб использовалась у 15,4% (n=2) во второй и третьей линиях, а также тройная комбинированная терапия спартализумаб + дабрафениб + траметиниб проведена только у одного пациента в первой линии лечения диссеминированной BRAF-мутированной меланомы кожи.

Оценка токсичности лечения на фоне ИТТ определялась с помощью шкалы общих критериев терминологии для неблагоприятных событий – Common Terminology Criteria for Adversial Events (CTCAE 5.0).

Оценка эффективности проводимого лечения проводилась с использованием критериев оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Результаты и обсуждение

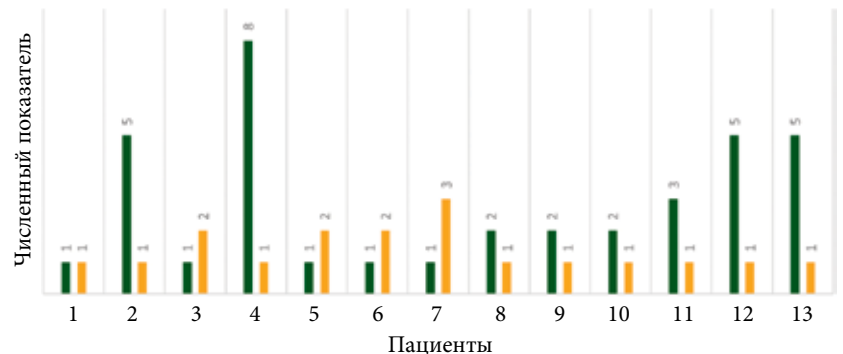
У пациентов, получивших лечение ИТТ в первой линии, эффективность лечения была значительно выше по сравнению с больными, у которых тройная комбинированная терапия проведена во второй, третьей, пятой и восьмой линиях лечения. Таким образом, частота ответов при лечении тройной ИТТ в первой линии составила: 60% – частичный регресс, 20% – полный ответ и 20% – стабилизация опухолевого процесса. Частота контроля над заболеванием (ЧКЗ) составила 40%. Во второй, третьей, пятой и восьмой линиях терапии ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ) и ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) у всех больных отмечена только стабилизация заболевания (рис. 1, 2).

Таблица 2. Распределение используемых комбинаций препаратов иммуно-таргетной терапии в зависимости от линии проведения лечения диссеминированной BRAF- мутированной меланомы кожи

Комбинации ИТТ	Линии терапии, в которых проводятся ИТТ	Количество пациентов	
		Абсолютные значения (n=13)	Относительные значения
Атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб	1	4	30,8%
	2	2	15,4%
	5	3	23,1%
	8	1	7,7%
пембролизумаб + дабрафениб + траметиниб	2	1	7,7%
	3	1	7,7%
спартализумаб + дабрафениб + траметиниб	1	1	7,7%

Примечание. ИТТ – иммуно-таргетная терапия.

- В какой линии используется ИТТ
- Максимальный эффект на фоне ИТТ по шкале Recist 1.1: 1 – стабилизация, 2 – частичный регресс, 3 – полный регресс



Примечание. ИТТ – иммуно-таргетная терапия.

Рис. 1. Частота ответов на фоне тройной комбинированной терапии в различных линиях лечения метастатической BRAF-мутированной меланомы



Рис. 2. Частота ответов на фоне ИТТ в первой линии терапии диссеминированной BRAF-мутированной меланомы кожи

Как видно из рис. 3, в группе больных с проведением ИТТ в первой линии наблюдается большая длительность лечения в сравнении с пациентами, у которых имелось в анамнезе предшествующее лечение ИКТИ или цитоста-

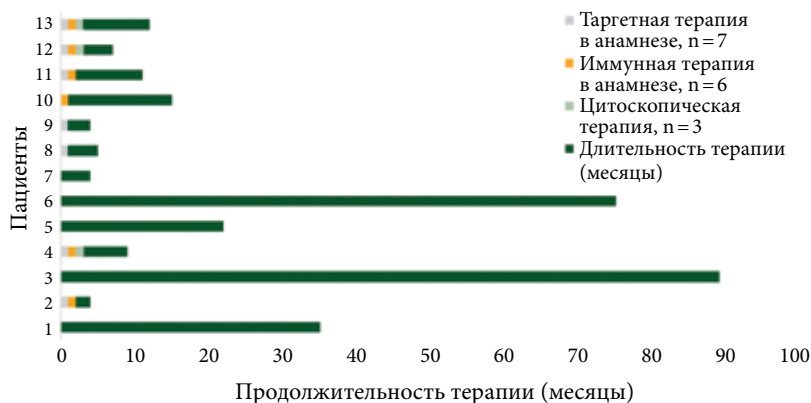


Рис. 3. Длительность ИТТ в зависимости от предшествующих опций лечения

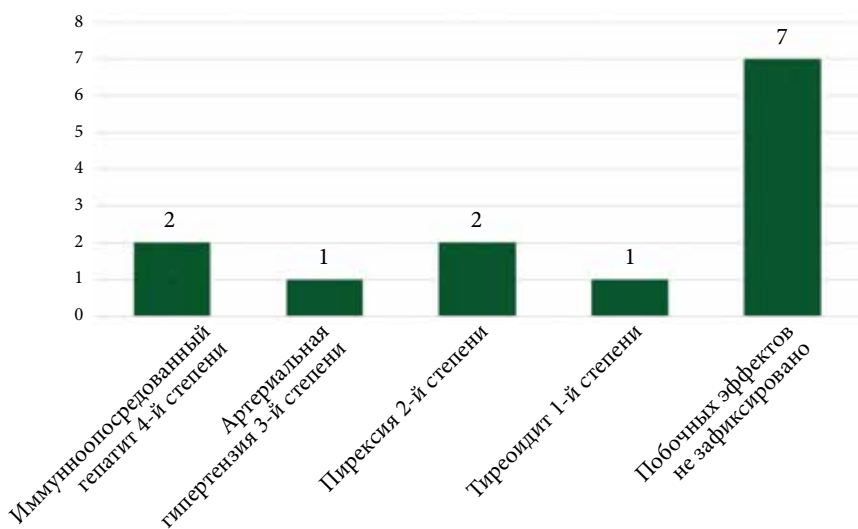


Рис. 4. Побочные эффекты на фоне проведения комбинированной ИТТ

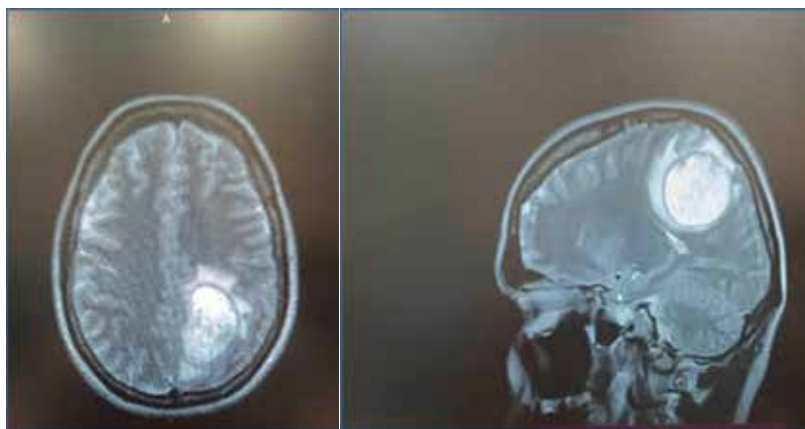


Рис. 5, 6. МРТ-картина объемных образований левой теменной области, левой височной доли, левой теменно-височной области

тически препаратами. Таким образом, длительность проведения ИТТ выше у пациентов в первой линии лечения метастатической меланомы с мутацией в гене. На фоне ИТТ отмечались следующие побочные эффекты (рис. 4):

иммуноопосредованный гепатит 4-й степени (n=2; 15%), артериальная гипертензия 3-й степени (n=1; 7,5%), пирексия 2-й степени (n=2; 15%), тиреоидит 1-й степени (n=1; 7,5%). Стоит отметить, что у 46,6% пациентов во время проведения ИТТ побочных эффектов не зафиксировано.

Клинический случай

Предлагаем рассмотреть клинический случай с проведением комбинированной ИТТ в первой линии диссеминированной BRAF-мутированной меланомы кожи. Пациент Т., женщина, 40 лет, считает себя больной с 2020 г., когда впервые обратила внимание на образование кожи на задней поверхности шеи справа. 08.09.2020 было выполнено широкое иссечение меланомы кожи головы и шеи с реконструктивно-пластическим компонентом (местными тканями). Гистологическое исследование (ГИ) от 24.08.2020: поверхностно распространяющаяся эпителиоидноклеточная меланома кожи с умеренной лимфоидной инфильтрацией, небольшим количеством пигмента, до 5 митозов в 1 мм², толщиной по Бреслоу 1,8 мм, глубиной инвазии по Кларку IV, без достоверных признаков лимфоваскулярной инвазии, края резекции вне опухоли. Послеоперационный диагноз: меланома кожи задней поверхности шеи справа cT2N0M0/pT2aN0M0 стадия IB. Молекулярно-генетическое исследование (МГИ) выявило мутацию V600E в 600 кодоне гена BRAF. Пациентка динамически наблюдалась до июля 2024 г., когда появились жалобы на головокружение, дезориентацию в пространстве. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 03.08.2024 определяется опухоль левой теменной доли с четкими ровными контурами с наличием кровоизлияний неизвестной давности размера 5,4 x 5,0 x 4,2 см; аналогичные образования найдены в левой теменной доле вдоль фалькса размерами 2,6 x 1,1 см, в полюсе левой височной доли – 0,9 x 0,6 см, в задних отделах левой височной доли – до 1,7 x 2,2 см. На МРТ картина объемных образований левой теменной области, левой височной доли, левой теменно-височной области с признаками масс-эффекта (рис. 5, 6). 12.08.24 выполнена краниотомия в теменной области слева.

Проведены микрохирургическое удаление опухоли левой теменной доли слева с применением нейрофизиологического мониторинга, ГИ метастазов меланомы в головной мозг. По данным инструментальных обследований от 28.08.2024 выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения легких, лимфатических узлов средостения, яичников, брюшины (рис. 7, 8).

Онкологическим консилиумом от 04.09.24 была рекомендована тактика лечения: проведение стереотаксической лучевой терапии на метастатические очаги в головном мозге; проведение лекарственной терапии в режиме тройной комбинации – вемурафениб 960 мг два раза в сутки + кобиметиниб 60 мг один раз в сутки + атезлизумаб 1200 мг один раз в три недели. Таргетная терапия в виде приема ингибиторов тирозинкиназ начата 18.09.24. Осложнением на фоне проведения терапии BRAF/MEK-ингибиторов была кожная токсичность

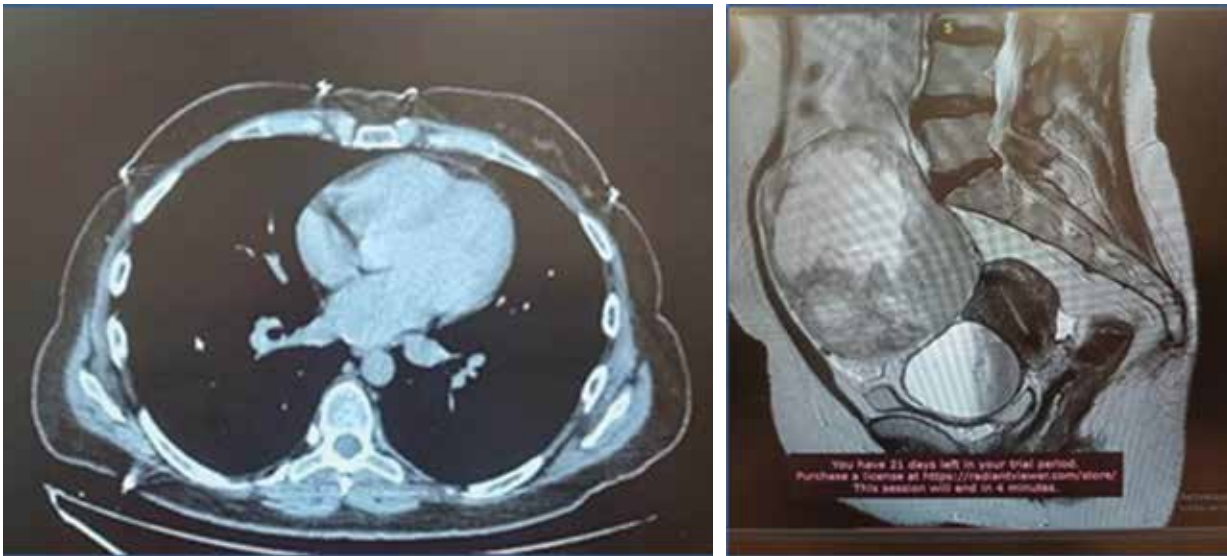


Рис. 7, 8. Метастатическое поражение легких, лимфатических узлов средостения, яичников, брюшины

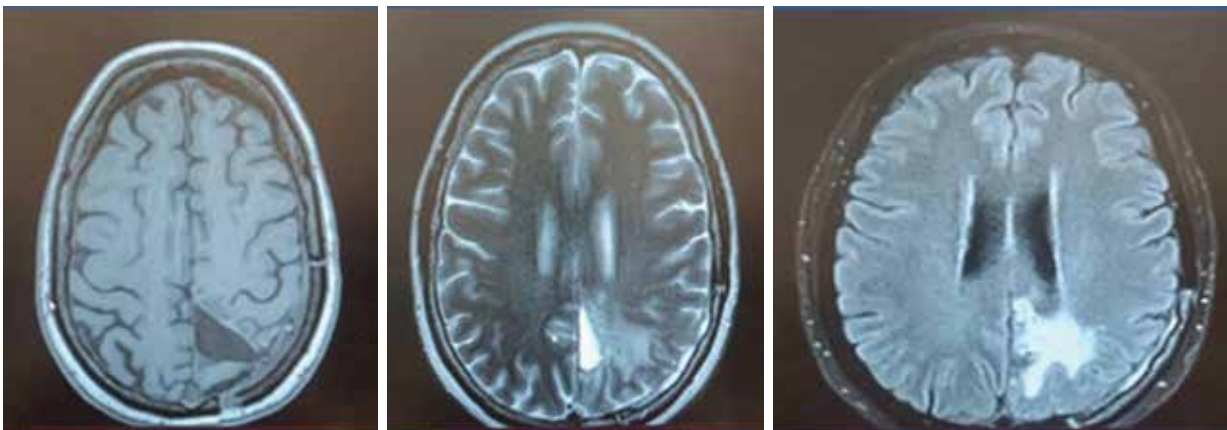


Рис. 9, 10, 11. МРТ-картина кистозно-глиозных послеоперационных изменений в левой теменной доле

1-й степени. С 26.09.24 по 02.10.24 проведено пять сеансов стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования на ложе удаленного метастаза в левой теменной доле.

С 09.10.24 начато проведение ИКТИ препаратом атезолизумаб 1200 мг на фоне приема ИТК. Осложнением лечения на фоне комбинированной ИТТ являлся иммуноопосредованный гепатит 4-й степени. С целью лечения иммуноопосредованного нежелательного явления (иНЯ) пациентке проводилась иммуно-супрессивная терапия метилпреднизолоном в дозировке 2 мг/кг с постепенным снижением дозы глюкокортикостероидов (ГКС) на протяжении одного месяца. На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика в виде нормализации показателей ферментов печени, улучшения общего самочувствия пациентки. Возобновление ТТ начато после восстановления функции печени до референсных значений ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатамино-трансферазы (АСТ).

По данным МРТ головного мозга от 12.12.24 наблюдается картина кистозно-глиозных послеоперационных изменений в левой теменной доле, накапливающих по периферии контрастный препарат; не исключается остаточная ткань образований. Кавернозная ангиома левой височной доли (рис. 9, 10, 11).

По данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии от 12.12.24 признаков патологической метаболически активной ткани не отмечается. Определены аметаболические средней плотности образования правого яичника 79 на 55 мм аксиально (рис. 12, 13).

Выводы по клиническому случаю

1. Назначение комбинированной ИТТ в первой линии через три месяца лечения привело к быстрому частичному ответу (полный метаболический ответ по метастазам в грудной клетке, брюшной полости, малом тазу, частичный ответ по очагам в головном мозге).
2. В начале лечения был зафиксирован иммуноопосредованный гепатит 4-й степени (успеш-

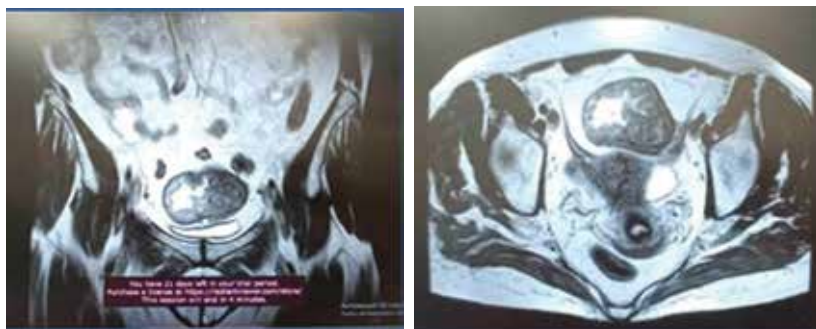


Рис. 12, 13. Аметаболические образования правого яичника 79 × 55 мм

но купирован) и кожный зуд 1-й степени. 3. Пациентка продолжает прием ТТ. В настоящее время терапия переносится удовлетворительно, без осложнений.

Заключение

ИТТ метастатической меланомы кожи открывает новые горизонты в лечении этого заболевания. С каждым годом появляются новые данные о механизмах действия препаратов, их комбинациях и способах преодоления устойчивости опухолей к терапии. Это дает надежду на более эффективные и персонализированные подходы к лечению меланомы, улучшает качество жизни и выживаемость пациентов. ☺

Литература

1. 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. 276 с.
2. Ribas A., Flaherty K.T. BRAF targeted therapy changes the treatment paradigm in melanoma. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2011; 8: 426–433.
3. Wilmott J., Long G., Howle J., et al. Selective BRAF inhibitors induce marked T-cell infiltration into human metastatic melanoma. Clin. Cancer Res. 2012; 18 (5): 1386–1394.
4. Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF V600 mutation-positive melanoma. Lancet. 2020; 395 (10240):1835–1844.
5. (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020; 395 (10240): 1835–1844.
6. Ferrucci P.F., Di Giacomo A.M., Del Vecchio M., et al. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. J. Immunother. Cancer. 2020; 8 (2): e001806.
7. Dummer R., Long G.V., Robert C., et al. Randomized phase III trial evaluating spartalizumab plus dabrafenib and trametinib for BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma. J. Clin. Oncol. 2022; 40 (13): 1428–1438.
8. Пудина А.В., Жукова Н.В., Овсяников В.В., Орлова Р.В. Место и время повторному назначению BRAF/MEK-ингибиторов в лечении диссеминированной меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 62–67.

