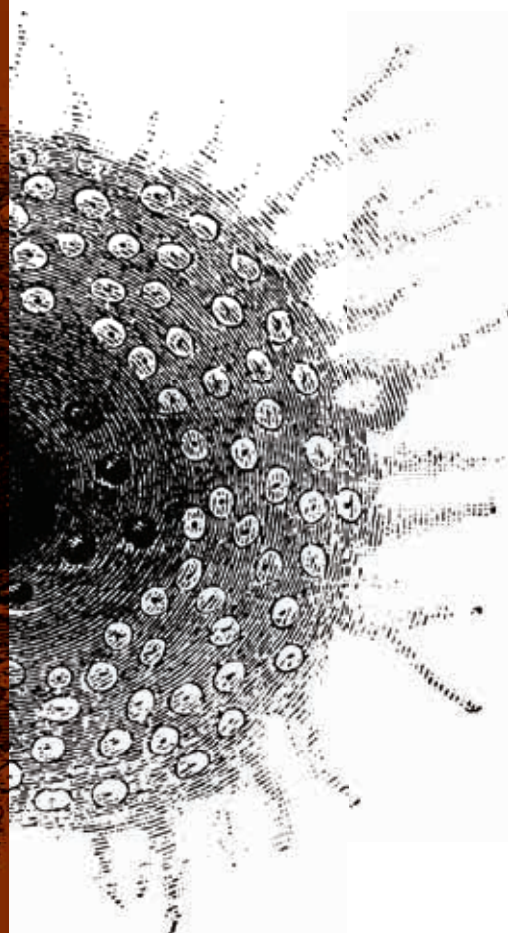


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№ **11** ТОМ 17
2021



ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ
И РАДИОЛОГИЯ

СПЕЦВЫПУСК
«Меланома и опухоли кожи»



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 11.
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)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
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)
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)
В.С. КОЗЛОВ, 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)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2021.
Volume 17. Issue 11.
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)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
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)
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. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, 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)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
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,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

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.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
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)
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, V.Ye. BALAN,
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, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

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. GADZHIGOROYEVA, 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.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

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. NEZANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

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, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

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. ANTSIFEROV, 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, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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

Л.В. ДЕМИДОВ, Д.Л. СТРОЯКОВСКИЙ, Л.Г. ЖУКОВА,
С.А. ПРОЦЕНКО, А.П. ПОЛЯКОВ, Г.Ю. ХАРКЕВИЧ,
К.В. ОРЛОВА, И.В. САМОЙЛЕНКО, И.А. УТЯШЕВ,
Н.В. ЖУКОВА, А.В. НОВИК, А.Н. ЮРЧЕНКОВ
Резолюция экспертного совещания «Возможности терапии
нерезектабельной меланомы тройной комбинацией
„вемурафениб/кобиметиниб/атеволизумаб“» 6

Клинические исследования

А.В. НОВИК, И.В. КУДРЯВЦЕВ, Т.Л. НЕХАЕВА,
Н.В. ЕМЕЛЬЯНОВА, А.Б. ДАНИЛОВА, Н.А. ЕФРЕМОВА,
Е.М. АНОХИНА, А.И. СЕМЕНОВА, Д.Х. ЛАТИПОВА,
Г.М. ТЕЛЕТАЕВА, С.А. ПРОЦЕНКО, И.А. БАЛДУЕВА
Прогностическое и предиктивное значение Т-клеток
памяти в периферической крови у больных
неоперабельной или метастатической меланомой 10

Ретроспективные исследования

М.А. ЭБЕРТ, Г.В. ЗИНОВЬЕВ, Г.И. ГАФТОН, Д.А. ЧУГЛОВА,
А.С. АРТЕМЬЕВА, А.С. ПОПОВИЧ, П.И. КРЖИВИЦКИЙ,
И.Г. ГАФТОН, М.С. СИНЯЧКИН, С.Г. РОМАНОВА
Биопсия сторожевого лимфоузла при меланоме кожи:
опыт одного центра 16

Лекции для врачей

Н.В. ЖУКОВА, Р.В. ОРЛОВА, Е.А. КАЛЕДИНА,
А.М. МАЛКОВА, П.А. НАЙМУШИНА, Н.П. БЕЛЯК,
А.С. ДЕМЧЕНКОВА
Иммунотерапия метастатической меланомы
вчера, сегодня, завтра 22

С.А. ЯРГУНИН, Я.Н. ШОЙХЕТ, А.Ф. ЛАЗАРЕВ
Отдаленные результаты пластических замещений
дефектов после иссечения первичной меланомы кожи 30

Клиническая практика

Г.В. ЗИНОВЬЕВ, Д.А. ДРОЗДОВСКАЯ,
Е.М. АНОХИНА, М.А. ГЕХТ, А.С. ПЛЕШКОВ,
А.А. САБИТОВА, В.И. КОРНЕВ, М.В. НИКИФОРОВ
Опыт лечения плоскоклеточного рака кожи у пациентов
с дистрофической формой буллезного эпидермолиза 38

Приложение

Конференция с международным участием
«Меланома и опухоли кожи» – 2021. Тезисы 44

Contents

People. Events. Dates

L.V. DEMIDOV, D.L. STROYAKOVSKY, L.G. ZHUKOVA,
S.A. PROTSENKO, A.P. POLYAKOV, G.Yu. KHARKEVICH,
K.V. ORLOVA, I.V. SAMOYLENKO, I.A. UTYASHEV,
N.V. ZHUKOVA, A.V. NOVIK, A.N. YURCHENKOV
Resolution of the Expert Meeting 'Possibilities of Unresectable
Melanoma Therapy with Triple Combination Vemurafenib/
Cobimetinib/Atezolizumab'

Clinical Studies

A.V. NOVIK, I.V. KUDRYAVTSEV, T.L. NEKHAYEVA,
N.V. YEMELYANOVA, A.B. DANILOVA, N.A. YEFREMOVA,
Ye.M. ANOKHINA, A.I. SEMYONOVA, D.Kh. LATIPOVA,
G.M. TELETAYEVA, S.A. PROTSENKO, I.A. BALDUYEVA
Prognostic and Predictive Value of Memory T-cells
in Peripheral Blood in Patients with Inoperable
or Metastatic Melanoma

Retrospective Studies

M.A. EBERT, G.V. ZINOVYEV, G.I. GAFTON, D.A. CHUGLOVA,
A.S. ARTEMYEVA, A.S. POPOVICH, P.I. KRZHIVITSKY,
I.G. GAFTON, M.S. SINYACHKIN, S.G. ROMANOVA
Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Primary Melanoma:
Single Centre Experience

Clinical Lectures

N.V. ZHUKOVA, R.V. ORLOVA, Ye.A. KALEDINA,
A.M. MALKOVA, P.A. NAYMUSHINA, N.P. BELYAK,
A.S. DEMCHENKOVA
Immunotherapy of Metastatic Melanoma Yesterday, Today,
Tomorrow

S.A. YARGUNIN, Ya.N. SHOYHET, A.F. LAZAREV
Long-Term Results of Plastic Replacement of Defects
After Excision of Primary Skin Melanoma

Clinical Practice

G.V. ZINOVYEV, D.A. DROZDOVSKAYA,
Ye.M. ANOKHINA, M.A. GEKHT, A.S. PLESHKOV,
A.A. SABITOVA, V.I. KORNEV, M.V. NIKIFOROV
Squamous Cell Skin Cancer Treatment Experience in Patients
with Dystrophic Form of Epidermolysis Bullosa

Application

Conference with International Participation
'Melanoma and Skin Tumors' – 2021. Abstracts



8-11 СЕНТЯБРЯ / ФОРМАТ ГИБРИДНЫЙ

XXXI ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РАРУ

«РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА»

ТРАДИЦИОННО БУДУТ ОБСУЖДАТЬСЯ ТАКИЕ ВОПРОСЫ, КАК:

- Женское бесплодие: диагностика и лечение
- Беременность и здоровье детей после ВРТ
- Эндометрий и имплантация эмбриона
- Подготовка к ВРТ
- Донорство гамет, эмбрионов и суррогатное материнство
- Риски и осложнения ВРТ
- Стимуляция яичников
- Мужское бесплодие: диагностика и лечение
- Эндоскопия в репродуктивной медицине
- Культивирование и селекция гамет и эмбрионов
- Сохранение и восстановление фертильности при онкологических заболеваниях
- Психологические аспекты лечения бесплодия
- Криоконсервация и хранение репродуктивного материала
- Правовые и организационные аспекты ВРТ
- Генетические аспекты бесплодия
- Преимплантационная генетическая диагностика
- Эндометриоз и бесплодие
- Экология и репродуктивная функция
- Фармакотерапия в репродуктивной медицине
- Новые технологии в репродукции

conf.rahr.ru

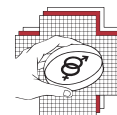
Организаторы



Российская ассоциация
репродукции
человека



Международная федерация
обществ фертильности
(IFFS)



Журнал
«Проблемы
репродукции»



Международная
федерация
акушеров-
гинекологов (FIGO)

Технический организатор



Московское
конгрессное бюро

Реклама





Резолюция экспертного совещания «Возможности терапии нерезектабельной меланомы тройной комбинацией „вемурафениб/кобиметиниб/атезолизумаб“»

Л.В. Демидов¹, Д.Л. Строяковский², Л.Г. Жукова³, С.А. Проценко⁴, А.П. Поляков⁵, Г.Ю. Харкевич¹, К.В. Орлова¹, И.В. Самойленко¹, И.А. Утяшев⁶, Н.В. Жукова^{7,8}, А.В. Новик^{4,9}, А.Н. Юрченков²

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

² Городская онкологическая больница № 62, Москва

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

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова

⁵ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

⁶ Институт онкологии Хадасса, Москва

⁷ Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

⁸ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

⁹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

По итогам совещания «Возможности терапии нерезектабельной меланомы тройной комбинацией „вемурафениб/кобиметиниб/атезолизумаб“» эксперты подготовили резолюцию. В ней обозначены основные положения, касающиеся тактики ведения BRAF-положительных пациентов с нерезектабельной метастатической меланомой.

Применение комбинированной таргетной терапии ингибиторами BRAF и MEK стало стандартом лечения метастатической меланомы у пациентов с драйверной мутацией в гене BRAF V600. За десять лет, прошедших с момента регистрации первого таргетного препарата – BRAF-ингибитора вемурафениб, таргетная терапия на основании молекулярных мишеней доказала эффективность при метастатической меланоме [1]. Отличительной особенностью данного подхода является высокая эффективность и быстрая скорость развития

ответа на терапию. По данным исследования со-BRIM, объективный ответ достигнут у 70% пациентов, а большая часть ответов зарегистрирована в первые восемь недель терапии [2]. Контроля над болезнью удается достичь у 88% пациентов, при этом профиль безопасности предсказуем и управляем [3]. Вместе с тем таргетная анти-BRAF-терапия имеет ряд ограничений. Одно из них – развитие резистентности [4]. Применение комбинированной таргетной терапии (комбинации ингибитора BRAF и ингибитора MEK), в частности

комбинации «вемурафениб + кобиметиниб», позволило снизить частоту развития резистентности, но полностью проблему не решило [2]. Доклинические и трансляционные данные демонстрируют иммунологические эффекты ингибиторов BRAF и MEK, включая приток CD4+ и CD8+ Т-клеток в опухоли, снижение количества регуляторных Т-клеток и супрессорных клеток миелоидного происхождения, повышение количества меланомоассоциированных антигенов [5, 6]. Применение иммуноонкологических препаратов (анти-CTLA-4, анти-PD-1)



Здравоохранение сегодня

при метастатической меланоме способствовало значимому увеличению выживаемости и улучшению качества жизни пациентов [7, 8]. На сегодняшний день зарегистрировано несколько схем применения как моно-, так и комбинированных режимов. Тем не менее от 40 до 60% пациентов являются первично резистентными к данному виду терапии [9].

Предполагается, что комбинация таргетной и иммунотерапии у пациентов с нерезектабельной/метастатической меланомой поможет добиться быстрого ответа за счет таргетной терапии, более длительного ответа за счет иммунотерапии, преодолеть резистентность к отдельным видам препаратов. Идея комбинации существующих методов таргетной и иммунной терапии для получения синергичного потенцирующего действия легла в основу исследований IMspire-150, Combi-I и Keynote-022, целью которых была оценка эффективности ингибиторов BRAF и MEK в комбинации с анти-PD-L1/анти-PD-1-антителами при нерезектабельной или метастатической меланоме. Дизайны исследований Combi-I (спартализумаб + дабрафениб + траметиниб), Keynote-022 (пембролизумаб + дабрафениб + траметиниб), IMspire-150 (атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб) схожи, первичные результаты имеют одинаковые тренды к преимуществу тройных схем над двойными, но статистическую гипотезу удалось доказать только в исследовании IMspire-150 [5, 10, 11].

В исследовании IMspire-150 были включены пациенты с нерезектабельной или метастатической меланомой. Первичная конечная точка была достигнута: атезолизумаб в сочетании с вемурафенибом и кобиметинибом продемонстрировал статистически достоверное улучшение выживаемости без прогрессирования (ВВП) по сравнению с комбинацией плацебо, вемурафениба и кобиметиниба.

Комбинация «атезолизумаб + кобиметиниб + вемурафениб» ассоциировалась со значительным

улучшением ВВП по сравнению с плацебо (медиана ВВП: 15,1 против 10,6 месяца; отношение рисков (ОР) 0,78; $p = 0,0249$). Добавление атезолизумаба к комбинации вемурафениба и кобиметиниба способствовало значимому увеличению длительности ответа: медиана составила 21 месяц (15,1 – НО) по сравнению с вемурафенибом или кобиметинибом. Общий профиль безопасности соответствовал известным побочным эффектам каждого исследуемого лекарственного препарата отдельно и комбинации вемурафениба и кобиметиниба. Новых нежелательных явлений, обусловленных тройной комбинацией, не выявлено⁵.

В исследовании приняло участие 72 российских пациента. Исследователи отметили удовлетворительную переносимость данной схемы терапии. Большое значение имеет возможность управлять нежелательными явлениями, а также наличие *run-in*-периода. Старт иммунотерапии атезолизумабом через 28 дней после начала терапии вемурафенибом и кобиметинибом дает возможность отсроченного назначения атезолизумаба, у лечащего врача появляется дополнительное время для принятия решения о добавлении третьего компонента к схеме лечения, исходя из переносимости таргетной терапии и доступности всех компонентов в лечебно-профилактическом учреждении. Подобная схема терапии имела успех, вероятно, благодаря известному подходу к последовательному назначению иммунопрепаратов на пике эффективности таргетных препаратов.

Предикторы ответа на комбинированную терапию служат еще одним важным инструментом, позволяющим на раннем этапе более обоснованно подходить к выбору имеющихся терапевтических опций для пациентов с нерезектабельной меланомой. В настоящий момент предиктором ответа на терапию, широко применяемым в клинической практике, является уровень лактатдегидрогеназы. Вопрос о необходимости PD-L1-тестирования

для BRAF-положительных пациентов с метастатической меланомой остается открытым.

В исследовании IMspire-150 представлены результаты подгрупповых анализов, однако отсутствие в клинической практике некоторых из них (сигнатуры интерферона, инфильтрации лимфоцитами, мутационной нагрузки) затрудняет их использование в рутинной практике. Среди пациентов с нерезектабельной меланомой можно выделить наиболее тяжелую популяцию. Это сложная группа пациентов с висцеральным кризом, которые ассоциируются с неудовлетворенной медицинской потребностью в терапии метастатической меланомы. К данной категории можно отнести пациентов с большой опухолевой массой, высокой скоростью прогрессирования, уровнем лактатдегидрогеназы, превышающим верхнюю границу нормы, и общим состоянием, при котором отсутствует положительный прогноз на последовательное назначение таргетной и иммунной терапии (ECOG > 0, множественные висцеральные метастазы, симптомные метастазы в центральной нервной системе). По мнению экспертов, применение тройной комбинации «атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб» может оказаться наиболее перспективным у пациентов указанного профиля. Эксперты также отметили возможность назначения тройной комбинации пациентам с BRAF+ нерезектабельной или метастатической меланомой при прогрессировании на фоне иммунотерапии в адьювантном режиме, а также прогрессировании на фоне иммунотерапии по поводу метастатического процесса.

В настоящее время важен опыт ведения более тяжелых когорт пациентов с использованием тройной комбинации, поскольку, в соответствии с критериями включения, в клинических исследованиях тройных комбинаций IMspire150, Combi-I и Keynote-022 преобладали относительно стабильные пациенты, без метастазов в центральной нервной системе, с удовлетворительным соматическим статусом (ECOG 0–1).



Здравоохранение сегодня

Основные выводы

1. Тройная комбинация «атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб», зарегистрированная на территории РФ в августе 2020 г., показана BRAF-положительным пациентам с нерезектабельной метастатической меланомой.
2. Результаты рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового исследования третьей фазы IMspire-150 впервые продемонстрировали преимущество тройной комбинации – комбинированной таргетной терапии ингибиторами BRAF и MEK в сочетании с иммунотерапией (атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб) перед двойной комбинацией (вемурафениб + кобиметиниб). Медиана ВВП в группе тройной терапии составила 15,1 месяца, в группе двойной терапии – 10,6 месяца (ОР 0,78; $p = 0,0249$).
3. Получение более зрелых данных общей выживаемости, а также отдаленных результатов (двух- и трехлетние данные) применения комбинации «атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб» у BRAF-положительных пациентов с нерезектабельной/метастатической меланомой критически важно для формирования более четкого профиля пациента под данный вид терапии.
4. По мнению экспертов, профиль BRAF-положительного пациента с нерезектабельной/метастатической меланомой для назначения комбинации «атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб» может быть определен онкологом самостоятельно, исходя из собственного клинического опыта, состояния пациента, прогноза течения болезни, наличия или отсутствия противопоказаний. Для более тяжелой группы пациентов с висцеральным кризом, которые ассоциируются с неудовлетворенной медицинской потребностью в терапии метастатической меланомы, применение тройной комбинации может оказаться наиболее перспективным. Однако такое заключение требует подтверждения, основанного на дополнительных опытных данных по ведению более тяжелых когорт пациентов с использованием тройной комбинации.

Литература

1. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 26. P. 2507–2516.
2. Larkin J., Ascierto P.A., Dreno B. et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 20. P. 1867–1876.
3. McArthur G.A. Cobimetinib/vemurafenib OS benefit sustained at 5 years in BRAF+ melanoma. Data Presented at Society for Melanoma Research Congress, November 20–23, 2019. Salt Lake City, USA.
4. Sullivan R.J., Flaherty K.T. Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma // Eur. J. Cancer. 2013. Vol. 49. № 6. P. 1297–1304.
5. Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H. et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10240. P. 1835–1844.
6. Pelster M.S., Amaria R.N. Combined targeted therapy and immunotherapy in melanoma: a review of the impact on the tumor microenvironment and outcomes of early clinical trials // Ther. Adv. Med. Oncol. 2019.
7. Schachter J., Ribas A. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006) // Lancet. 2017. Vol. 390. № 10105. P. 1853–1862.
8. Robert C., Ribas A., Hamid O. et al. Durable complete response after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. № 17. P. 1668–1674.
9. Imbert C., Montfort A., Fraithe M. et al. Resistance of melanoma to immune checkpoint inhibitors is overcome by targeting the sphingosine kinase-1 // Nat. Commun. 2020. Vol. 11. № 1. P. 437.
10. Nathan P., Dummer R., Long G.V. et al. Spaltalizumab plus dabrafenib and trametinib (Sparta-DabTram) in patients (pts) with previously untreated BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma: Results from the randomized part 3 of the phase III COMBI-i trial. ESMO, 2020. Abstr. LBA43.
11. Ascierto P.A., Ferrucci P.F., Fisher R. et al. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma // Nat. Med. 2019. Vol. 25. № 6. P. 941–946.

I Международный
междисциплинарный конгресс

Менеджмент крови пациента в клинической медицине

1-2 июня 2021 г.

Москва, Олимпийский проспект,
д. 18/1, «AZIMUT Отель Олимпик Москва»



Автор иллюстрации Кирсанова Т.В.

Уважаемые коллеги!

1-2 июня 2021 г. приглашаем вас принять участие в I Международном междисциплинарном конгрессе «Менеджмент крови пациента в клинической медицине».



Президент конгресса
Сухих Геннадий Тихонович,
д.м.н., профессор, академик РАН



Председатель научного комитета конгресса
Федорова Татьяна Анатольевна,
д.м.н., профессор, президент НАС МКП

Организаторы



ФГБУ "Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. академика В.И. Кулакова"
Минздрава РФ



Национальная ассоциация специалистов
менеджмента крови пациента

При поддержке



Министерства здравоохранения Российской
Федерации



Национального фонда развития здравоохранения



Координационного центра по донорству крови при
Общественной палате РФ



Российского общества акушеров-гинекологов

Российской ассоциации трансфузиологов



Ассоциации колопроктологов России



Ассоциации анестезиологов-реаниматологов

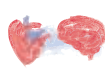
В работе конгресса примут участие ученые и практикующие врачи в следующих областях:



Акушерство
и гинекология



Онкология



Кардио-
и нейрохирургия



Гематология



Ортопедия и
травматология



Экстракорпора-
льная
детоксикация
и гемодиализ



Трансфузиология



Колопрокто-
логия и общая
хирургия



Анестезиология
реаниматология

Мероприятие проходит аккредитацию в **Совете НМО**. Регистрация на сайте mkpcongress.medguru.studio

Участие в конгрессе — **бесплатно**. Материалы конгресса — 2000 руб.



Med Guru
Качество. Коммуникация. Медицинское партнерство.

По вопросам спонсорского участия:
7 (967) 003-69-46

По вопросам участия в конгрессе:
managermkp@medguru.studio

Реклама



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

² Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский
университет

Прогностическое и предиктивное значение Т-клеток памяти в периферической крови у больных неоперабельной или метастатической меланомой

А.В. Новик, к.м.н.^{1,2}, И.В. Кудрявцев, к.м.н.¹, Т.Л. Нехаева, к.м.н.¹,
Н.В. Емельянова¹, А.Б. Данилова, к.б.н.¹, Н.А. Ефремова¹,
Е.М. Анохина¹, А.И. Семенова, к.м.н.¹, Д.Х. Латипова, к.м.н.¹,
Г.М. Телетаева, к.м.н.¹, С.А. Проценко, д.м.н., проф.¹,
И.А. Балдуева, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Алексей Викторович Новик, anovik@list.ru

Для цитирования: Новик А.В., Кудрявцев И.В., Нехаева Т.Л. и др. Прогностическое и предиктивное значение Т-клеток памяти в периферической крови у больных неоперабельной или метастатической меланомой // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 11. С. 10–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-11-10-14

Генерация, дифференцировка и поддержание Т-клеток памяти в функционально оптимальном состоянии имеют решающее значение для эффективности формирования противоопухолевого иммунитета, в том числе на фоне применения иммуноонкологических препаратов при меланоме. Целью исследования стала проверка гипотезы о том, что уровень Т-клеток в периферической крови может служить маркером эффективности терапии и выживаемости больных меланомой.

Ключевые слова: неоперабельная и метастатическая меланома, Т-клетки памяти, иммунотерапия

Введение

Иммунотерапия является одним из ключевых элементов лечения меланомы. Значительные успехи в этом направлении были достигнуты благодаря разработке ингибиторов иммунного синапса – препаратов, блокирующих тормозное влияние на иммунную систему, препятствующее активации Т-клеток памяти и формированию из них эффекторных субпопуляций [1]. Данные методы оказались весьма эффективны. Однако существенная доля пациентов не отвечает на подобное лечение, и лишь в небольшом проценте случаев возможно излечение. Таким образом, очевидна необходимость поиска биомаркеров для персонализации лечения больных.

Т-клетки памяти представляют собой гетерогенную популяцию клеток, которые в своем развитии от наивных до эффекторных претерпевают ряд изменений [2]. На сегодняшний день существует несколько концепций

и предположений развития этих клеток, но в целях данного исследования остановимся только на модели снижающегося потенциала (рис. 1).

Важно подчеркнуть, что именно на Т-клетках памяти экспрессируется рецептор CD28, который конкурирует с рецептором CTLA4 за связывание с CD80 [3]. Данная связь служит сигналом второго типа в иммунном синапсе при встрече наивной Т-клетки или Т-клетки центральной памяти, способной к длительной персистенции и пролиферации, с антигеном и обеспечивает пролиферативный и антиапоптотический сигнал [2]. Напротив, активация CTLA4, имеющего большую аффинность к CD80, индуцирует апоптоз клеток и не приводит к их активации. Мы предположили, что уровень Т-клеток в периферической крови может быть маркером эффективности терапии и выживаемости больных меланомой. Для подтверждения выдвинутой нами гипотезы было проведено исследование.

