



Тезисы^{*}

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование фармакокинетики и безопасности препарата VCD-201 (АО «Биокад», Россия) и препарата Китруда[®] у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций

Федянин М.Ю.¹, Зими́на А.В.², Демидов Л.В.³, Кислов Н.В.⁴, Коваленко Н.В.⁵, Козлов В.В.⁶, Моисеенко В.М.⁷, Фадеева Н.В.⁸, Мочалова А.С.⁹, Андабеков Т.Д.¹⁰, Утяшев И.А.¹¹, Одинцова С.В.¹², Ващенко В.А.¹³, Киртбая Д.В.¹⁴, Скопин П.И.¹⁵, Чистякова В.В.¹⁶, Фогт С.Н.¹⁷, Чистяков В.С.¹⁷

¹ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»

² Клинический онкологический диспансер, Омск

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

⁴ Областная клиническая онкологическая больница, Ярославль

⁵ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер

⁶ Медико-санитарная часть «Клиницист-Клиника Претор», Новосибирск

⁷ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

⁸ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины

⁹ Группа компаний «МЕДСИ»

¹⁰ Онкологический научный центр, Санкт-Петербург

¹¹ Клинический госпиталь на Яузе, Москва

¹² АО «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург

¹³ Костромской клинический онкологический диспансер

¹⁴ Онкологический диспансер № 2, Сочи

¹⁵ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва

¹⁶ ООО «Новая Клиника», Пятигорск

¹⁷ АО «Биокад»

* Тезисы публикуются в авторской редакции.



Конференция «Меланома и опухоли кожи – 2024»

Широкое применение препарата Китруда® ограничено периодической недоступностью на территории РФ по причине дефектуры в разные периоды времени и стоимости. Эффективным решением этой проблемы является разработка биоаналогов российскими производителями полного цикла производства, позволяющих при тех же показателях эффективности и безопасности уменьшить стоимость лечения на фоне обеспечения постоянного доступа к высокоэффективной терапии пациентам из РФ.

Цель исследования – установление эквивалентности фармакокинетики (ФК) и сходства профилей безопасности, иммуногенности и фармакодинамики препаратов BCD-201 (Пемброриа®) и Китруда® после однократного внутривенного введения пациентам с распространенными нерезектабельными рецидивирующими или метастатическими формами меланомы и немелкоклеточного рака легкого.

Материал и методы. В исследование включен 131 пациент с распространенными формами меланомы ($n = 91$) и немелкоклеточного рака легкого ($n = 40$). Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 в группу препарата BCD-201 или референтного препарата Китруда®. Пациенты получали терапию препаратом Пемброриа® или препаратом Китруда® внутривенно в дозе 200 мг каждые три недели до достижения 24 недель терапии, или прогрессии заболевания, или развития признаков неприемлемой токсичности. После этого пациенты по усмотрению исследователя могли продолжить терапию пембролизумабом до двух лет. Первичной конечной точкой являлось определение $AUC_{(0-504)}$ после первого введения препарата (0–3 недели) с границами эквивалентности 80–125%, к вторичным конечным точкам относились занятость рецепторов PD-1 клеток крови, частота объективного ответа (ЧОО) и выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Результаты. Полученные в исследовании результаты $AUC_{(0-504)}$ пембролизумаба свидетельствуют об эквивалентности ФК сравниваемых препаратов, так как полученные значения находятся в допустимых пределах 80,00–125,00% (в соответствии с руководством по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и руководством ЕМА/СНМР/ВМWP/403543/2010). Дополнительно проведена оценка 90% доверительных интервалов для отношения средних геометрических значений C_{max} препаратов BCD-201 и Китруда® (получено два значения, так как данная оценка выполнена на ослепленных данных): C_{max} 92,41–110,60% и C_{max} 90,41–108,21%, установлено, что полученные результаты также находятся в допустимых пределах 80,00–125,00% (в соответствии с руководством по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и руководством ЕМА/СНМР/ВМWP/403543/2010). Оценка параметров фармакодинамики показала практически полную идентичность препаратов BCD-201 и Китруда® по доле насыщенности PD-1-рецепторов пембролизумабом в каждой из протестированных популяций клеток: во всех популяциях клеток и во всех временных точках оценки различие между группами по медианам доли насыщенности PD-1-рецепторов пембролизумабом составляло менее 1,5%. Связывающие антитела против пембролизумаба не выявлены ни у одного пациента.

Оба препарата характеризовались хорошей переносимостью, не выявлено существенных различий профилей безопасности исследуемого и референтного препаратов. Наиболее частые иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) в исследовании BCD-201-1 – нарушения со стороны эндокринной системы (гипотиреозидизм и гипертиреоз). Частота иоНЯ любой степени тяжести сопоставима между группами терапии (21,2% в группе 1 и 21,5% в группе 2). Большинство случаев отнесены к легкой и умеренной степени тяжести. Исключением явился случай развития диареи и иммуноопосредованного энтероколита 3-й степени тяжести у одного субъекта исследования. Медиана времени до развития иоНЯ составила период, равный 43 суткам, в группе 1 и период, равный 64 суткам, в группе 2 ($p = 0,22$, двусторонний критерий Уилкоксона). В течение периода исследования только одному субъекту (группа 1) отменена терапия в связи с развитием иоНЯ (аутоиммунный гепатит 2-й степени тяжести).