Assessment of the Effectiveness of Immune-Targeted Therapy in the Treatment of Disseminated Skin Melanoma: Analysis of a Series of Clinical Cases

A.V. Pudina^{1,2}, I.M. Itkin², N.Yu. Antimonik², S.I. Kutukova^{2,3}, R.V. Orlova^{1,2}

¹ Saint Petersburg State University

² City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg

³ Saint Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov

Contact person: Anastasia V. Pudina, Nastya.pudina@bk.ru

The article presents an analysis of the use of combined therapy with BRAF/MEK inhibitors and PD-1 checkpoint inhibitors in patients with metastatic cutaneous melanoma with a mutation in the BRAF gene. The analysis included 13 patients who received one of the combined targeted-immunotherapy regimens: atezolizumab + vemurafenib + cobimetinib, pembrolizumab + dabrafenib + trametinib and spartalizumab + dabrafenib + trametinib.

The aim of this study is to analyze the use of combined immuno-targeted therapy (ITT) in different lines of treatment, assessing the efficacy and toxicity of the administered regimens. A comparative analysis of the treatment regimens was not conducted due to insufficient case sampling for statistical processing.

Results. The most effective treatment, in terms of objective response rate (ORR), was observed with the triple combination in the first line of therapy. The objective response rate was 80%: 60% – partial response and 20% – complete response. Disease stabilization was reported at 20%. In the 2nd, 3rd, 5th, and 8th lines of combined ITT, disease stabilization was 100%. The following side effects were recorded during combined ITT: immune-mediated hepatitis grade 4 (n = 2; 15%), grade 3 hypertension (n = 1; 7.5%), grade 2 pyrexia (n = 2; 15%), and grade 1 thyroiditis (n = 1; 7.5%). The severity of adverse events observed during treatment with the triple combination was associated with high treatment efficacy. **Keywords:** immuno-targeted therapy, BRAF/MEK inhibitors, immune checkpoint inhibitors, metastatic BRAF-mutated cutaneous melanoma.

Keywords: immuno-targeted therapy, BRAF/MEK inhibitors, immune checkpoint inhibitors, metastatic BRAF-mutated skin melanoma

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



Неoadъювантная иммунотерапия при резектабельной меланоме кожи III стадии – новый стандарт лечения

А.Н. Юрченков¹, Д.Л. Строяковский, к.м.н.¹, К.В. Орлова, к.м.н.²

Адрес для переписки: Александр Николаевич Юрченков, dr.yurchenkov@gmail.com

Для цитирования: Юрченков А.Н., Строяковский Д.Л., Орлова К.В. Неoadъювантная иммунотерапия при резектабельной меланоме кожи III стадии – новый стандарт лечения. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (15): 50–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-15-50-54

Современная противоопухолевая лекарственная терапия значительно улучшила результаты лечения пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой. Успех в терапии метастатической меланомы привел к научному интересу изучения эффективности и безопасности этих вариантов лекарственной терапии при более ранних стадиях заболевания. Рандомизированные клинические исследования привели к одобрению адъювантной иммунотерапии анти-PD-1 и таргетной терапии для резектабельной меланомы III стадии. В дальнейшем современные варианты лекарственной терапии были изучены и в качестве неoadъювантной терапии. Многообещающие ранние результаты исследований привели к рандомизированным исследованиям, результаты которых легли в основу изменений действующих клинических рекомендаций для пациентов с резектабельной меланомой III стадии или ее эквивалентом и будут рассмотрены в этой статье.

Ключевые слова: неoadъювантная терапия, меланома, резектабельная меланома III стадии, пембролизумаб, ипилимумаб + ниволумаб

Введение

За последние годы стандартом лечения меланомы III стадии стало проведение комбинированного лечения: хирургия с последующим проведением адъювантной лекарственной терапии, что нашло свое отражение в действующих клинических рекомендациях [1, 2].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа ниволумаб и пембролизумаб (anti-PD-1) продемонстрировали увеличение пятилетней безрецидивной выживаемости (БРВ) в рандомизированных клинических исследованиях III фазы: по сравнению с препаратом ипилимумаб (anti-CTLA-4) в исследовании CheckMate-238 (50% для ниволумаба и 39% для ипилимумаба, отношение рисков (ОР) = 0,72; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,60–0,86) [3] или в сравнении с плацебо в исследовании KEYNOTE-054 (55% для пембролизумаба и 38% для плацебо, ОР = 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72) [4]. В исследовании COMBI-AD у пациентов с мутацией в гене *BRAF* терапия ингибитором *BRAF* (iBRAF)

дабрафенибом в сочетании с ингибитором MEK (iMEK) траметинибом показала преимущество по сравнению с плацебо (пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 52% для комбинированной таргетной терапии дабрафенибом и траметинибом и 36% для плацебо, ОР = 0,51; 95% ДИ 0,42–0,61) [5]. Вопрос влияния адъювантной терапии на общую выживаемость (ОВ) пациентов остается открытым. Наибольший срок оценки долгосрочных результатов адъювантной терапии опубликован для двух исследований: COMBI-AD и KEYNOTE-054 [6, 7]. В исследовании COMBI-AD общая выживаемость через восемь лет в группе дабрафениба и траметиниба для всех пациентов составила 71% и 65% в группе плацебо (ОР = 0,80; 95% ДИ 0,62–1,01; $p = 0,06$). Хотя данные статистически не достоверны, но есть явный тренд на увеличение ОВ. Отдельно в подгруппе пациентов с подтипом мутации *BRAF* V600E заметно более значимое влияние на ОВ (ОР = 0,75; 95% ДИ 0,58–0,96). В то время как в исследовании KEYNOTE-054 с пембролизумабом,



где в случае прогрессирования заболевания было предусмотрено прекращение из группы плацебо на лечение пембролизумабом, данные по ОВ до сих пор не представлены при семилетнем периоде наблюдения. Как описывают сами исследователи, по причине все еще недостаточного количества событий для оценки ОВ. Таким образом, ни один из вышеперечисленных вариантов адъювантной терапии, несмотря на увеличение безрецидивной выживаемости и длительный период наблюдения, не продемонстрировал существенного улучшения ОВ. Учитывая отсутствие убедительных данных об увеличении ОВ, а также большой пул пациентов, у которых к пяти годам наблюдения развивается прогрессирование заболевания после завершения адъювантной терапии (48% пациентов в группе комбинированной таргетной терапии дабрафенибом и траметинибом, 50% в группе ниволумаба и 45% в группе пембролизумаба), существующие подходы к лечению пациентов с резектабельной меланомой III стадии или ее эквивалентом нуждались в улучшении результатов.

И следующим направлением исследований у данной категории пациентов стала смена парадигмы лечения в сторону неoadъювантного или периоперационного режима.

Цель настоящего обзора – представить результаты исследований, посвященных неoadъювантной или периоперационной терапии у пациентов с резектабельной меланомой III стадии или ее эквивалентом.

Таргетная терапия

Исследование II фазы NeoCombi по применению таргетной терапии дабрафенибом и траметинибом в неoadъювантном режиме у пациентов с мутацией в гене *BRAF* V600E/K показало высокие результаты достижения патоморфологического ответа, включая полные патоморфологические ответы (пПМО/рCR), но в дальнейшем, при пятилетнем периоде наблюдения, не было отмечено увеличения безрецидивной выживаемости ни в одной из подгрупп, включая пациентов с рCR. Полученные результаты были аналогичны показателям, достигнутому при использовании лишь адъювантной таргетной терапии после хирургического лечения [8].

Иммунотерапия

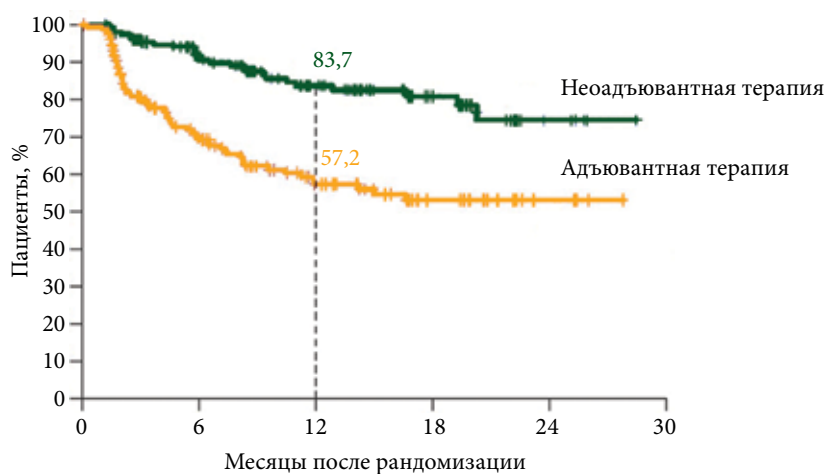
Следующей областью исследовательского интереса стало изучение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ) в неoadъювантном и периоперационном режиме.

Обоснование неoadъювантной иммунотерапии проистекает из концепции, согласно которой применение иммунотерапии при наличии первичной опухоли или метастатического поражения регионарных лимфоузлов приведет к более мощному противоопухолевому иммунному ответу по сравнению с адъювантной терапией ввиду большего количества опухолевых антигенов. Следующий немаловажный фактор в сторону выбора неoadъювантной терапии –

возможность как клинической оценки эффективности лечения, так и оценки патоморфологического ответа на терапию после проведения хирургического лечения. Клиническая оценка после завершения неoadъювантной терапии включает в себя инструментальные методы обследования (компьютерная томография (КТ) или позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ/КТ)), основной целью которых является исключение реализации отдаленного метастазирования. В случае системного прогрессирования на фоне неoadъювантной терапии выполнение лимфодиссекции не оправдано.

Для оценки патоморфологического ответа важную роль играет команда патоморфологов, которая, опираясь на рекомендации международного консорциума по неoadъювантной терапии меланомы (INMC), проводит стандартизованную количественную оценку жизнеспособной опухолевой ткани для формирования заключения о степени патоморфологического ответа. И градация ответов морфологов на сегодняшний день выглядит следующим образом: полный ответ (рCR) – отсутствие остаточной инвазивной опухоли после оценки полностью удаленного образца; почти полный ответ (nearpCR) – $> 0\%$, но $\leq 10\%$ жизнеспособной опухоли; частичный ответ (pPR) – $> 10\%$ до $\leq 50\%$ жизнеспособной опухоли; отсутствие патоморфологического ответа (pNR) – $> 50\%$ остаточной жизнеспособной опухоли. Также пациенты с полным ответом (рCR) и почти полным ответом (nearpCR) были объединены в одну группу – большой морфологический ответ (MPR). Эти пациенты имеют наилучшие результаты выживаемости. Нам здесь важно понимание, что в зависимости от патоморфологического ответа будет строиться вся дальнейшая тактика лечения. При достижении MPR появляются возможности, с одной стороны, потенциально снизить интенсивность дальнейшего лечения – в виде уменьшения адъювантной терапии и уменьшения объема оперативного вмешательства; с другой стороны, при отсутствии патоморфологического ответа изменить адъювантный этап лечения, например, у пациентов с наличием мутации в гене *BRAF*.

Рассмотрим неoadъювантный/периоперационный режим лечения anti-PD-1 препаратом – пембролизумабом. Исследование SWOG S1801 было рандомизированным исследованием II фазы, в котором сравнивали адъювантный и неoadъювантный режимы пембролизумаба среди пациентов с меланомой клинической III стадии или олигометастатической резектабельной меланомой IV стадии. Пациентам, получавшим адъювантную терапию, сначала было выполнено оперативное лечение, а затем проведено 18 введений пембролизумаба в дозе 200 мг каждые три недели, в то время как пациенты на неoadъювантной терапии получили три дозы предоперационного пембролизумаба с последующей операцией и 15 курсов адъювантной терапии пембролизумабом. Через два года бессобытийная выживаемость составила 72% (95% ДИ 64–80; $p = 0,004$) в группе нео-

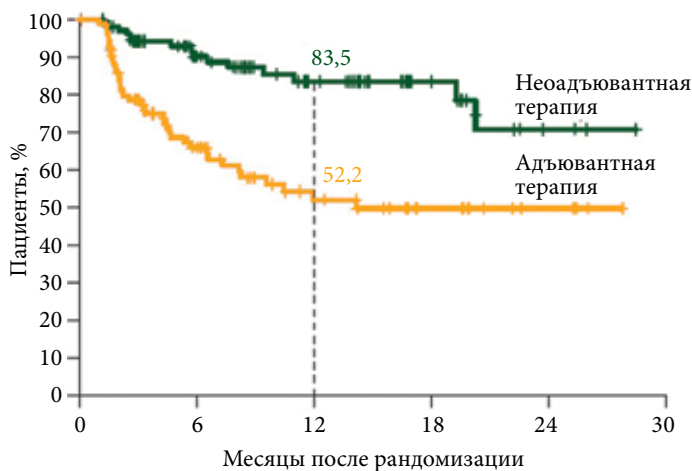


Число событий/число пациентов
Неоадъювантная терапия 28/212
Адъювантная терапия 72/211

Скорректированная разница в ожидаемой продолжительности жизни 8,0 мес. (99,9% ДИ 4,94–11,05); $p < 0,001$

Отношение риска прогрессирования, рецидива или смерти 0,32 (99,9% ДИ 0,15–0,66)

Рис. 1. Разница в ожидаемой продолжительности жизни



Число пациентов в группе риска (цензурированные)	Неоадъювантная	Адъювантная
112 (0)	63 (40)	38 (61)
112 (0)	48 (32)	25 (47)
112 (0)	18 (81)	11 (60)
112 (0)	3 (94)	4 (67)

Число событий/всего пациентов
Неоадъювантная терапия 15/112
Адъювантная терапия 41/112

Нескорректированное отношение риска прогрессирования, рецидива, смерти 0,29 (99,9% ДИ 0,11–0,79)

Рис. 2. Бессобытийная выживаемость у пациентов с мутацией в гене BRAF V600E/K

адъювантной терапии и 49% (95% ДИ 41–59; $p = 0,004$) в группе адъювантной терапии пембролизумабом. Переносимость неоадъювантной иммунотерапии пембролизумабом по сравнению с адъювантной терапией была сопоставима: частота нежелательных явлений (НЯ) 3-й степени и выше составила 12% и 14% соответственно.

На основании данного исследования периоперационный режим иммунотерапии пембролизумабом (три введения до операции и 15 введений после) изменил парадигму лечения меланомы III стадии и был внесен в клинические рекомендации [1-2], несмотря на вышедшую в дальнейшем публикацию Olivier T., Prasad V. о необходимости подтверждения этих результатов в исследовании III фазы ввиду особенностей дизайна и дисбаланса во времени до оценки эффективности и лечения, что могло повлиять на число цензурирований и полученный результат [9].

Однако спустя год, в июне 2024 г., на конгрессе ASCO были доложены результаты исследования III фазы NADINA [10]. В данном исследовании пациенты получали либо два курса неоадъювантной терапии ипилимумабом (в фиксированной дозе 80 мг) в комбинации с ниволумабом (в дозе 240 мг) каждые три недели с последующей лимфодиссекцией, либо хирургическое лечение на старте с последующим проведением адъювантной терапии. Особенностью этого исследования явилась возможность выбора последующей терапии в зависимости от патоморфологического ответа. При достижении полного патоморфологического ответа (отсутствии жизнеспособных опухолевых клеток) и почти полного патоморфологического ответа (< 10% жизнеспособных опухолевых клеток) терапия завершалась, и пациенты переводились под динамическое наблюдение. При отсутствии патоморфологического ответа опухоли или достижении частичного ответа (> 10% жизнеспособных клеток) пациенты, при наличии мутации в гене BRAF V600E/K, получали либо адъювантную терапию дабрафенибом (в дозе 150 мг два раза в день) в комбинации с траметинибом (в дозе 2 мг один раз в день) в течение 46 недель, либо дополнительно 11 циклов (46 недель) адъювантной терапии ниволумабом (в дозе 480 мг) каждые четыре недели.

Бессобытийная выживаемость (БСВ) через 12 месяцев была значительно выше в группе неоадъювантной терапии по сравнению с группой адъювантной терапии и составила 83,7% (99,9% ДИ 73,8–94,8) и 57,2% (99,9% ДИ 45,1–72,7) соответственно. Различия в ожидаемой продолжительности жизни составило восемь месяцев (99,9% ДИ 4,94–11,05; $p < 0,001$; OR = 0,32 и 99,0% ДИ 0,15–0,66) (рис. 1). В группе неоадъювантной терапии у 59% пациентов был достигнут MPR, у 8% – частичный ответ, у 26,4% не было зарегистрировано патоморфологического ответа и у 2,4% – прогрессирование. У 4,2% хирургическое лечение не было проведено. Ожидаемая ВБР в 12 месяцев составила 95,1% в группе паци-

ентов с MPR. Для сравнения: в группе пациентов с частичным ответом ВБР составила 76,1% и без патоморфологического ответа – 57%.

Преимущества неоадъювантной иммунотерапии были отмечены как у пациентов с наличием мутации в гене *BRAF* (рис. 2), так и у пациентов без мутации в гене *BRAF* (рис. 3).

Как было показано выше, патоморфологический ответ при проведении неоадъювантной терапии оказался ключевым прогностическим фактором. MPR был достигнут у 59% пациентов (47,2% – pCR и 11,8% – pnearCR). ВРВ через 12 месяцев составила 95,1% (99,9% ДИ 87,4–99,9) среди пациентов, у которых был достигнут MPR, 76,1% (99,9% ДИ 44,4–99,9) у пациентов с pPR и 57,0% (99,9% ДИ 33,3–97,6) у пациентов с pNR (рис. 4).