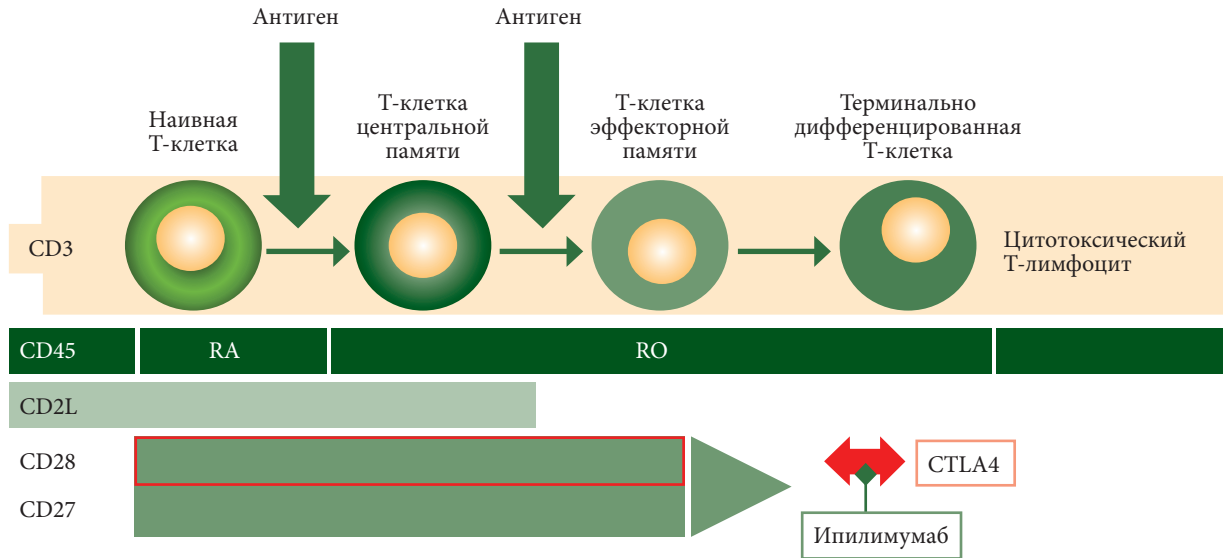


Рис. 1. Развитие цитотоксических лимфоцитов из Т-клеток памяти и экспрессируемые ими маркеры (двойными стрелками указаны антагонистические взаимодействия между CTLA4 и CD28)

Материал и методы

В исследовании включены больные неоперабельной или метастатической меланомой, получавшие иммунотерапию ипилимумабом с 2012 по 2015 г. Основные критерии включения:

- подписание информированного согласия;
- возраст старше 18 лет;
- наличие морфологически подтвержденной неоперабельной или метастатической меланомы;
- отсутствие клинически значимых нарушений функции внутренних органов;
- отсутствие аутоиммунных заболеваний.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1, схема исследования – на рис. 2. Для оценки иммунного статуса (ИС) измеряли содержание цитотоксических лимфоцитов (CTL, CD3⁺CD8⁺), наивных Т-лимфоцитов (Тн, CD3⁺CD45RA⁺CD62L⁺), центральных Т-клеток памяти (Т_{cm}, CD3⁺CD45R0⁺CD62L⁺), клеток эффекторной памяти (Т_{em}, CD3⁺CD45R0⁺CD62L⁻).

Для оценки связи показателя с эффектом лечения сравнивали частоту отдельных видов ответа по системе RECIST (прогрессирование заболевания, стабилизация заболевания, объективный ответ) у пациентов с наличием или отсутствием отклонений уровня анализируемых популяций клеток от референсных значений (при их наличии). Ответ определяли как последний результат оценки состояния опухоли перед оценкой ИС (грубая оценка) и в пределах двух недель от оценки ИС (точная оценка). Для сравнения распределений ответов использовали метод хи-квадрат и статистику отношения правдоподобия. Для оценки выживаемости были построены прогностические модели, включавшие демографические показатели (пол, возраст), характеристики времени лечения (до начала терапии, начало лечения, продолжение лечения, после лечения, время на терапии в месяцах), стадию (III против IV) и подстадию (M0 и M1a–b против M1c) процесса на

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Абс. (%)
Количество больных	92
Медиана возраста [диапазон]	53 [20–79]
Иммунный статус	388 (100)
Пол:	
■ мужской	211 (54,4)
■ женский	177 (45,6)
Стадия меланомы:	
■ M0	15 (3,9)
■ M1a–b	266 (68,5)
■ M1c–d	107 (27,6)
Мутация в гене BRAF:	
■ не определена	67 (17,3)
■ есть	139 (35,8)
■ нет	182 (46,9)
Уровень лактатдегидрогеназы:	
■ не определен	32 (8,2)
■ не изменен	143 (36,9)
■ повышен	213 (54,9)
Время оценки иммунного статуса:	
■ до лечения	95 (24,5)
■ первый месяц	75 (19,3)
■ второй-третий месяц	128 (33,0)
■ после окончания терапии	90 (23,2)
Медиана наблюдения, мес.	13,4
Цензурированные наблюдения по общей выживаемости	118 (30,4)
Цензурированные наблюдения по времени до прогрессирования	57 (14,7)

момент начала терапии, наличие повышенного уровня лактатдегидрогеназы и мутаций в гене BRAF, меланомы слизистой оболочки или увеальной меланомы, первично-множественных опухолей, иммуноопосредованных нежелательных явлений, линию терапии, вид проведен-

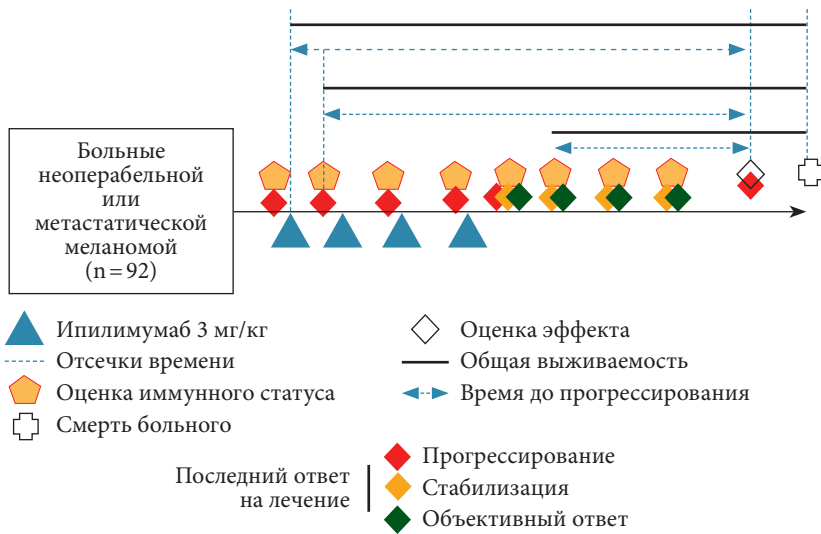


Рис. 2. Схема исследования

Таблица 2. Статистически значимые факторы риска в многофакторных моделях ОБ и ВДП

Показатель	ОБ		ВДП	
	ОР	p	ОР	p
Уровень лактатдегидрогеназы:				
■ в норме	1,935	0,03	1,31	0,409
■ повышен	3,803	< 0,001	3,027	0,001
BRAF дикий тип	0,379	< 0,001	НЗ	НЗ
BRAF мутирован	0,514	< 0,001	НЗ	НЗ
Возраст старше 65 лет	0,67	0,025	НЗ	НЗ
Мужской пол	1,305	0,11	НЗ	НЗ
Наличие иммуноопосредованных нежелательных явлений	0,658	0,002	НЗ	НЗ
Время на терапии	0,994	< 0,001	НЗ	НЗ
Применение цитокинов в анамнезе	0,643	0,009	НЗ	НЗ
CD3 ⁺ CD27 ⁺ CD62L ⁺ , абс.	0,505	< 0,001	НЗ	НЗ
T _{cm} , отн.	1,028	0,003	НЗ	НЗ
T _{em} , отн.	0,977	0,025	0,96	< 0,001
ЦТЛ, отн.	0,986	0,072	НЗ	НЗ
Ответ на терапию – стабилизация заболевания	0,238	< 0,001	0,36	< 0,001
Ответ на терапию – объективный ответ			0,151	< 0,001
Оценка после месяца терапии	НЗ	НЗ	1,385	0,03
Оценка по окончании лечения	НЗ	НЗ	4,096	< 0,001
Использование цитокинов или иммуномодуляторов в сопутствующей терапии	НЗ	НЗ	0,272	< 0,001
Применение анти-CTLA4- или анти-PD1-терапии ранее	НЗ	НЗ	0,431	< 0,001
Наличие симптомов	НЗ	НЗ	1,551	0,009

Примечание. НЗ – незначимо.

ного ранее лечения. Время до прогрессирования (ВДП) измерялось от времени оценки ИС (для ИС, исследуемых до начала терапии, – от времени начала лечения) до выявления первых признаков прогрессирования процесса. Общая выживаемость (ОБ) рассчитывалась от той же

точки, что и ВДП, до смерти по любой причине. Для соблюдения предположений модели о независимости признаков из нее исключались переменные с высоким (> 0,7) уровнем корреляции регрессионных остатков. При построении модели изучаемые факторы добавлялись к известным методам условного включения. В дальнейшем была также построена модель, включавшая все изучаемые факторы. Размер эффекта определялся для всех случаев относительным риском (ОР). В нашем исследовании использовался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

При оценке уровня наивных T_n до начала терапии не установлено связи с максимальным эффектом лечения ($p > 0,05$). При анализе всех ИС обнаружено, что снижение данной субпопуляции лимфоцитов (как в абсолютных, так и в относительных значениях) чаще ассоциировалось с прогрессированием заболевания (ОР 1,236 и ОР 1,173, $p = 0,003$ и $p = 0,006$ соответственно). При более детальном рассмотрении динамики состояния опухоли у больных, получавших ипилимуаб, выявлена аналогичная тенденция ($p = 0,024$). При этом различия в частоте стабилизаций процесса достигали статистически значимого уровня ($p < 0,05$). Относительные уровни показателей также существенно влияли на частоту отдельных категорий динамики состояния опухоли. Бурное прогрессирование чаще регистрировалось при сниженном относительном значении наивных Т-лимфоцитов ($p < 0,05$). При анализе выживаемости связи уровня наивных Т-лимфоцитов как до лечения, так и в процессе терапии с ОБ и ВДП не зафиксировано ($p > 0,05$).

При анализе прогностической роли T_{cm} и T_{em} оказалось, что при повышении первых риск смерти увеличивается (ОР 1,02; $p = 0,02$), тогда как с ростом вторых уменьшается (ОР 0,401; $p = 0,008$). Относительный уровень T_{em} служил также прогностическим фактором при анализе ВДП (ОР 0,961; $p = 10^{-5}$). При оценке уровней Т-клеток памяти до лечения связи с показателями выживаемости не обнаружено ($p > 0,05$).

Абсолютный уровень CD3⁺CD27⁺CD62L⁺ являлся благоприятным фактором прогноза ОБ (ОР 0,529, $p = 0,001$), тогда как относительный уровень CD3⁺CD28⁺CD62L⁺ лимфоцитов – неблагоприятным (ОР 1,012; $p = 0,009$). При этом данные показатели не влияли на риск прогрессирования заболевания ($p > 0,05$). Уровень CD3⁺CD27⁺CD62L⁺ и CD3⁺CD28⁺CD62L⁺ лимфоцитов до лечения не был связан с показателями ОБ и ВДП ($p > 0,05$).

Уровень CTLA4-лимфоцитов служил неблагоприятным фактором прогноза ВДП только при его оценке до начала терапии (ОР 1,045; $p = 0,037$).

При построении общей многофакторной модели, учитывавшей все анализируемые нами субпопуляции (табл. 2), оказалось, что с повышением уровня эффекторных субпопуляций у пациентов снижался риск прогрессирования заболевания и смерти, тогда как при накоплении клеток T_{cm}, наоборот, возрастал. Можно предположить, что сказанное свидетельствует о необходимости обеспечения успешной активации Т-лимфоцитов, достижение которой на фоне лечения транслируется в повышение продолжительности жизни пациентов.



Обсуждение

Наивные Т-клетки CD3⁺/CD45RA⁺/CD62L⁺ распознают чужеродные антигены, представленные в аспекте молекул главного комплекса гистосовместимости, циркулируют в периферических органах иммунной системы, Т-зависимых зонах вторичных лимфоидных органов и периферической крови, считаются «наивными» до контакта с антигенпрезентирующими клетками. Изучаемые клетки еще не приобрели эффекторных свойств, необходимые для реализации противоопухолевого иммунного ответа, и, по всей вероятности, именно поэтому полученные нами результаты по увеличению доли этих клеток у пациентов с прогрессированием заболевания позволяют нам рассматривать накопление в циркуляции Т-клеток, полностью лишенных эффекторных свойств, в качестве маркера неблагоприятного прогноза [2–5].

Интерес к популяции Т-лимфоцитов с иммунофенотипом «наивные» вызван исследованиями, в которых показано, что среди этой популяции могут быть «наивно-ревертантные» клетки. Считается, что первичная стимуляция Т-клеток запускает одностороннюю дифференцировку от наивных к эффекторным субпопуляциям и клеткам памяти. Вместе с тем G. Frumento и соавт. (2020) показали, что интерлейкин 7 может привести к фенотипической реверсии недавно дифференцированных CD8⁺ Т-клеток центральной и эффекторной памяти человека в наивный фенотип. Эти «наивно-ревертантные» клетки CD45RA⁺/CD62L⁺/CCR7⁺/CXCR3⁺ демонстрируют фенотип, аналогичный фенотипу ранее зарегистрированных популяций клеток памяти «стволовых клеток», они подвергаются быстрой дифференцировке и функциональному ответу после вторичной стимуляции [6].

Фенотипическая реверсия по крайней мере частично объясняет генерацию CD8⁺ Т-клеток памяти «стволовых клеток» и выявляет клетки в фенотипически наивном пуле CD8⁺ Т-клеток, которые эпигенетически настроены на вторичную стимуляцию. Такая информация дает представление о механизмах, которые поддерживают Т-клетки памяти и могут направлять терапевтические манипуляции с дифференцировкой в центральные и эффекторные Т-клетки памяти [7].

В ряде исследований центральные Т-клетки памяти CD3⁺/CD45R0⁺/CD62L⁺ демонстрировали более высокую функциональную активность и противоопухолевый иммунитет по сравнению с эффекторными Т-клетками памяти CD3⁺/CD45R0⁺/CD62L⁺, которые являются терминально дифференцированными клетками памяти, циркулируют в периферической крови, вторичных лимфоидных органах, достигают эффекторной функции и истощения функциональной активности вскоре после повторной стимуляции [8–10].

Наличие адгезионной молекулы CD62L и хемокинового рецептора CCR7 на поверхности Т-клеток центральной памяти позволяет отличить данную популяцию от Т-клеток эффекторной памяти, лишенных указанных молекул. В нашем исследовании ассоциация увеличения Т-клеток центральной памяти с неблагоприятным исходом заболевания может быть тесно связана с биологией этих клеток. Эта особенность Т-клеток центральной памяти, с одной стороны, позволяет им длительное время циркулировать в организме,

с другой, определяет преимущественную локализацию во вторичных лимфоидных органах и не позволяет мигрировать в очаги опухолевого роста, равно как и не подразумевает наличие у Т-клеток центральной памяти эффекторных свойств, необходимых для разрушения опухоли [11].

Принципиальным отличием Т-клеток эффекторной памяти от Т-клеток центральной памяти является выраженная способность к продукции эффекторных цитокинов и проявлению цитолитической активности в отношении клеток-мишеней [10, 12, 13]. Более того, на этой популяции клеток возрастает экспрессия молекул «хоуминга» и миграция в воспаленные ткани. Возможно, именно поэтому нами выявлена тесная взаимосвязь между ростом этих клеток в циркуляции у пациентов с благоприятным течением заболевания.

Наличие на поверхности Т-лимфоцитов ко-стимулирующих молекул CD27 и CD28 позволяет клеткам активироваться и развивать антигенспецифический ответ *in vivo* при наличии антигенной стимуляции и лигандов для указанных выше молекул на мембране антигенпрезентирующих клеток, что было показано в экспериментах на мышах [14]. Если циркулирующие Т-хелперы практически всегда экспрессируют обе эти молекулы на своей поверхности, то среди общего пула цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов наблюдается существенное изменение в их экспрессии [15]. Цитотоксические Т-лимфоциты с фенотипом CD28⁺CD27^{high} получили название наивных непраймированных Т-клеток. В их цитоплазме не обнаруживались цитотоксические гранулы, но на мембране экспрессировались CD45RA и CCR7. Антиген CCR7 также был обнаружен на популяции клеток с фенотипом CD28⁺CD27^{high-to-pos}CD45RA⁻, получивших название ранних антиген-праймированных CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов. И наконец, клетки, лишенные CD27 и CD28, получили название поздних цитотоксических Т-клеток. Кроме того, была выделена популяция промежуточных клеток с фенотипом CD28⁺CD27⁺. По мере утраты CCR7, CD27 и CD28 возрастала способность клеток синтезировать эффекторные цитокины, проявлять цитотоксические свойства по отношению к клеткам-мишеням, синтезировать и накапливать цитолитические гранулы, но одновременно снижалась способность к пролиферации. При этом по мере созревания Т-лимфоцитов утрата CD28 предшествует снижению CD27, а переход из состояния CD27⁺CD28⁺ рассматривается как один из ключевых переходов в сторону эффекторных клеток [8, 16]. Не случайно полученные нами данные об увеличении числа CD3⁺CD27⁺CD62L⁺ Т-клеток рассматривались как благоприятный фактор прогноза ОВ. В то же время накопление CD3⁺CD28⁺CD62L⁺ Т-лимфоцитов, находившихся на самых ранних стадиях дифференцировки и лишенных эффекторных свойств, было связано с неблагоприятным прогнозом.

Таким образом, генерация, дифференцировка и поддержание Т-клеток памяти в функционально оптимальном состоянии имеют решающее значение для эффективности формирования противоопухолевого иммунитета, в том числе на фоне применения иммуноонкологических препаратов при меланоме.

Недавние исследования способствовали открытию Т-клеток памяти, резидентных в тканях, и расширили наши



знания о транскрипционных и эпигенетических основах дифференцировки и дисрегуляции CD8⁺ Т-клеток [3]. К сожалению, прогресс иммунотерапии находится на критическом этапе, поскольку эффективность иммуно-онкологических препаратов ограничивается небольшой долей пациентов и часто не обеспечивает долговременную пользу от лечения [3, 5, 9, 10, 12, 15]. Раскрытие потенциала иммунотерапии требует разработки стратегий, которые одновременно индуцируют мощный эффекторный ответ и надежно формируют стабильные функционально активные пулы Т-клеток памяти, способные предотвратить рецидив или дальнейшее прогрессирование заболевания.

Крайне важно, чтобы основные и новые концепции, обновленные знания о биологии Т-клеток памяти были своевременно использованы в разработках иммунотерапии рака.

Заключение

Проведенное исследование дополняет системное понимание механизмов, лежащих в основе дифференцировки Т-клеток памяти. Все большее значение приобретает определение их уровня до и в процессе иммунотерапии, что служит значимым фактором прогноза заболевания. Необходимы дальнейшие проспективные клинические исследования в данном направлении. ☺

Литература

1. Gide T.N., Quek C., Menzies A.M. et al. Distinct immune cell populations define response to anti-PD-1 monotherapy and anti-PD-1/anti-CTLA-4 combined therapy // *Cancer Cell*. 2019. Vol. 35. № 2. P. 238–255.e236.
2. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В. и др. Проточная цитометрия в медицине и биологии. Екатеринбург: Редакционно-издательский отдел Уральского отделения РАН, 2019.
3. Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade // *Science*. 2018. Vol. 359. № 6382. P. 1350–1355.
4. Кудрявцев И.В. Т-клетки памяти: основные популяции и стадии дифференцировки // *Российский иммунологический журнал*. 2014. Т. 8. № 4 (17). С. 947–964.
5. Xia A., Zhang Y., Xu J. et al. T cell dysfunction in cancer immunity and immunotherapy // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 1719.
6. Jansen C.S., Prokhnjevska N., Master V.A. et al. An intra-tumoral niche maintains and differentiates stem-like CD8 T cells // *Nature*. 2019. Vol. 576. № 7787. P. 465–470.
7. Frumento G., Verma K., Croft W. et al. Homeostatic cytokines drive epigenetic reprogramming of activated T cells into a 'naive-memory' phenotype // *iScience*. 2020. Vol. 23. № 4. P. 100989.
8. Ando M., Ito M., Srirat T. et al. Memory T cell, exhaustion, and tumor immunity // *Immunol. Med.* 2020. Vol. 43. № 1. P. 1–9.
9. Liu Q., Sun Z., Chen L. Memory T cells: strategies for optimizing tumor immunotherapy // *Protein Cell*. 2020. Vol. 11. № 8. P. 549–564.
10. Sarkar I., Pati S., Dutta A. et al. T-memory cells against cancer: remembering the enemy // *Cell. Immunol.* 2019. Vol. 338. P. 27–31.
11. Han J., Khatwani N., Searles T.G. et al. Memory CD8(+) T cell responses to cancer // *Semin. Immunol.* 2020. Vol. 49. P. 101435.
12. Mpekris F., Voutouri C., Baish J.W. et al. Combining microenvironment normalization strategies to improve cancer immunotherapy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020. Vol. 117. № 7. P. 3728–3737.
13. Vesely M.D., Chen L. Normalization cancer immunotherapy for melanoma // *J. Invest. Dermatol.* 2020. Vol. 140. № 6. P. 1134–1142.
14. Vokali E., Yu S.S., Hirose S. et al. Lymphatic endothelial cells prime naive CD8(+) T cells into memory cells under steady-state conditions // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11. № 1. P. 538.
15. Huff W.X., Kwon J.H., Henriquez M. et al. The evolving role of CD8(+)CD28(-) immunosenescent T cells in cancer immunology // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. № 11. P. 2810.
16. Alspach E., Lussier D.M., Miceli A.P. et al. MHC-II neoantigens shape tumour immunity and response to immunotherapy // *Nature*. 2019. Vol. 574. № 7780. P. 696–701.

Prognostic and Predictive Value of Memory T-cells in Peripheral Blood in Patients with Inoperable or Metastatic Melanoma

A.V. Novik, PhD^{1,2}, I.V. Kudryavtsev, PhD¹, T.L. Nekhayeva, PhD¹, N.V. Yemelyanova¹, A.B. Danilova, PhD¹, N.A. Yefremova¹, Ye.M. Anokhina¹, A.I. Semyonova, PhD¹, D.Kh. Latipova, PhD¹, G.M. Teletayeva, PhD¹, S.A. Protsenko, PhD, Prof.¹, I.A. Balduyeva, PhD¹

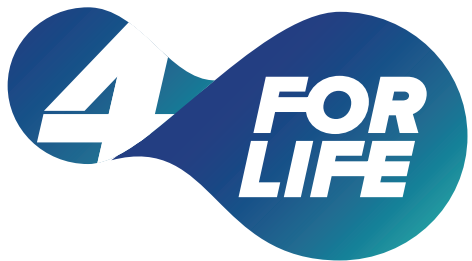
¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

Contact person: Alexey V. Novik, anovik@list.ru

The generation, differentiation and maintenance of memory T-cells in the functionally optimal state is crucial for the effectiveness of the formation of antitumor immunity, including against the background of the use of immuno-oncological drugs in melanoma. The aim of the study was to test the hypothesis that the level of T-cells in the peripheral blood can serve as a marker of the therapy and survival of patients with melanoma effectiveness.

Key words: inoperable and metastatic melanoma, memory T-cells, immunotherapy



IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОТЕРАПИИ

20-24 сентября 2021

Гибридный формат (очно и онлайн)



- Онкогинекология
- Онкомаммология
- Онкоиммунология
- Онкоурология
- Колоректальный рак
- Опухоли панкреатодуоденальной области
- Опухоли костей и мягких тканей
- Опухоли головы и шеи
- Нейроонкология
- Эндоонкология
- Меланома
- Правовые аспекты в онкологии
- Опухоли легкого, пищевода и желудка
- Интенсивная терапия и реанимация
- Фармакоэкономика в онкологии
- Гематология
- Сестринское дело в онкологической практике
- Эндоскопическая диагностика и хирургия
- Симуляционное обучение
- Сопроводительная терапия онкологических больных
- Абдоминальная онкохирургия
- Лучевая терапия в онкологии
- Радиофармпрепараты в диагностике онкологических заболеваний
- Медицинская визуализация
- Химиотерапия и комбинированное химиолучевое лечение
- Брахитерапия и радионуклидная терапия
- Протонная и ионная терапия
- Интервенционная радиотерапия
- Радиационная гигиена и лучевая безопасность
- Фотодинамика в онкологии
- Эндоваскулярная хирургия в онкологии
- Лучевая диагностика в онкологии
- Вопросы стадирования
- Частная онкология
- Пациентская секция
- Генетика эндокринных опухолей
- Онкоэндокринология и аутоиммунные заболевания
- Непрерывное медицинское образование

Организаторы



AOP | Ассоциация
Онкологов
России



По вопросам участия обращайтесь: Валерия Карева, тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 290
E-mail: info@forum-forlife.ru

www.forum-forlife.ru



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

Биопсия сторожевого лимфоузла при меланоме кожи: опыт одного центра

М.А. Эберт, Г.В. Зиновьев, к.м.н., Г.И. Гафтон, д.м.н., Д.А. Чуглова, А.С. Артемьева, к.м.н., А.С. Попович, П.И. Крживицкий, к.м.н., И.Г. Гафтон, к.м.н., М.С. Синячкин, к.м.н., С.Г. Романова

Адрес для переписки: Мария Альбертовна Эберт, mary.ebert.spb@gmail.com

Для цитирования: Эберт М.А., Зиновьев Г.В., Гафтон Г.И. и др. Биопсия сторожевого лимфоузла при меланоме кожи: опыт одного центра // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 11. С. 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-11-16-21

Оценка сторожевого лимфоузла (СЛУ) имеет решающее значение для определения стадии меланомы кожи и тактики лечения пациентов с клинически «отрицательными» лимфатическими узлами. Мы проанализировали результаты биопсии СЛУ у пациентов с меланомой кожи, получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова за период с июля 2018 г. по март 2021 г.