Выводы. Таким образом, по результатам анализа ФК препаратов Пемброриа® и оригинального препарата Китруда® в исследовании BCD-201-1 доказана эквивалентность этих препаратов по параметру $AUC_{(0-504)}$. Результаты оценки фармакодинамики сравниваемых препаратов показали, что после применения препарата Пемброриа® и препарата Китруда® уровни насыщенности PD-1-рецепторов на различных популяциях лимфоцитов являются сопоставимыми. Оба препарата обладали низкой иммуногенностью. Не обнаружено ни одного случая возникновения связывающих антител к препаратам Пемброриа® и Китруда®. Профиль безопасности сравниваемых препаратов сопоставим.



Международное двойное слепое рандомизированное клиническое исследование первой фазы по оценке фармакокинетики и безопасности препарата VSD-263 и препарата Опдиво® в монотерапии у субъектов с распространенной меланомой кожи: результаты фармакокинетики

Орлова К.В.¹, Одинцова С.В.², Демидова С.А.³, Моисеенко В.М.⁴, Коваленко Н.В.⁵, Танцырев Д.А.⁶, Зимина А.В.⁷, Фадеева Н.В.⁸, Пеньков К.Д.⁹, Сергеева О.П.¹⁰, Лядова М.А.¹¹, Лозовая Н.Н.¹², Козлов В.В.¹³, Шумская И.С.¹³, Воронцова К.А.¹⁴, Скопин П.И.¹⁵, Андабеков Т.Т.¹⁶, Никифорова А.Б.¹⁷, Чистякова В.В.¹⁸, Агапов М.А.¹⁹, Макарычева Ю.Ю.²⁰, Крюков Ф.Б.²¹

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

² АО «Современные медицинские технологии»

³ Минский городской клинический онкологический центр

⁴ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

⁵ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер

⁶ Алтайский краевой онкологический диспансер

⁷ Клинический онкологический диспансер Омской области

⁸ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины

⁹ Медицинский центр «Евромедсервис», Москва

¹⁰ Минский городской клинический онкологический центр

¹¹ Городская клиническая онкологическая больница № 1, Москва

¹² ООО «Арс Медика Центр»

¹³ Нижегородский областной клинический онкологический диспансер

¹⁴ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова

¹⁵ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва

¹⁶ ООО «Онкологический научный центр», Санкт-Петербург

¹⁷ Костромской клинический онкологический диспансер

¹⁸ Общество с ограниченной ответственностью «Новая Клиника»

¹⁹ Областная клиническая больница Калининградской области

²⁰ Самарский областной клинический онкологический диспансер

²¹ АО «Биокад»



Конференция «Меланома и опухоли кожи – 2024»

Основными барьерами для широкого использования Опдиво® являются недоступность на территории РФ по причине дефектуры в разные периоды времени и стоимость. Эффективным решением этой проблемы является разработка биоаналогов российскими производителями, позволяющих при тех же показателях безопасности и эффективности снизить стоимость лечения и обеспечить постоянный доступ к высокоэффективной терапии пациентам в России.

Цель исследования – доказательство сопоставимости фармакокинетики (ФК) и сходства профилей безопасности, иммуногенности и фармакодинамики (ФД) препаратов VCD-263 и Опдиво® после однократного и многократного внутривенного введения субъектам с распространенной нерезектабельной или метастатической меланомой кожи.

Материал и методы. В период с мая 2023 г. по февраль 2024 г. в исследование I фазы включено 150 пациентов с морфологически подтвержденной нерезектабельной или метастатической меланомой кожи. Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 в группу VCD-263 или Опдиво® и получали терапию в дозе 480 мг внутривенно капельно один раз в 28 дней. Медиана возраста составила 64,0 (55,0–72,00) года. Группы уравновешены по полу и сохранности детородного потенциала. Медиана длительности заболевания от даты постановки диагноза в обеих группах составила 7,490 (1,380–25,790) месяца. Исходно метастатическая меланома диагностирована у 38,7% (58/150) пациентов. Практически все пациенты (146/150) получали какую-либо предшествующую терапию основного заболевания. При этом практически всем (146/150) проведено оперативное лечение, а 13,3% (20/150) ранее получали адъювантную иммунотерапию. Все рандомизированные пациенты, данные которых были проанализированы, получили хотя бы одно введение исследуемой терапии.

Результаты. Для оценки ФК проводили определение концентраций ниволумаба в сыворотке крови субъектов. Анализ включал в себя подтверждение гипотезы эквивалентности ФК препарата VCD-263 и препарата Опдиво® после первого цикла терапии (однократное внутривенное введение в дозе 480 мг) по первичной конечной точке – площади под кривой «концентрация ниволумаба – время» в интервале времени от 0 до 672 часов ($AUC_{(0-672)}$).