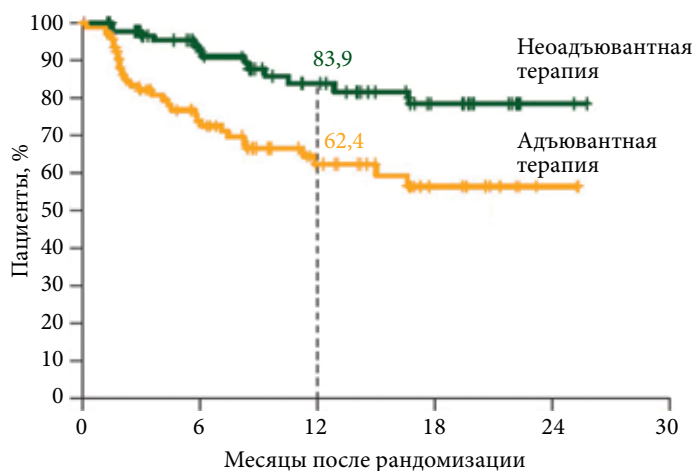
Известно, что переносимость комбинированной иммунотерапии характеризуется более высокой частотой развития нежелательных явлений (НЯ). Так, в исследовании NADINA у 29,7% были зарегистрированы НЯ 3-й степени и более в группе неоадъювантной иммунотерапии и 14,7% в группе адъювантной терапии; у одного пациента наступил летальный исход в группе адъювантной терапии (пневмонит). Частота НЯ, связанных с хирургическим лечением, была сопоставима между группами – 14,6% и 14,4% соответственно.

Таким образом, всего два цикла комбинированной неоадъювантной иммунотерапии ипилимумабом с ниволумабом с последующим проведением оперативного лечения и адъювантной терапией, основанной на патоморфологическом ответе, привели к более длительной бессобытийной выживаемости и возможности выхода на плато в связи с механизмом действия ИКТИ (ингибиторов контрольных точек иммунного ответа), что требует дальнейшего подтверждения при более длительном периоде наблюдения.

Это исследование позволяет нам индивидуализировать подход к лечению пациентов из группы высокого риска с резектабельной меланомой кожи III стадии (или метастатического поражения регионарных лимфоузлов без выявленного первичного очага) или ее эквивалентом. В случае отсутствия MPR и наличия мутации в гене *BRAF*, у нас сохраняется опция адъювантной таргетной терапии iBRAF (дабрафениб) + iMEK (траметиниб), что повышает шансы на излечение пациентов. Данные этого клинического исследования III фазы послужили основой для включения режима неоадъювантной комбинированной иммунотерапии в существующие практические рекомендации RUSSCO.

Заключение

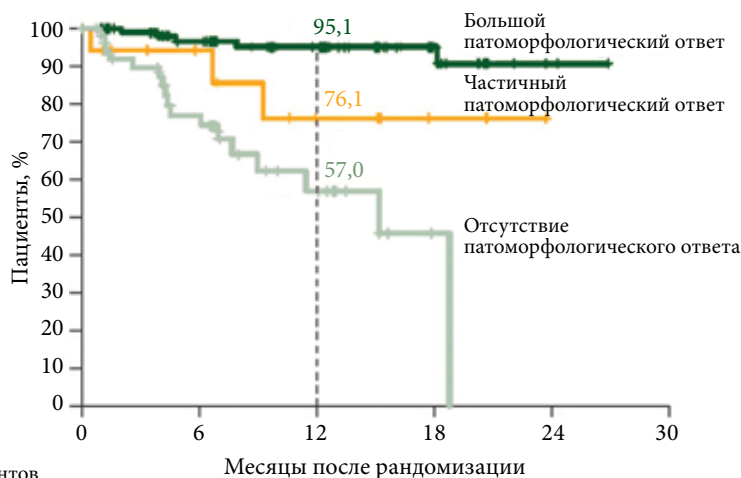
Неоадъювантная/периперационная иммунотерапия является новым стандартом лечения для резектабельной меланомы III стадии, который улучшает бессобытийную выживаемость по сравнению с адъювантным режимом лечения и дает надежду на улучшение отдаленных результатов



Число событий/всего пациентов
Неоадъювантная терапия 13/100
Адъювантная терапия 31/99

Нескорректированное отношение риска прогрессирования, рецидива, смерти
0,35 (99,9% ДИ 0,12–1,03)

Рис. 3. Бессобытийная выживаемость у пациентов без мутации в гене *BRAF*



Число событий/всего пациентов
Большой патоморфологический ответ 5/125
Частичный патоморфологический ответ 3/17
Отсутствие патоморфологического ответа 17/56

Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от патоморфологического ответа в группе неоадъювантной терапии

лечения и ОВ. Неоадьювантный подход позволяет сократить объем лечения при достижении MPR, а также позволяет индивидуализировать терапию в адьювантном режиме при отсутствии патоморфологического ответа.

Выбор между монотерапией анти-PD-1 и комбинированной иммунотерапией на сегодняшний день сложен. Комбинированная иммунотерапия приводит к более высоким показателям патоморфологического ответа, но увеличивает риск развития серьезных НЯ. Возможно, пациентам в молодом работоспособном возрасте с короткими интервалами между прогрессированием от первичной меланомы до регионарного метастазирования, с более значимым поражением регионарных лимфа-

тических узлов комбинированная иммунотерапия будет давать больший шанс на достижение ответа и улучшение результатов лечения. В то время как монотерапия анти-PD-1 может быть подходящей опцией для большинства пациентов.

Несмотря на преимущества неоадьювантного подхода (раннее воздействие на опухоль, возможность индивидуализации в зависимости от ответа и др.), требуются дополнительные исследования по поиску биомаркеров и более четкому отбору пациентов для существующих режимов лечения (монотерапия анти-PD-1 или комбинированная иммунотерапия анти-PD-1 + анти-CTLA-4) с целью более значимого улучшения исходов лечения у этой категории пациентов высокого риска. ☹️

Литература

1. Строяковский Д.Л., Абдулова Н.Х., Демидов Л.В. и соавт. Меланома кожи. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли. 2024; 14 (3s2): 300–329.
2. Клинические рекомендации, одобренные научно-практическим советом Минздрава России. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/546_3.
3. Larkin J., Del Vecchio M., Mandalá M., et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III/IV melanoma: 5-year efficacy and biomarker results from CheckMate 238. Clin. Cancer Res. 2023; 29 (17): 3352–3361.
4. Eggermont A.M.M., Kicinski M., Blank C.U., et al. Five-year analysis of adjuvant pembrolizumab or placebo in stage III melanoma. NEJM Evid. 2022; 1 (11): EVIDoa2200214.
5. Robert C., Grob J.J., Stryakovsky D., et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. N. Engl. J. Med. 2019; 381 (7): 626–636.
6. Eggermont A.M., Kicinski M., Blank C.U., et al. Seven-year analysis of adjuvant pembrolizumab versus placebo in stage III melanoma in the EORTC1325 / KEYNOTE-054 trial. Eur. J. Cancer. 2024; 211: 114327.
7. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al. Final results for adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. N. Engl. J. Med. 2024; 391 (18): 1709–1720.
8. Menzies A.M., Lo S.N., Saw R.P.M., et al. Five-year analysis of neoadjuvant dabrafenib and trametinib for stage III melanoma. Ann. Oncol. 2024; 35 (8): 739–746.
9. Olivier T., Prasad V. Neoadjuvant followed by adjuvant pembrolizumab in melanoma: time biases in the data analysis of the SWOG S1801 trial. Transl. Oncol. 2024; 45: 101959.
10. 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.

Neoadjuvant Immunotherapy for Resectable Stage III Skin Melanoma – a New Standard of Treatment

A.N. Yurchenkov¹, D.L. Stroyakovsky, PhD¹, K.V. Orlova, PhD²

¹ Moscow City Oncology Hospital No 62

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

Contact person: Alexander N. Yurchenkov, dr.yurchenkov@gmail.com

Modern antitumor drug therapy has significantly improved the treatment outcomes of patients with metastatic and/or inoperable melanoma. The success in metastatic melanoma has led to scientific interest in studying the efficacy and safety of these drug therapy options in the earlier stages of the disease. Randomized clinical trials have led to the approval of adjuvant anti-PD1 immunotherapy and targeted therapy for stage III resectable melanoma. Later, modern drug therapy options were also studied as neoadjuvant therapy. Promising early research results led to randomized trials, the results of which formed the basis for changes in current clinical guidelines for patients with resectable stage III melanoma or its equivalent and will be discussed in this article.

Keywords: neoadjuvant therapy, melanoma, resectable stage III melanoma, pembrolizumab, ipilimumab + nivolumab



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/>



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>

реклама



¹ НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова,
Санкт-Петербург

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

³ Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский
университет

Саркома Капоши: этиология, патогенез, диагностика, лечение

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

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

Для цитирования: Панина И.Е., Новик А.В. Саркома Капоши: этиология, патогенез, диагностика, лечение. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (15): 56–62.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-15-56-62

Саркома Капоши – относительно редкое онкологическое заболевание сосудистого происхождения, впервые описанное в 1882 г. Долгое время считалось, что данная патология свойственна исключительно лицам с ВИЧ-инфекцией в анамнезе. Впоследствии было доказано, что чаще встречается классическая, не ВИЧ-ассоциированная саркома Капоши. С 1994 г. стало известно о прямой связи заболевания с вирусом герпеса человека 8-го типа. Это открытие послужило началом принципиально нового этапа в поиске возможных методов лечения саркомы Капоши.

Цель данного обзора – изучить историю заболевания саркома Капоши, ознакомиться с мировым опытом его диагностики и лечения на основании анализа современной зарубежной и отечественной научной медицинской литературы.

Материал и методы. Проведен поиск литературы в базах данных PubMed, Cochrane Library, Google Scholar. В связи с достаточно ограниченным числом публикаций касаясь саркомы Капоши в обзор включены систематические обзоры, ретро- и проспективные исследования, клинические случаи, опубликованные за период 1981–2025 гг.

Результаты. Принципы лечения саркомы Капоши существенно отличаются от тех, что применимы к другим онкологическим заболеваниям. Преимущество в эффективности лечения остается на стороне системной лекарственной терапии. На сегодняшний день продолжаются поиски методов контроля данной патологии, осуществляются попытки внедрения новых видов терапии, разработка специфических лекарственных препаратов.

Выводы. Саркома Капоши, ввиду своей редкости, остается относительно малоизученным заболеванием. Не существует метода, который бы безусловно позволял полностью его контролировать. Для расширения возможностей лечения саркомы Капоши требуется проведение новых исследований и обмен опытом не только внутри страны, но и на мировом уровне.

Ключевые слова: классическая саркома Капоши, лечение, ВИЧ-инфекция, лекарственная терапия, исследования

Введение

Саркома Капоши является относительно редким видом рака во всем мире, но остается наиболее часто диагностируемым видом рака у мужчин в некоторых районах Восточной и Южной Африки (Мозамбик и Уганда), где новообразование носит эндемический характер в связи с широким распространением вируса герпеса человека 8-го типа, являющимся важным звеном патогенеза заболевания [1].

По механизму развития заболевание носит эндотелиальное происхождение – наиболее характерно проявление хаотического незавершенного ангиогенеза, пролиферация веретеновидных клеток, обилие сосудистых щелей, инфильтрация опухоли мононуклеарами (атипичными иммунными клетками) [2]. Как правило, это многоочаговая опухоль, которая может поражать кожу, кости, слизистые оболочки, лимфатические узлы и практически все внутренние органы, описаны даже



редкие случаи поражения головного мозга и яичек у мужчин [3].

Впервые данное заболевание было описано в 1872 г. австрийским и венгерским дерматологом Морицем Капоши [4]. На протяжении целого столетия вслед за этим событием заболевание считалось крайне редким. До 1980 гг. заболеваемость составляла от 0,02 до 0,06 случая на 100 000 населения и чаще всего наблюдалась у мужчин среднего и пожилого возраста еврейского или средиземноморско-европейского происхождения [5]. Долгое время считалось, что саркома Капоши неразрывно связана с ВИЧ-инфекцией [6, 7]. В некоторых случаях кожные очаги были настолько малозаметны, что ошибочно принимались за синяки, однако четверть пациентов молниеносно умирала от присоединения тяжелых оппортунистических инфекций, вызываемых довольно редкими возбудителями, например *Pneumocystis carinii* [4]. Так ученые пришли к выводу, что саркома Капоши сопровождается глубоким иммунодефицитом. Впоследствии такие эпидемиологические закономерности, как наблюдение, что саркома Капоши гораздо чаще встречается у гомосексуальных мужчин, чем в других группах риска заражения ВИЧ-инфекцией, позволили предположить, что саркома Капоши была вызвана вторым инфекционным агентом [8]. В 1994 г. Chang Y. и др. обнаружили новый вирус в очагах саркомы Капоши (вирус герпеса, ассоциированного с саркомой Капоши (KSHV), также известный как вирус герпеса человека 8-го типа (HHV-8)) и доказали, что он является неотъемлемой частью патогенеза саркомы Капоши [9]. Проводились популяционные исследования с целью проверки взаимосвязи заболеваемости саркомой Капоши с воздействием некоторых видов растений (например, дурмана) и почв (в частности, вулканической кремнистой почвы), было высказано предположение о влиянии железа [10]. Также существует мнение о возможности изменений клеточного иммунитета, вызванных укусами кровососущих насекомых, повышении вирусемии при контактах с сельскохозяйственными животными, пестицидами и паразитами, что может быть тесно связано с риском возникновения и прогрессирования саркомы Капоши [11]. В литературе описаны редкие случаи семейных заболеваний саркомой Капоши, что указывает на потенциальную возможность генетической предрасположенности, но данный факт еще не был доказан научным сообществом [12]. На сегодняшний день не существует единой общепринятой классификации саркомы Капоши, однако наиболее часто применяют распределение на четыре типа по этиологическому фактору, тесно связанному с клиническими проявлениями. Первый тип – классическая саркома Капоши, первоначально описанная Морицем Капоши, с характерным индолентным течением и преимущественным поражением кожи нижних конечностей. Ее также называют средиземноморской саркомой Капоши по территориальному распространению. Второй – эндемический (африканский) тип, схожий по клиническим проявлениям с классической саркомой, но манифестирующий в более раннем возрасте (преимущественно до 40 лет). Третий – иммуносупрессивный (ятрогенный) тип, наиболее часто встречающийся у пациентов после трансплантации, получающих преднизолон и азатиоприн, а также у других

пациентов, проходящих иммунодепрессивную терапию (в том числе с применением глюкокортикоидов в любой лекарственной форме) или лучевую терапию. Четвертый – ВИЧ-ассоциированный (эпидемический) тип [4]. Последние два типа заболевания протекают наиболее агрессивно, с частым вовлечением внутренних органов (20–50%), слизистых оболочек (30–40%) и лимфатических узлов [13]. Подход к лечению отличается в зависимости от формы заболевания и его распространенности. При локализованной форме саркомы Капоши, как правило, применяются лучевая терапия, хирургическая резекция, криотерапия и местное лечение (мази – например, иммуномодулирующее лекарственное средство имихимод), в то время как при запущенном заболевании преимущество отдается системной лекарственной терапии, в числе методов которой можно рассмотреть биологическую и таргетную терапию, химиотерапию и иммунотерапию [14].

Цель данной статьи – обзор последних изменений в представлении о патогенезе и возможностях лечения, акцентируя внимание на использовании методов лекарственной терапии, саркомы Капоши.

Материал и методы

Поиск соответствующей литературы осуществлялся в базах данных PubMed, Google Scholar, Cochrane Library по ключевым словам: саркома Капоши, лечение, патогенез, ВИЧ-ассоциированные заболевания. Для анализа и обобщения информации о современных представлениях в отношении патогенеза и возможностей лечения описываемого заболевания проведен обзор зарубежных и отечественных научных публикаций за 1981–2025 гг. Глубина анализа обусловлена достаточно ограниченным количеством публикаций по теме исследования. Всего было найдено около 8000 публикаций, датированных 1946–2025 гг., из них в течение последних десяти лет было опубликовано около 2000 статей. В ходе анализа литературы проработано 400 публикаций. Отбор публикаций в обзор проводился на основании добавления, уточнения или изменения представлений о заболевании, а также тактике и эффективности лечения. Клинические исследования составил примерно 50% всех публикаций, обзоры – 20%, описания случаев – 30%.

Результаты

Эпидемиология

Глобальная распространенность саркомы Капоши на сегодняшний день достаточно низкая, и, как было подсчитано при проведении популяционных исследований, в последние десятилетия в развитых странах мира болезнь стала встречаться реже. При исследовании данных из 185 стран было отмечено, что в 2020 г. глобальная стандартизованная по возрасту частота встречаемости заболевания составила 0,39 на 100 000 человек. По-прежнему наибольшее число случаев саркомы Капоши регистрируется в Африке (73%), что может быть связано с высокой распространенностью гомосексуальных контактов и ограничениями в возможности применения лекарственной, в том числе антитривиральной, терапии и высокой распространенностью состояний, сопровождающихся синдромом приобретенного иммунодефицита [15].

Классификация

Согласно мировой статистике, в подавляющем большинстве случаев встречается классическая саркома Капоши. Гетерогенность клинических проявлений заболевания обуславливает сложности в его стадировании. Распределение по стадиям саркомы Капоши отличается от общепринятого принципа в отношении других онкологических заболеваний: для нее более характерно распределение в соответствии со стадийностью ее прогрессирования. Так в 2003 г. была разработана действующая классификация, включающая четыре стадии: I стадия — макуло-нодулярная: поражение преимущественно локализуется в области нижних конечностей; II стадия — инфильтративная: на нижних конечностях видны бляшки и иногда небольшие узелки; III стадия — воспалительная, или пурпурная: обширные ангиоматозные бляшки, узловые образования, изъязвления, поражающие одну или несколько конечностей; IV стадия — диссеминированная: множественные бляшки и ангиоматозные узелки, распространяющиеся за пределы нижних конечностей.

На всех стадиях возможны изъязвление, геморрагия, лимфедема, лимфорея, болевой синдром, а также узловые образования во внутренних органах (последнее — для III–IV стадий) [16].

Согласно другим источникам рекомендуется разделять саркому Капоши на три клинические ситуации: 1) локально-распространенная неагрессивная форма; 2) локально-распространенная агрессивная форма; 3) диссеминированная форма [13].

Существует единственная утвержденная система стадирования для эпидемической ВИЧ-ассоциированной саркомы Капоши, которая, в целом, может быть применима и к классической форме, так как она включает такие важные составляющие, как измерение степени распространенности болезни (T-tumor – опухоль) – локализованную или диссеминированную формы; оценку состояния иммунной системы (I-immunodeficiency – состояние иммунодефицита) по количеству CD-4 клеток – высокое или низкое; по наличию или отсутствию В-симптомов и оппортунистических инфекций (S) [14, 17].