Биопсия СЛУ выполнена 310 пациентам (67,4% женщин и 32,6% мужчин), средний возраст которых составил 53,6 года. Распределение стадий было следующим: pT1 – 65 (21,0%) пациентов, pT2 – 103 (33,2%), pT3 – 84 (27,0%), pT4 – 58 (18,8%) пациентов. Биопсия СЛУ с иссечением первичной опухоли проведена в 71 (22,9%) случае, отсроченно – в 239 (77,1%) случаях. Среднее количество дней между эксцизионной биопсией и резексизией послеоперационного рубца с биопсией СЛУ составило 44,8 дня (от 12 до 190 дней). Метастазы выявлены в 42 (13,5%) случаях. В семи случаях биопсия СЛУ выполнялась одномоментно с иссечением первичной меланомы кожи, в 35 – отсроченно. 100% пациентов после выявления метастаза в СЛУ получали современную иммунотерапию в различных режимах. Среднее время наблюдения составило 13,1 месяца (от одного до 27 месяцев). В группе «отрицательных» СЛУ зафиксировано три случая прогрессирования с поражением регионарных лимфатических узлов (через 6, 8 и 12 месяцев соответственно). Во всех случаях метастазирование зафиксировано в лимфоколлекторе, в котором был удален СЛУ. У пяти пациентов возник рецидив в области рубца после широкого иссечения. Биопсия СЛУ – эффективный метод ранней диагностики регионарных метастазов, позволяющий начать системное лечение и улучшить показатели выживаемости у пациентов с меланомой кожи.

Ключевые слова: меланомы кожи, сторожевой лимфоузел, биопсия

Введение

Среди всех злокачественных новообразований кожи меланомы занимают первое место по смертности [1]. За последние 50 лет отмечается неуклонный рост заболеваемости меланомой по сравнению с другими видами злокачественных новообразований [2]. При установлении диагноза меланомы на ранних стадиях можно говорить о достаточно высоких показателях пятилетней выживаемости, что обуславливает

острую необходимость адекватной диагностики и лечения.

Основная цель неинвазивной диагностики – решить вопрос о необходимости выполнения биопсии опухоли. Подобное решение должно основываться на результатах клинического, дерматоскопического исследований и другой информации (динамика роста, симптомы, анамнез). Для пигментных новообразований кожи методом выбора является эксцизионная



биопсия [3]. Данный метод позволяет определить важные показатели меланомы, такие как толщина по Бреслоу, уровень инвазии по Кларку, изъязвление и митотическая активность. Кроме того, корректно выполненная эксцизионная биопсия меланомы кожи не ставит под угрозу последующее широкое иссечение или биопсию сторожевого лимфатического узла (БЛУ) [4, 5].

В соответствии с клиническими рекомендациями Национального противоракового комитета США, Российского общества клинической онкологии, Ассоциации онкологов России, после эксцизионной биопсии должны проводиться динамическое наблюдение (при меланоме *in situ*), широкая рексцизия послеоперационного рубца (отступ от 10 до 20 мм в зависимости от толщины опухоли по Бреслоу), а также БЛУ (при толщине опухоли по Бреслоу > 0,8 мм или < 0,8 мм с изъязвлением либо другими неблагоприятными характеристиками (например, митотический индекс > 2/мм², лимфоваскулярная инвазия) в отсутствие данных о клинически измененных лимфоузлах.

Концепция БЛУ основана на том, что метастазы в лимфоузлах появляются последовательно от первого ко второму, затем к третьему уровню. Исходя из этого можно предположить, что если СЛУ не содержит метастазов, то и другие лимфатические узлы не метастатические [6].

Главный принцип, на котором основана методика БЛУ, заключается во введении в окружающие опухоль ткани препарата-метки, который транспортируется по лимфатическим коллекторам к лимфатическим узлам, непосредственно связанным с первичным опухолевым очагом [7].

В настоящее время в клинической практике применяются разные методы детекции СЛУ, среди которых наиболее популярен радиоизотопный. Радиоизотоп по лимфатическим путям попадает в СЛУ и концентрируется в нем, создавая «горячее пятно» по отношению к окружающим тканям. Согласно метаанализу, включавшему данные о 8000 пациентов, которым выполнялась БЛУ с использованием радиоизотопного (как единственного) метода, средний показатель детекции СЛУ достиг 97%, а среднее значение ложноотрицательного результата – 7,4% [8]. Рациональное временное окно для обнаружения СЛУ составляет от 2 до 24 часов с момента инъекции радиоизотопа. D. Krag рекомендует считать стандартной активностью радиоизотопа 37 МБк (1 мКи), предполагая, что это обеспечит легкое интраоперационное обнаружение СЛУ с помощью гамма-датчика [9].

Материал и методы

Для проведения радионуклидной диагностики лимфооттока от меланомы кожи использовались коллоидные радиофармпрепараты (РФП), меченные ^{99m}Tc, с диаметром частиц от 80–100 до 1000 нм. РФП в суммарном объеме 0,2 мл вводили в четыре точки на расстоянии 10 мм от края меланомы или во-

круг послеоперационного рубца на 3, 6, 9 и 12 часов условного циферблата. Через 60–120 минут после введения РФП всем пациентам выполнялось гибридное исследование – однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с компьютерной рентгеновской томографией по стандартному протоколу, аналогичному исследованию сигнальных лимфоузлов при раке молочной железы [10, 11]. При проведении эмиссионного компонента исследования использовали низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения (LEHR). Исследование осуществляли в положении пациента на спине с запрокинутыми вверх руками. На первом этапе проводили двухдетекторную ОФЭКТ с использованием следующих параметров: матрица – 128 × 128, шаг сканирования – 3°, время экспозиции кадра – 16 секунд, угол ротации для каждого детектора – 180°. После завершения ОФЭКТ, не изменяя положение пациента на столе, выполняли спиральную КТ: напряжение трубки – 120 Кв, сила тока – 80–100 мА, время оборота трубки – 0,5 с, время сканирования – 15 с, шаг стола – 1 мм, толщина среза – 5 мм с реконструкцией по 1,5 мм.

Обработку полученных данных осуществляли на рабочей станции Syngo (Siemens). Для скинтиграфических данных применяли итеративный метод реконструкции (iterations – 8, subsets – 16) с обязательной коррекцией ослабления. КТ изображения, полученного с помощью фильтра В30, анализировали в мягкотканном окне. Общее время ОФЭКТ-КТ составило 16–20 минут.

Полученные данные оценивали два специалиста – рентгенолог и радиолог. Анализировали характер лимфооттока, проводили визуализацию лимфатических сосудов, оценивали количество визуализированных лимфатических узлов и порядок их появления, уровень накопления радиометки, топографию лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды. Полученные ОФЭКТ-КТ-сканы всех выявленных сигнальных лимфоузлов, включая трехмерные реконструкции, также передавались хирургу для осуществления предоперационной навигации (рис. 1).

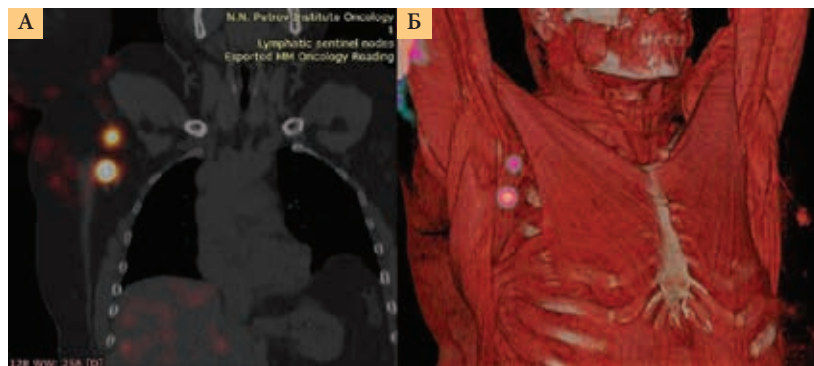


Рис. 1. ОФЭКТ-КТ сигнальных лимфоузлов у больной меланомой кожи правого плеча с ^{99m}Tc-коллоидным РФП: два СЛУ в подмышечной области (А – ОФЭКТ-КТ, Б – трехмерная реконструкция VRT)



Через 12–18 часов, согласно двухдневному протоколу, пациентам выполняли оперативное вмешательство в объеме удаления первичной меланомы кожи или реэкцизии послеоперационного рубца с БСЛУ. С помощью ручного стерильного гаммазонда GammaFinder II осуществляли поиск СЛУ методом сканирования перпендикулярно поверхности тканей по направлению от места инъекции к лимфатическому коллектору со скоростью 1–2 см/с. Полученный материал отправляли на патоморфологическое исследование. Проводили макроскопическое описание и измерение образцов лимфатических узлов с удалением излишней окружающей жировой клетчатки. Узлы размером менее 5 мм в наибольшем измерении исследовали тотально, узлы размером от 5 до 10 мм разрезались пополам через ворота лимфатического узла или по наибольшему расстоянию от полюсов лимфатического узла, каждая половина обрабатывалась отдельно. Лимфатические узлы диаметром более 10 мм нарезались фрагментами толщиной 2 мм поперек по наибольшему расстоянию между полюсами лимфатического узла. Затем фрагменты лимфатических узлов фиксировались в 10%-ном нейтральном забуференном растворе формалина в соотношении 1 : 20 в течение 24 часов, в соответствии со стандартной лабораторной практикой, проводились в гистологическом процессоре закрытого типа Logos Microwave Hybrid Tissue Processor (Milestone, Италия). Проведенный материал заливали в парафиновые блоки и далее выполняли серийно-ступенчатые срезы толщиной 3–4 мкм в количестве девяти штук с помощью микротомы Microm HM 340E (Thermo scientific, США). Полученные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином Майера и водным раствором эозина по стандартной программе в автоматическом гистостейнере Leica CV 5030 (Leica Microsystems, Германия). С помощью световой микроскопии оценивали

Таблица 1. Характеристика пациентов и меланомы кожи

Критерий	Абс. (%)
Пол:	
▪ мужской	101 (32,6)
▪ женский	209 (67,4)
Возраст, лет:	
▪ < 50	122 (39,4)
▪ 50–70	139 (44,8)
▪ > 70	49 (15,8)
Локализация опухоли:	
▪ туловище	151 (48,7)
▪ верхняя конечность	56 (18,0)
▪ нижняя конечность	103 (33,3)
Толщина опухоли (Бреслоу), мм:	
▪ до 1	65 (21,0)
▪ 2	103 (33,2)
▪ 2–4	84 (27,0)
▪ > 4	58 (18,8)
Изъязвление:	
▪ есть	126 (40,6)
▪ нет	184 (59,4)

наличие опухолевых клеток в ткани лимфатического узла. Если опухолевые клетки не визуализировались, проводилось иммуногистохимическое исследование с использованием антител S100, SOX 10 или Tyrosinase. В случае положительной окраски данный срез сравнивали со срезом, окрашенным гематоксилином и эозином, и формировали заключение о статусе лимфатического узла.

В патоморфологическом заключении, в соответствии с протоколом исследования образцов меланомы кожи CAP [12], указывалось количество исследованных и пораженных СЛУ, размер наибольшего опухолевого депозита, его расположение в структуре лимфатического узла (субкапсулярное, интрамедулярное) и выход за пределы капсулы лимфоузла.

Результаты

С июля 2018 г. по март 2021 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова выполнено 310 оперативных вмешательств с БСЛУ пациентам с меланомой кожи. Объем оперативного вмешательства определяли в соответствии с клинической картиной: широкое иссечение меланомы кожи с БСЛУ или реэкцизия послеоперационного рубца с БСЛУ.

Средний возраст пациентов составил 53,6 года (23–86 лет). Мужчин было 101 (32,6%), женщин – 209 (67,4%). Основные клинические характеристики больных представлены в табл. 1.

БСЛУ с иссечением первичной опухоли выполнена в 71 (22,9%) случае, отсроченно – в 239 (77,1%) случаях. Среднее количество дней между эксцизионной биопсией и реэкцизией послеоперационного рубца с БСЛУ составило 44,8 дня (от 12 до 190 дней).

После введения РФП и выполнения ОФЭКТ-КТ монолатеральный отток зафиксирован у 260 (83,8%) пациентов, билатеральный отток – у 48 (15,5%), отток в три зоны и более – у 2 (0,7%) больных. Во всех 48 случаях билатерального оттока и в случае оттока в три зоны и более первичная меланома кожи располагалась на туловище. При этом билатеральный отток в подмышечные области зафиксирован у 33 (66,0%) больных, билатерально в паховые области – у 3 (6,0%), сочетание ипсилатерального оттока в паховую и подмышечную области – у 12 (24,0%), билатерально в подмышечные зоны и ипсилатеральную паховую область – у 1 (2,0%) и билатерально в подмышечные и паховые области (четыре зоны) – у 1 (2,0%) пациента.

При гистологическом исследовании послеоперационного материала в 258 (86,5%) случаях метастатического поражения лимфатического узла не выявлено. В 42 (13,5%) случаях определен вторично измененный лимфоузел (рис. 2). Из них в 11 (26,1%) случаях размер метастазов был менее 2 мм. Метастазы выявлены только иммуногистохимическим методом (рис. 3).

У 1 (2,4%) пациента зафиксирован выход метастаза за пределы капсулы лимфоузла. Билатеральное метастатическое поражение лимфоузла зарегистри-

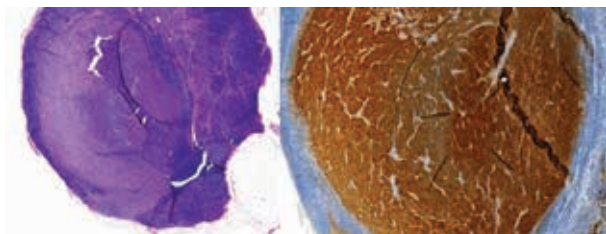


Рис. 2. Метастаз беспигментной меланомы кожи в СЛУ, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования (S100)

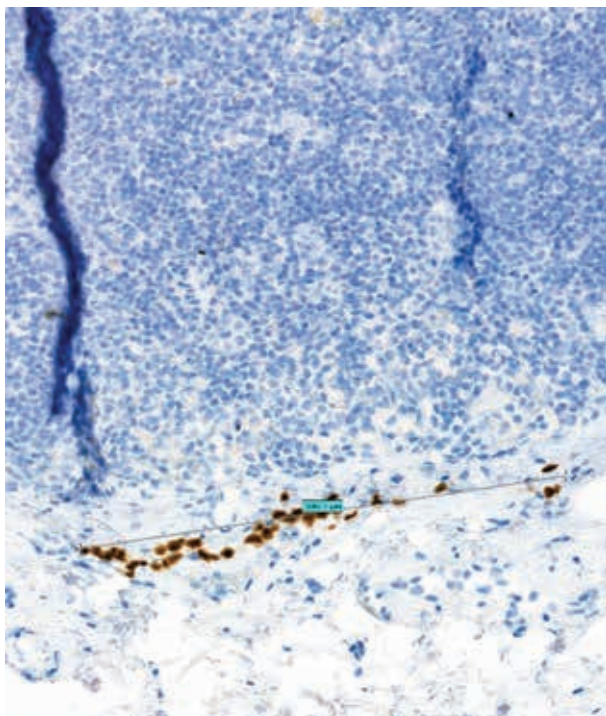


Рис. 3. Метастаз меланомы в СЛУ, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования (SOX 10)

ровано у 3 (6,3 %) больных. В семи случаях БСЛУ выполнялась одновременно с иссечением первичной меланомы кожи, в 35 случаях – отсроченно. В трех случаях количество дней между эксцизионной биопсией новообразования составило менее 30 дней, в 13 – 31–50 дней, в 11 – 51–100 дней, в 8 случаях – более 100 дней. Двум пациентам БСЛУ выполнили через 190 дней после иссечения меланомы кожи. Основные характеристики первичной меланомы кожи при выявленном посредством БСЛУ «положительном» лимфоузле представлены в табл. 2. 100% пациентов после выявления метастаза в СЛУ получили консультацию химиотерапевта и современную иммунотерапию в различных режимах. Среднее время наблюдения составило 13,1 месяца (от одного до 27 месяцев). В группе «отрицательных» СЛУ зафиксировано три случая прогрессирования с поражением регионарных лимфатических узлов (через 6, 8 и 12 месяцев соответственно). Во всех слу-

чаях метастазирование наблюдалось в лимфоколлекторе, в котором был удален СЛУ. В пяти случаях возник рецидив в области рубца после широкого иссечения.

Обсуждение

Как показали результаты международного многоцентрового рандомизированного исследования (International Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial), СЛУ могут быть корректно определены в 95,3% случаев. В исследование включали пациентов со средней толщиной меланомы кожи (1–4 мм), не подвергавшихся широкому иссечению опухоли (более 1,5 см от ее края), трансплантации кожи или другим процедурам, способным изменить лимфоотток. На первом этапе пациентам выполняли БСЛУ. Далее при обнаружении метастаза в удаленном лимфоузле проводили тотальную лимфодиссекцию. Основной целью исследования было определение точности техники и терапевтической значимости БСЛУ. В среднем точность определения СЛУ достигала 95,3%: 99% в паховой области, 95% – в подмышечной, 84% – на шее, 87% – в подколенной ямке и при других эктопичных локализациях. Суммарно у 19% пациентов обнаружены метастазы в СЛУ. У 59 (6,3%) из 944 пациентов, у которых не выявлено метастазов в СЛУ, отмечалось поражение регионарного лимфатического бассейна при медиане наблюдения 54 месяцев. При этом в 48 (81%) случаях поражение возникло в лимфатических узлах ранее оперированных лимфатических бассейнов. Таким образом, БСЛУ следует рассматривать как эффективную процедуру в определении распространенности меланомы кожи.

В то же время отсутствие 100%-ного уровня чувствительности БСЛУ можно объяснить вытеснением лимфоидной ткани из узлов, что приводит к отсутствию накопления РФП и невозможности обнаружить их при использовании единственного метода детекции СЛУ. Одним из способов улучшения показателей чувствительности БСЛУ является применение комбинированных методов детекции. Так, в литературе имеются указания, что при использовании двух методов детекции, например радиоизотопного и контраст-визуального, удается достигнуть показателей детекции до 99% [8].

Таблица 2. Характеристика меланомы кожи при «положительном» лимфоузле

Критерий	Абс. (%)
Толщина опухоли (Бреслоу), мм:	
■ до 1	4 (9,6)
■ 1–2	9 (21,4)
■ 2–4	8 (19,0)
■ > 4	21 (50,0)
Изъязвление:	
■ есть	21 (50,0)
■ нет	21 (50,0)



Активно изучается флуоресцентный метод детекции СЛУ. В исследовании J.R. Vorst и соавт. эффективность детекции СЛУ при использовании индоцианина достигла 93%. При этом в 20% случаев лимфоузлы визуализировались чрескожно до момента разреза [13]. Авторы предположили, что данный метод позволяет не только увеличить чувствительность и снизить количество ложноположительных СЛУ, но и уменьшить травматичность БСЛУ.

В нашем исследовании «положительные» СЛУ выявлены в 13,5% случаев, что несколько ниже данных зарубежных коллег. Подобные различия могут быть связаны с разными патоморфологическими протоколами и особенностями выборки при оценке послеоперационного материала в патоморфологических лабораториях. Следовательно, необходимо стандартизировать процедуру со стороны не только врачей-клиницистов, но и врачей-патоморфологов.

Открытым остается вопрос о времени проведения БСЛУ. M.C. Oude Ophius и соавт. показали, что временной интервал 30 дней достоверно не влияет на статус лимфоузла [14]. Однако в клинических рекомендациях по лечению меланомы кожи не указывается максимальный временной интервал между первичной биопсией и широким иссечением в сочетании с БСЛУ. Только в голландском руководстве обозначено максимальное время – шесть недель [15]. По мнению одних исследователей, безметастатическая выживаемость выше, если БСЛУ проводится в срок до 30 дней [16], по оценкам других, прогноз хуже, если БСЛУ выполняется в ранние сроки [17]. В 2021 г. был проведен метаанализ, включавший данные о 8957 пациентах. Установлено, что статистически достоверная разница в безметастатической и общей выживаемости у пациентов, которым проведена БСЛУ в короткий (до 30 дней) или длительный период времени, отсутствует.

В соответствии с результатами нашего исследования, средний интервал составил 44,8 дня, что несколько превышает мировые данные. Однако на результат могли повлиять территориальные особенности организации системы здравоохранения и маршрутизации пациентов в Российской Федерации. Вероятно, нет необходимости устанавливать временные рамки на основании представленной информации, но логично предположить, что временные интервалы от одного до трех месяцев не влияют на прогноз. Можно установить разумное и безопасное время ожидания,

которое, с одной стороны, не перегрузит систему здравоохранения, с другой – не вызовет опасений врачей или пациентов по поводу целесообразности проведения процедуры.

Выживаемость пациентов с меланомой кожи зависит как от количества лимфатических узлов, вовлеченных в опухолевый процесс, так и от степени их поражения. Так, десятилетняя выживаемость пациентов с меланомой кожи при наличии микрометастазов в одном лимфатическом узле при стадиях IIIA и IIIB составляет 63,0 и 47,7% соответственно, при макрометастазах в одном лимфатическом узле – 24,4%, при макрометастазах более чем в четырех лимфатических узлах – 18,4%. Исходя из этого можно предположить, что улучшения прогноза заболевания стоит ожидать при ранней и точной оценке распространенности процесса и его своевременном адекватном лечении.

Метастазы меланомы в регионарные лимфатические узлы часто служат первым признаком прогрессирования заболевания и свидетельствуют о его переходе в метастатическую фазу. Среди пациентов с локализованной меланомой кожи около 18–25% уже имеют скрытые регионарные метастазы, которые не могут быть выявлены неинвазивными методами диагностики, поскольку размеры метастазов выходят за пределы разрешающей способности этих методов. Опасность заключается в том, что регионарные метастазы априори состоят из клеток, способных к метастазированию. Их дальнейшему распространению препятствуют лишь недостаточная дедифференцировка опухолевых клеток, а также отсутствие определенного паттерна хемокинов, селектинов и интегринов, что делает возможным дальнейшую инвазию опухолевых клеток в отдаленные органы.

Ранняя диагностика первичных опухолей и регионарных метастазов позволяет своевременно прервать эти процессы и предупредить лавинообразное распространение опухоли.

Заключение

Как показал собственный опыт, биопсия сигнального лимфоузла является эффективным методом ранней диагностики скрытых регионарных метастазов. Российским пациентам с первичной меланомой кожи могут быть предложены адекватные диагностические мероприятия и своевременная эффективная терапия. ☺

Литература

1. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Program Cancer Statistics Review, 1975–2013/ National Cancer Institute, 2015.
2. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase № 11.
3. NCCN Guidelines 2.2021.
4. *Molenkamp B.G., Sluijter B.J., Oosterhof B. et al.* Low prognostic importance of non-radical melanoma excision and the presence of melanoma cells in the re-excision specimen to overall and disease-free survival of melanoma patients // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2008. Vol. 152. № 42. P. 2288–2293.



5. Mir M.R., Chan C.S., Khan F. et al. The rate of melanoma transection with various biopsy techniques and the influence of tumor transection on patient survival // J. Am. Acad. Dermatol. 2013. Vol. 68. № 3. P. 452–458.
6. Essner R., Conforti A., Kelley M.C. et al. Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma // Ann. Surg. Oncol. 1999. Vol. 6. № 5. P. 442–449.
7. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370. № 7. P. 599–609.
8. Kim T., Giuliano A.E., Lyman G.H. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis // Cancer. 2006. Vol. 1. № 106. P. 4–16.
9. Krag D., Weaver D., Ashikaga T. et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. № 14. P. 941–946.
10. Novikov S.N., Kanaev S.V., Krivorotko P.V. et al. «SPECTacles» for surgeons: SPECT-CT visualization of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast cancer – obligatory step of surgery planning // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2015. Vol. 42. Suppl. 1. P. 701.
11. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н. и др. Использование ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных РМЖ // Вопросы онкологии. 2015. № 4. С. 624–628.
12. Protocol for the examination of excision specimens from patients with melanoma of the skin College of American Pathologists (CAP).
13. Van der Vorst J.R., Schaafsma B.E., Vahrmeijer A.L. Dose optimization for near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in melanoma patients // Br. J. Dermatol. 2013. Vol. 168. № 1. P. 93–98.
14. Oude Ophuis C.M.C., van Akkooi A.C.J., Rutkowski P. et al. Effects of time interval between primary melanoma excision and sentinel node biopsy on positivity rate and survival // Eur. J. Cancer. 2016. Vol. 64. P. 164–173.
15. Veerbeek L., Kruit W.H.J., de Wilt J.H.W. et al. Revision of the national guideline ‘melanoma’ // Ned. Tijdschr. Geneesk. 2013. Vol. 157. № 12. P. A6136.
16. Fortes C., Mastroeni S., Caggiati A. et al. The effect of time to sentinel lymph node biopsy on cutaneous melanoma survival // Am. J. Surg. 2016. Vol. 212. № 5. P. 935–940.
17. Tejera-Vaquero A., Descalzo-Gallego M.A., Traves V. et al. The intriguing effect of delay time to sentinel lymph node biopsy on survival: a propensity score matching study on a cohort of melanoma patients // Eur. J. Dermatol. 2017. Vol. 27. № 5. P. 487–495.

Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Primary Melanoma: Single Centre Experience

M.A. Ebert, G.V. Zinovyev, PhD, G.I. Gafton, PhD, D.A. Chuglova, A.S. Artemyeva, PhD, A.S. Popovich, P.I. Krzhivitsky, PhD, I.G. Gafton, PhD, M.S. Sinyachkin, PhD, S.G. Romanova

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Mariya A. Ebert, mary.ebert.spb@gmail.com

Evaluation of sentinel lymph node (SLN) is crucial for cutaneous melanoma staging and treatment in patients with clinically negative lymph nodes. We evaluated patients' outcome who underwent SLN biopsy (SLNB) in NMRC of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology for skin melanoma between July of 2018 and March of 2021.

SLNB was performed in 310 patients with an average age of 53.6 years. 67.4% of patients were female and 32.6% were male. The stage distribution was following: pT1 – 65 (21%), pT2 – 103 (33.2%), pT3 – 84 (27%), pT4 – 58 (18.8%). SLNB was performed with excision of the primary tumor in 71 cases (22.9%), delayed – 239 (77.1%). Average amount of days between excisional biopsy and re-excision of a postoperative scar with SLNB was 44.8 (range 12 to 190 days).

Metastasis was detected in 42 cases (13.5%). In 7 cases SLNB was performed simultaneously with excision of the primary skin melanoma, in 35 cases it was delayed. After detection of metastasis in SLN, 100% of patients receive immunotherapy in various modes. The median follow-up time was 13.1 months (range 1 to 27 months). In 'negative' SLN group there were 3 cases of regional lymph node disease (in 6, 8 and 12 months, respectively). In all cases metastasis was recorded in the lymphatic collector, in which the SLN was removed. 5 patients had true scar recurrence.

SLNB is an effective method for early diagnosis of regional metastases, which allows to start systemic treatment and improve patient's outcome.

Key words: primary melanoma, sentinel lymph node, biopsy



¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

Иммунотерапия метастатической меланомы вчера, сегодня, завтра

Н.В. Жукова, к.м.н.^{1,2}, Р.В. Орлова, д.м.н., проф.^{1,2}, Е.А. Каледина¹, А.М. Малкова¹, П.А. Наймушина¹, Н.П. Беляк, к.м.н.^{1,2}, А.С. Демченкова^{1,2}

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

Для цитирования: Жукова Н.В., Орлова Р.В., Каледина Е.А. и др. Иммуноterapia метастатической меланомы вчера, сегодня, завтра // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 11. С. 22–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-11-22-28

Длительное время основным препаратом для лечения больных метастатической меланомой оставался дакарбазин, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США еще в 1975 г. Едва ли данный метод лечения мог гарантировать значительное увеличение общей выживаемости. Учитывая высокую иммуногенность меланомы, еще в XIX и XX вв. ученые приступили к разработке иммуноонкологических препаратов, направленных на активацию противоопухолевого иммунитета. Было проведено множество исследований, прежде чем удалось достигнуть намеченной цели. Так в арсенале врача-онколога появились ингибиторы контрольных точек – по сути самый эффективный метод лечения меланомы, кардинально изменивший прогноз заболевания.

Ключевые слова: *иммунотерапия, метастатическая меланома, адаптивная терапия, ингибиторы контрольных точек, анти-PD-1-препараты*

Введение

Иммуногенность меланомы известна с тех давних времен, когда были опубликованы клинические случаи самостоятельного регресса при случайном повреждении. Неудивительно, что это подтолкнуло исследователей XIX–XX вв. к активной разработке возможных вариантов иммунотерапии меланомы: от внутриочагового введения различных вирусов, лизатов бактерий до системного назначения препаратов, стимулирующих иммунный ответ, и вакцин. Пожалуй, расцвета иммунотерапия достигла именно в XXI в., когда был одобрен первый ингибитор контрольных точек – анти-CTLA-4-препарат ипилимумаб. С тех пор началась новая эра в лечении метастатической меланомы, кардинально изменившая прогноз заболевания и показатели выживаемости пациентов.

Несколько лет назад для метастатической меланомы была доступна только одна опция – дакарбазин, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и ме-

дикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 1975 г. В то же время пятилетняя общая выживаемость пациентов с метастатической меланомой достигала 10% [1]. В настоящее время более половины пациентов с меланомой кожи IV стадии живут более четырех лет [2]. Это стало возможно благодаря широкому внедрению в клиническую практику иммунотерапевтических препаратов: антитела к PD-1 (рецептор программируемой смерти, programmed death receptor) и PD-L1 (лиганд рецептора программируемой смерти, programmed death ligand), анти-CTLA-4-антитела (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4). Сегодня для лечения меланомы применяют ингибиторы PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб), анти-CTLA4-препарат (ипилимумаб) и комбинацию препаратов, например двух ингибиторов контрольных точек (ниволумаб + ипилимумаб) и комбинацию с таргетной терапией: анти-PD-L1 (атезолизумаб) + ингибиторы BRAF и MEK (вемурафениб + кобиметиниб).



Механизм действия современной иммунотерапии основан на стимулировании клеточного иммунитета. CTLA-4-рецептор на Т-лимфоцитах является негативным регулятором активации Т-клеток, поэтому блокада данного рецептора приводит к пролиферации Т-регуляторных клеток и Т-киллеров, распознающих и уничтожающих опухолевые клетки. Фармакодинамика ингибиторов PD-1 и PD-L1 связана со специфическим взаимодействием PD-L1, который часто экспрессируется на опухолевых клетках, с рецептором PD-1, расположенным на Т-лимфоцитах. При связывании рецептора с лигандом значительно снижается способность Т-лимфоцитов реализовывать иммунный ответ, поэтому его блокирование приводит к активации противоопухолевого клеточного иммунитета [3].

Таким образом, благодаря множеству исследований (от экспериментов с бактериальными лизатами до изучения противоопухолевых вакцин) течение и прогноз метастатической меланомы за последние два века претерпели значительные изменения.

Лечение метастатической меланомы вчера

Токсины Коли и бацилла Кальметта – Жерена

История иммунотерапии онкологических заболеваний началась с 1891 г., когда американский хирург ввел пациенту с саркомой лизаты *Streptococcus* spp. (токсины Коли) в надежде, что развитие инфекции приведет к уменьшению опухоли. Так и случилось. Это послужило одним из первых примеров иммунотерапии рака [4]. Известно также об использовании токсинов Коли А.П. Чеховым во время его медицинской практики в 1884 г. [5].

Впоследствии интерес к иммунотерапии на некоторое время стих, основное внимание уделялось развитию цитостатиков. Только в 1960–70 гг. появились результаты исследования противоопухолевых вакцин, содержащих вирусы [6]. Одним из известных исследователей в то время был американский хирург-онколог Дональд Мортон, известный также как разработчик оценки сторожевых лимфоузлов при меланоме и раке молочной железы. Он занимался исследованием вакцин, в частности использовал вакцину против туберкулеза (бацилла Кальметта – Жерена, БЦЖ) в качестве иммунного адъюванта, демонстрировавшую определенную эффективность на животных моделях. Однако по не зависящим от него обстоятельствам протоколы исследований таких вакцин на людях не были одобрены этическим комитетом. Спустя некоторое время у Д. Мортон лечение проходила пациентка с множественными внутрикожными метастазами меланомы на руке, которой невозможно было выполнить ампутацию из-за паралича второй руки после перенесенного полиомиелита. Тогда Д. Мортон ввел БЦЖ в метастазы меланомы, что способствовало не только полному регрессу образований, но и стабильному многолетнему эффекту [7]. Впоследствии положительные результаты более обширных исследований данного метода подхлестнули интерес исследовате-

лей к теме БЦЖ и онкологических заболеваний [8]. Известно, что введение БЦЖ в кожные метастазы меланомы приводило даже к регрессу метастазов во внутренних органах, причем отсроченному – после развития псевдопрогрессирования [9]. Но интерес исследователей достаточно быстро угас, поскольку на фоне введения БЦЖ (из-за использования высоких доз) нередко возникали серьезные побочные эффекты в виде анафилаксии, диссеминированного внутрисосудистого свертывания и смерти [10, 11].

Противоопухолевые вакцины

В 1980–90 гг. благодаря выделению неоантигенов с поверхности клеток меланомы было положено начало многочисленным исследованиям противоопухолевых вакцин. Речь идет о генах семейства MAGE и гликопротеине, который экспрессируется исключительно на меланоцитах, – gp100/PMEL. Впоследствии были открыты и другие антигены, например MART-1, Melan-A [12, 13]. Предполагалось, что введение неоантигенов в организм человека запустит выработку специфичного Т-клеточного иммунитета и антител. Однако результаты исследований I/II фаз не продемонстрировали значимого клинического эффекта таких вакцин [14, 15].

Адаптивная клеточная терапия

Еще одним вариантом иммунотерапии меланомы является адаптивная Т-клеточная терапия. Ее принцип заключается в выделении опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов из резецированных опухолей и их культивировании вместе с известными антигенами меланомы, после чего смесь вводится пациенту вместе с системным введением интерлейкина (ИЛ) 2 [16]. Исследования таких вакцин подтвердили их клиническую эффективность, но оказываемый ими эффект зачастую нивелировался, вероятно, из-за одновременного выполнения химиотерапии [17, 18]. Похожим механизмом действия обладают Т-клетки с химерным антигеном (T chimeric antigen receptors, TCARs). Потенциально они обладают клинической эффективностью, но в настоящий момент соответствующих данных не получено.

Онколитическая вирусная терапия

В 2015 г. FDA одобрило для использования талимоген лагерпарепвек (T-VEC) – препарат онколитической терапии локального действия. T-VEC представляет собой генетически модифицированный вирус простого герпеса 1-го типа, способный вырабатывать гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор роста (ГМ-КСФ) [19]. Помимо прямого онколитического влияния на клетки меланомы он стимулирует таксис иммунных клеток к месту введения, активируя иммунный ответ. Основным показанием для его использования является местное лечение рецидива меланомы с метастазами в подкожной клетчатке и лимфоузлах после первичного хирургического лечения. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован [20].



Цитокины

Прорывом в лечении метастатической меланомы стало одобрение FDA в 1998 г. цитокинов для системного лечения, в частности ИЛ-2 – гликопротеина, секретируемого Т-хелперами. Его основная функция заключается в стимулировании пролиферации Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, способных напрямую индуцировать лизис клеток [21]. На фоне применения высоких доз ИЛ-2 отмечался полный регресс меланомы у 6% пациентов. В то же время частичные регрессы наблюдались у 10% [22]. У некоторых пациентов достигнутые ответы сохранялись на протяжении нескольких лет.

Применение ИЛ-2 возможно и сегодня, но с учетом токсичности и появления новых, более эффективных опций его место в схеме лечения метастатической меланомы заняли ингибиторы контрольных точек.

Еще один цитокин, одобренный для использования в адъювантном режиме, – интерферон альфа (ИФН-альфа), также участвующий в стимуляции иммунного ответа. Достаточно длительное время при меланоме II–III стадий после радикального хирургического лечения ИФН-альфа оставался единственной опцией. Собственно, в России и в настоящее время ИФН-альфа – единственный вариант послеоперационной терапии меланомы II стадии высокого риска [1, 23].

Лечение метастатической меланомы сегодня

К современным методам иммунотерапии относятся анти-PD-1/PD-L1 и анти-CTLA-4-препараты. Одним из первых анти-CTLA-4-ингибиторов, изученных у пациентов с метастатической меланомой, был тремелимуаб. Тем не менее, несмотря на положительные результаты I/II фазы исследования, в III фазе его клиническая эффективность по сравнению с таковой химиотерапии не была доказана [24, 25]. В отличие от тремелимуаба анти-CTLA-4-препарат ипилимумаб продемонстрировал эффективность при метастатической меланоме. Первые исследования данного препарата проводились совместно с изучением противоопухолевой вакцины, содержащей gp100, а также совместно с дакарбазином против дакарбазина в монорежиме. В обоих исследованиях получены положительные результаты, причем у части пациентов достигнутый объективный эффект сохранялся несколько лет [26, 27].

В настоящее время ипилимумаб в монорежиме показан во второй и последующих линиях терапии метастатической или рецидивирующей меланомы [28]. Для лечения метастатической меланомы в первой линии возможно назначение нескольких опций: пембролизумаб, ниволумаб или пролголимаб в монорежиме, комбинация ипилимумаба с ниволумабом и атезолизумаб с вемурафенибом и кобиметинибом (последний режим зарегистрирован в России, но не включен в рекомендации Ассоциации онкологов России (АОР) и Российского общества онкологов по состоянию на апрель 2021 г.) [28].

Одним из вариантов первой линии терапии является комбинация анти-PD-1- и анти-CTLA-4-препаратов (ипилимумаб + ниволумаб). Согласно результатам исследования III фазы CheckMate 067, по эффективности комбинация двух препаратов значительно превосходит монотерапию ипилимумабом. При 60-месячном периоде наблюдения пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 52% при использовании комбинации, 44% – монотерапии ниволумабом и 26% – монотерапии ипилимумабом. Доля пациентов, которые через пять лет наблюдения еще не перешли на вторую линию терапии, достигла 74% в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба, 58% – в группе ниволумаба и 45% – в группе ипилимумаба [29].

Пятилетние показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне применения комбинации препаратов, ниволумаба и ипилимумаба в монорежимах составили 36, 29 и 8% соответственно. При использовании комбинированного режима медиана ВБП достигла 11,5 месяца, риск прогрессирования и смерти снизился на 21% по сравнению с ниволумабом и на 58% по сравнению с ипилимумабом. Кривая ВБП, равно как и кривая ОВ, вышла на плато. Сказанное означает, что почти все пациенты, которые были живы примерно через два года, живы и сегодня [29].

В отличие от монотерапии использование комбинации препаратов ассоциируется с более выраженной токсичностью. В исследовании CheckMate 067 частота нежелательных явлений 3-й степени и выше на фоне комбинированного лечения составила 59%, на фоне монотерапии ниволумабом – 23%, ипилимумабом – 28%. Наибольший процент нежелательных побочных явлений 3-й или 4-й степени отмечался со стороны желудочно-кишечного тракта (15%). В то же время в группе ниволумаба частота развития гастроинтестинальной токсичности составила 4%, в группе ипилимумаба – 12%. При использовании комбинации препаратов чаще регистрировались такие побочные явления, как диарея, усталость, зуд и сыпь (45, 38, 36 и 30% соответственно) [30].

Пембролизумаб – менее токсичная альтернатива сочетанному подходу, назначается в монорежиме. В первых исследованиях его эффективность оценивалась у пациентов, уже получавших лечение ипилимумабом (II фаза KEYNOTE-002). Препарат продемонстрировал увеличение ВБП и частоты объективного ответа по сравнению с химиотерапией [31].

В исследовании KEYNOTE-006 сравнивали эффективность монотерапии пембролизумабом (10 мг/кг один раз в две или три недели) и монотерапии ипилимумабом, оценивали ОВ и ВБП. Частота ответа при введении пембролизумаба каждые две недели (33,7%) и каждые три недели (32,9%) была выше, чем при использовании ипилимумаба (11,9%) ($p < 0,001$ для обоих сравнений) [32]. Средняя ОВ составила 32,7 месяца в двух группах пембролизумаба по сравнению с 15,9 месяца в группе ипилимумаба (от-



Рекомендуемые режимы иммунотерапии распространенной меланомы кожи согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO)

Схема лечения	Оценка эффекта
Комбинированная иммунотерапия (анти-PD-1 + анти-CTLA-4)	
Ниволумаб 1 мг/кг внутривенно капельно + ипилимумаб 3 мг/кг внутривенно капельно один раз в три недели (суммарно четыре введения), затем ниволумаб 3 мг/кг каждые две недели внутривенно капельно, или ниволумаб 240 мг каждые две недели внутривенно капельно, или ниволумаб 480 мг внутривенно каждые четыре недели, 12 месяцев	На 12-й неделе, далее каждые 8–12 недель
Анти-PD-1-терапия	
Ниволумаб 3 мг/кг каждые две недели внутривенно капельно, или ниволумаб 240 мг каждые две недели внутривенно капельно, или ниволумаб 480 мг внутривенно каждые четыре недели, длительно	На 12-й неделе, далее каждые 8–12 недель
Пембролизумаб 200 мг внутривенно один раз в 21 день, длительно или пембролизумаб 400 мг внутривенно один раз в шесть недель, длительно	
Пролголимаб 1 мг/кг внутривенно капельно 30–60 минут, каждые 14 дней, длительно	
Анти-CTLA-4	
Ипилимумаб 3 мг/кг внутривенно капельно один раз в три недели, четыре введения	На 12-й неделе, далее каждые 8–12 недель

ношение рисков (ОР) 0,73; $p = 0,00049$), пятилетняя ОВ – 38,7 против 31,0%, медиана ВВП – 8,4 против 3,4 месяца (ОР 0,57; $p < 0,0001$) [33].

Эффективность ниволумаба также оценивали у предлеченных пациентов и пациентов, получавших первую линию терапии. В исследовании CheckMate 066 у пациентов, не имевших мутации BRAF и не получавших иммунотерапии, сравнивали эффективность ниволумаба и дакарбазина. Ниволумаб продемонстрировал более высокую частоту ответа (40 против 13,9%), лучшую медиану ВВП (5,1 против 2,2 месяца) и ОВ в течение года (72,9 против 42,1%; для всех сравнений $p < 0,001$) [34]. В III фазе исследования CheckMate 037 у пациентов, резистентных к ипилимумабу и таргетной терапии, с BRAF-мутацией сравнивали эффективность ниволумаба и химиотерапии. Достоверно значимых различий в увеличении ВВП и ОВ не зафиксировано [35].

Пациентам с метастатической меланомой в первой линии терапии доступен отечественный оригинальный препарат пролголимаб, анти-PD-1-ингибитор. Его клиническая эффективность оценивалась в исследовании II фазы MIRACULUM, которое впоследствии стало регистрационным. В исследование были включены пациенты с нерезектабельной и метастатической меланомой, не получавшие ранее таргетной и/или иммунотерапии. Пациенты были разделены на две группы, различавшиеся дозой пролголимаба (1 мг/кг каждые две недели и 3 мг/кг каждые три недели соответственно). Согласно результатам финального анализа, в исследовании была достигнута первичная конечная точка по уровню объективных ответов: в группе пролголимаба 1 мг/кг каждые две недели уровень объективных ответов составил 38%. Кроме того, медиана ВВП достигла 6,6 месяца в первой группе и 3,7 месяца во второй. Медиана ВВП в первой линии терапии составила 8,9 месяца в первой группе и 3,9 месяца во второй.

Двухлетняя ОВ составила 57,1 и 46% соответственно. Пролголимаб продемонстрировал благоприятный профиль токсичности: 55,6 и 54% – для всех степеней токсичности. Побочные эффекты 3-й степени и выше зафиксированы у 12,7% пациентов первой группы и 3,2% пациентов второй [36].

Таким образом, в настоящий момент для лечения меланомы зарегистрированы иммунотерапевтические препараты пембролизумаб, ниволумаб, ипилимумаб. В апреле 2020 г. зарегистрирован препарат пролголимаб российского производства. Наиболее эффективной схемой лечения по сравнению с монотерапией ниволумабом и ипилимумабом считается комбинация PD-1-ингибитора и анти-CTLA-4-препарата. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России (АОР) и RUSSCO, эта схема – один из вариантов терапии первой линии метастатической меланомы помимо пембролизумаба, ниволумаба и пролголимаба (таблица) [28, 37]. На основании рекомендаций терапию ниволумабом, пембролизумабом, пролголимабом прекращают при наступлении одного из следующих событий:

- доказанное прогрессирование заболевания (после исключения псевдопрогрессирования);
- развитие тяжелых нежелательных явлений (в том числе иммуноопосредованных, то есть связанных с применением препарата);
- достижение полного регресса опухоли, подтвержденного двумя последовательными инструментальными исследованиями (мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография или позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с ^{18}F -ФДГ в режиме «все тело»), выполненными с интервалом не менее трех месяцев (в случае если общая длительность терапии к моменту принятия такого решения составляет не менее 12 месяцев), но не более двух лет;



- длительно существующий частичный регресс заболевания, при котором терапию рекомендуется проводить в общей сложности в течение двух лет [28].

Лечение метастатической меланомы завтра

Несмотря на впечатляющие результаты терапии метастатической меланомы с использованием ингибиторов контрольных точек, на терапию иммуноонкологическими препаратами отвечает лишь 50–60% пациентов. Риск развития токсичности также достаточно высок. В связи с этим помимо поиска предиктивных маркеров токсичности иммунотерапии внимание исследователей сосредоточено на разработке новых препаратов.

Одними из перспективных препаратов являются ингибиторы LAG-3 (ген активации лимфоцитов 3, lymphocyte activation gene 3). LAG-3 обладает подобной CTLA-4 и PD-1 функцией и участвует в иммуносупрессивных процессах. Все три мишени рассматривались в качестве потенциальных в клинических испытаниях, начавшихся в 2013 г. В настоящее время разрабатываются несколько ингибиторов LAG-3. Ген активации лимфоцитов (LAG-3) представляет собой контрольную точку, которая располагается на Т-лимфоцитах и коэкспрессируется с PD-1. Доклинические исследования показали, что двойная блокада PD-1 и LAG-3 стимулирует Т-клеточный иммунный ответ, который проявляет более высокую активность в отношении опухоли, чем при использовании любого препарата по отдельности. Сегодня продолжается набор пациентов, не получавших ранее иммунотерапевтических препаратов, в исследовании фазы II/III релатлимаба в комбинации с ниволумабом [38, 39].

В стадии разработки находятся препараты – ингибиторы CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor, рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора 1) и агонисты CD40, предположительно влияющие на функцию опухоль-специфических макрофагов. Доклинические исследования подтвердили гипотезу о том, что макрофаги, ассоциированные с опухолью, могут обуславливать ее устойчивость к ингибиторам контрольных точек [40]. Так, повышенная экспрессия CSF-1 (colony stimulating factor 1, макрофагальный колониестимулирующий фактор) и CSF1R была связана с плохим прогнозом. CD40 экспрессируется на макрофагах и других антигенпрезентирующих клетках (АПК) и связывается со своим лигандом на Т-лимфоцитах. Агонисты CD40 увеличивают противоопухолевую активность макрофагов и стимулируют созревание АПК. На животных моделях меланомы комбинация CSF1R и CD40-альфа подавляла рост опухоли лучше, чем любой препарат по отдельности [41].

В настоящее время в исследовании фазы I/IIb (NCT03502330) изучается безопасность и эффективность кабирализумаба (ингибитор CSF1R) в сочетании с APX005M (агонист CD40) с ниволума-

бом или без него у пациентов с распространенной меланомой, почечно-клеточной карциномой или немелкоклеточным раком легких после прогрессирования заболевания на анти-PD-1/PD-L1 [39]. Потенциальной мишенью разработки специфических препаратов служит 4-1BB (CD137) – ко-стимулирующий рецептор, член семейства рецепторов фактора некроза опухоли, который экспрессируется на клетках как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Агонизм 4-1BB способствует пролиферации CD8+ Т-клеток, улучшает TCR-сигналинг (TCR – T-cell receptor, Т-клеточный рецептор) и индуцирует иммунологическую память. Схемы терапии, в которых агонист 4-1BB применялся с ингибитором контрольных точек и без него, были разработаны на доклинических моделях [42].

Данные доклинических исследований также продемонстрировали, что частота возникновения ассоциированных с иммунотерапией побочных эффектов значительно снижается, когда агонисты 4-1BB комбинируются с ингибиторами контрольных точек [43].

Сейчас проводятся несколько исследований (NCT03792724, NCT03809624), в которых изучаются комбинации 4-1BB с другими иммунотерапевтическими средствами [39].

Наконец, стимуляция Toll-подобного рецептора (Toll-like receptor, TLR) может активировать презентацию антигена и стимулировать иммунную систему. ILLUMINATE-204 (NCT02644967) – исследование фазы II агониста TLR-9 IMO-2125, который вводится в опухоль, в комбинации с системной терапией ипилимумабом или пембролизумабом у пациентов с резистентной к PD-1 метастатической меланомой [39]. В настоящее время проводится набор пациентов в исследование фазы III (NCT03445533), посвященное анализу эффективности IMO-2125 в комбинации с ипилимумабом и ипилиумаба в монорежиме у пациентов с резистентной к PD-1 меланомой [39].

Итак, сегодня ведется разработка новых препаратов для лечения метастатической меланомы, которые на доклиническом этапе демонстрируют обнадеживающие результаты. Возможные механизмы воздействия на опухоль включают в себя как уже достаточно исследованные сигнальные пути, так и принципиально новые мишени.