По результатам статистического анализа 90% доверительный интервал (ДИ) для отношений средних геометрических значений $AUC_{(0-672)}$ ниволумаба в исследуемых группах терапии находится в допустимых пределах 80,00–125,00% (получено два значения, так как данная оценка выполнена на ослепленных данных; соответственно, оценены отношения Группа 1/Группа 2 и Группа 2/Группа 1): 93,09–112,25% и 89,09–107,42%. Двусторонние 90% ДИ для отношений значений C_{max} ниволумаба в исследуемых группах терапии (оценены отношения Группа 1/Группа 2 и Группа 2/Группа 1): 98,83–108,66% и 92,03–101,19%. Двусторонние 90% ДИ для отношений значений $AUC_{(0-\infty)}$ ниволумаба в исследуемых группах терапии (оценены отношения Группа 1/Группа 2 и Группа 2/Группа 1): 93,63–118,97% и 84,05–106,80%.

Анализ вторичных конечных точек ФК (T_{max} , $T_{1/2}$, V_d , K_{el} , Cl) также подтвердил сопоставимость ФК препаратов VCD-263 и Опдиво®.

Показана схожесть препаратов VCD-263 и Опдиво® в отношении ФД: во всех популяциях клеток и во всех временных точках различие между группами по доле насыщенности PD-1-рецепторов ниволумабом составляло менее 2%.

Профили безопасности обоих препаратов удовлетворительные и сопоставимы между группами терапии. Большинство нежелательных явлений (НЯ) обусловлены основным заболеванием и сопутствующей патологией и имели 1–2-ю степени тяжести. Частоты встречаемости каждого из НЯ сопоставимы между группами терапии. НЯ, связанные с исследуемой терапией, регистрировались менее чем у 5% субъектов и представлены единичными случаями.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют об аналогичности препаратов VCD-263 и Опдиво® по основным параметрам ФК, ФД, а также по профилям безопасности и иммуногенности.



Безопасность генотерапевтического противоопухолевого препарата АнтионкоРАН-М: результаты первой фазы многоцентрового клинического исследования

Самойленко И.В.¹, Жукова Л.Г.², Ашрафян Л.А.³, Кокшаров М.О.⁴, Кондратьева С.О.⁴, Алексеенко И.В.⁴

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

² Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова

⁴ ООО «Генная Хирургия», Москва

Цель исследования – изучение безопасности, переносимости и фармакокинетики (ФК) препарата АнтионкоРАН-М на фоне инфузий ганцикловира после его внутриопухолевого введения в возрастающих дозах в трех режимах дозирования пациентам с солидными опухолями поздних стадий.

Материал и методы. Препарат АнтионкоРАН-М (МНН стимотимаген кополимерплазмид) представляет собой комплекс невирусного носителя (блок-сополимер полиэтиленгликоль-полиэтиленимин-ТАТ-пептид) и плазмидной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), несущей два гена: ген тимидинкиназы вируса простого герпеса *HSVtk* и ген гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора человека *hGM-CSF*. Терапия с использованием препарата АнтионкоРАН-М двустадийна: на первом этапе непосредственно в опухоль вводят препарат АнтионкоРАН-М, на втором этапе внутривенно вводят пролекарство ганцикловир.

В многоцентровое открытое исследование первой фазы (дизайн «3+3») было последовательно рандомизировано 13 пациентов с меланомой, саркомой, карциномой молочной железы и плоскоклеточным раком перианальной области, распределенных в четыре когорты. Пациентам выполнено внутриопухолевое введение препарата АнтионкоРАН-М в дозе 20–40 мкг плДНК/см³ однократно, двукратно или трехкратно с интервалом пять дней в зависимости от запланированного режима дозирования на фоне внутривенного 15-дневного введения ганцикловира. Биораспределение препарата оценивалось с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени посредством количественной оценки содержания плазмидной ДНК в периферической крови, моче, а также биоптате опухолевой ткани пациентов.

Результаты. АнтионкоРАН-М показал благоприятный профиль безопасности, не зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления (сНЯ), связанного с применением препарата, переносимость лечения оценивалась как удовлетворительная/хорошая, не достигнута дозолимитирующая токсичность (СТСАЕ 5.0). Препарат характеризуется максимальным содержанием в опухолевой ткани, линейным нарастанием концентрации в сыворотке крови, достигающей своего максимума через 4–8 часов после введения, а затем элиминацией до недетектируемого уровня к точке наблюдения «день 90» у большинства пациентов.

Выводы. Препарат АнтионкоРАН-М имеет благоприятный профиль безопасности. По результатам исследования оптимальной терапевтической дозой выбрана доза 40 мкг/см³ опухолевого очага в режиме трехкратного введения с интервалом пять дней.