Патогенез

Вирус герпеса человека 8-го типа (HHV-8) – онкогенный ДНК-вирус, являющийся ключевым звеном патогенеза саркомы Капоши. Его наличие в организме не является облигатным predisposing фактором, но без него заболевание развиваться не может. Вирус обнаруживается в слюне и сперме и может передаваться при контакте с жидкостями и половом акте [18]. HHV-8 вызывает иммунный ответ посредством активации CD8 Т-клеток и увеличением продукции цитокинов Т-хелперами I типа. Это, в свою очередь, приводит к развитию реактивного воспалительного процесса, вызывая экстравазацию моноцитов, формирование веретенообразных клеток и усиление ангиогенеза с различной степенью его нарушения [2]. Эритроциты и отложения гемосидерина придают поражениям характерный пурпурный цвет. Веретенообразные клетки инфицированы HHV-8 и экспрессируют латентно-ассоциированный ядерный антиген (LANA), вирусный HHV-8 белок, который связывает эписомы вируса с хроматином.

Вирус HHV-8 кодирует ряд генов, индуцирующих пролиферацию, выработку цитокинов и атипичный ангиогенез, и тем самым способствуют развитию заболевания [2, 19]. Эти гены, в свою очередь, активируются в условиях тканевой гипоксии. Поражения саркомой Капоши часто развиваются на стопах, так как они более подвержены гипоксии. Также была обнаружена связь развития саркомы Капоши с наличием мутации в гене *BPTF*, характеризующейся дисморфизмом и аномалиями конечностей. Высказано предположение об усилении влияния вируса HHV-8 в совокупности с данной мутацией, что приводит к потере функции организма-хозяина и способствует развитию саркомы Капоши [20].

Диагностика

Единственным способом, позволяющим поставить диагноз саркома Капоши, является гистологическое исследование материала после выполнения пункционной или эксцизионной биопсии опухолевого очага. В связи с наличием большого числа клинически схожих кожных заболеваний, дифференциальный диагноз проводят между саркомой Капоши и гематомой, невусом, гемангиомой, В-клеточной лимфомой, пиогенной гранулемой, саркоидозом Бенне – Бека – Шауманна, дерматитами и рядом других заболеваний. С целью оценки распространенности процесса и наличия висцеральных очагов выполняется позитронно-эмиссионная и компьютерная томографии (ПЭТ/КТ) в режиме все тело с в/в контрастированием, также при необходимости дополнительно могут быть применены эндоскопические методики [21].

Лечение

Цель лечения саркомы Капоши принципиально отличается от других онкологических заболеваний и включает в себя преимущественно контроль роста опухоли. Не существует ни одного метода, который бы достоверно приводил к излечению и полному предотвращению рецидивов заболевания. Как правило, эффект терапии имеет ограниченные временные рамки [13].

Первые действующие рекомендации по лечению саркомы Капоши были опубликованы в 1999 г. Описаны методы хирургического, лучевого и лекарственного лечения (химиопрепарат винбластин) [22].

Саркома Капоши относится к хроническим, но, как правило, не жизнеугрожающим заболеваниям. Известны даже единичные случаи спонтанного регресса очагов.

Учитывая патогенез данного заболевания, можно выделить определенные принципы его лечения.

Оптимизация иммунной функции и профилактика дополнительной иммуносупрессии для предотвращения прогрессирования заболевания и поддержания ответа на терапию.

Минимизация риска ятрогенной иммуносупрессии – противопоказано применение системных и местных глюкокортикоидов у лиц с наличием саркомы Капоши. Однако в случаях, относимых к угрожающим жизни состояниям, может быть рассмотрен вопрос об их применении.

Стадии заболевания, протекающие бессимптомно, когда кожные очаги приемлемы с косметической точки зрения – тактика активного наблюдения.



Выбор в пользу минимально инвазивной и наименее токсичной терапии для контроля заболевания.

Лечение, как правило, продолжается до неприемлемой токсичности либо достижения максимального эффекта – терапия после установления «плато» не рекомендуется [14]. При ВИЧ-ассоциированной саркоме Капоши зачастую оказывается достаточно применения антиретровирусной терапии. Данный тип протекает наиболее агрессивно и требует системного лечения. Вопрос о применении методов специфической противоопухолевой лекарственной терапии может быть решен после достижения контроля над активностью ВИЧ-инфекции, которая представляет большую угрозу для пациента.

Лечение саркомы Капоши зависит от стадии заболевания. В случаях ограниченного проявления заболевания может проводиться местная терапия: хирургическое иссечение, эксцизионная биопсия, криотерапия, лазерное воздействие, лекарственные средства для местного применения (например, иммуномодулирующие мази, модификаторы иммунного ответа – имиквимод, тимолол, гель алитретиноина, действие которых обусловлено индукцией интерферона альфа, фактора некроза опухоли и других цитокинов), внутриочаговая химиотерапия (инъекция химиопрепаратов в очаги поражения – винбластин, блеомицин), лучевая терапия (в том числе брахитерапия). В 2008 г. была попытка расширить перечень методов локального лечения саркомы Капоши – проводилось исследование по применению никотиновых пластырей в лечении местнораспространенных форм, но надежды на эффективность метода не оправдались [23].

В случаях с распространенными формами саркомы Капоши либо при быстро прогрессирующем течении применяется системная лекарственная терапия. Вплоть до 2024 г. в клинических рекомендациях Российской Федерации был официально прописан лишь один препарат – липосомальный доксорубин. С августа 2024 г. перечень возможных методов системной лекарственной терапии пополнился: введено четыре препарата для первой линии лечения – липосомальный доксорубин, паклитаксел, помалидомид и интерферон альфа; четыре варианта в качестве второй линии – гемцитабин, этопозид, иматиниб, пембролизумаб [13].

Зарубежные клинические рекомендации, последнее обновление которых произошло в феврале 2025 г., несколько отличаются от отечественных. В них нет интерферона альфа, но представлена возможность применения комбинированной иммунотерапии препаратом ипилимумаб в сочетании с ниволумабом, антиангиогенные анти-VGFR препараты группы противоопухолевых иммуномодуляторов – леналидомид и помалидомид. Понятия неоадьювантная и адьювантная терапия в отношении саркомы Капоши неприменимы. Считается, что лечение должно проводиться до достижения максимального эффекта, после чего пациент переводится в режим активного наблюдения. Особое внимание уделено возможности возврата к первой линии лекарственной терапии при хорошем первоначальном ответе и длительности безрецидивного периода более трех месяцев после окончания лечения. В случае прогрессирования заболевания на фоне проводимого лечения возможен переход на вторую линию терапии [14].

Приоритет в первой линии отдается также липосомальному доксорубину. Его эффективность была продемонстрирована при лечении всех форм саркомы Капоши: как классической, так и ВИЧ-ассоциированной и посттрансплантационной. В рандомизированных исследованиях, в которых сравнивали препараты с комбинацией доксорубина, блеомицина и винкристина и комбинацией блеомицина и винкристина, частота ответа на лечение липосомальным доксорубином была статистически значимо выше. Общая частота достижения объективного ответа при лечении классической саркомы Капоши составляла от 71% до 100%, длительность лечения составляла четыре месяца, а продолжительность ответа – до 25 месяцев. При этом препарат (липосомальный доксорубин) обладал сравнительно меньшим профилем токсичности [24, 25]. В случае с ятрогенной саркомой Капоши рекомендовано применение сиролимуса. В качестве альтернативного препарата рекомендовано применение паклитаксела. В исследовании Paksoy N. с соавт. было включено 44 пациента с классической формой саркомы Капоши, которые получали терапию препаратом паклитаксел внутривенно в дозе от 80 до 100 мг в неделю. Полный ответ был получен у 15,9%, частичный ответ – у 63,7% и стабилизация произошла у 13,6% пациентов, получавших исследуемый препарат как в качестве первой, так и в последующих линиях лечения. Профиль побочных эффектов был несколько шире, чем в случае с липосомальным доксорубином, что и способствовало его регистрации в качестве преимущественно резервного препарата выбора [26].

Одним из звеньев патогенеза саркомы Капоши является активный незавершенный ангиогенез. В связи с этим большой интерес представляет применение антиангиогенных препаратов. В 2022 г. при участии десяти пациентов с классической саркомой Капоши проведено исследование эффективности помалидомида. Объективный ответ получен у 80% пациентов. Данный препарат был одобрен к применению и включен в европейские клинические рекомендации [27].

Предполагается, что бевацизумаб – моноклональное антитело анти-VEGF, применяемое при лечении рака легких, молочной железы, желудочно-кишечного тракта и многих других злокачественных опухолях, может быть полезен в комбинации с другими лекарственными препаратами после первоначального снижения опухолевой нагрузки с помощью цитотоксической химиотерапии или у пациентов, которые приближаются к максимальной безопасной кумулятивной дозе антрациклинов. Препарат бевацизумаб протестирован в ходе исследования II фазы, проведенного в Канзасе [28], в котором частотой достижения объективного ответа составила 31%. В то же время в другом исследовании, проведенном Ablanedo-Terrazas Y. с соавт., он не показал достаточного клинического эффекта [29]. Помимо этого, зарегистрировано единичное исследование II фазы по применению иматиниба (точками приложения препарата являются PDGF и c-KIT, участвующие в развитии саркомы Капоши) с частотой объективного ответа 29% при высоком уровне токсичности, что стало ограничением к его применению в лечении данного заболевания [30]. Еще одним перспективным направлением лечения саркомы Капоши является иммунотерапия, так как доказа-

но, что заболевание является иммунноопосредованным, облигатно сопровождается инфицированием вирусом герпеса человека 8-го типа и снижением протекторных функций организма. В 2022 г. опубликованы результаты исследования комбинации ипилимумаба с ниволумабом, включавшего 18 пациентов, с частотой достижения объективного ответа 87%, частота полного ответа составила 62% [31]. Данная комбинация препаратов также нашла отражение в зарубежных клинических рекомендациях [14]. В качестве одной из возможных опций лечения у больных саркомой Капоши отмечено применение цитокинов. Более 40 лет назад интерферон альфа (IFNA) стал одним из первых агентов, использовавшихся в терапевтических целях при ВИЧ-ассоциированной саркоме Капоши. Цитокины долгое время, практически вплоть до 1998 г., оставались единственными одобренными препаратами для системного лечения саркомы Капоши [32]. В ходе многочисленных исследований было выявлено, что, как и ВИЧ, репликация HHV-8 ингибируется применением цитокинов *in vitro* при использовании отдельно или в сочетании с другими противовирусными агентами [33]. К тому же, помимо противовирусного эффекта, модуляции клеточного и гуморального иммунного ответов, интерферон влияет на ангиогенез, что является отличительной чертой поражений саркомы Капоши [34]. Впоследствии интерферон альфа начали использовать также и в лечении классической формы саркомы Капоши. В 1995 г. в Японии было проведено клиническое исследование II фазы на 15 пациентах, при этом у десяти пациентов был зафиксирован значительный ответ на интерферон альфа [35]. С августа 2024 г. препарат включен в клинические рекомендации по лечению саркомы Капоши в России, но по-прежнему отсутствует в протоколах лечения зарубежных стран. Мы не нашли данных по анализу эффективности интерферона альфа за последние десятилетия, однако, исходя из данных реальной клинической практики, он активно применялся в лечении различных форм заболевания с достижением объективного ответа. В информационных источниках фигурируют данные о достижении положительного эффекта низких доз интерферона альфа в некоторых клинических случаях. Отмечено, что рецидивы после лечения интерфероном имели преимущественно отсроченный характер, были очень ограниченными и часто успешно лечились возобновлением терапии. Кроме того, как и прежде, отмечается, что интерферон особенно полезен для пациентов с эпидемической формой саркомы Капоши [36].

Недавние публикации свидетельствуют об изучении нескольких новых терапевтических подходов к лечению саркомы Капоши. На сайте ClinicalTrials.Gov зарегистрировано открытое в настоящее время исследование (NCT04941274) по применению абемациклиба для эпидемической и классической форм саркомы Капоши [37]. Также исследуется возможность применения талимогена лагепарепвека – генетически модифицированного герпесвируса, зарегистрированного для лечения меланомы кожи, однако результаты исследований не опубликованы. Проводится исследование (NCT04303117) иммуноцитокина NHS-IL12 (M9241), который воздействует на ДНК некротической опухоли, вызывая местный иммунный ответ без высокой системной токсичности, и M7824 – гибридного белка, при

лечении классической формы заболевания. Ведутся работы по разработке механизмов таргетного воздействия по пути мутации *BPTF*, являющейся в некоторых случаях звеном патогенеза саркомы Капоши [38].

Учитывая вирус-ассоциированный характер заболевания, перспективным направлением является направление по разработке вакцин, клеточной терапии. Вакцинация является наиболее эффективным методом профилактики вирусных заболеваний, но в настоящее время нет достоверных сведений о существовании эффективной вакцины против HHV-8. Было протестировано множество противовирусных препаратов. В настоящее время антигерпесвирусную терапию проводят такими препаратами, как ганцикловир, цидофовир, адефовир, фоскарнет, валганцикловир с целью подавления репликации ВГЧ-8 [39]. Однако ни один из них не доказал свою противоопухолевую эффективность в отношении саркомы Капоши. В 2019 г. опубликовано исследование, в котором описывалась новая мультисубъединичная вакцина, под воздействием которой CD4⁺, CD8⁺ клетки продуцируют IFN- γ и IL2 (как ответ на ее введение), что подтверждает иммунологическую, но не клиническую эффективность подхода. Предполагалось ее дальнейшее тестирование в лабораторных условиях, чтобы убедиться в безопасности, иммуногенности и эффективности. Впоследствии результатов по испытанию данной вакцины представлено не было [40].

Обсуждение

В связи с редкостью заболевания все исследования в отношении саркомы Капоши были весьма малочисленными. Проспективные исследования единичны и проводились исключительно на территории зарубежных стран. Это является существенным ограничением в расширении понимания причин развития и возможностей лечения описываемой патологии.

Как показывает практика, локальные методы лечения саркомы Капоши имеют кратковременный эффект. Учитывая иммунноопосредованный характер, надо понимать, что заболевание рано или поздно начинает прогрессировать и переходит в распространенные формы. Наиболее перспективными направлениями лечения являются системная лекарственная терапия, особенно интересны исследования в области применения методов иммунотерапии, а также вакцинотерапии. Перечень возможных методов лечения постепенно пополняется. Интересным направлением лечения саркомы Капоши является коррекция иммунологического статуса пациентов. Однако, несмотря на попытки поиска публикаций по данному запросу, исследований, направленных на иммунореабилитацию, иммунокоррекцию данных пациентов (за исключением антиретровирусной терапии для больных эпидемической саркомой Капоши) обнаружено не было.

В большинстве случаев саркома Капоши не является жизнеугрожающим заболеванием. По этой причине в приоритете остаются менее токсичные и агрессивные методы воздействия. Так, среди возможных опций системной лекарственной терапии преобладают режимы монохимиотерапии – комбинации препаратов применяются значительно реже.

Совсем недавно считалось, что саркома Капоши является преимущественно ВИЧ-ассоциированным заболеванием,



и практически все исследования проводились именно в отношении данной формы заболевания. В последние годы предыдущего столетия был установлен факт, что в подавляющем большинстве случаев наиболее распространена в человеческой популяции классическая форма саркомы Капоши. В тактике лечения для эпидемической и неэпидемической сарком имеются принципиальные отличия. В случае ВИЧ-ассоциированной саркомы Капоши на первый план выходит применение специфической антиретровирусной терапии, и лишь при достижении контроля над инфекционным процессом возможно рассмотрение присоединения методов системной лекарственной терапии. Локальные методы при данном агрессивно протекающем подтипе редко применяются и оказывают кратковременный эффект. На сегодняшний день не существует общепринятой тактики лечения данного заболевания. До сих пор не найдено метода лекарственной терапии, который бы позволял полностью контролировать процесс, достигая стойкой долгосрочной ремиссии и предотвращать рецидивы. Исследования в этой области продолжаются: научные работы

и поиск новых методик направлены на улучшение стратегий ведения и результатов лечения саркомы Капоши.

Заключение

Разработка эффективных методов лечения саркомы Капоши остается актуальной по сей день. Важным направлением в терапии заболевания является дифференцированный подход в зависимости от формы, стадии заболевания, иммунного статуса пациента, выраженности клинических проявлений и учета профиля токсичности и побочных эффектов применяемой терапии. Различные новые методы терапии, описанные выше, могут расширить возможности лечения саркомы Капоши, однако они все еще являются экспериментальными протоколами и нуждаются в проведении клинических испытаний III фазы для подтверждения их эффективности и безопасности. Для расширения возможности поиска оптимального метода лечения требуется проведение дальнейших полноценных, проспективных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований. ☺

Литература

1. Rosenberg S.A., Lawrence T.S., DeVita V.T., et al. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12 ed. 2022.
2. Goh S.G.N., Calonje E. Cutaneous vascular tumours: an update. *Histopathology*. 2008; 52 (6): 661–673.
3. Friedman-Kien A.E., Saltzman B.R. Clinical manifestations of classical, endemic African, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990; 22 (6): 1237–1250.
4. Sternbach G., Varon J., Kaposi M. Idiopathic pigmented sarcoma of the skin. *J. Emerg. Med.* 1995; 13 (5): 671–674.
5. Safai B., Good R.A. Kaposi's sarcoma: a review and recent developments. *Cancer*. 1981; 31: 3–10.
6. Safai B., Diaz B., Schwartz J. Malignant neoplasms associated with human immunodeficiency virus infection. *CA Cancer J. Clin.* 1992; 42: 74–95.
7. Yarchoan R., Uldrick T.S. HIV-associated cancers and related diseases. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (11): 1029–1041.
8. Beral V., Peterman T.A., Berkelman R.L., Jaffe H.W. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet*. 1990; 335: 123–128.
9. Chang Y., Cesarman E., Pessin M.S., et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994; 266: 1865–1869.
10. Ziegler J.L., Simonart T., Snoeck R. Kaposi's sarcoma, oncogenic viruses, and iron. *J. Clin. Virol.* 2001; 20: 127–130.
11. Whitby D., Howard M.R., Tenant-Flowers M., et al. Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet*. 1995; 346: 799–802.
12. Guttman-Yassky E., Cohen A., Kra-Oz Z., et al. Familial clustering of classic Kaposi sarcoma. *J. Infect. Dis.* 2004; 189 (11): 2023–2026.
13. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Клинические рекомендации «Саркома Капоши». Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/238_2.
14. Reid E., Suneja G., Al-Rohil R., et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Kaposi sarcoma. Version 1. 2024.
15. 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.
16. Brambilla L., Boneschi V., Taglioni M., Ferrucci S. Staging of classic Kaposi's sarcoma: a useful tool for therapeutic choices. *Eur. J. Dermatol.* 2003; 13 (1): 83–86.
17. Krown S.E., Testa M.A., Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 3085e92.
18. Buonaguro F.M., Tornesello M.L., Beth-Giraldo E., et al. Herpesvirus-like DNA sequences detected in endemic, classic, iatrogenic and epidemic Kaposi's sarcoma (KS) biopsies. *Int. J. Cancer*. 1996; 65 (1): 25–28.
19. Batash R., Crimi A., Kassem R., et al. Classic Kaposi sarcoma: diagnostics, treatment modalities, and genetic implications. A review of the literature. *Acta Oncol.* 2024; 63: 783–790.
20. Stankiewicz P., Khan T.N., Szafranski P., et al. Haploinsufficiency of the chromatin remodeler BPTF causes syndromic developmental and speech delay, postnatal microcephaly, and dysmorphic features. *Am. J. Hum. Genet.* 2017; 101 (4): 503–515.
21. Addula D., Das C.J., Kundra V. Imaging of Kaposi sarcoma. *Abdom. Radiol. (NY)*. 2021; 46 (11): 5297–5306.
22. Brenner B., Rakowsky E., Katz A., et al. Tailoring treatment for classical Kaposi's sarcoma: comprehensive clinical guidelines. *Int. J. Oncol.* 1999; 14 (60): 1097–1102.
23. Goedert J.J., Scoppio B.M., Pfeiffer R., et al. Treatment of classic Kaposi sarcoma with a nicotine dermal patch: a phase II clinical trial. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2008; 22 (9): 1101–1109.