Заключение

Появлению иммунотерапии, ставшей поворотным этапом в лечении меланомы, предшествовали многолетние фундаментальные исследования в области биологии рака и закономерностей реагирования иммунной системы на опухоль. И хотя ученым предстоит решить еще множество проблем, связанных с ответом на лечение и развитием токсичности, сегодня можно с уверенностью сказать, что разработка иммуноонкологических препаратов изменила взгляд на меланому как на заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом. ☺



Литература

1. Sanlorenzo M., Vujic I., Posch C. et al. Melanoma immunotherapy // *Cancer Biol. Ther.* 2014. Vol. 15. № 6. P. 665–674.
2. Hodi F.S., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2018. Vol. 19. № 11. P. 1480–1492.
3. Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade // *Science.* 1996. Vol. 271. № 5256. P. 1734–1736.
4. McCarthy E.F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas // *Iowa Orthop. J.* 2006. Vol. 26. P. 154–158.
5. Gresser I. A. Chekhov, MD, and Coley's toxins // *N. Engl. J. Med.* 1987. Vol. 317. № 7. P. 457.
6. Belisario J.C., Milton G.W. The experimental local therapy of cutaneous metastases of malignant melanoblastomas with cow pox vaccine or colcemld (demecolcine or omaine) // *Aust. J. Dermatol.* 1961. Vol. 6. № 2. P. 113–118.
7. Faries M.B. Intralesional immunotherapy for metastatic melanoma: the oldest and newest treatment in oncology // *Crit. Rev. Oncol.* 2016. Vol. 21. № 1–2. P. 65–73.
8. Morton D.L., Eilber F., Holmes E. et al. BCG immunotherapy of malignant melanoma: summary of a seven-year experience // *Ann. Surg.* 1974. Vol. 180. № 4. P. 635–643.
9. Mastrangelo M.J., Bellet R., Berkelhammer J. et al. Regression of pulmonary metastatic disease associated with intralesional BCG therapy of intracutaneous melanoma metastases // *Cancer.* 1975. Vol. 36. № 4. P. 1305–1308.
10. McKhann C.F., Hendrickson C., Spittler L. et al. Immunotherapy of melanoma with BCG: two fatalities following intralesional injection // *Cancer.* 1975. Vol. 35. № 2. P. 514–520.
11. Felix E.L., Jessup J.M., Cohen M.H. Severe complications of intralesional BCG therapy in an unsensitized patient: case report and clinical implications // *Arch. Surg.* 1978. Vol. 113. № 7. P. 893–896.
12. Chianese-Bullock K.A., Pressley J., Garbee C. et al. MAGE-A1-, MAGE-A10-, and gp100-derived peptides are immunogenic when combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and montanide ISA-51 adjuvant and administered as part of a multi-peptide vaccine for melanoma // *J. Immunol.* 2005. Vol. 174. № 5. P. 3080–3086.
13. Schwartzentruber D.J., Lawson D., Richards J. et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma // *N. Eng. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 22. P. 2119–2127.
14. Vujanovic L., Butterfield L.H. Melanoma cancer vaccines and anti-tumor T cell responses // *J. Cell. Biochem.* 2007. Vol. 102. № 2. P. 301–310.
15. Kruit W.H.J., van Ojik H.H., Brichard V.G. et al. Phase 1/2 study of subcutaneous and intradermal immunization with a recombinant MAGE-3 protein in patients with detectable metastatic melanoma // *Int. J. Cancer.* 2005. Vol. 117. № 4. P. 596–604.
16. Rosenberg S.A., Packard B.S., Aebbersold P.M. et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma // *N. Eng. J. Med.* 1988. Vol. 319. № 25. P. 1676–1680.
17. Dudley M.E., Wunderlich J.R., Robbins P.F. et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes // *Science.* 2002. Vol. 298. № 5594. P. 850–854.
18. Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M. et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17. № 13. P. 4550–4557.
19. Kaufman H.L., Bines S.D. OPTIM trial: a phase III trial of an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF for unresectable stage III or IV melanoma // *Future Oncol.* 2010. Vol. 6. № 6. P. 941–949.
20. Andtbacka R.H., Kaufman H.L., Collichio F. et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. № 25. P. 2780–2788.
21. Maverakis E., Cornelius L.A., Bowen G.M. et al. Metastatic melanoma – a review of current and future treatment options // *Acta Derm. Venereol.* 2015. Vol. 95. № 5. P. 516–527.
22. Atkins M.B., Lotze M.T., Dutcher J.P. et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993 // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. № 7. P. 2105–2105.
23. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Каледина Е.А. и др. Адъювантная терапия меланомы кожи // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 18. С. 30–38.
24. Camacho L.H., Antonia S., Sosman J. et al. Phase I/II trial of tremelimumab in patients with metastatic melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 1075–1081.
25. Ribas A., Kefford R., Marshall M.A. et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 5. P. 616–622.
26. Hodi F., O'Day S., McDermott D. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 8. P. 711–723.



27. Maio M., Grob J.J., Aamdal S. et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 10. P. 1191–1196.
28. Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. 2020. Т. 10. № 3s2. С. 266–281.
29. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. № 16. P. 1535–1546.
30. Shoushtari A.N., Friedman C.F., Navid-Azarbaijani P. et al. Measuring toxic effects and time to treatment failure for nivolumab plus ipilimumab in melanoma // JAMA Oncol. 2018. Vol. 4. № 1. P. 98–101.
31. Ribas A., Puzanov I., Dummer R. et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 8. P. 908–918.
32. Robert C., Schachter J., Long G.V. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 26. P. 2521–2532.
33. Robert C., Ribas A., Schachter J. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study // Lancet Oncol. 2019. Vol. 20. № 9. P. 1239–1251.
34. Long G.V., Atkinson V., Ascierto P.A. et al. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naive advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study // Ann. Oncol. 2016. Vol. 27. № 10. P. 1940–1946.
35. Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 4. P. 375–384.
36. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V. et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding nonresectable/metastatic melanoma therapy choice // Eur. J. Cancer. 2021. Vol. 149. P. 222–232.
37. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020 // cr.rosminzdrav.ru/recomend/546_1 (дата обращения 16.04.2021).
38. Lichtenegger F.S., Rothe M., Schnorfeil F.M. et al. Targeting LAG-3 and PD-1 to enhance T cell activation by antigen-presenting cells // Front. Immunol. 2018. № 9. ID 385.
39. clinicaltrials.gov.
40. Zhu Y., Knolhoff B.L., Meyer M.A. et al. CSF1/CSF1R blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T-cell checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer models // Cancer Res. 2014. Vol. 74. № 18. P. 5057–5069.
41. Perry C.J., Munoz-Rojas A.R., Meeth K.M. et al. Myeloid-targeted immunotherapies act in synergy to induce inflammation and antitumor immunity // J. Exp. Med. 2018. Vol. 215. № 3. P. 877–893.
42. Chen S., Lee L.F., Fisher T.S. et al. Combination of 4-1BB agonist and PD-1 antagonist promotes antitumor effector/memory CD8 T cells in a poorly immunogenic tumor model // Cancer Immunol. Res. 2015. Vol. 3. № 2. P. 149–160.
43. Kocak E., Lute K., Chang X. et al. Combination therapy with anti-CTL antigen-4 and anti-4-1BB antibodies enhances cancer immunity and reduces autoimmunity // Cancer Res. 2006. Vol. 66. № 14. P. 7276–7284.

Immunotherapy of Metastatic Melanoma Yesterday, Today, Tomorrow

N.V. Zhukova, PhD^{1,2}, R.V. Orlova, PhD, Prof.^{1,2}, Ye.A. Kaledina², A.M. Malkova¹, P.A. Naymushina¹, N.P. Belyak, PhD^{1,2}, A.S. Demchenkova²

¹ Saint-Petersburg State University

² City Clinical Oncology Center, Saint-Petersburg

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

For a long time, the main drug for the treatment of patients with metastatic melanoma remained dacarbazine, approved by the US Food and Drug Administration in 1975. This method of treatment could hardly guarantee the significant increase in overall survival. Taking in account the high immunogenicity of melanoma, back in the XIX and XX centuries, scientists began to develop immuno-oncological drugs aimed at activating antitumor immunity. Many studies were conducted before the goal was achieved. So in the arsenal of an oncologist there appeared check-point inhibitors – which are in fact the most effective method of treating melanoma, which radically changed the prognosis of the disease.

Key words: immunotherapy, metastatic melanoma, adaptive therapy, check-point inhibitors, anti-PD-1 drugs

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



Диалог с экспертом



1000+ онлайн-участников

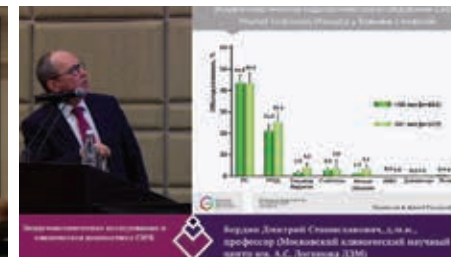


Изображения в 2 окна (презентация, спикер)



700+ просмотров записи вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу





¹ Краснодарский онкологический диспансер № 1

² Алтайский государственный медицинский университет

Отдаленные результаты пластических замещений дефектов после иссечения первичной меланомы кожи

С.А. Яргуниин, к.м.н.¹, Я.Н. Шойхет, д.м.н., проф.², А.Ф. Лазарев, д.м.н., проф.²

Адрес для переписки: Сергей Анатольевич Яргуниин, sdocer@rambler.ru

Для цитирования: Яргуниин С.А., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф. Отдаленные результаты пластических замещений дефектов после иссечения первичной меланомы кожи // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 11. С. 30–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-11-30-37

Проанализированы результаты хирургического лечения пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от локализации первичной опухоли, типа разреза и способа ушивания послеоперационного дефекта. Показано выполнение округлого иссечения локализованных первичных опухолей туловища и эллипсоидного на конечностях с последующим пластическим замещением во всех случаях. У пациентов со стадией III с любой локализацией опухоли тип разреза и способ ушивания дефекта принципиального значения не имели. Пациенты с пластикой послеоперационного дефекта при локализации опухоли на туловище продемонстрировали преимущество перед пациентами с линейным ушиванием в выживаемости без прогрессирования (ВБП): с округлым разрезом – по всем стадиям на протяжении всего периода наблюдения – 12, 36, 60 месяцев на 18,8, 23,8, 26,5% соответственно ($p < 0,050$). Максимальная выгода в ВБП зафиксирована у пациентов с локализованными формами меланомы стадии 0–IIС за весь период наблюдения – 12, 36, 60 месяцев: со стадией 0–IIА на 22,0, 31,8, 32,0%, со стадией IIВ–IIС на 35,6, 28,5, 34,8%. С эллипсоидным разрезом на стадии IIВ–IIС в долгосрочной перспективе до 36–60 месяцев наблюдения этот показатель составил 25,7%. В отношении скорректированной общей выживаемости (СОВ) выгоду имели пациенты с округлым разрезом и пластикой в начальных стадиях болезни 0–IIА до 36 и 60 месяцев на 24,4 и 29,3% соответственно, а с эллипсоидным разрезом и пластикой на стадии 0–IIА в период 12–36 месяцев – на 24,4%. При локализации первичной опухоли на конечностях выявлена статистическая разница с лучшими показателями у пациентов с эллипсоидным разрезом и пластикой в ВБП по сравнению с пациентами с округлым разрезом и пластикой в период 36–60 месяцев на 18,6 и 26,7% соответственно, а также пациентами с обычным разрезом без пластики в целом по подгруппе на сроках до 36 и 60 месяцев на 26,4 и 29,4% с тенденцией к улучшению данного показателя в отдаленной перспективе и лучшей СОВ в отдаленной перспективе с разницей 19,3% (36–60 месяцев наблюдения).

Ключевые слова: меланома кожи, хирургическое лечение, пластическое замещение дефекта, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость

Введение

Общепризнанным стандартом лечения первичной меланомы кожи (МК) является ее иссечение [1]. До начала 1970-х гг. общепринятым считалось расстояние 3–5 см от края опухоли, а при его уменьшении наблюдались увеличение на 25% локорегионарных рецидивов и тенденция к снижению выживаемости

пациентов [2]. Установлена зависимость отступа от толщины опухоли. Для меланомы *in situ* рекомендуемый отступ – 0,5 см [3] или микрографическая техника Мооса [4]. Результаты ни одного из исследований, в частности Французской кооперативной группы судебной медицины [5], Скандинавской исследовательской группы по меланоме [6] и Всемирной ор-



ганизации здравоохранения (ВОЗ) [7], не показали пользу широкого отступа [8, 9].

Схожие общая выживаемость (ОВ) и частота местных рецидивов продемонстрированы в исследовании с участием пациентов с МК промежуточной толщины (1–4 мм) и рандомизацией на 2 или 4 см отступа от края опухоли [10, 11].

Британской исследовательской группой [8] и скандинавскими учеными [9] также не зарегистрировано ни одного различия в результатах выживаемости без прогрессирования (ВБП) или ОВ у пациентов с МК толщиной более 2 мм. Согласно данным нерандомизированного исследования, при МК > 4 мм иссечение с полями шириной более 2 см не влияет на местные рецидивы, ВБП и ОВ [12].

В ряде национальных руководств отступ 1–2 см считается достаточным, особенно в областях анатомических ограничений [13, 14].

До сих пор дискуссионным остается вопрос о способе ликвидации дефекта после иссечения МК [15]. При незначительных отступах необходимость в пластическом замещении возникает редко [8, 9]. Большинство ран с 1–2 см отступа удаления могут быть закрыты первично [16].

По мнению ряда авторов, использование круглых и округлых разрезов в хирургическом лечении наиболее рационально с точки зрения онкологической радикальности и экономного отношения к окружающей коже, которая может быть использована для пластики возникшего дефекта. Другие разрезы нерациональны в силу нескомпрометированной кожи [17].

Существует мнение о необходимости расширения вмешательства в большем объеме в сторону лимфооттока из-за транзитных метастазов, которые могут возникать при первичной опухоли, а также спустя время после хирургического удаления первичной МК [16].

Применение кожно-мышечных трансплантатов с учетом полноценного кровоснабжения за счет сосудистых ножек позволяет успешно ликвидировать сложные по расположению и рельефу дефекты [16, 18]. Не случайно многие авторы ратуют за дифференцированный подход к выбору метода пластического закрытия послеоперационного дефекта, допускающего иссечение значительных участков кожи. Это повышает радикальность хирургического вмешательства, позволяет избежать осложнений, связанных с натяжением краев раны и формированием порочных рубцов, улучшает качество жизни больных и сокращает период медико-социальной реабилитации [16, 17].

Итак, экономное иссечение считается эффективной и безопасной операцией при МК туловища и конечностей, а объем хирургического вмешательства не является самостоятельным фактором, от которого зависит возникновение местного рецидива и метастазов. Поэтому необходим скорейший пересмотр повсеместного и повседневного широкого иссечения МК туловища и конечностей [19]. Открытым остается вопрос о формах разрезов в зависимости от локализации первичной опухоли, целесообразности и безопасности применения пластических приемов в хирургии первичной

МК, влиянии пластики на местное рецидивирование, ВБП и ОВ.

Нами исследовались пациенты с первичной МК, пролеченные в 2013 г. (n = 337). Все пациенты были рандомизированы на две группы – основную и группу сравнения. В основную вошли 182 (54,0%) пациента, у которых операция удаления опухоли завершалась пластикой дефекта тканей, в группу сравнения – 155 (46,0%) пациентов, у которых после удаления опухоли пластика дефекта тканей не проводилась, а выполнялось простое ушивание дефекта. Отбор в группы осуществлялся рандомизированным способом слепого отбора, при котором группы были статистически сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, наличию сопутствующей патологии, стадии заболевания, локализации первичной опухоли, ее гистологической структуре, толщине, изъязвлению, лимфоидной инфильтрации, а также структуре оперативных вмешательств и адъювантному лечению. Для изучения оптимального типа разреза в зависимости от локализации первичной опухоли (на туловище или конечностях) обе исследуемые группы были разделены на подгруппы. При выполнении операций основная группа с пластикой была разделена на две подгруппы – А и В. В подгруппе А выполняли округлый разрез (равноудаленный отступ от края опухоли с последующим пластическим замещением с помощью перемещения окружающих тканей), в подгруппе В – эллипсовидный (со стандартным отступом перпендикулярно лимфооттоку и увеличенным в 2,5–3 раза отступом по ходу лимфооттока, за счет чего удалялось больше тканей антероградного и ретроградного путей регионарного лимфооттока с последующим пластическим замещением путем перемещения кожных лоскутов). Кроме того, из группы сравнения (без пластики) были выделены пациенты только с эллипсовидным разрезом (исключены пациенты с иным типом разреза без пластики, отличающимся от эллипсовидного, – с экзартикуляцией пальцев, резекцией ушных раковин; всего восемь пациентов). Они составили подгруппу С. На туловище было выполнено 86 операций в основной группе и 82 – в группе сравнения, на конечностях – 77 и 53 соответственно. Критериями изучения служили одногодичная, трех- и пятилетняя ВБП и скорректированная общая выживаемость (СОВ) у пациентов с разным видом разреза (подгруппы А, В и в отдельности сравнение этих подгрупп с пациентами с эллипсовидным разрезом в группе сравнения (С)). В основной группе количество пациентов осталось прежним (n = 182).

Первичная локализация меланомы на туловище

ВБП в подгруппах с разным типом пластики за 60-месячный период

При сравнении пациентов внутри основной группы (с пластикой) с округлым (А) и эллипсовидным разрезом (В) установлено, что до 12 месяцев наблюдения ВБП в подгруппе с округлым разрезом (А) составила 82,2%, а с эллипсовидным (В) – 73,2%, до 36 месяцев наблюдения – 68,2 и 56,1%, до 60 месяцев – 66,7 и 56,1% соответственно (табл. 1).



При сравнении подгрупп с пластикой (А и В) достоверной разницы между двумя типами разрезов в ВВП не установлено ($p > 0,050$) (табл. 1). При сравнении подгрупп А и С до 12 месяцев наблюдения ВВП была статистически лучше в подгруппе А с округлым разрезом и пластикой на 18,8% ($p = 0,027$) по сравнению с таковой при эллипсоидном разрезе без пластики. До 36 месяцев разница была статистически значимой ($p = 0,010$) и составила 23,8% в пользу подгруппы А

с округлым разрезом и пластикой. До 60 месяцев наблюдения в подгруппе с округлым разрезом и пластикой ВВП также была на 26,5% статистически лучше ($p = 0,004$), чем в подгруппе без пластики с эллипсоидным разрезом (табл. 1).

При сравнении по стадиям результаты были следующие. Стадия 0–IIА: до 12 месяцев наблюдения ВВП в подгруппе с округлым разрезом (А) была статистически на 22,0% лучше ($p = 0,020$) таковой при эллипсо-

Таблица 1. ВВП у пациентов с разным типом пластики с первичной локализацией МК на туловище за 60-месячный период

Группа	Стадия заболевания	Период наблюдения, мес.								
		12			36			60		
		абс.	%*		абс.	%*	p	абс.	%*	p
<i>Основная</i>										
А (округлый разрез)	0–IIА (n = 21)	21	100,0	20	95,2	1,0	19	90,5	0,5	1,0
	IIВ–IIС (n = 20)	15	75,0	10	50,0	0,063	10	50,0	0,063	1,0
	IIIВ–IIIC (n = 4)	1	25,0	1	25,0	1,0	1	25,0	1,0	1,0
Всего с округлым разрезом (n = 45)		37	82,2	31	68,9	0,031	30	66,7	0,016	1,0
В (эллипсоидный разрез)	0–IIА (n = 13)	12	92,3	11	84,6	1,0	11	84,6	1,0	1,0
	IIВ–IIС (n = 22)	14	63,6	9	40,9	0,063	9	40,9	0,063	1,0
	IIIВ–IIIC (n = 6)	4	66,7	3	50,0	1,0	3	50,0	1,0	1,0
Всего с эллипсоидным разрезом (n = 41)		30	73,2	23	56,1	0,016	23	56,1	0,016	1,0
Всего по основной группе (n = 86)		67	77,9	54	62,8	< 0,001	53	61,6	< 0,001	1,0
<i>Группа сравнения</i>										
С (эллипсоидный разрез)	0–IIА (n = 41)	32	78,0	26	63,4	0,031	24	58,5	0,008	0,5
	IIВ–IIС (n = 33)	13	39,4	7	21,2	0,031	5	15,2	0,008	0,5
	IIIВ–IIIC (n = 8)	7	87,5	4	50,0	0,250	4	50,0	0,250	1,0
Всего с эллипсоидным разрезом (n = 82)		52	63,4	37	45,1	< 0,001	33	40,2	< 0,001	0,125
Значимость различий (p) внутри основной группы между подгруппами (А и В) в 0–IIА стадии (z-test)		0,197		0,466		–	0,604		–	–
Значимость различий (p) внутри основной группы по разрезам (А и В) в IIВ–IIС стадии (z-test)		0,424		0,554		–	0,554		–	–
Значимость различий (p) внутри основной группы между подгруппами (А и В) в IIIВ–IIIC стадии (z-test)		0,196		0,429		–	0,429		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами основной группы с разными разрезами по всем стадиям (А и В) (z-test)		0,315		0,220		–	0,622		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (А и С) на 0–IIА стадии (z-test)		0,020		0,007		–	0,010		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (А и С) на IIВ–IIС стадии (z-test)		0,012		0,029		–	0,006		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (А и В) на IIIВ–IIIC стадии (z-test)		0,129		0,408		–	0,408		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (А и С) по всем стадиям		0,027		0,010		–	0,004		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (В и С) на 0–IIА стадии (z-test)		0,248		0,152		–	0,083		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (В и С) на IIВ–IIС стадии (z-test)		0,079		0,115		–	0,032		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (В и С) на IIIВ–IIIC стадии (z-test)		0,348		1,0		–	1,0		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (В и С) по всем стадиям (z-test)		0,277		0,250		–	0,095		–	–

* Статистически значимые различия: p – с 12-месячным периодом; p₁ – между периодами 36 и 60 месяцев после операции (использован непараметрический критерий Мак-Немара).



видном разрезе, до 36 месяцев ВБП была статистически лучше ($p = 0,007$) в подгруппе с округлым разрезом на 31,8%, до 60 месяцев – также статистически лучше ($p = 0,010$) в подгруппе с округлым разрезом и пластикой на 32,0% по сравнению с таковой при эллипсоидном разрезе в отсутствие пластики (табл. 1). Стадия ПВ–ПС: до 12 месяцев ВБП в подгруппе с округлым разрезом (А) была на 35,6% статистически лучше ($p = 0,012$), чем в подгруппе с эллипсоидным разрезом,

до 36 месяцев статистически лучше ($p = 0,029$) в подгруппе с округлым разрезом на 28,8%, до 60 месяцев статистически лучше ($p = 0,006$) в подгруппе с округлым разрезом и пластикой на 34,8% по сравнению с таковой в подгруппе с эллипсоидным разрезом без пластики (табл. 1). Стадия ШВ–ШС: статистической разницы в подгруппах не получено ($p > 0,050$) (табл. 1). При сравнении подгрупп В и С в целом статистической разницы не установлено ($p > 0,050$). Статистически

Таблица 2. СОВ у пациентов с разным типом разреза с первичной локализацией опухоли на туловище за 60-месячный период

Группа	Стадия заболевания	Период наблюдения, мес.								
		12		36			60			
		абс.	%*	абс.	%*	p	абс.	%*	p	p ₁
<i>Основная</i>										
А (округлый разрез)	0–IIА (n = 21)	21	100	21	100	1,0	21	100	1,0	1,0
	IIВ–IIС (n = 20)	18	90,0	14	70,0	0,125	13	65,0	0,063	1,0
	IIIВ–IIIС (n = 4)	2	50,0	1	25,0	1,0	1	25,0	1,0	1,0
Всего с округлым разрезом (n = 45)		41	91,1	36	80,0	0,063	35	77,8	0,031	1,0
В (эллипсоидный разрез)	0–IIА (n = 13)	13	100,0	13	100	–	12	92,3	1,0	1,0
	IIВ–IIС (n = 22)	21	95,5	16	72,7	0,063	12	54,5	0,004	0,125
	IIIВ–IIIС (n = 6)	6	100,0	5	83,3	1,0	4	66,7	0,5	1,0
Всего с эллипсоидным разрезом (n = 41)		40	97,6	34	82,9	0,031	28	68,3	< 0,001	0,031
Всего по основной группе (n = 86)		81	94,2	70	81,4	0,001	63	73,3	< 0,001	0,016
<i>Группа сравнения</i>										
С (эллипсоидный разрез)	0–IIА (n = 41)	40	97,6	31	75,6	0,004	29	70,7	0,001	1,0
	IIВ–IIС (n = 33)	31	93,9	22	66,7	0,004	19	57,6	< 0,001	0,250
	IIIВ–IIIС (n = 8)	8	100,0	5	62,5	0,250	5	62,5	0,250	1,0
Всего с эллипсоидным разрезом (n = 82)		79	96,3	58	70,7	< 0,001	53	64,6	< 0,001	0,063
Значимость различий (p) внутри основной группы между подгруппами (А и В) на стадии 0–IIА (z-test)		1,0		1,0		–	0,197		–	–
Значимость различий (p) внутри основной группы между разрезами (А и В) на стадии IIВ–IIС (z-test)		0,489		0,845		–	0,489		–	–
Значимость различий (p) внутри основной группы между подгруппами (А и В) на стадии IIIВ–IIIС (z-test)		0,053		0,065		–	0,196		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами основной группы с разными разрезами по всем стадиям (А и В) (z-test)		0,518		0,804		–	0,320		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (А и С) на стадии 0–IIА (z-test)		0,474		0,013		–	0,006		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (А и С) на стадии IIВ–IIС (z-test)		0,603		0,803		–	0,593		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (А и С) на стадии IIIВ–IIIС (z-test)		0,129		0,221		–	0,221		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (А и С) по всем стадиям		0,221		0,253		–	0,123		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (В и С) на стадии 0–IIА (z-test)		0,573		0,049		–	0,113		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (В и С) на стадии IIВ–IIС (z-test)		0,798		0,637		–	0,820		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (В и С) на стадии IIIВ–IIIС (z-test)		1,0		0,394		–	0,871		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (В и С) по всем стадиям (z-test)		0,702		0,142		–	0,683		–	–

* Статистически значимые различия: p – с 12-месячным периодом; p₁ – между периодами 36 и 60 месяцев после операции (использован непараметрический критерий Мак-Немара).