Конференция «Меланома и опухоли кожи – 2024»

Исследование сопоставимости параметров фармакокинетики, фармакодинамики, безопасности и иммуногенности биоаналога пембролизумаба RPH-075 в сравнении с препаратом Китруда® у пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации

Самойленко И.В.¹, Покатаев И.А.², Жукова Л.Г.³, Строяковский Д.Л.⁴, Орлова Р.В.⁵, Мудунов А.М.⁶, Пак М.Б.⁶, Зернова Е.В.⁶, Соболев А.В.⁷, Мочалова А.С.⁸, Алексеев Б.Я.⁹, Секачева М.И.¹⁰, Ледин Е.В.⁸, Петкова А.В.¹¹, Ханонина Е.К.^{10, 11}, Подолякина А.И.¹¹, Разживина В.А.¹¹

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

² Городская клиническая онкологическая больница № 1, Москва

³ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

⁴ Московская городская онкологическая больница № 62

⁵ Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

⁶ ООО «РисерчЛаб»

⁷ Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта

⁸ Группа компаний «МЕДСИ»

⁹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

¹⁰ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

¹¹ АО «Р-Фарм»

Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами. Препарат RPH-075 является биоаналогом оригинального препарата Китруда®. До начала проведения клинических исследований разработана и выполнена программа сравнительных исследований аналитической сопоставимости, включавшая перечень из более чем 20 структурных, физико-химических и биологических тестов. Показано высокое сходство препаратов по результатам пептидного картирования с подтверждением аминокислотной последовательности, анализа N- и C-концевых последовательностей, определения профиля гликозилирования.

Оценка специфической активности *in vitro* показала, что параметры связывания с целевым антигеном PD-1 препаратов RPH-075 и Китруда® практически не отличаются, препараты демонстрируют высокую аффинность к расположенному на клетках PD-1, также не выявлено различий по результатам оценки антителозависимой (ADCC), комплементзависимой цитотоксичности (CDC) и связыванию с Fc-рецепторами.

Результаты исследований *in vivo* на яванских макаках продемонстрировали аналогичность показателей фармакокинетики (при однократном введении) и сходные показатели безопасности (при многократном введении). **Цель исследования** – установление эквивалентности фармакокинетических свойств, а также показателей фармакодинамики, безопасности и иммуногенности препарата RPH-075 в сравнении с препаратом Китруда® у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Материал и методы. В настоящее многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование включено 90 пациентов с меланомой и немелкоклеточным раком легкого, которые рандомизированы в две группы



терапии (RPH-075 и Китруда[®]) в соотношении 1:1. В обеих группах пембролизумаб применялся в виде монотерапии в дозе 200 мг внутривенно один раз в три недели до наступления прогрессирования или непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой оценки фармакокинетики был параметр $AUC_{(0-504)}$, безопасности – частота нежелательных реакций (НР).

Результаты. В настоящей статье представлен анализ данных первого этапа исследования (22 дня). Анализ данных заслепленный, поэтому группы были закодированы как А и Б. 90% ДИ для отношения средних геометрических $AUC_{(0-504)}$ после введения препарата А к $AUC_{(0-504)}$ препарата Б составил 93,50–121,16%, а для отношения Б к А – 82,54–106,95%. Полученные интервалы соответствуют заданному пределу эквивалентности 80,00–125,00%, на основании чего можно заключить, что препараты RPH-075 и Китруда[®] являются ФК-эквивалентными. Оба препарата продемонстрировали сопоставимо высокое насыщение PD-1-рецепторов CD4⁺/CD8⁺-лимфоцитов по окончании первого цикла (день 22). За анализируемый период связывающие антитела к пембролизумабу выявлены у двух пациентов (по одному в каждой группе). Таким образом, оба препарата обладают сопоставимо низкой иммуногенностью. При анализе профиля безопасности за указанный период зарегистрировано семь НР у четырех пациентов в группе А и четыре НР у трех пациентов в группе Б. Частота НР между группами статистически значимо не отличалась.

Гетерогенность метастатических увеальных меланом и особенности микроокружения

Шаманова А.Ю., Казачков Е.Л.

Южно-Уральский государственный медицинский университет

Увеальная меланома (УМ) метастазирует с крайне неблагоприятным прогнозом вне зависимости от вида проведенного лечения. Несмотря на подробно изученный молекулярно-генетический и морфологический портрет УМ, сегодня не существует четких предиктивных маркеров ее метастазирования и прогностических параметров эффективного лечения метастатической болезни. Обсуждается роль микроокружения опухоли в процессах васкулоподобной мимикрии и формирования опухолевых депозитов, что, на наш взгляд, является перспективным направлением в поиске предиктивных маркеров метастазирования.

Цель исследования – охарактеризовать феномен макрофагальной васкулоподобной мимикрии и оценить его предиктивную роль в прогнозировании прогрессирования УМ в зависимости от гетерогенности ее морфологических особенностей.

Материал и методы. Исследован материал 72 энуклеированных глаз с УМ за 2013–2021 гг. Сформированы две группы исследования: первая – УМ с метастазами (n = 30), вторая – без метастазов (n = 42). Проведено иммуногистохимическое исследование с маркерами CD68, макрофагами, CD34 с целью качественной и количественной оценки макрофагов в строме УМ, кровеносных сосудов, псевдососудов и морфологических признаков гетерогенности опухоли. Проводилась статистическая обработка результатов.

Результаты. Впервые обнаружен, описан и запатентован способ определения в УМ формирования макрофагами псевдососудов, потенцирующих процесс метастазирования (патент на изобретение RU № 2790775, 27.01.2022). В УМ с метастазами статистически значимо выше уровень представительства макрофагов и объемной плотности псевдососудов, чем в неметастазирующей меланоме (348 (243; 389) и 3,5 (2,4; 4,1); 201 (67; 210) и 1,1 (0,74; 2,2) соответственно). Между объемной плотностью сосудов и количеством макрофагов установлена средняя по силе обратная корреляционная связь ($p = 0,0012$). При этом псевдососуды локализовались преимущественно в гетерогенных участках опухоли с преобладанием эпителиоидно-клеточного компонента.