24. Northfelt D.W., Dezube B.J., Thommes J.A., et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16 (7): 2445–2451.
25. Martin-Carbonero L., Barrios A., Saballs P., et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS.* 2004; 18 (12): 1737–1740.
26. Paksoy N., Khanmammadov N., Doğan İ., et al. Weekly paclitaxel treatment in the first-line therapy of classic Kaposi sarcoma: a real-life study. *Medicine (Baltimore).* 2023; 102 (5): e32866.
27. Ramaswami R., Polizzotto M.N., Lurain K., et al. Safety, activity, and long-term outcomes of pomalidomide in the treatment of Kaposi sarcoma among Individuals with or without HIV infection. *Clin. Cancer Res.* 2022; 28 (5): 840–850.
28. Uldrick T.S., Wyvill K.M., Kumar P., et al. Phase II study of bevacizumab in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma receiving antiretroviral therapy. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (13): 1476–1483.
29. Ablanedo-Terrazas Y., Alvarado-de la Barrera C., Ormsby C.E., et al. Intralesional bevacizumab in patients with human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma in the upper airway. *Laryngoscope.* 2015; 125 (4): e132–e137.
30. Uldrick T.S., Gonçalves P.H., Wyvill K.M., et al. A phase Ib study of sorafenib (BAY 43-9006) in patients with Kaposi sarcoma. *Oncologist.* 2017; 22 (5): 505–e49.
31. Zer A., Icht O., Yosef L., et al. Phase II single-arm study of nivolumab and ipilimumab (Nivo/Ipi) in previously treated classical Kaposi sarcoma (cKS). *Ann. Oncol.* 2022; 33 (7): 720–727.
32. Krown S.E., Real F.X., Cunningham-Rundles S., et al. Preliminary observations on the effect of recombinant leukocyte A interferon in homosexual men with Kaposi's sarcoma. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 1071–1076.
33. Monini P., Carlini F., Sturzl M., et al. Alpha interferon inhibits human herpesvirus 8 (HHV-8) reactivation in primary effusion lymphoma cells and reduces HHV-8 load in cultured peripheral blood mononuclear cells. *J. Virol.* 1999; 73: 4029–4041.
34. Krown S.E. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: is there still a role for interferon alfa? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007; 18 (5–6): 395–402.
35. Shimizu S., Tanaka M., Niizeki H., et al. Classic (non-AIDS-related) Kaposi's sarcoma in a Japanese patient, successfully treated with alpha-2b-interferon. *Br. J. Dermatol.* 1995; 133 (2): 332–334.
36. Kang M.J., Kim T.Y. Recurrent classical type of Kaposi's sarcoma treated by Interferon-alpha. *Ann. Dermatol.* 2008; 20: 162–165.
37. Widell A., Ramaswami R.M. A phase I/II study of abemaciclib in patients with HIV-associated and HIV-negative Kaposi sarcoma. *Clinical Trials. gov.* [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04941274>.
38. Yogev Y., Schaffer M., Shlapobersky M., et al. A role of BPTF in viral oncogenicity delineated through studies of heritable Kaposi sarcoma. *J. Med. Virol.* 2024; 96 (2): e29436.
39. Martin J.N. Epidemiology of Kaposi's sarcoma - associated herpesvirus infection. In: Volberding P.A., Palevsky J.M., Walsh C.C., et al. *Viral and immunological malignancies.* Hamilton. BC Decker Inc. 2006: 67–88.
40. Chauhan V., Rungta T., Goyal K., Singh M.P. Designing a multi-epitope based vaccine to combat Kaposi sarcoma utilizing immunoinformatics approach. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 2517.

Kaposi's Sarcoma: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment

I.Ye. Panina^{1,2}, A.V. Novik^{1,3}

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg

² "Scandinavia AVA-PETER" clinic, Saint Petersburg

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University

Contact person: Irina Ye. Panina, panina.i.e@mail.ru

Kaposi's sarcoma (KS) is a rare cancer of vascular origin that was first described in 1982. It was thought for a long time that KS was unique to people with HIV, but it has since been proven that there is also a classical form of the disease that is not related to HIV. In 1994, researchers discovered that KS is linked to human herpesvirus 8 (HHV-8). This discovery led to the start of research into potential treatments for KS. This review aims to trace the history of KS and understand the world's experience with its diagnosis and treatment. We will analyze modern scientific medical literature from both foreign and domestic sources to achieve this goal.

Material and methods. A literature search was conducted using the databases PubMed, Cochrane Library, and Google Scholar. Due to the limited number of publications on Kaposi's sarcoma, this review includes systematic reviews, retrospective and prospective studies, as well as clinical cases published between 1981 and 2025.

Results. The principles of treatment for Kaposi's sarcoma differ significantly from those used for other cancers. Systemic drug therapy has been shown to be more effective in treating this disease. Scientists are actively researching new treatment methods and developing new targeted anticancer drugs.

Conclusions. Kaposi's sarcoma remains a relatively understudied disease due to its low incidence. There is currently no single method that can completely cure it. To improve treatment options, more research and collaboration is needed, both domestic and international ones.

Keywords: classical Kaposi's sarcoma, treatment, HIV infection, drug therapy, research

2-5 ИЮЛЯ 2025 ГОДА ХІ ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ - 2025»

ОЧНО И ОНЛАЙН



www.forum-onco.ru





Стратегии лечения меланомы с мутацией *BRAF*

В России, как и во всем мире, неуклонно растет распространенность меланомы – одной из наиболее злокачественных опухолей человека с высоким риском рецидива, метастазирования и летального исхода. В связи с этим особое значение приобретает появление в стране новых перспективных методов лечения, имеющих значительный потенциал в борьбе с меланомой. 8 февраля 2025 г. в Москве в конференц-зале гостиницы «Арткорт Москва Центр» (Вознесенский пер., д. 7) состоялась конференция RUSSCO (с онлайн-трансляцией) «Новая таргетная терапия опухолей с BRAF-мутацией», в рамках которой ведущие эксперты по молекулярно-генетическим исследованиям и лекарственной терапии обсудили вопросы современных подходов к диагностике и лечению пациентов с распространенной и метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF*, а также нерешенные проблемы в современном здравоохранении в терапии таких пациентов и возможности для расширения доступности инновационных лекарственных средств для этой категории больных. На конференции были представлены результаты международных клинических исследований новой таргетной комбинации *BRAF*/*MEK*-ингибиторов – энкорафениба и биниметиниба у больных метастатической меланомой с мутацией *BRAF*, проведены разборы клинических случаев, рассмотрены возможные пути преодоления резистентности к этой группе препаратов.



Конференция RUSSCO

Встречу открыл Евгений Наумович Имянитов, руководитель отдела биологии опухолевого роста лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., который подробно остановился на распространенности мутаций в гене *BRAF* и их влиянии на онкологическую практику. Ученый отметил, что частота мутации в гене *BRAF* при меланоме у людей белой расы довольно высока – 60%. Диагностика мутации *BRAF* – это простой тест, рутинно применяемый в онкологии, но он практически всегда выполняется вместе с тестами на другие значимые онкомаркеры. Как отметил профессор Имянитов, согласно клиническим рекомендациям по меланоме, одобренным научно-практическим советом Минздрава России [1], на сегодняшний день необходимо проводить тестирование на мутацию в гене *BRAF* всем пациентам с меланомой кожи, если заподозрены или диагностированы регионарные либо отдаленные метастазы или при метастазах без выявленного первичного очага (по сути речь идет о меланоме III или IV стадий), поскольку это может повлиять на выбор лекарственной терапии. Аналогичный подход можно увидеть и в рекомендациях по молекулярно-генетическому тестированию Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [2]. В них отмечено, что тестирование на наличие драйверных мутаций рекомендовано для всех пациентов с меланомой III или IV стадий, а также должно быть рассмотрено для пациентов с меланомой IIB, IIC стадий, которые относятся к группе вы-

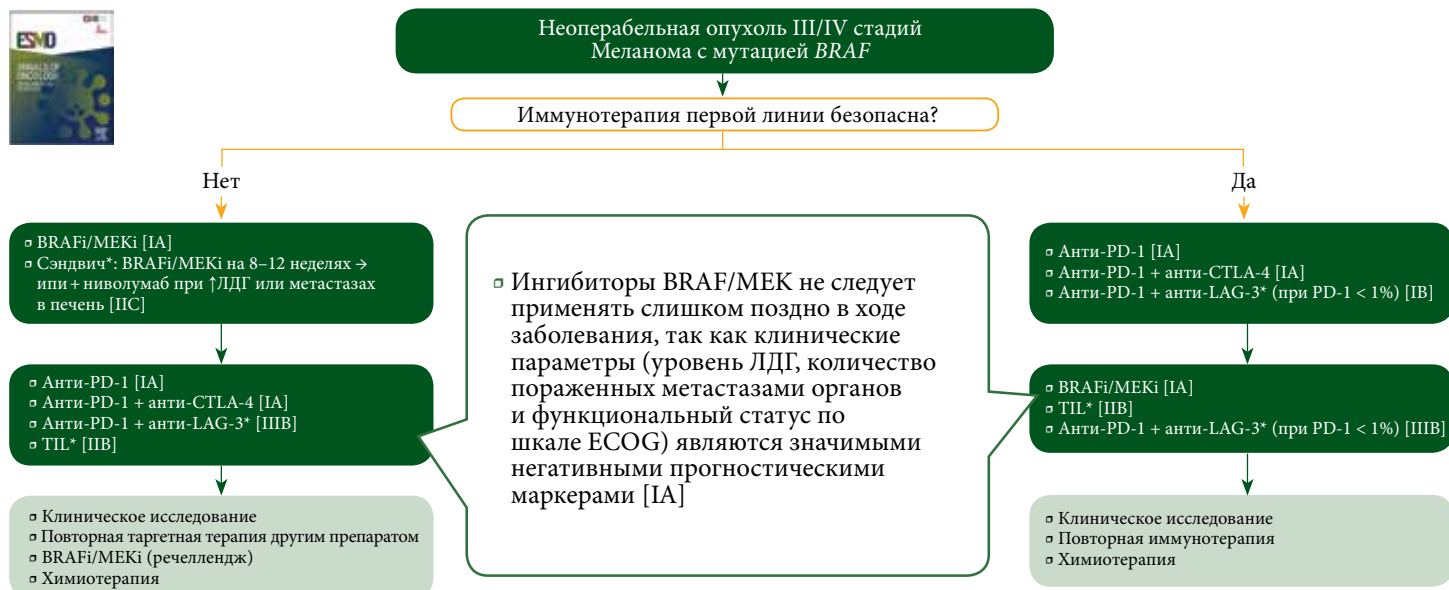


сокого риска из-за дальнейшего прогрессирования заболевания или появления отдаленных метастазов. Тестирование на наличие мутаций *BRAF* V600 также является обязательным для пациентов как с резектабельной, так и с нерезектабельной меланомой III, IV стадий, но при нерезектабельной меланоме IIC и D-IV стадий рекомендовано тестирование методом секвенирования нового поколения (NGS).

Что касается лечения меланомы с мутацией в гене *BRAF*, то зарегистрированные лекарственные препараты существуют только для мутаций в позиции V600 (V600E, V600K, V600R, V600M и т.д.). «В начале 90-х годов пришло понимание, что именно для киназ, для фосфорилирующих белков легче всего изготовить лекарственные ингибиторы, – сообщил профессор Имянитов. – Была запущена программа, в рамках которой анализировали статус в опухоли всех генов тирозин-киназ, которых насчитывается несколько сотен. В результате была найдена мутация, которая активирует киназу (V600), и для нее был разработан препарат – *BRAF*-ингибитор». По словам ученого, сегодня есть понимание того, что терапия меланомы для таких больных должна быть обязательно комбинированной. Схема лечения включает совместное применение ингибиторов *BRAF* и *MEK*.



Кристина Вячеславовна Орлова, старший научный сотрудник отделения опухолей кожи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н., подчеркнула высокую значимость проблемы меланомы в России. В стране показатель заболеваемости составляет 8 случаев на 100 000 населения. Болезнь чаще диагностируется у людей старше 60 лет, но страдают меланомой и молодые люди. За последние 10 лет отмечается увеличение темпа роста заболеваемости меланомой примерно на 4%. Ежегодно от меланомы умирают около 3400 человек, летальность в РФ составляет 2,35:100 000 [3]. Эксперт особо подчеркнула, что в России неуклонно растет количество вновь зарегистрированных случаев меланомы. «Если раньше в своих выступлениях мы говорили о том, что ежегодно диагностируется порядка 9000 новых случаев, затем 10 000 случаев, то теперь это примерно 13 000



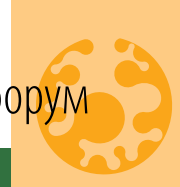
Примечание. CTLA-4 – антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4; BRAFi – ингибитор BRAF; MEKi – ингибитор MEK; PD-1 – белок запрограммированной клеточной гибели 1; LAG-3 – ген активации лимфоцитов 3; TIL – опухоль-инфильтрирующие лимфоциты; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; * – не зарегистрирован в РФ.

Рис. 1. Алгоритм терапии неоперабельной и метастатической меланомы с мутацией BRAF (адаптировано из Практических рекомендаций ESMO, 2024) [2]

случаев, – сообщила Кристина Вячеславовна. – Это связано как, с внутренними факторами риска, такими как, например, генетически обусловленный фототип кожи, множественные невусы, состояние иммуносупрессии или какие-то наследственные болезни, на которые зачастую мы не можем повлиять, так и с внешним фактором – воздействием ультрафиолетовых лучей. Именно воздействие ультрафиолета является основным фактором риска развития большинства меланом. Особенно опасны солнечные ожоги». Важный вопрос связан с определением мутации в гене BRAF при меланоме. Как отметила К.В. Орлова, в реальной клинической практике далеко не всем 100% пациентам, которым требуется определение мутации в гене BRAF, оно проводится. Это может быть связано с временем ожидания результатов молекулярно-генетического тестирования, которое составляет в среднем 15 дней (от 3 до 35 дней), тогда как решение о начале терапии в ряде случаев приходится принимать за 2–3 дня. В таких ситуациях, советует К.В. Орлова, пациенту можно назначить лекарственную терапию первой линии, как правило иммунотерапию. Но тестирование

все равно должно быть проведено для выбора дальнейшего лечения, в т.ч. BRAF-таргетной терапии, демонстрирующей выраженную эффективность в отношении меланомы с мутацией в гене BRAF. При этом мутация BRAF V600 рассматривается в настоящее время как прогностический и предиктивный биомаркер ответа на терапию. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network), версия 2.2025 [4], при метастатической и/или неоперабельной меланоме в качестве первой линии терапии предпочтительно использовать комбинированную иммунотерапию или анти-PD-1-монотерапию. При этом большим меланомой с мутацией BRAF, большой опухолевой массой и высокой скоростью прогрессирования заболевания следует отдавать предпочтение комбинированной таргетной терапии BRAF/MEK-ингибиторами, которая включает лекарственные комбинации дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб, энкорафениб + биниметиниб. При прогрессировании заболевания, переносимой токсичности, либо прогнозируемом риске прогрессирования на терапии BRAF/MEK-ингибиторами назна-

чается терапия второй линии, в качестве которой предпочтительны анти-PD-1-монотерапия, комбинированная иммунотерапия, а также комбинированная таргетная терапия (дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб, энкорафениб + биниметиниб), если таковая не была назначена в первой линии. В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Меланома кожи и слизистых оболочек» (взрослые), 2023 г. [1], для пациентов с мутацией в гене BRAF с большой опухолевой массой и высокой скоростью прогрессирования заболевания также предпочтительна комбинация таргетных препаратов. При отсутствии ярко выраженных симптомов болезни пациентам показана иммунотерапия (рис. 1). Эксперт отдельно отметила серьезную проблему в России и за рубежом, связанную с доступностью комбинированной иммунотерапии первой линии у пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой. Поэтому очень важно то, что сегодня у врачей есть возможность выбора между иммунотерапией и таргетной терапией при лечении пациентов с мутацией в гене BRAF.



Конференция RUSSCO



С докладом «Новая таргетная комбинация BRAF-ингибиторов: от открытия до клинической практики» выступил Алексей Викторович Новик, старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, д.м.н., который отметил, что за последнее время выживаемость пациентов с меланомой значительно увеличилась благодаря внедрению новых методов лечения. «С одной стороны, появились новые классы препаратов в иммунотерапии (анти-

PD-1 и анти-CTLA-4-препараты), стало возможно проведение иммунотерапии, внедряется клеточная терапия, – констатировал эксперт. – А с другой стороны, у нас появилась таргетная терапия, и мы поняли, что она может воздействовать эффективно на меланому с мутацией BRAF V600».

А.В. Новик перечислил основные вехи в эволюции лекарственной терапии нерезектабельной и метастатической меланомы с мутацией BRAF. В 1975 г. начал применяться дакарбазин (химиотерапия), в 2002 г. была открыта мутация BRAF, в 2011 г. одобрен и начал применяться ипилимумаб начиная со второй линии терапии (иммунотерапия), в 2012 г. Европейская комиссия одобрила к применению вемурафениб (таргетная терапия) и т.д. В 2015 г. впервые в клинической практике применили комбинированную таргетную терапию, включающую дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб (рис. 2).