достоверная разница отмечалась на стадии ПВ–ПС: до 60 месяцев ВВП была статистически лучше ($p = 0,032$) в подгруппе с пластикой на 25,7% (табл. 1).

СОВ в подгруппах с разным типом разреза за 60-месячный период

Внутри основной группы с округлым разрезом с пластикой (А) и эллипсовидным разрезом без пластики (В) СОВ составила: до 12 месяцев в подгруппе с округлым

разрезом (А) – 91,1%, с эллипсовидным (В) – 97,6%; до 36 месяцев – 80,0 и 82,9%, до 60 месяцев – 77,8 и 68,3% соответственно (табл. 2).

При сравнении подгрупп А и В разница в СОВ была статистически не значимой ($p > 0,050$) (табл. 2). При сравнении подгрупп А и С в целом статистической разницы по СОВ не установлено ($p > 0,050$). На стадии 0–ПА только в период с 12 до 36 месяцев СОВ была статистически лучше в подгруппе с округлым

Таблица 3. ВВП у пациентов с разным типом разреза с первичной локализацией опухоли на конечностях за 60-месячный период

Группа	Стадия заболевания	Период наблюдения, мес.									
		12			36			60			
		абс.	%*		абс.	%*	p	абс.	%*	p	p ₁
<i>Основная</i>											
А (округлый разрез)	0–ПА (n = 12)	11	91,7		11	91,7	1,0	10	83,3	1,0	1,0
	ПВ–ПС (n = 23)	13	56,5		7	30,4	0,031	7	30,4	0,031	1,0
	ПВ–ПС (n = 3)	1	33,3		1	33,3	–	1	33,3	–	–
Всего с округлым разрезом (n = 38)		25	65,8		19	50,0	0,031	18	47,4	0,016	1,0
В (эллипсовидный разрез)	0–ПА (n = 15)	15	100,0		14	93,3	1,0	14	93,3	1,0	1,0
	ПВ–ПС (n = 20)	11	55,0		8	40,0	0,250	8	40,0	0,250	1,0
	ПВ–ПС (n = 4)	3	75,0		3	75,0	1,0	2	50,0	1,0	1,0
Всего с эллипсовидным разрезом (n = 39)		29	74,4		25	64,1	0,125	24	61,5	0,063	1,0
Всего по основной группе (n = 77)		54	70,1		44	57,1	0,002	42	54,5	< 0,001	0,500
<i>Группа сравнения</i>											
С (эллипсовидный разрез)	0–ПА (n = 12)	11	91,7		11	91,7	1,0	8	66,7	0,250	0,250
	ПВ–ПС (n = 39)	20	51,3		9	23,1	0,001	9	23,1	0,001	1,0
	ПВ–ПС (n = 2)	0	0,0		0	0,0	–	0	0,0	–	–
Всего с эллипсовидным разрезом (n = 53)		31	58,5		20	37,7	0,001	17	32,1	< 0,001	0,250
Значимость различий (p) внутри основной группы между подгруппами (А и В) на стадии 0–ПА (z-test)		0,256			0,875		–	0,412		–	–
Значимость различий (p) внутри основной группы по разрезам (А и В) на стадии ПВ–ПС (z-test)		0,921			0,510		–	0,510		–	–
Значимость различий (p) внутри основной группы между подгруппами (А и В) на стадии ПВ–ПС (z-test)		0,270			0,270		–	0,659		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами основной группы с разными разрезами по всем стадиям (А и В) (z-test)		0,410			0,211		–	0,214		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (А и С) на стадии 0–ПА (z-test)		1,0			1,0		–	0,348		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (А и С) на стадии ПВ–ПС (z-test)		0,692			0,526		–	0,526		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (А и С) на стадии ПВ–ПС (z-test)		–			–		–	–		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (А и С) по всем стадиям		0,480			0,242		–	0,142		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (В и С) на стадии 0–ПА (z-test)		0,256			0,875		–	0,086		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (В и С) на стадии ПВ–ПС (z-test)		0,788			0,175		–	0,175		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (В и С) на стадии ПВ–ПС (z-test)		0,083			0,083		–	0,221		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (В и С) по всем стадиям (z-test)		0,090			0,012		–	0,005		–	–

* Статистически значимые различия: p – с 12-месячным периодом; p₁ – между периодами 36 и 60 месяцев после операции (использован непараметрический критерий Мак-Немара).



разрезом на 24,4%, а до 60 месяцев – на 29,3%, чем в подгруппе без пластики ($p < 0,050$) (табл. 2). При сравнении подгрупп В и С статистической разницы между подгруппами не зафиксировано ($p > 0,050$).

Таким образом, при сравнении подгрупп с округлым и эллипсовидным разрезом с последующей пластикой с подгруппой без пластики выявлено, что пациенты с округлым разрезом и пластикой при локализации опухоли на туловище (А) имели преимущество в ВБП

по всем стадиям перед пациентами с эллипсовидным разрезом без пластики на протяжении всего периода наблюдения – 12, 36, 60 месяцев на 18,8, 23,8 и 26,5% соответственно ($p < 0,050$) с тенденцией к увеличивающейся разнице. Наибольшую статистически доказанную выгоду в ВБП от округлого разреза с пластикой перед обычным ушиванием без пластики имели пациенты с локализованными формами меланомы со стадией 0–IIС за весь период наблюдения – 12, 36,

Таблица 4. СОВ у пациентов с разным типом разреза с первичной локализацией опухоли на конечностях за 60-месячный период

Группа	Стадия заболевания	Период наблюдения, мес.								
		12		36			60			
		абс.	%*	абс.	%*	p	абс.	%*	p	p ₁
<i>Основная</i>										
А (округлый разрез)	0–IIА (n = 12)	12	100,0	11	91,7	1,0	10	83,3	0,500	1,0
	IIВ–IIС (n = 23)	22	95,7	16	69,6	0,031	12	52,2	0,002	0,125
	IIIВ–IIIС (n = 3)	3	100,0	1	33,3	0,500	1	33,3	0,500	1,0
Всего с округлым разрезом (n = 38)		37	97,4	28	73,7	0,004	23	60,5	< 0,001	0,063
В (эллипсовидный разрез)	0–IIА (n = 15)	15	100,0	14	93,3	1,0	14	93,3	1,0	1,0
	IIВ–IIС (n = 20)	18	90,0	18	90,0	1,0	16	80,0	0,500	0,500
	IIIВ–IIIС (n = 4)	4	100,0	4	100,0	1,0	4	100,0	1,0	1,0
Всего с эллипсовидным разрезом (n = 39)		37	94,9	36	92,3	1,0	34	87,2	0,250	0,500
Всего по основной группе (n = 77)		74	96,1	64	83,1	0,002	57	74,0	< 0,001	0,016
<i>Группа сравнения</i>										
С (эллипсовидный разрез)	0–IIА (n = 12)	12	100,0	12	100,0	1,0	12	100,0	1,0	1,0
	IIВ–IIС (n = 39)	39	100,0	30	76,9	0,004	24	61,5	< 0,001	0,031
	IIIВ–IIIС (n = 2)	2	100,0	1	50,0	1,0	0	0,0	0,500	1,0
Всего с эллипсовидным разрезом (n = 53)		53	100,0	43	81,1	0,002	36	67,9	< 0,001	0,016
Значимость различий (p) внутри основной группы между подгруппами (А и В) на стадии 0–IIА (z-test)		1,0		0,875		–	0,412		–	–
Значимость различий (p) внутри основной группы по разрезам (А и В) на стадии IIВ–IIС (z-test)		0,464		0,101		–	0,056		–	–
Значимость различий (p) внутри основной группы между подгруппами (А и В) на стадии IIIВ–IIIС (z-test)		1,0		0,053		–	0,053		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами основной группы с разными разрезами по всем стадиям (А и В) (z-test)		0,569		0,029		–	0,008		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (А и С) на стадии 0–IIА (z-test)		1,0		0,308		–	0,446		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (А и С) на стадии IIВ–IIС (z-test)		0,192		0,523		–	0,474		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (А и С) на стадии IIIВ–IIIС (z-test)		–		–		–	–		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (А и С) по всем стадиям		0,238		0,401		–	0,466		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (В и С) на стадии 0–IIА (z-test)		1,0		0,361		–	0,361		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (В и С) на стадии IIВ–IIС (z-test)		0,046		0,222		–	0,150		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (В и С) на стадии IIIВ–IIIС (z-test)		1,0		0,121		–	1,0		–	–
Значимость различий (p) между подгруппами (В и С) по всем стадиям (z-test)		0,097		0,128		–	0,032		–	–

* Статистически значимые различия: p – с 12-месячным периодом; p₁ – между периодами 36 и 60 месяцев после операции (использован непараметрический критерий Мак-Немара).



60 месяцев: со стадией 0–IIA – на 22,0, 31,8 и 32,0%, со стадией IIB–IIC – на 35,6, 28,5 и 34,8% соответственно. В отношении СОВ выгоду имели только пациенты с округлым разрезом и пластикой на начальных стадиях болезни 0–IIA до 36 и 60 месяцев – на 24,4 и 29,3% соответственно.

При сравнении эллипсовидных разрезов с пластикой с аналогичными разрезами без пластики на туловище отмечалась статистическая разница в пользу пластических методов в ВБП у пациентов со стадией IIB–IIC в долгосрочной перспективе до 36–60 месяцев наблюдения на 25,7%, а в СОВ – только в течение 12–36 месяцев у пациентов со стадией 0–IIA на 24,4%. Но впоследствии статистической разницы в СОВ между подгруппами не наблюдалось. Сказанное означает, что на туловище целесообразен округлый разрез с последующей пластикой дефекта.

Локализация первичной меланомы на конечностях

ВБП у пациентов с разным типом разреза за 60-месячный период

При сравнении ВБП у пациентов внутри основной группы (с пластикой) с округлым (А) и эллипсовидным разрезом (В) установлено, что до 12 месяцев ВБП в подгруппе с округлым разрезом (А) составила 65,8%, с эллипсовидным (В) – 74,4%, до 36 месяцев – 50,0 и 64,1%, до 60 месяцев – 47,4 и 61,5% соответственно (табл. 3).

При сравнении подгрупп пациентов с пластикой (А и В), а также А и С статистической разницы в ВБП между подгруппами не выявлено ($p > 0,050$) (табл. 3). При сравнении подгрупп В и С в период до 36 месяцев получена статистически достоверная разница в ВБП в пользу подгруппы В с эллипсовидным разрезом и пластикой на 26,4% ($p = 0,012$). До 60 месяцев наблюдения также в подгруппе с эллипсовидным разрезом и пластикой ВБП была на 29,4% лучше ($p = 0,005$), чем в подгруппе без пластики с эллипсовидным разрезом.

СОВ у пациентов с разным типом разреза за 60-месячный период

При сравнении подгрупп пациентов внутри основной группы (с пластикой) с округлым (А) и эллипсовидным разрезом (В) установлено, что до 12 месяцев наблюдения СОВ в подгруппе с округлым разрезом (А) составила 97,4%, в подгруппе с эллипсовидным (В) –

94,9%, до 36 месяцев наблюдения – 73,7 и 92,3%, до 60 месяцев – 60,5 и 87,2% соответственно (табл. 4). При сравнении подгрупп А и В с первичной локализацией МК на конечностях в период наблюдения с 12 до 36 месяцев разница в СОВ была статистически значимой и составила 18,6% ($p = 0,029$) в пользу подгруппы В у пациентов с эллипсовидным разрезом. До 60 месяцев наблюдения у пациентов с эллипсовидным разрезом СОВ была статистически на 26,7% лучше ($p = 0,008$), чем в подгруппе с округлым разрезом (табл. 4). При сравнении подгрупп А и С статистической разницы в СОВ не выявлено ($p > 0,050$). При сравнении подгрупп В и С в период от 36 до 60 месяцев наблюдения получена статистическая разница в СОВ у пациентов с эллипсовидным разрезом и пластикой и пациентов с обычным разрезом без пластики на 19,3% ($p = 0,032$) (табл. 4).

Таким образом, при исследовании подгрупп с разным типом разреза на конечностях зафиксирована статистическая разница с лучшими показателями СОВ у пациентов с эллипсовидным разрезом и пластикой по сравнению с пациентами с округлым разрезом и пластикой в период 36 и 60 месяцев на 18,6 и 26,7% соответственно. Эллипсовидный разрез и пластика продемонстрировали преимущество перед обычным разрезом без пластики в ВБП в целом по подгруппе на сроках до 36 и 60 месяцев на 26,4 и 29,4% с тенденцией к улучшению показателя в отдаленной перспективе. Кроме того, у пациентов с эллипсовидным размером и пластикой показатели СОВ в отдаленной перспективе были выше с разницей 19,3% (36–60 месяцев наблюдения).

Выводы

1. У пациентов с локализованными стадиями меланомы кожи (0–IIC) при первичном иссечении опухоли на туловище необходимо выполнять округлый разрез, на конечностях – эллипсовидный.
2. Закрытие послеоперационного дефекта следует осуществлять с применением пластических методик, исключающих натяжение краев раны, что позволяет улучшить показатели ВБП и СОВ в пятилетнем послеоперационном периоде.
3. У пациентов со стадией III заболевания форма разреза и способ ушивания не играют существенной роли в отношении ВБП и СОВ. ☺

Литература

1. Agarwala S.S. An update on pegylated IFN- α 2b for the adjuvant treatment of melanoma // *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 2012. Vol. 12. № 11. P. 1449–1459.
2. Eggermont A.M., Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic // *Semin. Oncol.* 2007. Vol. 34. № 6. P. 509–515.
3. Zitelli J.A., Brown C.D., Hanusa B.H. Surgical margins for excision of primary cutaneous melanoma // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997. Vol. 37. № 3. Pt. 1. P. 422–429.
4. Cohen L.M., McCall M.W., Hodge S.J. et al. Successful treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with Mohs' micrographic surgery aided by rush permanent sections // *Cancer.* 1994. Vol. 73. № 12. P. 2964–2970.
5. Khayat D., Rixe O., Martin G. et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick) // *Cancer.* 2003. Vol. 97. № 8. P. 1941–1946.



6. Cohn-Cedermark G., Rutqvist L.E., Andersson R. et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8–2.0 mm // *Cancer*. 2000. Vol. 89. № 7. P. 1495–1501.
7. Veronesi U., Cascinelli N., Adamus J. et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm // *N. Engl. J. Med.* 1988. Vol. 318. № 18. P. 1159–1162.
8. Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R. et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 8. P. 757–766.
9. Ringborg U., Brahme E.M., Drewiecki K. Randomized trial of a resection margin of 2 cm versus 4 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of more than 2 mm. World Congress on Melanoma. Vancouver, British Columbia, 2005.
10. Balch C.M., Soong S.J., Smith T. et al. Investigators from the Intergroup Melanoma Surgical Trial // *Ann. Surg. Oncol.* 2001. Vol. 8. № 2. P. 101–108.
11. Balch C.M., Urist M.M., Karakousis C.P. et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial // *Ann. Surg.* 1993. Vol. 218. № 3. P. 262–267.
12. Heaton K.M., Sussman J.J., Gershenwald J.E. et al. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (> 4 mm) primary melanoma // *Ann. Surg. Oncol.* 1998. Vol. 5. № 4. P. 322–328.
13. Kenady D.E., Brown B.W., McBride C.M. Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates // *Surgery*. 1982. Vol. 92. № 4. P. 615–618.
14. Holmström H. Surgical management of primary melanoma // *Semin. Surg. Oncol.* 1992. Vol. 8. № 6. P. 366–369.
15. Khandelwal C.M., Meyers M.O., Yeh J.J. et al. Relative value unit impact of complex skin closures to academic surgical melanoma practices // *Am. J. Surg.* 2012. Vol. 204. № 3. P. 327–331.
16. Testori A., Rutkowski P., Marsden J. et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. Suppl. 6. P. vi22–vi29.
17. Пржедецкий Ю.В. Пластическое устранение дефектов кожи у онкологических больных // *Онкохирургия*. 2010. Т. 2. № 2. С. 16–23.
18. Азлуллин И.П., Сафин И.П. Кожно-мышечная пластика дефектов кожи и мягких тканей в лечении злокачественных опухолей // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2009. № 1. С. 68–70.
19. Демидов Л.В., Утяшев И.А., Харкевич Г.Ю. Роль вемурафениба в лечении диссеминированной меланомы кожи // *Современная онкология*. 2013. Т. 15. № 2. С. 58–61.

Long-Term Results of Plastic Replacement of Defects After Excision of Primary Skin Melanoma

S.A. Yargunin, PhD¹, Ya.N. Shoyhet, PhD, Prof.², A.F. Lazarev, PhD, Prof.²

¹ Krasnodar Oncological Dispensary № 1

² Altay State Medical University

Contact person: Sergey A. Yargunin, sdocer@rambler.ru

The results of surgical treatment of patients with primary skin melanoma (MC) were analyzed depending on the localization of the primary tumor, the type of incision and the method of suturing the postoperative defect. The necessity of performing a round excision of localized primary tumors of the trunk and elliptical excision on the extremities with subsequent plastic replacement in all cases was established. In stage III patients with any tumor localization, the type of incision and suturing of the defect was not of fundamental importance. It was revealed that patients with plasty of the postoperative defect with tumor localization on the trunk had an advantage over linear suturing in progression-free survival (PFS): with a rounded incision at all stages throughout the observation period (12, 36, 60 months) by 18.8, 23.8, 26.5% ($p < 0.050$). The greatest benefit in PFS was observed in patients with localized forms of melanoma from 0 to IIc st over the entire follow-up period 12, 36, 60 months: from 0–IIa st to 22.0, 31.8, 32.0%, with IIb–IIc st by 35.6, 28.5, 34.8%. With an elliptical incision in IIb–IIc st in the long term up to 36–60 months of observation by 25.7%. In the adjusted overall survival (AOS), patients with a rounded incision and plastic surgery in the initial stages of the disease 0–IIa up to 36 and 60 months had a benefit by 24.4 and 29.3%, respectively, and with an elliptical incision and plastic – from 0–IIa st in the period 12–36 months by 24.4%. With the localization of the primary tumor on the extremities, a statistical difference was revealed with the best indicators in patients with an elliptical incision and plastic surgery in PFS compared with patients with a rounded incision and plastic surgery in the period of 3–60 months by 18.6% and 26.7%, respectively, as well as over patients with a conventional incision without plastic surgery as a whole in the subgroup for periods up to 36 and 60 months by 26.4 and 29.4% with a tendency to improve this indicator in the long term, as well as better AOS in the long term in these patients with a difference by 19.3% (36–60 months of observation).

Key words: skin melanoma, surgical treatment, plastic defect replacement, progression-free survival, overall survival



¹ Благотворительный фонд «БЭЛА. Дети-Бабочки», Москва

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

³ Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета

⁵ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург

Опыт лечения плоскоклеточного рака кожи у пациентов с дистрофической формой буллезного эпидермолиза

Г.В. Зиновьев, к.м.н.^{1,2}, Д.А. Дроздовская, к.м.н.^{1,3}, Е.М. Анохина, к.м.н.^{1,4}, М.А. Гехт¹, А.С. Плешков^{1,5}, А.А. Сабитова¹, В.И. Корнев^{1,5}, М.В. Никифоров^{1,5}

Адрес для переписки: Григорий Владимирович Зиновьев, zinovevgrigory@gmail.com

Для цитирования: Зиновьев Г.В., Дроздовская Д.А., Анохина Е.М. и др. Опыт лечения плоскоклеточного рака кожи у пациентов с дистрофической формой буллезного эпидермолиза // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 11. С. 38–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-11-38-43

Буллезный эпидермолиз (БЭ) – наследственная, гетерогенная группа редких генетических дерматозов, характеризующихся хрупкостью кожных покровов и слизистых оболочек. Одной из самых тяжелых форм заболевания является дистрофический БЭ, тяжесть течения которого обусловлена генерализованным характером поражения кожных покровов и слизистых оболочек внутренних органов. В отсутствие патогенетического лечения БЭ мультидисциплинарная помощь направлена на минимизацию риска прогрессирования поражений кожных покровов, облегчение симптомов и специфических осложнений. Одним из самых грозных осложнений БЭ является раннее развитие плоскоклеточного рака кожи (ПКРК), что особенно характерно для пациентов с дистрофической формой. Общепринятых рекомендаций по системной терапии ПКРК при БЭ, равно как и четких доказательств клинической эффективности цитотоксических препаратов при лечении данной группы пациентов, не существует. Представленный в статье опыт лечения как локализованных, так и распространенных форм ПКРК у пациентов с дистрофической формой БЭ показывает возможности хирургического подхода и эффективность системной терапии. Безусловно, любой опыт лечения злокачественной опухоли при таком тяжелом орфанном заболевании представляет большую ценность и может помочь в выборе максимально эффективной тактики лечения в будущем.

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз, дистрофический буллезный эпидермолиз, плоскоклеточный рак кожи, коллаген VII типа

Введение

Дистрофический буллезный эпидермолиз (БЭ) относится к одной из самых тяжелых форм генных дерматозов. Заболевание характеризуется наличием мутации в гене,

отвечающем за синтез коллагена VII типа (COL7A1), и клинически проявляется рецидивирующим образованием язв, пузырей, рубцов на коже и слизистых оболочках, возникающих как при незначительной механической травме,



так и самостоятельно. В настоящее время не существует специфических методов лечения данной патологии. Имеющиеся терапевтические опции позволяют лишь продлить жизнь пациентов и улучшить ее качество. Со временем поражения кожи постепенно прогрессируют.

Наиболее опасным осложнением хронического воспалительного процесса является развитие плоскоклеточного рака кожи (ПКРК). Сегодня известно, что частота встречаемости рака кожи коррелирует с тяжестью течения БЭ и возрастом. Чаще карцинома кожи развивается у пациентов с тяжелым генерализованным рецессивным подтипом БЭ (RDEB-gen sev.), достигая 90% к 55 годам [1, 2]. ПКРК у пациентов с БЭ характеризуется более агрессивным течением, чем у пациентов в общей популяции. Это выражается в более ранней манифестации опухоли, множественности характера поражения и раннем метастазировании [3]. Кроме того, пациенты с тяжелой формой БЭ отличаются крайне неудовлетворительным соматическим статусом, наличием хронических очагов инфекции, болевого синдрома. Поэтому стандартные подходы к лечению ПКРК не всегда применимы, а сравнительная редкость БЭ не позволяет проводить полноценные клинические исследования. В настоящее время прогрессирующий онкологический процесс является одной из основных причин смерти пациентов с дистрофической формой БЭ [1].

Представляем мультидисциплинарный опыт лечения ПКРК у четырех пациентов с дистрофической формой БЭ с участием специалистов, объединенных экспертным фондом «БЭЛА. Дети-Бабочки», входящим в состав международной ассоциации DEBRA International.

Клинический случай 1

Мужчина, 21 год, с врожденным БЭ рецессивно-дистрофической формы (РДБЭ), генерализованным подтипом, тяжелой степенью, мутацией в гене COL7. БЭ, диагностированный при рождении, характеризовался крайне агрессивным течением. На момент госпитализации множественные раны кожи и слизистых оболочек занимали практически 100% площади тела. Со слов пациента, необычное новообразование кожи, которое локализовалось в области правого коленного сустава, беспокоило в течение нескольких лет. Однако злокачественный процесс заподозрили, когда опухоль достигла значительных размеров. На момент госпитализации опухоль распространилась на всю область коленного сустава, поразив его капсулу и сформировав огромный экзофитный компонент (рис. 1). Двигательная и опорная функции конечности утрачены.

В ходе комплексного обследования подтверждены местное распространение процесса, поражение не только кожи, но и подлежащих мягких тканей с инвазией коленного сустава. При этом данных об отдаленном и регионарном метастазировании не получено. На основании результатов конхотомной биопсии верифицирован диагноз: веррукозный ПКРК. С учетом степени распространенности опухолевого процесса пациенту предложили ампутацию пораженной конечности, но он отказался. Тяжелое состояние больного потребовало проведения метронуальной полихимиотерапии препаратами циклофосфамид и метотрексат. Спустя два месяца лечения отмечалось прогрессирование опухолевого процесса в виде появления и роста опухолевых



Рис. 1. Плоскоклеточная карцинома кожи правого коленного сустава на фоне рецессивно-дистрофической формы буллезного эпидермолиза

очагов в мягких тканях правой голени, что потребовало корректировки системной терапии (метотрексат заменили капецитабином в метронуальном режиме). На фоне лечения зафиксирован распад первичной опухоли, а также дальнейшее прогрессирование в виде появления новых очагов в мягких тканях правого бедра. Клинически отмечалось ухудшение общего состояния пациента из-за усиления болевого синдрома, нарастания симптомов интоксикации, присоединения бактериальной инфекции. Была выполнена некрэктомиа опухоли правого коленного сустава (от проведения радикальной операции пациент повторно отказался). Оперативное вмешательство позволило купировать болевой синдром и нивелировать симптомы опухолевой интоксикации. Соматический статус пациента улучшился, и системное лечение было продолжено с постепенной эскалацией дозы капецитабина. Спустя два месяца отмечались прогрессирование заболевания в виде роста старых опухолевых очагов, появление новых в ягодичной области и, как следствие, усиление болевого синдрома. Выполнена атипичная экзартикуляция правой нижней конечности в тазобедренном суставе с подвздошной лимфаденэктомией и иссечением опухоли ягодичной области. Кроме основного опухолевого конгломерата данные гистологического заключения подтвердили наличие очага плоскоклеточной карциномы кожи ягодичной области, метастатического поражения наружных подвздошных лимфоузлов (края резекции резецированных инфильтратов вне опухоли). Послеоперационный период прошел без осложнений, рана зажила первичным натяжением.