Выводы. Макрофаги в УМ играют двойственную роль в процессе канцерогенеза УМ. Установленный нами феномен макрофагальной васкулоподобной мимикрии в анализируемой опухоли описан впервые. Полученные результаты позволяют по-новому взглянуть на возможность оценивать описанный нами феномен как предиктивный в отношении прогрессирования УМ, а также наметить подходы к оптимизации эффективности терапии метастатической болезни УМ.



Конференция «Меланома и опухоли кожи – 2024»

Региональный опыт лечения метастатической меланомы кожи на базе Курского онкологического научно-клинического центра им. Г.Е. Островерхова

Клементьева А.И., Хвостовой В.В., Цнобиладзе Э.Д., Бабухин Е.Э.

Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова

Цель исследования – провести сравнительный анализ эффективности лечения в группах пациентов *BRAF*+ с применением иммунотерапии препаратом пембролизумаб/ниволумаб и комбинированной терапии (дабрафениб + траметиниб) с запущенными формами меланомы кожи на базе онкологического отделения опухолей кожи, костей и мягких тканей.

Материал и методы. Проанализировано 50 историй болезни: лечение пациентов в первой линии с диссеминированными формами меланомы кожи с *BRAF*-мутацией. В исследование включены больные с общим состоянием ECOG 0–1. Все пациенты были разделены на две группы. В первой проводилось лечение иммунотерапией: десять больных получали пембролизумаб 200 мг в один день внутривенно капельно с интервалом 21 день; 16 пациентов были пролечены препаратом ниволумаб 480 мг в один день внутривенно капельно с интервалом 28 дней. Во второй группе проводилась комбинированная терапия: пролечено 24 пациента препаратами дабрафениб 150 мг два раза в сутки внутрь + траметиниб 2 мг один раз в сутки внутрь, ежедневно, длительно. Медиана наблюдений составила 12 месяцев.

Результаты. В первую группу ($n = 26$), средний возраст $48,3 \pm 1,3$ года, вошли 19 женщин (73,1%) и семь мужчин (26,9%). Медиана выживаемости без прогрессирования (мВПБ) – 11,8 месяца, однолетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 49%, общая выживаемость (ОВ) – 72%. Стабилизация заболевания отмечалась у 57,7%, при этом полный ответ (ПО) отмечен у 26,9%, частичный ответ (ЧО) зарегистрирован не был. Во вторую группу ($n = 24$), средний возраст $42,8 \pm 1,5$ года, вошли 18 женщин (75%) и шесть мужчин (25%). мВПБ – 8,8 месяца, однолетняя ВБП – 36%, ОВ – 52%. Стабилизация заболевания отмечалась у 33,3%, при этом ЧО отмечен у 25%, ПО зарегистрирован не был.

Выводы. У пациентов при наличии мутации *BRAF* V600 приоритетным лечением первой и последующих линий терапии в отсутствие висцерального криза является назначение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в связи со значительным преимуществом иммунотерапии над таргетной терапией в ОВ и ВБП.

Иммуногистохимические исследования в методике биопсии сторожевого лимфатического узла при меланоме, их роль в определении тактики лечения

Бабухин Е.Э., Клементьева А.И., Цнобиладзе Э.Д., Хвостовой В.В.

Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова

Цель исследования – оценить роль иммуногистохимических (ИГХ) исследований в методике биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) при меланоме кожи (МК) на базе Курского онкологического научно-клинического центра им. Г.Е. Островерхова.

Материал и методы. Проанализированы 113 историй болезни за 2023 г.: прооперированные больные с МК T1–T4 стадий с клинически не определяемыми измененными регионарными лимфатическими узлами в объ-



еме иссечения опухоли кожи с применением различных вариантов кожной пластики. Все эти операции были дополнены методикой БСЛУ.

Результаты. В 14 случаях из 113 в лимфатических узлах были обнаружены метастазы меланомы. Таким образом, в 12,4% случаев подтверждены метастазы в сторожевом лимфатическом узле (СЛУ). Из 20 пациентов с меланомой до 1 мм T1a–b СЛУ был положительным у одного (5,0 %) пациента – T1b. Из 93 пациентов с МК более 1 мм у 13 (13,98%) с T2–4a/b (у пяти (10,6%) с T2a–T3b и у восьми (17,4%) с T4a–b) пациентов были положительные СЛУ (средняя толщина по Бреслоу 11 мм). Особое внимание в рамках патологоанатомического исследования операционного материала уделяли исследованию удаленного СЛУ: выполняли как можно больше срезов, а также, помимо окраски гематоксилином и эозином, которая не всегда позволяет выявить минимальное опухолевое поражение в СЛУ, использовали ИГХ-окрашивание на меланома-специфические маркеры (Melan A, тирозиназа, HMB45 или SOX-10, Nestin, S-100). ИГХ-окрашивание рутинно выполняли, в том числе и при отсутствии признаков метастатического поражения по данным окрашивания гематоксилином и эозином. У пациентов с положительным СЛУ в 92,3% случаев частота митозов была $>2/\text{мм}^2$ (в среднем 10 в 1 мм^2). Митотическая скорость была единственным фактором, значимо связанным с позитивностью СЛУ. Также с положительным статусом СЛУ в большинстве случаев были связаны лимфоваскулярная инвазия и отсутствие или слабая выраженность лимфоидной инфильтрации.