«Тогда уже стало понятно, что комбинированная таргетная терапия

лучше, чем монотерапия, – сообщил докладчик. – Так, если таргетная монотерапия давала до 60% объективного ответа, то комбинированная терапия еще больше увеличила этот показатель». Серьезный прорыв был совершен в 2018 г., когда впервые была зарегистрирована третья, усовершенствованная комбинация BRAF/MEK-ингибиторов – энкорафениб + биниметиниб, которая стала активно применяться для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600. А.В. Новик подробно рассказал об ингибиторе киназы RAF – энкорафенибе. Препарат подавляет сигнальный путь MAPK в опухолевых клетках, экспрессирующих некоторые мутированные формы киназы RAF (V600E, D и K), ингибирует рост опухолевых клеток и индуцирует регрессию опухоли *in vivo* (рис. 3).

Диссоциационный период полувыведения $T_{1/2, diss}$ энкорафениба составляет более 30 часов, обеспечивая длительное ингибирование сигнального пути MAPK.

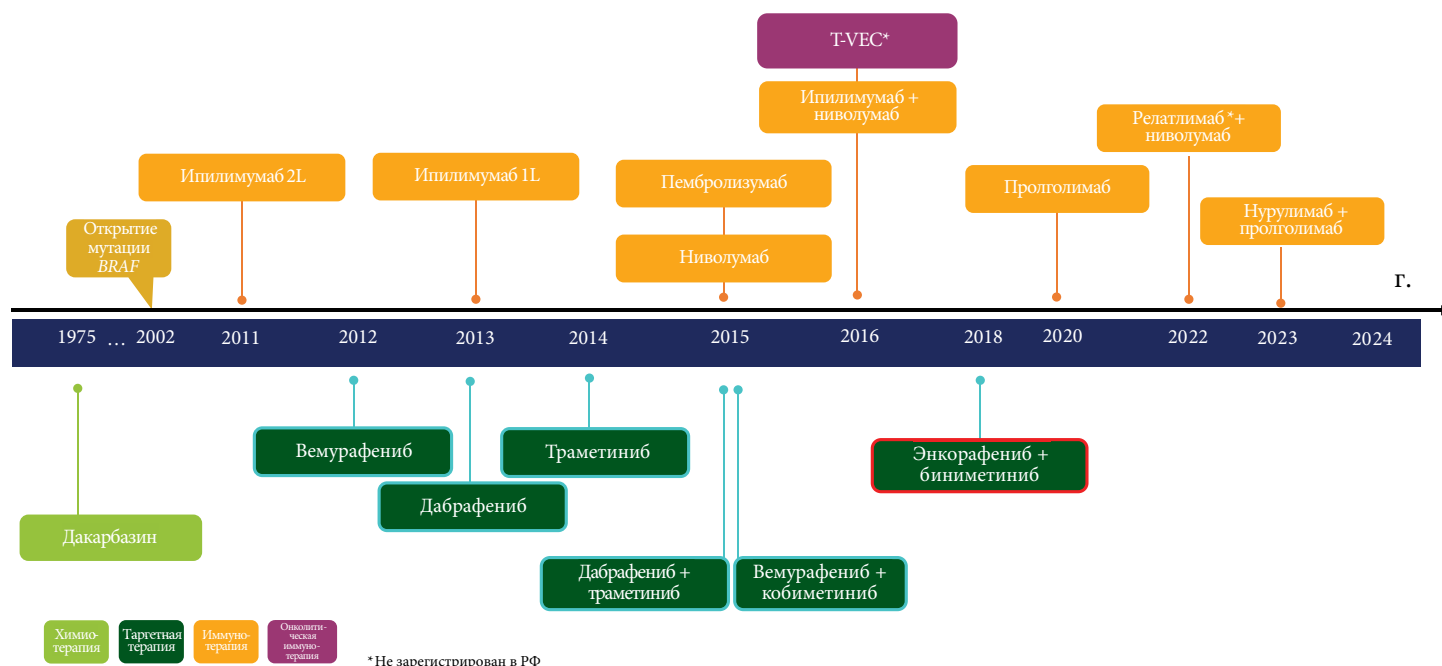


Рис. 2. Эволюция лекарственной терапии нерезектабельной и метастатической меланомы с мутацией BRAF



Сигнальный путь MAPK

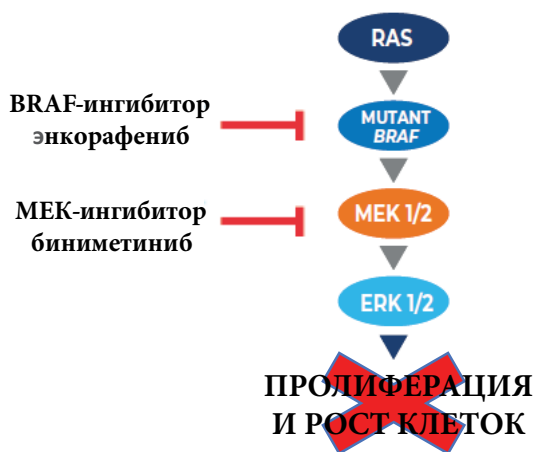


Рис. 3. Механизм действия BRAF-ингибитора энкорафениба и MEK-ингибитора биниметиниба

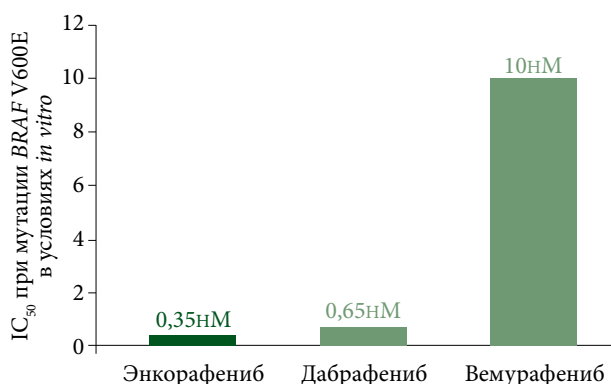


Рис. 4. Концентрация полумаксимального ингибирования IC_{50} BRAF-ингибиторов *in vitro* (непрямое сравнение, данные из общих характеристик лекарственных препаратов энкорафениба, дабрафениба и вемурафениба)

Биниметиниб (ингибитор киназы MEK) обратимо ингибирует MEK1 и MEK2, снижает жизнеспособность клеток с мутацией *BRAF* и ингибирует рост опухоли *in vivo*. Доказано, что комбинация энкорафениб + биниметиниб обладает более выраженной антипролиферативной активностью в клетках опухолей с мутацией *BRAF* по сравнению с любым из препаратов по отдельности. «Эта последняя в данном ряду комбинация таргетных препаратов значительно улучшила объективные ответы, – отметил эксперт. – Она помогает подавляющему большинству пациентов». По его словам, добавление бини-

метиниба к энкорафенибу позволило использовать более высокую дозу энкорафениба для еще более устойчивого подавления сигнального пути MAPK с одновременным уменьшением токсичности за счет снижения парадоксальной активации сигнального пути в нормальных клетках, которая свойственна всем BRAF-ингибиторам. При применении этих противоопухолевых препаратов в монотерапии частота нежелательных явлений (НЯ) увеличивается, тогда как комбинированная терапия резко снижает вероятность наступления парадоксальной активации. Эксперт пояснил, что высокий парадоксальный индекс энкорафениба, по-видимому, способствует более длительному подавлению парадоксальной активации пути MAPK и меньшему числу развития новых злокачественных новообразований кожи. Кроме того, энкорафениб характеризуется самой низкой концентрацией полумаксимального ингибирования из всех BRAF-ингибиторов, что обеспечивает более высокую ингибирующую активность пролиферации опухолевых клеток при меньшей концентрации лекарственного препарата (рис. 4).

Если сравнивать фармакокинетические характеристики энкорафениба с другими препаратами данного ряда, то он является наиболее сильным из доступных на сегодняшний день BRAF-ингибиторов и потенциально более безопасным, что подтверждено клинической практикой. Что касается комбинации энкорафениба и биниметиниба, то она дает наименьшее количество кожных НЯ по сравнению с другими комбинациями, а также по сравнению с монорежимами энкорафениба, вемурафениба и дабрафениба по отдельности.

Эксперт привел клинический пример действия комбинированной терапии энкорафениб + биниметиниб для больной с *BRAF*-мутантной меланомой кожи с метастазами в легкие и мягкие ткани правого бедра, принявшей участие в исследовании COLUMBUS [5].

У пациентки было отмечено развитие НЯ со стороны кожи, но по сравнению с пациентами, которые находились на монотерапии BRAF-ингибитором, данные НЯ проявились позже, с отсрочкой примерно на 1,5–2 года. Кожная токсичность проявлялась гиперкератозом подошв, сухостью и гиперкератозом кожи, гиперпластическими процессами на слизистых десен. Среди НЯ при длительном применении комбинации наблюдался стоматит 2-й степени, а также анемия 2-й степени, артериальная гипертензия 3-й степени (частое НЯ при применении практически всех BRAF-ингибиторов, у энкорафениба оно внесено в общую характеристику лекарственного препарата), а также гиперкератоз 1-й степени и холестатический синдром 3-й степени. Все НЯ корректировались на фоне сопутствующей терапии и редукции доз препаратов.

С момента начала терапии комбинацией энкорафениб + биниметиниб у данной пациентки прошло почти 11 лет. Во время терапии постепенно регрессировали множественные очаги в легких. В сентябре 2024 г. впервые было получено заключение о полном регрессе заболевания у этой пациентки. На сегодняшний день она продолжает лечение.

Схемы применения препаратов новой комбинированной терапии: энкорафениб назначается в дозе 450 мг один раз в день, 6 капсул по 75 мг. При этом есть возможность в два раза снизить дозу препарата при наличии НЯ. Биниметиниб назначается два раза в день ежедневно по 45 мг. Согласно инструкции, его дозу также можно снижать, но такая потребность для MEK-ингибиторов возникает намного реже, чем для BRAF-ингибиторов. «Надо сразу подчеркнуть, что, если по каким-то причинам мы отменяем биниметиниб, прием энкорафениба может быть продолжен», – добавил эксперт. Он отдельно остановился на вариантах дозирования препаратов у особых групп пациентов – пожилых людей и лиц с печеночной



Конференция RUSSCO

и почечной недостаточностью: для пациентов пожилого возраста никакой коррекции доз не требуется; для пациентов с почечной недостаточностью (на сегодняшний день нет данных о пациентах с выраженным нарушением функции почек, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) меньше 20 мл/мин по СКД-ЕРІ на стандартную площадь поверхности тела), в остальных случаях коррекция дозы не требуется; для пациентов с печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степени данное лечение не рекомендуется (в случае легкой степени печеночной недостаточности (класс А по Чайлд – Пью) назначение комбинации возможно, но доза энкорафениба должна быть снижена до 300 мг).

Сегодня, резюмировал А.В. Новик, в арсенале врачей есть новая эффективная комбинация BRAF/MEK-ингибиторов, включающая энкорафениб – самый сильный BRAF-ингибитор 3-го поколения. Лечение характеризуется высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности.



Галина Юрьевна Харкевич, ведущий научный сотрудник отделения опухолей кожи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н., подробно остановилась на долгосрочных результатах клинического исследования COLUMBUS, в котором участвовали большинство ранее не леченных пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой. Больные были рандомизирова-

ны на три группы: получающие комбинацию энкорафениб + биниметиниб, монотерапию энкорафенибом (в более низких дозах из-за риска, связанного с токсичностью), а также монотерапию вемурафенибом в стандартной дозе. Эксперт сообщила об опубликованных недавно результатах семилетнего наблюдения за пациентами, которые участвовали в этом исследовании. Было показано, что пациенты, получавшие комбинацию энкорафениба и биниметиниба, имели более длительную выживаемость без прогрессирования (ВБП) (медиана ВБП 15 мес.) по сравнению с пациентами, получавшими только вемурафениб. Через 7 лет после начала исследования примерно 20% пациентов с метастатической меланомой с мутацией *BRAF*, ранее включенных в исследование COLUMBUS, все еще живут без прогрессирования, получая комбинированную таргетную терапию. Кроме того, отмечен существенный прирост показателя общей выживаемости (ОВ). Медиана ОВ достигла 33,6 мес., что существенно выше, чем при использовании BRAF-ингибиторов в монорежиме, а результаты являются более обнадеживающими, чем ранее показанные в исследованиях комбинаций дабрафениб + траметиниб (25,9 мес.) и вемурафениб + кобиметиниб (22,5 мес.). Семилетняя ОВ в группе комбинированной терапии энкорафениб + биниметиниб составила 27%, тогда как в группе вемурафениба – 18%. То есть примерно треть пациентов от начала таргетной терапии комбинацией энкорафениб + биниметиниб были живы через 7 лет после начала терапии.

Сравнение профиля безопасности и переносимости лечения показало, что по общей частоте НЯ комбинация энкорафениб + биниметиниб не давала прироста токсичности по сравнению с монотерапией энкорафенибом. Но если рассматривать НЯ, связанные непосредственно с лечением

и считающиеся серьезными, то в исследовании COLUMBUS было показано некоторое уменьшение частоты осложнений в сравнении с монотерапией только BRAF-ингибитором – до 24%. Наиболее частыми НЯ при использовании данной комбинации были желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, диарея), артралгия и утомляемость. Как отметила эксперт, сегодня уже есть рассчитанный показатель девятилетней ОВ, основанный на математической модели, который в целом подтверждает уже представленные данные. Предположительно девять лет переживут порядка 26% пациентов, получающих комбинированную таргетную терапию. Докладчик проинформировала о других комбинациях BRAF/MEK-ингибиторов, представив данные непрямого сравнения эффективности их действия с комбинацией энкорафениб + биниметиниб. Так, например, у пациентов с низким уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови комбинация энкорафениба с биниметинибом продемонстрировала более высокую медиану ВБП – 22 мес. по сравнению с 17 и 15 мес. при комбинациях дабрафениб + траметиниб и вемурафениб + кобиметиниб соответственно. Такая же тенденция прослеживается у показателей ОВ. При использовании комбинации энкорафениб + биниметиниб у пациентов данной подгруппы медиана ОВ достигает 52 мес., тогда как при применении комбинации вемурафениб + кобиметиниб – 38,5 мес. Новая комбинация имеет преимущество и в отношении частоты объективного ответа (ЧОО). По оценке исследователей, ЧОО составляет 76%, тогда как у других комбинаций – менее 70%.

«И конечно, очень важное значение имеет то, как в целом пациенты переносят любое лечение, в том числе и комбинированную таргетную терапию, насколько оно влияет на качество их жизни, – подчеркнула Г.Ю. Харкевич. – Комбинация энкорафе-



ниб + биниметиниб способствовала улучшению качества жизни, как отмечали пациенты в течение всего периода сбора данных». По ее словам, при том что спектр НЯ практически один и тот же для любой из трех комбинаций таргетных препаратов, свои нюансы здесь имеются. В частности, для комбинаций энкорафениб + биниметиниб и дабрафениб + траметиниб наблюдается меньшая частота развития диареи в сравнении с комбинацией вемурафениб + кобиметиниб. Лихорадка и озноб чаще возникают при использовании комбинации дабрафениб + траметиниб и существенно реже при назначении комбинации энкорафениб + биниметиниб. А такие НЯ, как фоточувствительность и различные проявления кожной токсичности, наиболее часто встречаются именно при использовании комбинации вемурафениб + кобиметиниб и намного реже наблюдаются при использовании двух других комбинаций. Кроме того, при применении комбинации энкорафениб + биниметиниб

было зарегистрировано меньше НЯ «серозная ретинопатия», чем при использовании комбинации вемурафениб + кобиметиниб. «В отношении развития таких НЯ, как лихорадка, кожная токсичность, печеночная токсичность (в виде повышения уровня печеночных ферментов), артериальная гипертензия и диарея, комбинация энкорафениб + биниметиниб имеет преимущество в сравнении с другими комбинациями», – подчеркнула эксперт.

Г.Ю. Харкевич также привела данные сетевых метаанализов, в которых оценивались эффективность и безопасность таргетных комбинаций. Данные сетевого метаанализа, проведенного P. Sogge и соавт., 2022 г. [6], в котором сравнивались эффективность и безопасность монотерапии и таргетных комбинаций у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией *BRAF*, подтвердили большую эффективность комбинаций таргетных препаратов *BRAF/MEK*-ингибиторов по сравнению с монотера-

пией только *BRAF*-ингибитором или дакарбазином. Комбинация энкорафениб + биниметиниб продемонстрировала сопоставимый профиль эффективности и более благоприятный профиль безопасности по сравнению с другими двух- и трехкомпонентными комбинациями.

Весьма показательны и результаты метаанализа M. Garutti и соавт., 2023 г. [7], в котором проведено сравнение безопасности таргетных комбинаций *BRAF/MEK*-ингибиторов у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией *BRAF*. Как оказалось, по частоте выраженных НЯ лидирует комбинация дабрафениб + траметиниб, затем идут энкорафениб + биниметиниб и вемурафениб + кобиметиниб. Представляют большой практический интерес практические рекомендации M. Garutti и соавт., 2023 г. [7], по выбору таргетной комбинации в зависимости от сопутствующих заболеваний у пациента. В них говорится, что «с учетом профиля безопасности комбинация



Конференция RUSSCO

энкорафениб + биниметиниб может быть комбинацией выбора у пациентов с сопутствующей патологией: с гепатотоксичностью (например, при метастатическом поражении печени), с сердечно-сосудистыми заболеваниями, с ревматологическими и дегенеративными заболеваниями с поражением суставов».

Подводя итог всему сказанному, докладчик констатировала, что исследование COLUMBUS [5] продемонстрировало устойчивое преимущество комбинации энкорафениба с биниметинибом при длительном применении в качестве первой линии терапии у пациентов с неоперабельной и метастатической меланомой с мутацией *BRAF V600*. Наилучшие результаты достигаются у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ и низкой опухолевой нагрузкой. Комбинация энкорафениб + биниметиниб обладает управляемым профилем безопасности и позволяет добиваться увеличения выживаемости и длительного сохранения качества жизни пациентов. Профиль безопасности комбинации энкорафениб + биниметиниб представляется более благоприятным по сравнению с *BRAF/MEK*-ингибиторами 1-го и 2-го поколений (меньше частота пирексии, кожной токсичности и артериальной гипертензии). В подтверждение сделанных выводов эксперт привела клинический случай применения комбинации энкорафениб + биниметиниб в первой линии терапии у молодой пациентки с метастатической меланомой с мутацией *BRAF*, невыявленным первичным очагом и с серьезной сопутствующей патологией. Как показал этот клинический случай, назначение данной комбинации позволило достичь быстрого клинического ответа и достигнуть ВБП в течение длительного времени – 17 мес. Качество жизни пациентки значительно улучшилось за счет купирования болевого синдрома, уменьшения объема мета-

стазов в подмышечной области и улучшения функционирования левой верхней конечности. Из-за врожденного заболевания пациентка передвигается на инвалидном кресле, которым она может вновь управлять самостоятельно. «Данный клинический случай демонстрирует эффективность применения *BRAF/MEK*-ингибиторов в первой линии терапии у пациентов с метастатической меланомой с мутацией *BRAF V600* с выраженным прогрессированием заболевания, которым необходим быстрый ответ. Назначенная терапия позволяет добиться значительного уменьшения объема новообразования в короткие сроки и улучшить качество жизни», – подытожила Г.Ю. Харкевич.