С учетом степени распространения онкологического заболевания, условной радикальности выполненного оперативного вмешательства, ожидаемой низкой чувствительности опухоли к системной цитостатической терапии при высоком риске развития побочных эффектов пациента оставили под динамическим наблюдением.



Рис. 2. Прогрессирование процесса на фоне второй линии системной противоопухолевой терапии

Через шесть месяцев диагностирована генерализация опухолевого процесса в виде появления новых опухолевых очагов на коже туловища, метастатическое поражение печени и общих подвздошных лимфатических узлов. С учетом распространенности поражения, высокого уровня экспрессии рецептора эпидермального фактора роста было принято решение о проведении таргетной терапии препаратом цетуксимаб. Данные контрольного обследования после пяти еженедельных введений цетуксимаба продемонстрировали разнонаправленную динамику – рост опухоли в области туловища (рис. 2) и стабилизацию метастатических очагов в подвздошных лимфатических узлах и печени.

На момент обследования пациент находился в тяжелом состоянии, опухолевый процесс прогрессировал, отмечались выраженный болевой синдром и нежелательные эффекты таргетной терапии. Резистентность опухоли к проводимой терапии послужила основанием для прекращения специфического лечения. Спустя месяц на фоне прогрессирования заболевания пациент скончался.

Клинический случай 2

Женщина, 37 лет, страдает РДБЭ (генерализованный подтип, тяжелая степень с мутацией в гене *COL7*). На момент обращения в специализированный стационар онкологический анамнез составил более двух лет. Тогда большая отметила появление длительно незаживающих ран с атипичным болевым синдромом в области правой стопы и левой голени. По месту жительства была выполнена биопсия язвенного дефекта в области левой голени. Подтверждена плоскоклеточная карцинома кожи. Затем проведено иссечение опухоли данной локализации (края резекции не оценивались). Комплексное обследование не проводилось, пациентку оставили под динамическим наблюдением, которое фактически не осуществлялось.

Через три месяца клинически выявлен местно-распространенный рецидив в области левой голени с поражением кожи, мягких тканей и костей голени, метастатическим поражением ипсилатеральных пахово-бедренных лимфоузлов. Тем не менее гистологическая верификация была получена лишь спустя еще восемь месяцев (рис. 3).



Рис. 3. Местно-распространенная плоскоклеточная карцинома кожи левой голени при буллезном эпидермолизе

Таким образом, распространенность опухолевого процесса, высокая экспрессия рецептора эпидермального фактора роста в опухолевой ткани потребовали проведения биологической таргетной терапии препаратом цетуксимаб в комбинации с низкими дозами цитостатиков (цисплатин 20 мг еженедельно).

Проведено четыре цикла рекомендованного режима противоопухолевого лечения. Осложнения терапии проявлялись кожной токсичностью 2–3-й степени, которая была наиболее выражена после первого введения цетуксимаба и полностью купирована к четвертому введению препарата. Контрольное обследование показало стабилизацию опухолевого процесса с тенденцией к уменьшению очага плоскоклеточного рака в области левой голени. Однако специфическая терапия была прервана из-за присоединения бактериальной инфекции, развития выраженной стриктуры пищевода (дисфагия 3–4-й степени), обусловленной основным заболеванием, возникновением патологического перелома левой большеберцовой кости. На фоне перерыва в лечении зафиксированы отрицательная динамика в виде увеличения размеров опухоли и появление нового подозрительного внутрикожного очага в области правой стопы (контралатеральная сторона). На основании санитарных показаний принято решение выполнить ампутацию левой нижней конечности на уровне дистальной трети левого бедра с терапевтической пахово-бедренной лимфаденэктомией слева и биопсией язвенного дефекта в области правой стопы. По данным гистологического исследования, в конгломерате лимфоузлов из левой паховой области выявлены метастазы плоскоклеточного ороговевающего рака. Результаты исследования биоптата, полученного из язвенного дефекта пра-



Рис. 4. Регресс опухолевого очага в области правой стопы

вой стопы, подтвердили ПКРК (G3). Полученные данные послужили основанием для выполнения иссечения очага карциномы кожи правой стопы с пластикой расщепленным аутотрансплантатом.

Послеоперационный период – без осложнений, рана зажила с полным приживлением трансплантата, гистологическое исследование не выявило опухоли в краях резекции.

Спустя три месяца диагностирован локальный рецидив на коже правой стопы в зоне бедренных лимфоузлов слева. С учетом прогрессирования опухолевого процесса и достигнутого ранее терапевтического эффекта принято решение о реиндукции терапии цетуксимабом. Суммарно проведено еще шесть введений цетуксимаба. Осложнения (кожная токсичность 3-й степени, генерализованный инфекционный процесс, инфицирование порт-системы) требовали регулярного увеличения интервала между курсами. В результате достигнут эффект в виде стабилизации опухолевого процесса в бедренной области слева и полный регресс очага в зоне правой стопы (рис. 4).

Впоследствии был удален опухолевый конгломерат пахово-бедренной области слева (морфологически – веррукозный ПКРК, опухолевые клетки в краях резекции по вертикали). Контрольное обследование показало стабилизацию процесса. В силу тяжелых токсических эффектов на фоне специфической терапии и отсутствия данных об активном опухолевом процессе пациентка была оставлена под динамическим наблюдением. В настоящее время срок наблюдения составляет шесть месяцев.

Клинический случай 3

Женщина, 27 лет, с РДБЭ (генерализованный подтип, тяжелая степень с мутацией в гене COL7) и верифицированной



Рис. 5. Плоскоклеточный рак кожи задней поверхности шеи и спины на фоне буллезного эпидермолиза

плоскоклеточной карциномой кожи спины. Со слов пациентки, в течение четырех месяцев ее беспокоят длительно незаживающие язвенные дефекты кожи в межлопаточной области и нижней трети шеи (рис. 5).

Выполнена биопсия подозрительных участков кожи. Диагностирована псевдокарциноматозная гиперплазия многослойного плоского эпителия, в краях резекции одиночные клетки подозрительны в отношении высоко дифференцированного плоскоклеточного рака. Данные комплексного обследования подтвердили только образования вышеописанной локализации. Данных о метастатическом поражении не получено.

С учетом локализованного характера неопластического процесса было принято решение о выполнении оперативного этапа лечения в объеме широкого иссечения опухоли кожи межлопаточной области с пластикой перемещенными лоскутами кожи. Послеоперационное гистологическое исследование подтвердило умеренно дифференцированный ПКРК с положительным горизонтальным краем резекции. Общий соматический статус и отсутствие таргетного очага для терапии потребовали динамического наблюдения.

Вскоре был выявлен и подтвержден морфологически с помощью мультифокусной панч-биопсии рецидив в после-



Рис. 6. Состояние после хирургического лечения. Ремиссия



Рис. 7. Плоскоклеточный рак кожи голеностопного сустава на фоне буллезного эпидермолиза

операционной области. Выполнено радикальное иссечение. В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением онкологов, в течение года сохраняется ремиссия (рис. 6).

Клинический случай 4

Мужчина, 35 лет, обратился за специализированной помощью по поводу длительно незаживающего язвенного дефекта в области правого голеностопного сустава. Данный процесс возник на фоне РДБЭ (средняя степень тяжести с мутацией в гене COL7) (рис. 7).

При осмотре выявлен язвенный дефект кожи, занимавший практически всю область правого голеностопного сустава. Выполнена биопсия образования, диагностирован ПКРК. Комплексное обследование подтвердило отсутствие поражения голеностопного сустава, сухожилий и костей. Данных о регионарных и отдаленных метастазах не получено. Впоследствии выполнено широкое иссечение опухоли правой голени в пределах здоровых тканей без пластики дефекта. Согласно данным послеоперационного морфологического заключения, оперативное вмешательство выполнено радикально. Рана зажила вторичным натяжением. Пациент находится под динамическим наблюдением (в настоящее время – четыре месяца, данных о локальном рецидиве нет).

Обсуждение

К сожалению, проблема плоскоклеточной карциномы кожи при БЭ не решена, отсутствуют четкие алгоритмы терапии, результаты лечения крайне неутешительны.

Силами мультидисциплинарной команды было пролечено четверо пациентов, страдавших ПКРК на фоне дистрофической формы БЭ. Приходится констатировать, что не во всех случаях был достигнут успех. Пациенты, обратившиеся за помощью с уже диссеминированным опухолевым процессом, продемонстрировали крайне низкие результаты лечения, несмотря на мультимодальный подход с использованием химиотерапии и биологически обоснованной таргетной терапии, многократных оперативных вмешательств, а также комплексной сопроводительной терапии. Необходимо отметить, что такие неудовлетворительные результаты лечения обусловлены не только распростране-

нием опухолевого процесса, но и тяжестью течения буллезного эпидермолиза, что в сочетании с токсическими эффектами значительно осложняло проведение адекватной системной противоопухолевой терапии из-за невозможности соблюдения стандартного интервала между циклами и необходимости деэскалации доз препаратов.

Как уже отмечалось, в настоящее время отсутствуют общепринятые рекомендации по системной терапии ПКРК при БЭ [4]. Большинство публикаций ограничены демонстрацией отдельных клинических случаев или серией наблюдений, клинические исследования в данной области не опубликованы [5–8].

Опыт лечения ПКРК в общей популяции показал, что максимальная противоопухолевая эффективность достигается на фоне применения комбинированной цитостатической терапии в сочетании с ингибиторами контрольных точек или антагонистов рецептора эпидермального фактора роста [9]. Между тем использование стандартных схем полихимиотерапии для пациентов с БЭ сопряжено с крайне высоким уровнем токсичности и требует модификации доз и применения альтернативных биологических подходов [4]. Данные литературы свидетельствуют о потенциальной эффективности и удовлетворительной переносимости антагониста рецептора эпидермального фактора роста препарата цетуксимаб. В настоящее время оптимистичными являются результаты II фазы исследования эффективности терапии нерезектабельных форм ПКРК цемиплимабом – моноклональным антителом, ингибитором PD-1. Согласно данным систематического обзора S. Keeping и соавт., опубликованного в 2020 г., цемиплимаб имеет преимущество перед существующими режимами лечения по показателю общей выживаемости [10].

К сожалению, в случае распространенного ПКРК противоопухолевые мероприятия направлены на улучшение качества жизни пациентов и в большинстве случаев являются паллиативными. Диаметрально противоположные результаты имеют место в случае обнаружения ПКРК на ранней стадии, когда можно избежать не только калечащих операций, но и токсичности специфического лечения. Безусловно, необходимо продолжать поиск новых терапевтических агентов, эффективных при метастатической карциноме кожи. При этом важно помнить, что наиболее актуальным способом борьбы с опухолью является ее ранняя диагностика.

Знание особенностей течения ПКРК на фоне БЭ позволяет определить частоту обследования и своевременно поставить диагноз. Частота встречаемости рака кожи напрямую зависит от тяжести течения БЭ, поэтому при дистрофической форме ПКРК может манифестировать уже в детском и подростковом возрасте. Впоследствии риск возникновения опухоли увеличивается, достигая 67, 80 и 90% к 30, 45 и 55 годам соответственно, и становится одной из основных причин смерти в данной группе больных. При других формах буллезного эпидермолиза карцинома кожи встречается в 10% случаев [1, 3].

Учитывая столь высокий риск возникновения кожной неоплазии, пациенты должны регулярно проходить диспансерное наблюдение у дерматолога и онколога. При выявлении подозрительных участков кожи необходимо выполнить биопсию с включением в материал глубоких слоев (допускается биопсия из нескольких мест) с гисто-



логическим исследованием полученного материала. В случае подтверждения злокачественности опухоли показано мультидисциплинарное обсуждение с целью определения дальнейшей тактики лечения в каждом конкретном случае.

Заключение

Только своевременная диагностика ПКРК обеспечивает хороший прогноз для жизни и здоровья пациентов

с БЭ. Лечение же распространенных форм рака кожи зачастую оказывается неэффективным. Поэтому крайне важен адекватный уровень онконастороженности как среди медицинского персонала, так и самих пациентов. Данные исследований эффективности современной иммунотерапии при нерезектабельных формах ПКРК вселяют оптимизм. Исследования в этой области должны быть продолжены. ☺

Литература

1. Fine J.-D., Johnson L.B., Weiner M. et al. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: The National EB Registry experience, 1986-2006 // J. Am. Acad. Dermatol. 2009. Vol. 60. № 2. P. 203-211.
2. Kim M., Li M., Intong-Wheeler L.R.A. et al. Epidemiology and outcome of squamous cell carcinoma in epidermolysis bullosa in Australia and New Zealand // Acta Derm. Venereol. 2018. Vol. 98. № 1. P. 70-76.
3. Montaudié H., Chiaverini C., Sbidian E. et al. Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases // J. Rare Dis. 2016. Vol. 11. № 1. P. 117.
4. Mellerio J.E., Robertson S.J., Bernardis C. et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines // Br. J. Dermatol. 2016. Vol. 174. № 1. P. 56-67.
5. Arnold A.W., Bruckner-Tuderman L., Züger C., Itin P.H. Cetuximab therapy of metastasizing cutaneous squamous cell carcinoma in a patient with severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa // Dermatology. 2009. Vol. 219. № 1. P. 80-83.
6. Reigneau M., Robert C., Routier E. et al. Efficacy of neoadjuvant cetuximab alone or with platinum salt and fluorouracil for the treat // Br. J. Dermatol. 2015. Vol. 173. № 2. P. 527-534.
7. Kim M., Li M., Intong L.R.A. et al. Use of cetuximab as an adjuvant agent to radiotherapy and surgery in recessive dystrophic epidermolysis bullosa with squamous cell carcinoma // Br. J. Dermatol. 2013. Vol. 169. № 1. P. 181-232.
8. Diociaiuti A., Steinke H., Nyström A. et al. EGFR inhibition for metastasized cutaneous squamous cell carcinoma in dystrophic epidermolysis bullosa // Orphanet J. Rare Dis. 2019. Vol. 14. № 1. P. 278.
9. Work Group; Invited Reviewers, Kim J.Y.S., Kozlow J.H., Mittal B. et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma // J. Am. Acad. Dermatol. 2018. Vol. 78. № 3. P. 560-578.
10. Keeping S., Xu Y., Chen C.-I. et al. Comparative efficacy of cemiplimab versus other systemic treatments for advanced cutaneous squamous cell carcinoma // Future Oncol. 2021. Vol. 17. № 5. P. 611-627.

Squamous Cell Skin Cancer Treatment Experience in Patients with Dystrophic Form of Epidermolysis Bullosa

G.V. Zinovyev, PhD^{1,2}, D.A. Drozdovskaya, PhD^{1,3}, Ye.M. Anokhina, PhD^{1,4}, M.A. Gekht¹, A.S. Pleshkov^{1,5}, A.A. Sabitova¹, V.I. Kornev^{1,5}, M.V. Nikiforov^{1,5}

¹ 'BELA. Children-Butterflies' Charitable Foundation, Moscow

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

³ R.M. Gorbachyova Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology of the Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University

⁴ Saint-Petersburg State University, N.I. Pirogov High Medical Technology Clinic of Saint-Petersburg State University

⁵ A.M. Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint-Petersburg

Contact person: Grigory V. Zinovyev, zinovevgrigory@gmail.com

Epidermolysis bullosa (EB) is a hereditary, heterogeneous group of rare genetic dermatoses characterized by the skin and mucous membranes fragility. One of the most severe forms of the disease is dystrophic EB, the severity of which is due to the generalized nature of the lesion of the skin and mucous membranes of internal organs. In the absence of pathogenetic treatment of EB, multidisciplinary care is aimed at minimizing the risk of progression of skin lesions, relieving symptoms and specific complications. One of the most dangerous complications of EB is the early development of squamous cell skin cancer (SCC), which is especially characteristic for patients with dystrophic form. There are no generally accepted recommendations for the systemic therapy of SCC in EB, as well as clear evidence of the cytotoxic drugs clinical effectiveness in the treatment of this group of patients. The presented in the article experience of treatment of both localized and widespread forms of SCC in patients with dystrophic form of EB shows the possibilities of the surgical approach and the systemic therapy effectiveness. Of course, any experience in the treatment of a malignant tumor with such a severe orphan disease is of great value and can help in the selection of the most effective treatment tactics in the future.

Key words: epidermolysis bullosa, dystrophic epidermolysis bullosa, squamous cell skin cancer, type VII collagen



Тезисы

1011741

Конфокальная микроскопия в диагностике пигментных новообразований: три случая

Топычканова Е.П., Никитина Е.В., Бакуров Е.В., Евдокимов М.Ю., Кохан М.М.

*Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, г. Екатеринбург
Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург*

Диагностика пигментных и меланоцитарных новообразований кожи часто затруднена в связи с сомнительными дерматоскопическими признаками. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ) позволяет с высокой долей вероятности установить диагноз с помощью визуализации специфичных симптомов.

Цель. Представить три клинических случая пациентов, направленных на КЛСМ с подозрением на меланому кожи.

Материал и методы. Пациенты были обследованы в клинике ГБУ СО «УрНИИДВиИ» (три женщины в возрасте 21, 27 и 68 лет соответственно). Все диагнозы были подтверждены патоморфологически.

Результаты. 1. Женщина, 21 год. Новообразование появилось около года назад, связывает с активным посещением солярия. Клинически: плотная асимметричная папула сине-черного цвета на коже левого бедра с участком гиперкератоза в центре, около 8 мм в диаметре. Дерматоскопически: меланоцитарное новообразование с асимметричной структурой и неравномерной полихромной окраской. В центральной области визуализируются очаги гиперкератоза и бесструктурные участки в виде бело-голубой вуали, по периферии структуры по типу псевдоподий и лучистости. При КЛСМ выявлены нарушение структуры эпидермиса с очагами деструкции, множественные атипичные меланоциты с хаотичным расположением, педжетоидные клетки в центре элемента, дендритные клетки. Диагноз: шпитцоидная меланома. 2. Пациентка К., 27 лет. Отметила изменение «родинки» в течение года. Клинически: асимметричное плоское новообразование, диаметр 1,5 см. Дерматоскопически: меланоцитарное новообразование с асимметричной структурой и неравномерной полихромной окраской, визуализируются множественные хаотично расположенные точки различного диаметра и структуры, напоминающие лучистость. При КЛСМ выявлены нарушение структуры эпидермиса, множественные хаотично расположенные меланоциты с атипией, плотные конгломераты клеток. Диагноз: диспластический невус. 3. Пациентка Л., 68 лет. Новообразование кожи верхней губы, существует в течение трех лет, последние шесть месяцев потемнело и увеличилось. Клинически: асимметричное плоское пятно черно-коричневого цвета, в диаметре около 1,5 см. Дерматоскопически: пигментированное асимметричное новообразование с псевдосетью (пигмент, локализованный вокруг выводных протоков сальных желез, что характерно для очагов на лице) и участками гиперкератоза. При КЛСМ выявлены нарушение архитектоники эпидермиса, участки паракератоза, меланофаги, дендритные клетки, расположенные хаотично. Диагноз: пигментированный актинический кератоз.

Выводы. КЛСМ позволяет визуализировать специфичные признаки, характерные для пигментных и меланоцитарных новообразований кожи, с высокой долей вероятности установить диагноз.

Ключевые слова: конфокальная лазерная сканирующая терапия, диагностика новообразований кожи, кератоз



Конференция с международным участием «Меланома и опухоли кожи» – 2021

1011742

Фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов меланомы кожи

Церковский Д.А.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Беларусь

Цель. Изучение непосредственных результатов использования метода фотодинамической терапии (ФДТ) у пациентов с внутрикожными метастазами меланомы кожи.

Материал и методы. Работа основана на анализе результатов лечения 70 пациентов с верифицированными внутрикожными метастазами диссеминированной меланомы кожи, выявленными после ранее проведенного комбинированного и комплексного лечения. Среди них было 29 (42%) мужчин и 41 (58%) женщина. Средний возраст пациентов составил $57,9 \pm 9,4$ года. Сеанс ФДТ опухолей осуществляли через три-четыре часа после окончания 30-минутной внутривенной инфузии фотосенсибилизатора хлоринового ряда (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) в дозах 1,5–3 мг/кг с использованием полупроводниковых лазеров «УПЛ-ФДТ» (НТЦ «ЛЭМТ», Беларусь, $\lambda = 665 \pm 5$ нм) и PDT diode laser (БелОМО, Беларусь, $\lambda = 660 \pm 5$ нм). Экспозиционные дозы света варьировались от 200 до 600 Дж/см², плотность мощности – от 0,2 до 0,9 Вт/см², мощность – от 0,25 до 0,8 Вт. Длительность облучения одного очага зависела от размеров и локализации опухоли и составляла от 5 до 20 минут. Количество сеансов варьировалось от 2 до 6. Оценку противоопухолевой эффективности ФДТ осуществляли на основании анализа частоты полных регрессий (ПР, %), частичных регрессий (ЧР, %) и частоты объективных ответов (ПР + ЧР, %).

Результаты. Серьезных нежелательных реакций (кожная фототоксичность, аллергические реакции и др.) в раннем постпроцедурном периоде не зарегистрировано. При контрольном наблюдении через 1–3 месяца после проведенного лечения частота ПР составила 21,4% (n = 14), частота ЧР – 57,1% (n = 40), стабилизация процесса – 14,3% (n = 10) и прогрессирование – 8,6% (n = 6). Объективный эффект достигнут у 78,5% пациентов.

Выводы. Метод ФДТ может быть применен в лечении внутрикожных метастазов диссеминированной меланомы кожи в паллиативных целях и позволяет уменьшать число опухолевых очагов, что существенно повышает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, меланома, внутрикожные метастазы

1011743

Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи

Церковский Д.А.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Беларусь

Цель. Оценка противоопухолевой эффективности метода фотодинамической терапии (ФДТ) у пациентов с базальноклеточным раком кожи (БКРК).

Материал и методы. Работа основана на анализе результатов лечения 98 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом БКРК (I стадия, T1N0M0, клинически: поверхностная форма). Средний возраст пациентов составил $57,2 \pm 8,7$ года. Фотосенсибилизатор хлоринового ряда (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) вводили внутривенно капельно в течение 30 минут в условиях затемненного помещения в дозах от 2 до 2,5 мг/кг за 2,5–3 часа до начала сеанса фотооблучения с помощью полупроводниковых лазеров «УПЛ ФДТ» (Lemt, Беларусь, $\lambda = 665 \pm 5$ нм) и PDT diode laser (БелОМО, Беларусь, $\lambda = 660 \pm 5$ нм). Экспозиционные дозы варьировались от 50 до 200 Дж/см². Плотность мощности излучения составила 0,1–0,3 Вт/см². Лечение проводили под медикаментозным обезболиванием. Терапевтический эффект ФДТ оценивали на основании анализа частоты полных (ПР, %) и частичных регрессий (ЧР, %), а также частоты объективных ответов (ПР + ЧР, %) через 1–3 месяца после проведенного лечения.

Результаты. Серьезных нежелательных реакций, связанных с введением фотосенсибилизатора (кожная фототоксичность, аллергические реакции) и фотооблучением (болевого синдром), не зарегистрировано. В течение



Конференция с международным участием «Меланома и опухоли кожи» – 2021

4–7 суток после сеанса ФДТ отмечено развитие фотохимического некроза, в течение двух-трех недель – формирование некротического струпа. При контрольном наблюдении ПР зафиксирована в 94,9% наблюдений (n=93), ЧР – в 5,1% (n=5). У пациентов с ЧР проведен повторный сеанс ФДТ с достижением ПР. В зоне фотооблучения формировался соединительнотканый рубец белесоватого цвета. Косметические результаты можно расценивать как хорошие.

Выводы. Полученные результаты позволяют рекомендовать ФДТ пациентам с поверхностной формой БКРК как хорошо переносимую, эффективную опцию лечения, являющуюся альтернативой традиционным методам лечения данной патологии.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, базальноклеточный рак кожи

1011745

Изучение механизма *immune escape* на моделях *in vitro* культивируемых клеток меланомы кожи

Данилова А.Б.

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

Цель. Оценить значение экспрессии опухолеассоциированных антигенов (ОАА), раково-тестикулярных антигенов (РТА) и продукции факторов иммуносупрессии (ИСФ) клетками меланомы кожи (МК) путем моделирования *in vitro* для предсказания эффективности противоопухолевой клеточной иммунотерапии.

Материал и методы. Культуры МК были выделены из операционного материала 364 больных, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2001–2019 гг. Экспрессию дифференцировочных ОАА оценивали иммуноцитохимически, РТА – методом ПЦР. Продукцию ИСФ (MICA, TGFβ-1, IL-10) определяли в ИФА. Измеряли количественное содержание IL-6, IL-8, VEGF, FST, FGF, HGF, SCF на приборе BioPlex (BioRad, США). Кокультивировали клетки МК и активированные Т-лимфоциты (ЦТЛ) и определяли эффективность клеточного лизиса в ММТ-тесте.