Выводы. Таким образом, предоперационная верификация опухоли с установлением глубины инвазии по Бреслоу, наличие изъязвления, лимфоваскулярной инвазии, лимфоцитарной инфильтрации и определение митотического индекса являются обязательными условиями при определении показаний для проведения БСЛУ. И именно ИГХ-исследование СЛУ является самым надежным методом обнаружения метастазов в СЛУ у пациентов с МК, что, в свою очередь, позволяет верно определять стадию заболевания, прогноз течения и влияет на грамотное планирование последующей терапии при ее необходимости.

Диагностика и лечение меланомы кожи

Сангинов Д.Р., Ниязов И.К., Райхонов Ф.Х.

Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

К настоящему времени в диагностике меланомы кожи (МК) не решен вопрос выявления заболевания на ранних стадиях.

Цель исследования – анализ особенностей диагностики и показателей выживаемости пациентов с МК в Республике Таджикистан.

Материал и методы. Из 31 больного с МК, обратившегося в Республиканский онкологический центр Таджикистана, 22 (71%) составили мужчины, девять (29%) – женщины. Пик заболеваемости приходится на возраст 45–66 лет. Этиологические факторы заболевания включали: спонтанное развитие болезни – у 11 (35,5%) больных, наследственный фактор – у одного (3,2%), гормональные нарушения – у пяти (16,1%), травма, в том числе хирургическое вмешательство по месту жительства, – у шести (19,3%) пациентов. У девяти (29,0%) больных развитие меланомы было связано с наличием невусов.

Результаты. Локализация меланомы зарегистрирована на туловище у 11 (35,4%) пациентов, в области головы и шеи – у шести (19,3%), на нижней конечности – у девяти (29,0%), на верхней конечности – у пяти (16,1%). Меланома I стадии диагностирована у трех (11,5%), II – у двух (7,2%), III – у трех (11,5%) и IV – у 12 (46,2%) больных. Диагноз верифицирован цитологически: до операции – у 17 (53,8%) больных, интраоперационно со срочным гистологическим исследованием – у четверых (7,7%) и послеоперационно – у десяти (38,5%); из них трем (11,5%) больным проведено иммуногистохимическое исследование. Различные хирургические вмешательства были проведены 22 (70,9%) пациентам, девять (29,0%) больных отказались от операции. Оперативные вмешательства включали: иссечение опухоли с лечебно-диагностической целью – у восьми (36,3%), широкое иссечение опухоли с пластикой перемещенным лоскутом – у одного (0,04%), широкое иссечение опухоли – у 7 (31,8%) пациентов; нерадикальное иссечение в учреждениях общей лечебной сети выполнено четверем (18,1%) больным, лимфодиссекция – двум (0,09%). Метастазы в регионарные лимфатические узлы были обнаружены на момент обращения пациентов в медицинское учреждение у 12 (38,7%) больных и после операции – у четырех (12,9%). При уточнении диагноза до операции у трех (9,6%) больных были выявлены отдаленные метастазы в легкие, печень, головной мозг. Отдаленные сроки наблюдения были прослежены у 25 (80,6%) пациентов. Общая трехлетняя выживаемость составила 52,1%. В период до шести месяцев наблюдения от прогрессирования заболевания умерли семь (26,9%), до одного года – три (11,5%), до двух лет – один (3,8%) и до трех лет – один (3,8%) больной.



Конференция «Меланома и опухоли кожи – 2024»

Выводы. Частота случаев заболевания метастатической меланомой остается высокой. Основным методом лечения являются хирургическое вмешательство и иммунотерапия. Отдаленные результаты лечения показали необходимость дальнейшего совершенствования ранней диагностики и методов лечения.

Актуальные вопросы хирургического лечения больных первичной меланомой

Плохов В.Н.

Клиническая больница № 2 «МЕДСИ» в Боткинском проезде

Ежегодно в России диагностируют до 12 000 новых случаев заболевания меланомой, являющейся наиболее распространенной злокачественной опухолью, которая дает быстрые метастазы. Сорок процентов заболевших меланомой не удастся спасти из-за позднего обнаружения, в то время как при ранней диагностике меланома излечима в 90% случаев. От онколога и хирурга зависят правильный подход к иссечению меланомы кожи и правильное стадирование заболевания.

Цель исследования – изучить результаты хирургического лечения больных первичной меланомой. Выявить несоответствия клиническим рекомендациям RUSSCO.