Реальной практикой применения комбинации энкорафениб + биниметиниб у пациентов с меланомой с мутацией *BRAF* также поделилась Наталия Николаевна Петенко, заведующая отделением организации и проведения клинических исследований ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н. Она обратила внимание на важность сопоставления результатов лечения пациентов с распространенной меланомой с мутацией *BRAF* комбинацией энкорафениб + биниметиниб, показанных в клиническом исследовании COLUMBUS, с результатами наблюдательных исследований, полученных в реальной клинической практике в Европе и Северной Америке [5, 8, 9]. Выяснилось, что показатели эффективности и безопасности сопоставимы и раннее применение комбинации энкорафениб + биниметиниб (в первой линии терапии) приводит к улучшению выживаемости пациентов.

Эксперт также представила несколько клинических случаев с участием российских пациентов. Один из них – лечение

пациентки в рамках исследования COLUMBUS. У женщины, возраст 51 год, была выявлена метастатическая меланома с поражением слизистой оболочки желудка, печени, селезенки, лимфоузлов средостения, костей. В октябре 2015 г. пациентке была назначена комбинированная таргетная терапия энкорафенибом с биниметинибом. Спустя два года процедура ПЭТ/КТ не выявила признаков заболевания, но в марте 2018 г., а затем в феврале 2022 г. были обнаружены новые метастазы в головном мозге. В том и в другом случае была проведена стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ) на аппарате «КиберНож». Дополнительная СЛТ обеспечила контроль заболевания при интракраниальном олигопрогрессировании.

По словам Н.Н. Петенко, спустя более девяти лет после начала лечения пациентка продолжает получать таргетную терапию энкорафенибом и биниметинибом с регулярным контрольным обследованием в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с удовлетворительной переносимостью. Комбинированная таргетная терапия позволила добиться длительного экстракраниального и, как выяснилось, интракраниального контроля заболевания, несмотря на распространенность и объем опухолевого поражения. Комбинированная иммунотерапия в качестве терапии второй линии у этой пациентки пока остается невостребованной.

Другой клинический случай, который представила эксперт, был связан с проведением комбинированной терапии энкорафениб + биниметиниб во второй линии у пациентки 63 лет, страдающей распространенной меланомой с мутацией *BRAF V600*, после прогрессирования на иммунотерапии. Учитывая анамнез заболевания, состояние пациентки, данные гистологического



и молекулярно-генетического исследования и нерезектабельный характер опухоли, в первой линии системной терапии был назначен ниволумаб. Ввиду выраженного прогрессирования заболевания принято решение во второй линии использовать таргетную комбинацию энкорафениб + биниметиниб. Данная комбинация продемонстрировала эффективность, несмотря на негативные прогностические факторы (метастазы в кости и повышенный уровень ЛДГ), и позволила контролировать заболевание в течение длительного времени – более 38 мес. Побочных эффектов не наблюдалось за весь период терапии, начатой в январе 2021 г. «BRAF/MEK-ингибиторы могут применяться в числе прочих у пациентов из группы неблагоприятного прогноза, что позволяет добиться длительного терапевтического эффекта при хорошей переносимости лечения и сохранении качества жизни», – высказала уверенность Н.Н. Петенко.



Тему продолжила Наталья Владимировна Жукова, член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO и клинических рекомендаций Минздрава России, к.м.н. Она остановилась на особенностях подходов к лечению пациентов с меланомой с мутацией BRAF и метастазами в головном мозге. Докладчик сообщила, что, согласно клиническим рекомендациям «Меланома кожи и слизистых оболочек» Минздрава России, 2023 г. [1], при наличии мутации V600 у пациентов с меланомой и с метастазами в головном мозге также рекомендуется отдавать предпочтение

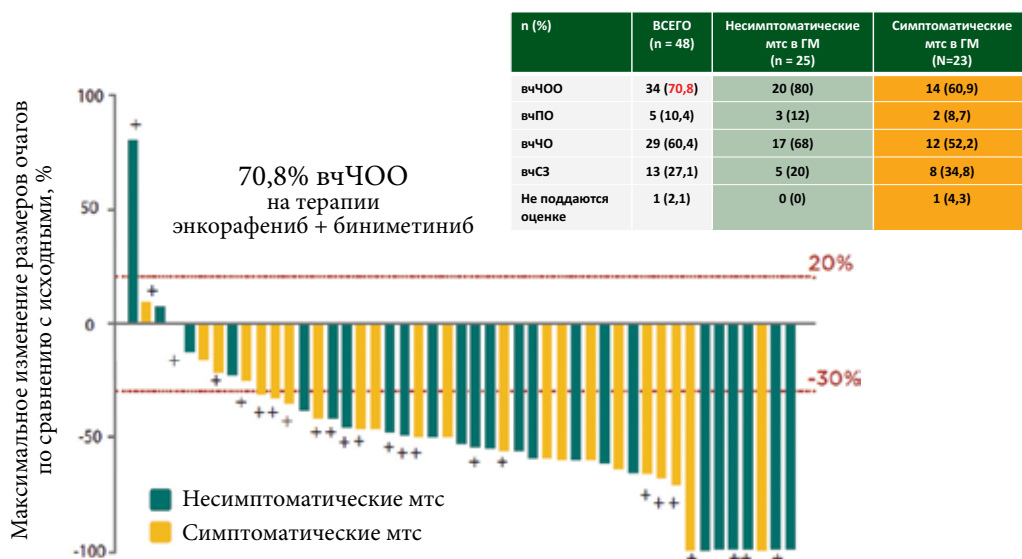
комбинированной таргетной терапии BRAF/MEK-ингибиторами. При наличии мутации V600 у пациентов с меланомой и с метастазами в головном мозге и наличии неврологических симптомов рекомендуется отдавать предпочтение комбинированной иммунотаргетной терапии – BRAF/MEK-ингибиторам в сочетании с анти-PD-L1.

В практических рекомендациях ESMO [2] таргетная терапия рекомендована следующим пациентам с меланомой с мутацией BRAF и метастазами в головном мозге, включая пациентов в стабильном состоянии:

- при наличии неврологической симптоматики и получающим кортикостероиды ≤ 4 мг;
- при наличии неврологической симптоматики и получающим кортикостероиды в дозе > 4 мг.

По словам Н.В. Жуковой, комбинация энкорафениб + биниметиниб, разработанная специально для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600, показала преимущества в отношении выживаемости, переносимости и качества жизни у таких пациентов независимо от типа и локализации метастазов, включая пациентов с метастазами в головном мозге. Клиническая эффективность комбинации энкорафениб + биниметиниб у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 и метастазами в головном мозге была показана в ряде клинических исследований. Так, в ретроспективном исследовании Holbrook, 2020 г., ЧОО составила 33%, клинический ответ отмечен у 63% пациентов [10].

Высокая эффективность применения данной комбинации была убедительно продемонстрирована в когортном неслепом сравнительном исследовании II фазы E-BRAIN-MEL [11]. В первую когорту входили пациенты с несимптоматическим поражением головного мозга, во вторую – с симптоматическим поражением головного мозга. В исследовании было показано, что у пациентов с метастазами в головном мозге с последующей лучевой терапией головного мозга ЧОО достигала 70,8% (рис. 5). У пациентов с симптоматическими



Примечание. вЧЧОО – частота объективного ответа внутричерепных очагов; вЧЧО – частичный ответ внутричерепных очагов; вЧПО – полный ответ внутричерепных очагов; вЧСЗ – стабилизация внутричерепных очагов, мтс – метастазы, ГМ – головной мозг.

Рис. 5. Результаты исследования E-BRAIN у пациентов с метастазами в головном мозге BRAF-мутированной меланомы, принимавших комбинацию энкорафениба и биниметиниба с последующей лучевой терапией



Конференция RUSSCO

Назначение комбинации энкорафениб + биниметиниб в первой линии терапии позволило достичь контроля заболевания и хорошей переносимости терапии в течение длительного времени — 30 мес. и более

метастазами ВБП составила 8,7 мес., ОВ – 16,1 мес. вне зависимости от применения кортикостероидов.

При анализе данных Датского национального регистра [12], в который вошли данные 203 пациентов с меланомой с мутацией *BRAF* и метастазами в головной мозг, получавших энкорафениб + биниметиниб, ЧОО составила 68,4%, ВБП – 5,6 мес., ОВ – 10,9 мес. По словам эксперта, требуется дальнейшее проведение рандомизированных исследований с разными комбинациями и последовательностями таргетной терапии, иммунотерапии и лучевой терапии.

Н.В. Жукова привела пример клинического случая, продемонстрировавшего возможности применения комбинированной таргетной терапии и последовательной лучевой терапии в лечении меланомы с мутацией *BRAF* и метастазом в головной мозг. Лечение проводилось мужчине, возраст 61 год, у которого наблюдалось постепенно увеличивающееся пигментированное новообразование на коже в области передней поверхности живота справа. Было отмечено, что во время проведения лучевой терапии внутричерепного очага для уменьшения токсичности возможно временное прекращение системной терапии *BRAF*/*MEK*-ингибиторами на 24 часа до и после и в течение всего курса лучевой терапии с полноценным сохранением терапевтического эффекта.

Назначение комбинации энкорафениб + биниметиниб в первой линии терапии позволило достичь контроля заболевания и хорошей переносимости терапии в течение длительного времени – 30 мес. и более.

Механизмы резистентности к *BRAF*/*MEK*-ингибиторам и целесообразность повторного назначения этой группы препаратов раскрыл в своем докладе Игорь Вячеславович Самойленко, старший научный сотрудник отделения опухолей кожи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н. Он сообщил, что примерно 5–7%, иногда до 10%, больных меланомой с мутацией *BRAF* не отвечают на терапию *BRAF*/*MEK*-ингибиторами. Это обусловлено как исходной, так и приобретенной резистентностью к *BRAF*/*MEK*-ингибиторам, которая является основной проблемой в лечении таких пациентов.

По словам эксперта, несмотря на позитивные результаты, полученные в регистрационных исследованиях [5], на самом деле очень небольшое число пациентов не прогрессирует дольше нескольких лет – примерно 20–30% больных. Если, к примеру, взять клиническое исследование COLUMBUS, даже через 7–8 лет пациентам приходится отменять терапию в связи с прогрессированием. И.В. Самойленко перечислил основные механизмы резистентности к *BRAF*/*MEK*-ингибиторам при меланоме:

1. Реактивация *MAPK*-каскада, обуславливающая более 50% случаев резистентности к комбинации *BRAF*/*MEK*-ингибиторов. В ее основе могут лежать вторичные мутации *BRAF* (например, *BRAF* L505H) или амплификация *BRAF* или *MEK*; потеря гетерозиготности гена *NF1* и мутации в *MEK1/2*.
2. Активация внутриклеточного сигнального пути *PI3K*/*AKT*, вызванная мутациями гена *PTEN*, а также гиперактивацией рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (*IGF-1R*) или рецептора тромбоцитарного фактора роста (*PDGFRβ*).
3. Фенотипическая пластичность и транскрипционные изменения, в основе которых лежат переход к мезенхимальному фенотипу и повышение экспрессии факторов *EMT* (*ZEB1*, *TWIST*, *SNAIL*),

а также повышение экспрессии генов *MITF*, *AXL* и *SOX10*, что способствует выживанию опухолевых клеток.

4. Изменение состава опухолевого микроокружения и другие механизмы.

Среди возможных стратегий преодоления резистентности докладчик выделил:

1. Повторное назначение *BRAF*/*MEK*-ингибиторов после периода отмены терапии, когда чувствительность опухолевого клона клеток может восстановиться.
2. Комбинация с другими терапевтическими препаратами, такими как иммунотерапия или ингибиторы других сигнальных путей, для увеличения эффективности повторного применения (ингибиторами *PI3K*, *CDK4/6* или других альтернативных путей).
3. Использование эпигенетических модуляторов, например ингибиторов гистондеацетилазы (*HDAC*), для снижения пластичности опухоли.
4. Комбинация с новыми стратегиями, такими как клеточная терапия и онколитические вирусы.

«Перерыв в лечении таргетными препаратами может способствовать восстановлению чувствительности опухоли к *BRAF*/*MEK*-ингибиторам, – уверен эксперт. – На исходном уровне опухоли с *BRAF*-мутацией представляют собой гетерогенную популяцию чувствительных и резистентных к таргетной терапии клонов клеток. В ходе лечения клоны, чувствительные к таргетной терапии, погибают, и в опухоли начинают преобладать резистентные клоны, что в конечном итоге ведет к прогрессированию или рецидиву заболевания. Во время периода без лечения или применения терапии, не нацеленной на *BRAF*, чувствительные клетки могут восстановить свою численность, что вернет опухоли чувствительность к *BRAF*/*MEK*-ингибиторам. Именно это и обосновывает подход к возобновлению таргетной терапии».

По словам докладчика, ответ на повторную терапию может до-



стигать 30–40%, а значит, и ВБП может составлять несколько месяцев. «Комбинированная таргетная терапия обладает преимуществом по сравнению с монотерапией, если вы к ней возвращаетесь», – отметил И.В. Самойленко. – Важно, чтобы при возвращении к таргетной терапии выбор был именно за комбинацией препаратов, поскольку МЕК-ингибитор играет здесь значительную роль». Таким образом, необходимо своевременно выявлять больных ме-

ланомой с мутацией *BRAF* для выработки оптимальной стратегии терапии и начала лечения таргетными препаратами, особенно у пациентов с большой опухолевой массой и высокой скоростью прогрессирования. Поскольку правильная и своевременная диагностика мутации *BRAF* определяет успешность лечения пациентов, врачам необходимо знать преимущества и недостатки каждого из применяемых молекулярно-генетических методов тестирования для возможного под-

бора тактики ведения пациента в каждом конкретном случае. С учетом спектра токсичности существующих в настоящее время двух таргетных комбинаций *BRAF*/МЕК-ингибиторов с целью оптимального подбора терапии, улучшения исходов лечения и качества жизни больных нерезектабельной и метастатической меланомой с мутацией *BRAF* в арсенале онкологов обязательно должна быть третья комбинация *BRAF*/МЕК-ингибиторов – энкорафениб + биниметиниб. Энкорафениб является самым сильным *BRAF*-ингибитором из зарегистрированных и в комбинации с биниметинибом снижает частоту и тяжесть НЯ, что позволяет увеличить дозу энкорафениба в комбинации. Комбинация энкорафениб + биниметиниб продемонстрировала клиническую пользу, управляемый профиль токсичности и поддержание качества жизни не только в клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике у больных нерезектабельной и метастатической меланомой с мутацией *BRAF* V600. ☺

Литература

1. Клинические рекомендации Минздрава России «Меланома кожи и слизистых оболочек» (взрослые), 2023.
2. Amaral T., Ottaviano M., Arance A. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2024; 36: 7653.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с.
4. NCCN Guidelines Version 2.2025 Melanoma: Cutaneous. Online resource: cutaneous_melanoma.pdf. Дата обращения 21 марта 2025 г.
5. 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: 603–615.
6. Corrie P., Meyer N., Berardi R., et al. Comparative efficacy and safety of targeted therapies for *BRAF*-mutant unresectable or metastatic melanoma: Results from a systematic literature review and a network meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.* 2022; 110: 102463.
7. Garutti M., Bergnach M., Polesel J., et al. *BRAF* and MEK inhibitors and their toxicities: a meta-analysis. *Cancers.* 2023; 15: 141. Soria A. et al. ESMO 2022. Abstract #837P.
8. Richtig E., Loquai C., Forschneet A., et al. ASCO 2022. Abstract #9526.
9. Holbrook K., Lutzky J., Davies M.A., et al. Intracranial antitumor activity with encorafenib plus binimetinib in patients with melanoma brain metastases: a case series. *Cancer.* 2020; 126 (3): 523–530.
10. Márquez-Rodas I., Álvarez A., Arance A., et al. Encorafenib and binimetinib followed by radiotherapy for patients with *BRAF*V600-mutant melanoma and brain metastases (E-BRAIN/GEM1802 phase II study). *Neuro Oncol.* 2024; 26 (11): 2074–2083.
11. Bloem M., Olivier J., Maureen J., et al. Efficacy of encorafenib/binimetinib in patients with metastatic melanoma with brain metastases: results from the nationwide Dutch Melanoma Treatment Registry. *J. Clin. Oncol.* 2024; 42.

БРАФТОВИ + МЕКТОВИ для лечения взрослых пациентов
с неоперабельной или метастатической меланомой
с мутацией BRAF^{V6001, 2}

СОКРУШИТЕЛЬНАЯ СИЛА с первой линии

Комбинация БРАФТОВИ + МЕКТОВИ демонстрирует
длительное преимущество (медиана ВБП 14,9 мес.)*
и благоприятный профиль безопасности^{3, 4}



БРАФТОВИ®
(энкорафениб)

+



МЕКТОВИ®
(биниметиниб)

*По сравнению с группой, принимавшей вемурафениб (медиана ВБП 7,3 мес.), ОР = 0.51 [95% ДИ: 0.40–0.67], P < 0.0001. ВБП = выживаемость без прогрессирования, ОР = отношение рисков, ДИ = доверительный интервал.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Брафтови. 2. Общая характеристика лекарственного препарата Мектови. 3. Dummer R., et al. 5-Year Update of COLUMBUS: 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; JCO2102659. 4. Dummer R., et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. Published online September 12, 2018.

Информация предназначена только для медицинских работников.

Торговое наименование: Брафтови. **Действующее вещество:** энкорафениб. **Показания к применению:** в комбинации с биниметинибом для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600; в комбинации с цетуксимабом для лечения взрослых пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутацией BRAF V600E, которые ранее получали системную терапию. **Способ применения:** для приема внутрь. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к энкорафенибу или любому из вспомогательных компонентов. **Особые указания, нежелательные реакции, с осторожностью:** см. ОХЛП. **Режим дозирования:** Меланома. 450 мг (6 капсул по 75 мг) один раз в сутки в комбинации с биниметинибом. Колоректальный рак. 300 мг (4 капсулы по 75 мг) один раз в сутки в комбинации с цетуксимабом. Режимы коррекции доз в случае развития нежелательных реакций – см. ОХЛП. Перед назначением необходимо ознакомиться с ОХЛП. **Номер РУ:** ЛП-№(001349)-(P)-RU от 27.10.2022. По рецепту. ▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности.

Торговое наименование: Мектови. **Действующее вещество:** биниметиниб. **Показания к применению:** в комбинации с энкорафенибом показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600. **Способ применения:** для перорального применения. **Противопоказания:** гиперчувствительность к биниметинибу или к другому из вспомогательных веществ. **Особые указания, нежелательные реакции, с осторожностью:** см. ОХЛП. **Режим дозирования:** 45 мг (3 таблетки по 15 мг) два раза в сутки. Режимы коррекции доз в случае развития нежелательных реакций – см. ОХЛП. Перед назначением необходимо ознакомиться с ОХЛП. **Номер РУ:** ЛП-№(001353)-(P)-RU от 27.10.2022. По рецепту. ▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности.



LABORATOIRES

Pierre Fabre

© 2024 Pierre Fabre, все права защищены. БРАФТОВИ® + МЕКТОВИ® являются товарными знаками компании Array BioPharma Inc., дочерней компании Pfizer Inc. 156-PFM-Braf-Aug-2024. За информацией обращайтесь: ООО «Пьер Фабр», 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. Тел.: +7 495 789 9533. www.pierre-fabre.com, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com



РЕКЛАМА



Тезисы*

Роль хирургического лечения отдаленных метастазов меланомы кожи: значение правильного отбора пациентов для увеличения общей выживаемости в эпоху системной терапии

Телегин А.А.^{1,2}, Прозоренко Е.В.^{1,2}, Самойленко И.В.¹

¹ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Меланома кожи IV стадии характеризуется наличием отдаленных метастазов и традиционно ассоциировалась с крайне неблагоприятным прогнозом. В последние годы развитие иммунотерапии (ингибиторы PD-1, CTLA-4) и таргетной терапии (ингибиторы BRAF, MEK) привело к существенному увеличению общей выживаемости (ОВ) больных. На этом фоне хирургическое лечение вновь занимает важное место в стратегии борьбы с заболеванием, переходя от паллиативной задачи к достижению длительных ремиссий у тщательно отобранных пациентов.

Цель исследования – анализ современного значения хирургического лечения отдаленных метастазов меланомы кожи, определение критериев отбора пациентов для хирургических вмешательств, оценка влияния хирургии на ОВ в условиях системной терапии.

Материал и методы. Проведен обзор современных клинических рекомендаций NCCN (2024), ESMO (2023), а также систематизирован собственный опыт хирургического лечения пациентов с метастатической меланомой кожи IV стадии. Критерии включения пациентов в хирургические программы: количество метастазов ≤ 5 , стабилизация заболевания на фоне системной терапии, возможность радикальной (R0) резекции, ECOG статус 0–1.

Результаты. Анализ данных показывает, что при ограниченном метастатическом процессе и стабильном течении болезни хирургическая резекция может увеличить медиану ОВ до 24–48 месяцев против 6–12 месяцев у больных, получающих только системную терапию. Выполнение циторедуктивных операций способствует повышению эффективности последующей иммунотерапии за счет снижения опухолевой массы и ослабления иммунного истощения. У пациентов, перенесших радикальное удаление всех метастатических очагов, вероятность достижения длительной ремиссии превышает 30%.

Обсуждение. Правильный отбор пациентов имеет решающее значение для успешности хирургического лечения. Основными критериями являются олигометастатическое течение заболевания, частичный ответ или стабилизация процесса на фоне системной терапии, отсутствие быстрого генерализованного прогрессирования, возможность проведения R0-резекции.

Сочетание хирургии и системного лечения позволяет использовать эффект синергии, при котором хирургическое удаление метастазов снижает опухолевую нагрузку, а последующая терапия контролирует микроскопические остаточные очаги.

Заключение. Хирургическое лечение отдаленных метастазов меланомы кожи при тщательном отборе пациентов значительно увеличивает ОВ и частоту достижения длительных ремиссий. Мультидисциплинарный персонализированный подход с обязательным участием мультидисциплинарной команды становится золотым стандартом в управлении меланомой IV стадии.

* Тезисы публикуются в авторской редакции.



Конференция «Меланома и опухоли кожи – 2025»

Опыт использования искусственного интеллекта для диагностики новообразований кожи в амбулаторной клинической практике

Асиновсков И.Г.

ООО «Эстетика Групп», Химки

Цель данного исследования – оценка точности диагностики метода цифровой дерматоскопии с использованием устройства FotoFinder, а также помощника на основе искусственного интеллекта (ИИ) Moleanalyzer Pro в сочетании с очным клиническим обследованием для диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований кожи, подтвержденной гистопатологическим исследованием.

Материал и методы. В исследование были включены 58 пациентов клиники «Эстетика Групп» с различными (в том числе и меланоцитарными) новообразованиями кожи. Каждое новообразование было осмотрено при очной консультации с использованием оптической дерматоскопии, а также цифровой дерматоскопии FotoFinder и оценки с привлечением мнения ИИ программного обеспечения Moleanalyzer Pro. Результаты, полученные с помощью каждого метода, были подвергнуты троичной классификации (доброкачественное/пограничное/злокачественное) и сопоставлены с результатами «золотого стандарта» (патологоанатомического исследования). Основными показателями результатов были чувствительность, специфичность и коэффициент диагностической вероятности.

Результаты. Комплексный метод оценки характера новообразования кожи с использованием оптической дерматоскопии, цифровой дерматоскопии FotoFinder и привлечением программного обеспечения Moleanalyzer Pro показал чувствительность, специфичность и коэффициент диагностической вероятности на уровне 97,2; 77 и 33% соответственно. В то время как, по доступным данным литературы, аналогичные показатели у дерматологов разного уровня опыта без привлечения мнения ИИ составляют в среднем 90, 70 и 24%.

Выводы. Это исследование показывает, что использование в клинической практике системы ИИ FotoFinder Moleanalyzer Pro позволяет получить результаты на высшем экспертном диагностическом уровне. Это может быть ценным инструментом помощи для дерматологов/онкологов в принятии клинических решений, но не заменяет специалистов.

Технологии искусственного интеллекта в диагностике злокачественных новообразований кожи

Хаертдинова Л.А., Жданова А.А.

Казанский (Приволжский) федеральный университет

Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями», как продолжение национальных проектов «Здравоохранение» (2019–2024 гг.) и «Продолжительная и активная жизнь» (2025–2030 гг.), направлен на модернизацию первичного звена здравоохранения и внедрение цифровых технологий диагностики, что является актуальным, учитывая данные официальной статистики, регистрирующие стабильный рост злокачественных новообразований кожи (ЗНК) как в Российской Федерации, так и в Республике Татарстан.

Цель – определить преимущества цифровой дерматоскопии ЗНК.

Материал и методы. Проведен поиск и анализ научных данных в базах PubMed, Google Scholar, CyberLeninka. Отобраны статьи и обзоры по март 2025 г.

Результаты. Стандартные методы дерматологической диагностики предполагают проведение визуального осмотра кожных покровов, дерматоскопию элементов, в случае необходимости биопсию кожи. Возможности



автоматизированных диагностических систем трансформируют подходы к проведению скрининговых программ и выявлению ЗНК, позволяя снизить количество ненужных биопсий и помогая врачу в принятии решений. Первая сеть глубокого машинного обучения Moleanalyzer pro Fotofinder Systems получила одобрение в Европе и с успехом используется по всему миру. Метод двухэтапной цифровой визуализации, состоящий из автоматического фотографирования всего тела и последовательной цифровой дерматоскопии элементов, признан лучшим как для проведения массового скрининга населения, так и в качестве мониторинга за пациентами с высоким риском развития меланомы. Встроенная функция второго мнения и алгоритмы глубокого машинного обучения достигают уровня производительности, превосходящего опытных дерматологов при оценке ЗНК. Открытие в 2020 г. кабинета цифровой дерматоскопии в медико-санитарной части Казанского федерального университета позволило сделать диагностику ЗНК доступной для каждого жителя Республики Татарстан.

Заключение. Исследования в области искусственного интеллекта в контексте распознавания и детекции медицинских изображений на основе глубокого машинного обучения с использованием алгоритмов сверточных нейронных сетей (CNN), трансформеров (ViT), а также мультимодальных моделей являются предметом дальнейшего научного поиска.

Микробиота кишечника у пациентов с меланомой кожи: сравнительный анализ с другими злокачественными новообразованиями

Кузьменко А.О., Агинова В.В., Самойленко И.В.

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва

Современные данные свидетельствуют о потенциальной роли кишечной микробиоты как прогностического и предиктивного маркера эффективности терапии ингибиторами PD-1 при различных онкологических заболеваниях.

Цель исследования – провести сравнительный анализ качественного и количественного состава кишечной микробиоты у пациентов с локально-распространенной кожной меланомой (КМ), аденокарциномой желудка (АЖ) и плоскоклеточным раком пищевода (ПРП).

Материал и методы. В проспективное исследование включены 60 пациентов с верифицированным диагнозом АЖ, ПРП и локально-распространенной КМ. Критерии исключения: антибактериальная терапия в предшествующие 28 дней и признаки кишечной инфекции. Образцы фекалий собирались в день инициации противоопухолевого лечения. Микробиологический анализ выполнен с использованием масс-спектрометрии MALDI-TOF (Bruker Daltonics, Германия) с последующей идентификацией в системе MALDI Biotyper v.3.0. Оценка α -разнообразия проведена с расчетом индекса Шеннона (H).

Результаты. В период с 2020 по 2022 г. обследованы образцы 60 пациентов, в которых идентифицировано 129 видов микроорганизмов, относящихся к 17 таксономическим группам. Среднее значение индекса Шеннона составило 0,731, что свидетельствует о сниженном α -разнообразии во всех группах.

Ключевые находки:

1. Универсальный дисбиоз с нарушением анаэробно-аэробного баланса;
2. Дефицит комменсальных штаммов (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*);
3. Дисрегуляция *Escherichia coli*:
 - снижение ($< 10^6$ КОЕ/г) у 28% пациентов;
 - гиперколонизация ($> 10^9$ КОЕ/г) у 34,9%;
 - преобладание лактозонегативных штаммов в группах КМ (21,7%) и АЖ (15%);
4. Повышенная колонизация условно-патогенными *Proteobacteria*:
 - *Klebsiella pneumoniae* выявлена у 52,2% (КМ), 40% (АЖ), 25% (ПРП).

Выводы. Полученные данные демонстрируют значительные нарушения зубиоза у онкологических пациентов, имеющие нозоспецифические особенности. Наибольшие изменения микробиоты зарегистрированы в группе КМ, что проявляется максимальной контаминацией условно-патогенной флорой на фоне выраженного снижения видового разнообразия. Перспективным направлением представляется углубленное изучение микробиомных сигнатур с применением NGS-технологий для выявления потенциальных микробных маркеров ответа на иммунотерапию.



Конференция «Меланома и опухоли кожи – 2025»

Клиническая значимость широкого иссечения меланомы: ретроспективный анализ данных за 2020–2021 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Воробьева Д.А.

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, хирургическое лечение меланомы проводится в два этапа: первичная эксцизионная биопсия с минимальным отступом и последующее широкое иссечение послеоперационного рубца с учетом толщины опухоли по Бреслоу. Несмотря на широкое внедрение данной практики, на основе анализа исследований не было получено данных о влиянии широкого иссечения на общую выживаемость. Особенно актуален вопрос необходимости широкого иссечения послеоперационного рубца у пациентов с ранними стадиями заболевания, при отсутствии опухолевых клеток в краях резекции после эксцизионной биопсии, поскольку дополнительное вмешательство сопряжено с повышенным риском послеоперационных осложнений и функциональных нарушений.

Цель исследования – оценить частоту выявления остаточной опухоли после выполнения широкого иссечения послеоперационного рубца у пациентов с меланомой кожи, прооперированных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2020–2021 гг. Вторым этапом запланирована оценка безрецидивной выживаемости в данной когорте пациентов.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 351 истории болезни пациентов с меланомой кожи, обратившихся в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2020–2021 гг. У 54 пациентов хирургическое лечение было выполнено в один этап, у 236 — не был указан первичный отступ. В итоговый анализ был включен 61 пациент с подтвержденным диагнозом меланомы кожи (стадии T1–T4 по AJCC, 8-е издание) с выполненным хирургическим лечением в два этапа: проведены первичная эксцизионная биопсия с фиксированным отступом и последующее широкое иссечение послеоперационного рубца. Все образцы направлялись на стандартное гистологическое исследование, особое внимание уделялось наличию опухолевых клеток в тканях после широкого иссечения послеоперационного рубца. Вторым этапом запланирована оценка безрецидивной выживаемости в данной когорте пациентов. Средний период наблюдения составляет 4,2 года.

Результаты. Частота остаточной опухоли в рубце после широкого иссечения послеоперационного рубца составила 1,6% случаев (1 из 61 пациента). У остальных 60 пациентов из этой группы, а также у дополнительно проанализированных 236 пациентов, не включенных в основное исследование, остаточная опухоль в ткани послеоперационного рубца отсутствовала. У трех пациентов с положительным краем резекции (R1) после первичной эксцизионной биопсии опухолевые клетки в рубце при последующем широком иссечении также не были обнаружены.

Выводы. В настоящее время отсутствуют убедительные данные, подтверждающие необходимость рутинного проведения широкого иссечения послеоперационного рубца после полной эксцизионной биопсии меланомы кожи. Требуется проведение проспективного рандомизированного исследования для оценки целесообразности отказа от широкого иссечения в современных условиях лечения меланомы.

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)
- Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ)
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ)
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)



ОЧНО

XXXVIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС
С КУРСОМ ЭНДОСКОПИИ

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
в диагностике и лечении
гинекологических заболеваний

3–6 июня 2025

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Руководители конгресса:



Адамян Л.В.

Академик РАН, профессор
Главный внештатный специалист
Минздрава России по гинекологии
Заместитель директора по научной
работе ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И. Кулакова» Минздрава России



Сухих Г.Т.

Академик РАН, профессор
Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России

Реклама

Программа будет сосредоточена на состоянии и перспективах гинекологической хирургии, включая искусственный интеллект, робототехнику, трехмерное моделирование, а также альтернативные минимально инвазивные технологии лечения основных гинекологических заболеваний. Особое значение будет уделено комплексному лечению и реабилитации женщин репродуктивного возраста с эндометриозом, миомой матки, преждевременной недостаточностью яичников, пороками развития, нарушениями репродуктивной функции, а также онкопрофилактике и профилактике образований послеоперационных спаек

По вопросам регистрации участников

Малика Тежаева
Тел. +7 (495) 721-88-66 (111)
Моб. +7 (926) 614-38-39
reg@mediexpo.ru

Менеджер проекта Участие в выставке

Анастасия Князева
+7 (495) 721-88-66 (112)
+7 (926) 611-23-94
knyazeva@mediexpo.ru

Бронирование гостиниц, заказ авиа и ж/д билетов, экскурсии

Софья Захарова
+7 (495) 721-88-66 (119)
+7 (926) 095-29-02
hotel@mediexpo.ru

Аккредитация СМИ PR-менеджер

Маргарита Сергеева
+7 (495) 721-88-66 (125)
+7 (926) 611-23-59
pr@mediexpo.ru



Участие бесплатное, по предварительной регистрации на официальном сайте reproductive-congress.ru/nt/index.php

МЕДИ Экспо Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо», более подробная информация на сайте mediexpo.ru



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>

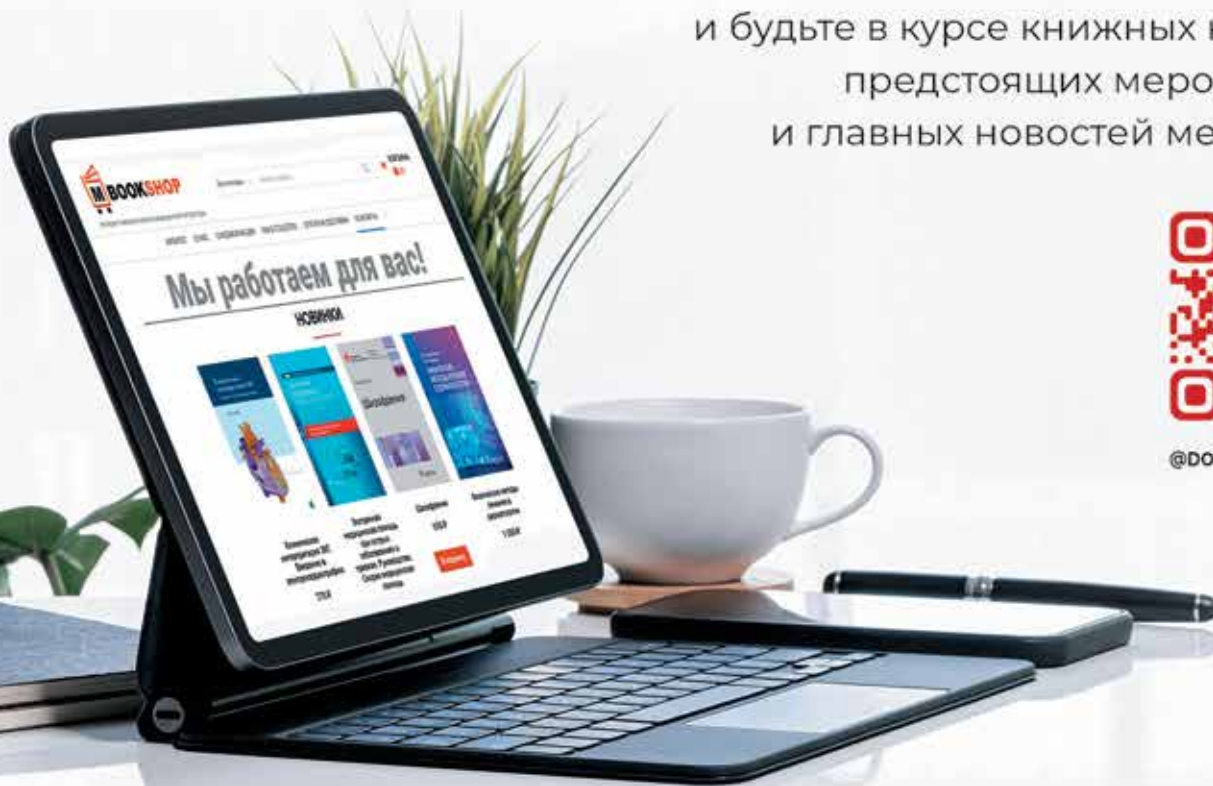


Весь ассортимент
профессиональной литературы
для врачей



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ

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



@DOCTOR_NAVIGATOR