Материал и методы. Проведено ретроспективное изучение клинико-морфологических данных у 130 больных первичной меланомой кожи, поступивших на лечение после первичного амбулаторного хирургического удаления в клиниках первичного приема в 2022 г. Средний возраст составил $52,1 \pm 13,7$ года. При анализе гистологических заключений наблюдалось следующее распределение по степени инвазии: Tis – 22 (17%), T1 – 42 (32%), T2 – 27 (21%), T3 – 10 (8%), T4 – 29 (22%). Анализ отступа от края меланомы показал, что только у 34 (26%) пациентов он соответствовал клиническим рекомендациям. У 12 (9%) пациентов отступ составил 1–2 мм. Всем пациентам с недостаточным отступом выполнены повторные иссечения зоны первичного удаления меланомы. У 41 (31%) реинцизии сочетались с биопсией СЛУ. Эти пациенты были госпитализированы в отделение опухолей молочной железы и кожи клинической больницы № 2 «МЕДСИ» в Боткинском проезде. Метастазы в сторожевые лимфоузлы были диагностированы у 7 (17%) пациентов, что потребовало назначения системной терапии.

Выводы. Выявление меланомы на ранней стадии – приоритетное направление в диагностике меланомы. Таким образом, несмотря на визуально определяемую локализацию, более 30% пациентов обратились за лечением с высоким уровнем инвазии (T3–T4). Недостаточный отступ от краев удаляемой первичной меланомы является показанием к повторным хирургическим вмешательствам. Всем пациентам с уровнем инвазии более 0,8 мм без изъязвления меланомы показана биопсия сторожевого лимфатического узла для ранней диагностики распространенности опухолевого процесса.

Выбор оптимального метода стадирования аноректальной меланомы: анализ специализированного регистра Российского общества специалистов по колоректальному раку

Беленькая Я.В.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Для аноректальной меланомы отсутствует единая валидированная система стадирования.

Цель исследования – определение оптимального метода стадирования для аноректальной меланомы.



Конференция «Меланома и опухоли кожи – 2024»

Материал и методы. В ретроспективное исследование, основанное на анализе специализированного регистра Российского общества специалистов по колоректальному раку за 1999–2021 гг., были включены пациенты с аноректальной меланомой. Критерием исключения было наличие метастазов. Оцениваемым параметром была достоверность различий показателей общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) в зависимости от критерия первичной опухоли при оценке согласно трем классификациям: плоскоклеточного рака анального канала (UICC TNM, 8-я редакция), модифицированной классификации Stefanou (IA–B – глубина инвазии до 1,5 мм, IIA – глубина инвазии 1,6–4 мм, IIB – глубина инвазии более 4 мм), аденокарциномы прямой кишки (UICC TNM, 8-я редакция).

Результаты. В исследование включены 59 пациентов. Медиана наблюдения – 69,6 месяца. При использовании классификации плоскоклеточного рака анального канала не получено достоверных различий ОВ (T1 и T2 $p=0,3$; T1 и T3 $p=0,109$; T2 и T3 $p=0,460$) и БРВ (T1 и T2 $p=0,392$; T1 и T3 $p=0,590$; T2 и T3 $p=0,997$). По классификации Stefanou достоверно различалась ОВ IA–B и IIA ($p=0,006$), IA–B и IIB ($p=0,043$), БРВ – $p=0,043$ и $p=0,47$ соответственно. Между стадиями IIA и IIB различий в ОВ и БРВ не было ($p=0,340$ и $p=0,567$ соответственно). Согласно классификации аденокарциномы прямой кишки статистически значимых различий ОВ не было (T1 и T2 $p=0,132$; T1 и T3 $p=0,145$; T2 и T3 $p=0,776$). Однако по показателю БРВ достоверные различия отмечались между T1 и T2 ($p=0,011$). Достоверных различий в БРВ между T1 и T3, T2 и T3 не было ($p=0,253$ и $p=0,446$).

Выводы. Таким образом, наиболее оптимальной из трех изученных классификаций для стадирования аноректальной меланомы является классификация Stefanou. Однако целесообразна дальнейшая валидация этих результатов.

XV МЕЖДУНАРОДНЫЙ
КОНГРЕСС

НЕВСКИЙ РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

12-13
апреля
2024



Санкт-Петербург,
Васильевский остров,
ул. Кораблестроителей дом 14

Cosmos Saint-Petersburg
Pribaltiyskaya Hotel

spb.ru

Мы видим то, что лечим!



Комбинированные подходы в лечении метастатической уvealной меланомы

Магомедова З.Р.¹, Назарова В.В.^{1,2}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

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

Цель исследования – анализ эффективности и безопасности комбинированного подхода (сочетание стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) или изолированной перфузии печени (ИПП) с терапией ингибиторами контрольных точек иммунитета у больных с метастатической увеальной меланомой (УМ)). Несмотря на успехи иммунотерапии, пациенты с метастатической УМ имеют значительно более низкую общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП), чем пациенты с метастатической меланомой кожи. Комбинированные подходы могут быть одним из способов преодоления резистентности к иммунотерапии.

Материал и методы. Анализ ОВ, ВБП и частоты контроля заболевания (ЧКЗ) (CR + PR + SD) у больных с метастатической УМ, получавших комбинацию локальных методов лечения (СТЛТ или ИПП) с анти-PD-1 или комбинированной иммунотерапией (n = 28) в первой линии (n = 17) или во второй – третьей линии (n = 11). Непрямое сравнение с группой пациентов, получивших ИПП (n = 22), анти-PD-1 (n = 42) или анти-PD-1 + анти-CTLA-4 (n = 12) в первой линии.

Результаты. В группе комбинированного подхода медиана ВБП (мВБП) составила 11,6 месяца (95% доверительный интервал (ДИ) 7,2–14,4), медиана ОВ (мОВ) – 24,6 месяца (7,3 – не достигнута). В группе комбинированного подхода среди ранее не леченных пациентов мВБП составила 14,4 месяца (7,2–37,9), мОВ – 51,8 месяца (16,9–51,8). В группе ИПП мВБП – 5,63 месяца (3,47 – не достигнута), мОВ – не достигнута (14,93 – не достигнута). В группе анти-PD-1 мВБП – 3,1 месяца (2,9–5,1), мОВ – 18,1 месяца (13,07–28,3). В группе анти-PD-1 + анти-CTLA-4 мВБП – 3,77 месяца (2,93–11,47), мОВ – 26,43 месяца (5,9–31,53).

ЧКЗ составила 82,1% (88,2% среди ранее не леченных) против 77,27% в группе ИПП, 21,42% – в группе анти-PD-1, 50% – в группе анти-PD-1 + анти-CTLA-4. Частота нежелательных явлений третьей – четвертой степени – 28% против 27,5% в группе ИПП, 12,5% – в группе анти-PD-1 и 25% – в группе анти-PD-1 + анти-CTLA-4.

Выводы. Комбинированные подходы при непрямом сравнении продемонстрировали безопасность и преимущество в ВБП и ОВ по сравнению с ИПП, моно- и комбинированной иммунотерапией.



Неoadъювантная системная иммунотерапия блокатором PD-1 пролголимабом у больных резектабельной меланомой кожи IIIB–IV стадии: первый промежуточный анализ исследования CRISTINA

Кузьменко А.О., Самойленко И.В., Харкевич Г.Ю., Вишневская Я.В., Заспа О.А., Цуцаев А.К., Демидов Л.В.

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина

Цель исследования – оценить непосредственную эффективность неoadъювантной системной терапии (НСТ) анти-PD-1 пролголимабом у больных резектабельной меланомой кожи IIIB–IV стадии.

Материал и методы. В исследование MelPRO-0322 [NCT06299878] проспективно включаются пациенты с резектабельной меланомой кожи IIIB–IV стадии, которым в неoadъювантном режиме проводится терапия анти-PD-1 с последующей оценкой эффекта терапии и выполнением хирургического вмешательства. После хирургического лечения запланирована оценка патоморфоза опухоли по критериям INMC, а пациентам назначают адъювантную терапию в соответствии с практикой центра. В исследование планируется включить не менее 72 пациентов с учетом первичной конечной точки двухлетней выживаемости без прогрессирования (ВВП). Данный промежуточный анализ запланирован после включения не менее 30 пациентов при периоде наблюдения не менее 6 месяцев для оценки частоты полных и почти полных патоморфологических ответов (не менее 40%).

Результаты. В период с ноября 2020 г. по июль 2023 г. в исследование был включен 31 пациент, среди них 13 (42%) мужчин. Медиана возраста составила 62,4 года (34,0–87,2). Эквивалент стадии IIIB был у четырех (13%), IIIC – у 22 (71%), IIID – у двух (6%), IVM1a – у трех (10%) пациентов. Медиана опухолевой нагрузки составила 20,5 мм. Все пациенты, включенные в анализ, получили неoadъювантную системную иммунотерапию (НСТ) пролголимабом 1 мг/кг каждые две недели. Медиана времени до операции составила 59 дней (29–138). Радиологический ответ на лечение оценен у 29 (94%) пациентов: отмечен один (3%) полный ответ, 10 частичных ответов (32%), восемь (26%) стабилизаций болезни, у 10 (32%) произошло прогрессирование заболевания и у двух (6%) пациентов ответ не оценен. Хирургическое лечение было выполнено у 25 (81%) пациентов. У 10 (40%) был отмечен полный патоморфологический ответ (ПМО), у двух (8%) – почти полный ПМО, у 13 (52%) пациентов – неполный ответ / прогрессирование заболевания. Последующая адъювантная терапия проводилась 19 (76%) пациентам из 25 прооперированных, при этом трем (16%) была назначена комбинированная таргетная терапия, а 16 (86%) – монотерапия анти-PD-1. Медиана времени наблюдения составила 10,9 месяца (95% доверительный интервал (ДИ) 5,2–16,7 месяца). Прогрессирование заболевания отмечено у девяти пациентов. Медиана ВВП во всей когорте и у пациентов с полным ПМО не достигнута, у пациентов без полного или почти полного ПМО: 10,2 месяца (95% 0–26,4 месяца), $p = 0,009$ (log rank). Медиана общей выживаемости не достигнута ни в одной из когорт.

Выводы. Применение монотерапии анти-PD-1 в неoadъювантном режиме позволяет добиться запланированной частоты ПМО. Набор в исследование был продолжен в соответствии с протоколом. Финальные результаты и анализ биомаркеров и переносимости будут опубликованы отдельно.