Результаты. В процессе длительного культивирования наблюдали потерю дифференцировочных ОАА: < 5 пассажа 76,1% культур МК экспрессировали melanA, 60,5% – tyros, 68,4% – MITF, 80% – CD146, 77,7% – S100, 65,7% – gp100; > 40 пассажа: 27,02% – melanA, 15,38% – tyros, 73,6% – MITF, 66,6% – CD146, 33,3% – S100, 27,08% – gp100. Интенсивность экспрессии РТА была более выражена на поздних пассажах (70–100). Большинство культур МК приобретало способность увеличивать продукцию MICA, TGFβ-1, IL-6, VEGF, FGF, HGF, но не IL-8, IL-10, SCF. Была установлена высокая продукция FGF ($153,31 \pm 25,15$ пг/мл) и SCF ($1557,15 \pm 354,70$ пг/мл). Сравнение секреторных способностей клеток МК и их резистентности к воздействию РТА-активированных ЦТЛ в ММТ-тесте показало наличие прямой корреляции высокой силы между величиной индекса жизнеспособности (ИЖ) и концентрацией в супернатантах культур МК IL-6 ($\rho = 0,745$), IL-8 ($\rho = 0,665$), IL-10 ($\rho = 0,607$), TGFβ-1 ($\rho = 0,761$), MICA ($\rho = 0,748$), VEGF ($\rho = 0,662$), $p < 0,001$. Обнаружена обратная корреляция высокой силы между наличием дифференцировочных ОАА, РТА, антигенов HLA I и ИЖ: CD63 ($\rho = -0,637$, $p = 0,019$), melanA ($\rho = -0,643$, $p = 0,018$), tyros ($\rho = -0,783$, $p = 0,002$), CD146 ($\rho = -0,597$, $p = 0,031$), MAGE1 ($\rho = -0,605$, $p = 0,028$), PRAME ($\rho = -0,945$, $p = 0,000$), HLA I ($\rho = -0,602$, $p = 0,029$).

Выводы. Клетки МК способны менять уровень экспрессии ОАА и ИСФ, обеспечивающих благоприятные условия для их пролиферации, миграции, блокирующих или перепрограммирующих функции клеток иммунной системы. В разработке новых иммунотерапевтических подходов к лечению МК необходимо расширять комплекс прогностических критериев для более полного прогнозирования течения болезни и эффекта лечения.

Ключевые слова: опухолеассоциированные антигены, раково-тестикулярные антигены, факторы прогноза, иммунотерапия, меланома



Конференция с международным участием «Меланома и опухоли кожи» – 2021

1011746

Формирование иммунного синапса при оценке поствакцинального противоопухолевого иммунного ответа у больных меланомой кожи

Нехаева Т.Л., Зозуля А.Ю., Данилова А.Б., Новик А.В., Ефремова Н.А., Блохина М.Л.,
Емельянова Н.В., Карпов А.Е., Гирдюк Д.В., Шендалева Н.Л., Балдуева И.А.

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

Создание эффективной противоопухолевой вакцины на основе аутологичных дендритных клеток (ДК) подразумевает индукцию специфических иммунных реакций.

Цель. Оценить специфичность пролиферации Т-лимфоцитов в присутствии незрелых и зрелых вакцинных ДК для мониторинга эффективности клеточного продукта и для проведения контроля качества ДК.

Материал и методы. В исследование включены биологические образцы больных меланомой кожи (n = 24), получавших аутологичную ДК-вакцину на основе раково-тестикулярных антигенов (РТА+). В качестве клеток-эффекторов использовали мононуклеары периферической крови, выделенные по стандартной методике (n = 96). Индукцию пролиферации Т-клеток *in vitro* стимулировали незрелыми ДК (n = 26), зрелыми ДК (n = 96), нагруженными специфическим РТА+-опухолевым лизатом. Процедуру окрашивания клеточной мембраны лимфоцитов перед культивированием проводили CFSE. Иммунофенотипирование ДК и определение относительного содержания антигенспецифических Т-лимфоцитов (по разведению метки CFSE) на пятый день сокультивирования с ДК проводили методом проточной цитометрии. Для обработки результатов эксперимента применяли методы описательной статистики, однофакторного дисперсионного и регрессионного анализа.

Результаты. Степень зрелости ДК определяет стабильность и продолжительность контактов между ДК и наивными Т-клетками, что способствует формированию иммунных синапсов. Зрелые ДК (CD83⁺CD1a⁻) характеризуются более высокой экспрессией костимулирующих молекул CD80, CD86, молекул хемокинового рецептора CCR7, CD209, белков, участвующих в презентации антигена HLA-DR, относительно иммунофенотипа незрелых ДК (CD83⁺CD1a⁺) (p < 0,005). Стимуляция зрелыми ДК приводит к увеличению относительного содержания пролиферирующих Т-клеток, медиана 23,5% (min 5,4 – max 72,6%) по сравнению со стимуляцией незрелыми ДК (медиана 12,2%, min 3,5 – max 31,6%) (p < 0,0001). После проведения ДК-вакцинотерапии от 6 до 10 введений отмечены увеличение относительного содержания антигенспецифических Т-лимфоцитов при индукции зрелыми ДК в группе пациентов с клиническим эффектом (p = 0,01448) и отсутствие различий в группе пациентов с прогрессированием заболевания на фоне иммунотерапии ДК (p = 0,2891).

Выводы. Адаптированный метод оценки функциональной активности Т-лимфоцитов по их способности к антигенспецифической пролиферации в ответ на взаимодействие со зрелыми вакцинными ДК может быть использован для мониторинга иммунологической эффективности ДК-вакцины больных меланомой кожи.

Исследование поддержано грантом РНФ № 20-75-0009.

Ключевые слова: противоопухолевая вакцина, аутологичные дендритные клетки, меланома

1011747

Роль Т-клеток памяти в лечении метастатической меланомы

Балдуева И.А., Новик А.В., Нехаева Т.Л., Емельянова Н.В., Данилова А.Б., Ефремова Н.А.,
Анохина Е.М., Семенова А.И., Латипова Д.Х., Телетаева Г.М., Проценко С.А.

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

Подходы в лечении первичной и метастатической меланомы стремительно меняются, становясь платформой для создания инновационных методов диагностики и индивидуализации лечения.



Конференция с международным участием «Меланома и опухоли кожи» – 2021

Цель. Оценить прогностическую значимость Т-клеток памяти у больных меланомой, получавших иммунотерапию в лечебном режиме.

Материал и методы. В исследование включено 90 больных, у которых проведена 381 оценка субпопуляций Т-клеток памяти. Пациенты получали ипилимумаб (89%), анти-PD-1-препараты (5,5%), дендритно-клеточную вакцину (5,5%). Измеряли относительные (%) и абсолютные уровни ($\times 10^9/\text{л}$) $\text{CD3}^+\text{CD45RA}^+\text{CD62L}^+$, $\text{CD3}^+\text{CD45RA}^-\text{CD62L}^+$, $\text{CD3}^+\text{CD45RA}^-\text{CD62L}^-$, $\text{CD3}^+\text{CD27}^+\text{CD62L}^+$, $\text{CD}^+\text{CD28}^+\text{CD62L}^+$ Т-лимфоцитов.

Анализировали относительные риски (ОР) ответа опухоли по системе RECIST (прогрессирование (ПЗ), объективный ответ (ОО)) на момент оценки методом хи-квадрат, общую выживаемость (ОВ, время от оценки до смерти) и время до прогрессирования (ВДП, время от оценки до ближайшего прогрессирования).

Результаты. Снижение уровня наивных Т-лимфоцитов ($\text{CD3}^+\text{CD45RA}^+\text{CD62L}^+$) до начала терапии ассоциировалось с увеличением вероятности ОО (ОР 1,244, $p < 0,05$) и уменьшением риска ПЗ (ОР 0,756, $p = 0,008$). В процессе терапии при снижении этих клеток наблюдался рост вероятности гиперпрогрессирования ($p < 0,05$). Однако они не оказывали влияния на показатели выживаемости.

Увеличение относительного содержания Т-клеток центральной памяти ($\text{CD3}^+\text{CD45RA}^-\text{CD62L}^+$) повышало (ОР 1,02, $p = 0,02$) риск смерти, тогда как рост абсолютного числа Т-лимфоцитов эффекторной памяти ($\text{CD3}^+\text{CD45RA}^-\text{CD62L}^-$) снижал (ОР 0,401 для ОВ и 0,961 для ВДП, $p < 0,008$).

Уровни $\text{CD3}^+\text{CD27}^+\text{CD62L}^+$, $\text{CD3}^+\text{CD28}^+\text{CD62L}^+$, $\text{CD3}^+\text{CD45RA}^+\text{CD62L}^+$, $\text{CD3}^+\text{CD45RA}^-\text{CD62L}^-$ Т-лимфоцитов до лечения не имели связи с показателями ОВ и ВДП ($p > 0,05$). Уровень $\text{CD3}^+\text{CD45RA}^-\text{CD62L}^-$ (%) до начала терапии повышал риск ПЗ (ОР 1,079, $p = 10^{-5}$).

Выводы. Уровень Т-клеток памяти до иммунотерапии и в процессе иммунотерапии является значимым фактором прогноза и должен изучаться в проспективных исследованиях.

Ключевые слова: иммунотерапия, метастатическая меланома, факторы прогноза, Т-клетки памяти

1011749

Прогностическое значение иммунологических параметров у больных неоперабельной или метастатической меланомой

Новик А.В., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Емельянова Н.В., Семенова А.И., Латипова Д.Х., Телетаева Г.М., Проценко С.А., Балдуева И.А.

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

Цель. Оценить прогностическое значение параметров периферической иммунной системы у больных меланомой, получавших системную терапию по поводу метастатического процесса.

Материал и методы. В исследование включено 280 больных. Проведено 1200 оценок иммунного статуса (ИС) до, в процессе и после лечения: ипилимумаб (412), анти-PD-1-препараты (56), таргетная терапия (39), химиотерапия (87), химиоиммунотерапия (70), цитокины (99); клеточная терапия: дендритно-клеточные (219), генно модифицированные (114) и не модифицированные вакцины (68); прочие методы лечения (36). Анализировали ответ опухоли по системе RECIST на момент оценки ИС, общую выживаемость (время от оценки ИС до смерти) и время до прогрессирования (время от оценки ИС до ближайшего прогрессирования).

Результаты. Выявлены неблагоприятные факторы прогноза: проявления системного воспаления (повышение уровня моноцитов, базофилов, лимфоцитов, нейтрофилов, высокий индекс NLR и NMLR, снижение относительного уровня эозинофилов), изменение уровня маркеров активации (CD25, CD71, CD95, CD38), снижение функциональной активности Т-лимфоцитов (повышение НСТ, спонтанной миграции), сниженное содержание NK-клеток и высокое соотношение NK/ЦТЛ, высокий уровень В-лимфоцитов, повышение $\text{CD3}^+\text{CD28}^+\text{CD62L}^+$ и $\text{CD3}^+\text{CD45RA}^-\text{CD62L}^+$ ($p < 0,05$). До начала терапии негативными факторами прогноза также были повышенный уровень $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ -клеток и повышение индекса LMR ($p < 0,05$). Благоприятными факторами прогноза являлись повышенный уровень эффекторных клеток (Т-лимфоциты, $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$), повышение маркеров поздней активации (HLA-DR⁺) на $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ и $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$ и клетках врожденного иммунитета (CD1d⁺), повышенный уровень IgG ($p < 0,05$). До лечения фактором благоприятного прогноза также являлся повышенный уровень спонтанной миграции лейкоцитов ($p = 0,012$).



Конференция с международным участием «Меланома и опухоли кожи» – 2021

Выводы. Оценка направления активации клеток иммунной системы является важным фактором прогноза у больных неоперабельной или метастатической меланомой при проведении лечения.

Ключевые слова: метастатическая меланома, факторы прогноза, клетки иммунной системы

1011750

Цифровая USB-микроскопическая и компьютерная диагностика меланоцитарных дисплазий и поверхностно-распространяющихся меланом

Черенков В.Г., Пасевич К.Г., Рисс М.Е.

Новгородский областной клинический онкологический диспансер, г. Великий Новгород
Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, г. Великий Новгород

Известно, что до своего превращения в узловую меланому (вертикальную фазу с неблагоприятным прогнозом) в большинстве случаев (до десяти лет и более) она существует в виде пятна, имея большое сходство с пигментным невусом в горизонтальной фазе роста и благоприятным прогнозом.

Цель. Разработка способа повышения объективности выявления ранних признаков поверхностно-распространяющихся меланом и трансформации меланоцитарных дисплазий.

Материал и методы. Использован портативный USB-микроскоп $\times 100$, производящий цифровую трансформацию изображения на телеэкране. За семь минут до исследования пигментный невус кисточкой окрашивали пикрофуксином. При поверхностных формах пигментных новообразований краситель проникает через эпителий кожи, окрашивая коллагеновые волокна в ярко-красный цвет (в норме в виде ромбов), добавляя другим структурам ткани желтый цвет, которые при малигнизации становятся хаотично или асимметрично расположенными.

Для изучения образования по сегментам с углов экрана наносили две линии, которые накладывали на изображение. Математическая сумма асимметричных цветов, пигментных гранул и хаотичных коллагеновых волокон отражает объективно признаки активизации процесса (патент на изобретение № 2716811 от 16 марта 2020 г.).

Результаты. В результате клинического обследования 63 пациентов у 42 человек установлены пограничные и смешанные невусы, у четырех пациентов – меланоцитарная дисплазия и меланоз Дюбрейля, пять пациентов имели подозрение на активацию процесса. У 12 больных ($16,4 \pm 1,4\%$) выявлены все признаки малигнизации новообразования, лишь в одном случае из этого числа при гистологическом исследовании после операции установлена меланоцитарная дисплазия.

Выводы. 1. Предложенный метод – USB-микроскопия с окрашиванием пикрофуксином *in vivo* позволяет получить фото на компьютерном экране – объективные критерии малигнизации поверхностно-распространяющихся меланом. 2. Метод может быть использован на этапе диспансеризации населения в первичном звене общей лечебной сети, подозрительные фото пигментных образований могут быть направлены для интернет-консультирования в специализированное учреждение.

Ключевые слова: USB-микроскопия, меланома, ранняя диагностика

1011752

Эпидемиология меланомы вульвы в Республике Башкортостан

Меньшиков К.В.^{1,2}, Султанбаев А.В.², Мусин Ш.И.², Меньшикова И.А.¹, Шайхутдинов И.Р.¹, Липатов Д.О.²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

² Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа

Цель. Изучить клиническое течение и распространенность меланомы вульвы в Республике Башкортостан.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ клинического течения злокачественных опухолей наружных половых органов у 324 больных, находившихся на лечении в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава РБ в период с 2015 по 2019 г.

В 23 (6,5%) случаях был установлен диагноз «меланома вульвы». Возраст больных колебался от 37 до 79 лет, медиана возраста составила 54,3 года.



Конференция с международным участием «Меланома и опухоли кожи» – 2021

Во всех случаях диагноз был верифицирован морфологически, установлены толщина опухоли по Бреслоу и уровень инвазии по Кларку. Проводилась оценка состояния регионарных лимфатических узлов инструментальными методами диагностики и патоморфологическим исследованием как цитологического, так и биопсийного материала.

Результаты и обсуждение. На момент установления диагноза чаще всего отмечалась стадия T1B, что соответствует толщине опухоли по Бреслоу 0,8–1,0 мм либо менее 0,8 мм, но с наличием изъязвления. Девять пациенток имели метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, четыре пациентки – отдаленные метастазы. В 19 случаях первым этапом проведено хирургическое лечение. В четырех случаях хирургическое лечение не проводилось ввиду генерализации процесса, а также наличия противопоказаний. Терапия метастатической меланомы вульвы проводилась в зависимости от наличия мутации в гене BRAF. Четыре пациентки получали терапию BRAF- и MEK-ингибиторами (дабрафениб 150 мг два раза в сутки, траметиниб 2 мг один раз в сутки либо вемурафениб 960 мг два раза в сутки и кобиметиниб 60 мг в сутки). Три пациентки получали терапию ингибиторами контрольных точек (пембролизумаб 200 мг, ниволумаб 480 мг в/в каждые три-четыре недели).

Выводы. Меланома вульвы – достаточно редкая и агрессивная злокачественная опухоль. В Республике Башкортостан, как и в Российской Федерации, нет единого реестра по данной локализации. В Республике Башкортостан заболеваемость меланомой вульвы оценена по материалам работы Республиканского клинического онкологического диспансера. В течение пяти лет выявлены 23 пациентки, что составляет очень небольшую долю от общего количества онкологических пациентов. Однако достаточно молодой возраст, агрессивное течение заболевания требуют особого внимания к этой группе пациенток.

Ключевые слова: Башкортостан, эпидемиология, меланома вульвы

1011758

Структура ишемических местных осложнений после хирургического лечения местно-распространенного рака кожи головы и шеи

Зейналова С.М.

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Результаты хирургического лечения местно-распространенного рака кожи головы и шеи (МРРКГШ) предполагают не только непосредственное замещение дефекта тканей, но и восстановление функциональных параметров и наличие удовлетворительного косметического эффекта. Достижение этих целей во многом зависит от развития местных осложнений, тяжесть которых, в частности ишемия и некроз тканей, предопределяет результаты лечения.

Цель. Изучение структуры местных осложнений после хирургического лечения местно-распространенного рака кожи головы и шеи.

Материал и методы. Контингент исследования составили 118 больных первичным и рецидивным МРРКГШ, получивших хирургическое лечение в ГОД им. А.Т. Аббасова и онкологической клинике АМУ за период с 2004 по 2014 г. В зависимости от применяемого вида реконструкции были выделены четыре группы: пластика кожно-фасциальным и кожно-жировым лоскутом – 64 больных, свободная аутодермопластика (СА) – 22, пластика кожно-мышечным лоскутом (КМЛ) – 17 и комбинированная пластика (КП) – 15 случаев, в зависимости от наличия (31 случай) или отсутствия (87 больных) в анамнезе лучевого лечения (ЛЛ). Статистическая обработка проводилась на базе Microsoft Excel и Statistica for Windows v.10.0. Разница считалась достоверной при доверительной вероятности не менее 95% (уровень $p < 0,05$).

Результаты. Возраст больных колебался в пределах 32–80 лет, средний возраст составил 61,3 года. Наблюдающиеся ишемические местные осложнения классифицировались таким образом: частичная ишемия (ЧИ) – 10 (21,3±6,0%), частичный некроз (ЧН) – 8 (17,0±5,5%) и полный некроз (ПН) – 4 (8,5±4,1%) случая. Частота перечисленных осложнений после пластики кожно-фасциальным и кожно-жировым лоскутом составила 6 (9,4%), 2 (3,1%) и 1 (1,6%), после СА – 0, 3 (13,6%) и 2 (9,1%), после пластики КМЛ – 2 (11,8%), 1 (5,9%) и 0, после КП – 2 (13,3%), 2 (13,3%) и 1 (6,7%) соответственно, $p < 0,05$. Среди больных, имевших в анамнезе лучевое лечение, ЧИ, ЧН и ПН развились соответственно в 5 (16,1%), 3 (9,7%) и 2 (6,5%) случаях. В группе больных, ранее не получавших ЛЛ, частота данных осложнений составила 5 (5,8%), 5 (5,8%) и 2 (2,3%) наблюдения соответственно ($p < 0,05$).

Обсуждение. Были выявлены определенные закономерности в развитии ишемических осложнений после хирургического лечения МРРКГШ. Так, 50,0% всех случаев ПН тканей – главного предиктора эффективности лечения развились после СА, здесь также высока частота ЧН – 13,6%, $p < 0,05$. Наличие в анамнезе лучевого лечения влияет на результаты лечения: среди больных, ранее получавших ЛЛ, частота ЧИ, ЧН и ПН была достоверно выше (16,1, 9,7 и 6,5%), чем у больных, не получавших данного лечения (5,8, 5,8 и 2,3%), $p < 0,05$.

Выводы. Полученные данные имеют значение в планировании реконструктивно-восстановительных операций, в частности у больных с рецидивным раком кожи головы и шеи.

Ключевые слова: ишемические осложнения, хирургическое лечение, рак кожи, голова и шея



**ТЕЦЕНТРИК® + КОТЕЛЛИК® (кобиметиниб)
+ ЗЕЛБОРАФ® (вемурафениб)**

РАСШИРЯЯ ВОЗМОЖНОСТИ

Единственная комбинация таргетной и иммунной терапии, обеспечивающая длительный ответ для пациентов с BRAF+ нерезектабельной или метастатической меланомой в 1-й линии терапии¹



ТЕЦЕНТРИК®
атеволизумаб
СОЗДАН ПОБЕЖДАТЬ*

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией в комбинации с препаратами КОТЕЛЛИК® и ЗЕЛБОРАФ® независимо от уровня экспрессии PD-L1

Полная информация о препаратах ТЕЦЕНТРИК®, КОТЕЛЛИК®, ЗЕЛБОРАФ® представлена в инструкциях по медицинскому применению. Чтобы ознакомиться с инструкциями по медицинскому применению препаратов, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке:



ТЕЦЕНТРИК®
<https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/tecentriq.html>



КОТЕЛЛИК®
<https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/cotellic.html>



ЗЕЛБОРАФ®
<https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/zelboraf.html>

Если вам требуются распечатанные актуальные инструкции, свяжитесь с нами по телефону +7 (495) 229-29-99, и мы пришлём инструкции по указанному вами адресу.

*Атеволизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Атеволизумаб был разработан для исключения антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В клиническом исследовании (КИ) IMpower133 комбинированная терапия атеволизумабом, карбоплатином и этопозидом привела к объективному ответу у 60% пациентов. Медиана длительности ответа составила 4,2 месяца. В КИ IMpower150 комбинированная терапия атеволизумабом, бевацизумабом, карбоплатином и паклитакселом привела к объективному ответу у 56% пациентов с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, среди них объективный ответ наблюдался у 61% в подгруппе пациентов с метастазами в печени и 71% в подгруппе пациентов с мутацией EGFR. Медиана длительности ответа составила 10,7 месяца, 11,1 месяца и 9 месяцев в подгруппах пациентов с метастазами в печени, с мутацией EGFR и без мутаций, соответственно. В КИ OAK монотерапия атеволизумабом привела к объективному ответу у 14% пациентов независимо от экспрессии PD-L1. Медиана длительности ответа составила 23,9 месяца. В КИ IMpower110 монотерапия атеволизумабом привела к объективному ответу у 38% пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ IMpassion130 комбинированная терапия атеволизумаб и наб-паклитаксел в первой линии терапии PD-L1-позитивных пациентов с нерезектабельным местнораспространенным или метастатическим тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) позволила достичь объективного ответа у 58,9% пациентов (против 42,6% в группе плацебо + наб-паклитаксел). Медиана длительности ответа составила 8,5 месяцев в группе атеволизумаб + наб-паклитаксел и 5,5 месяцев в группе сравнения. В КИ IMvigort210 монотерапия атеволизумабом привела к полному ответу у 13% в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 \geq 5% на иммунокомпетентных клетках в когорте 1, и у 7% в когорте 2 в общей популяции. Медиана длительности ответа в когорте 2 КИ IMvigort210 составила 24,8 месяца, а в когорте 1 медиана длительности ответа еще не достигнута. В КИ IMvigort130 комбинация атеволизумаба с платиносодержащей химиотерапией привела к объективному ответу у 47% пациентов с местнораспространенным и метастатическим уротелиальным раком, увеличив частоту полных ответов до 13%, по сравнению с 7% в группе стандартной платиносодержащей терапии. Медиана длительности ответа в группе комбинированной иммуноонко-терапии составила 8,5 месяцев. Также в исследовании IMvigort130 монотерапия атеволизумабом позволила достичь контроля над заболеванием у 66% пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ Mbrave150 комбинированная терапия атеволизумабом и бевацизумабом привела к объективному ответу у 27,3% пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ Mspire150 комбинированная терапия атеволизумабом, вемурафенибом и кобиметинибом привела к объективному ответу у 66,3% пациентов с нерезектабельной местнораспространенной или метастатической меланомой. Медиана длительности ответа в группе комбинированной иммуно- и таргетной терапии составила 21 месяц.

1. Rafti Gutzmer, Daniil Stroyakovskiy, Helen Gogas et al., Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet 2020; 395: 1835–44

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

M-RU-00001798 Декабрь 2020

АО «Рош-Москва»
107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru

Реклама





ФОРТЕКА®
пролголимаб

Возможность победить



Первый* PD-1-ингибитор класса IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом¹

Позволяет** достичь **ЧОО у 49%, 24-месячной ВБП 42% и 24-месячной ОВ 64%** в 1-й линии терапии пациентов с метастатической меланомой кожи²

Высокие показатели эффективности в минимальной дозировке 1 мг/кг 1 раз в 2 недели³

FORTECA — **FOR T-Effectors Cells** (англ.) — для Т-эффекторных клеток;

Forte (лат.) — шанс

ВБП — выживаемость без прогрессирования;
ОВ — общая выживаемость; ЧОО — частота объективного ответа.

* зарегистрированный; ** при применении в режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели

1. S.A. Tyulyandin et al. / Journal of modern oncology. 2017; 19 (3): 5-12.
2. Строяковский Д.Л., «Эффективность препарата пролголимаб – что нам известно?». VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 25-28 июня 2020.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРТЕКА®. Регистрационное удостоверение ЛП-06173 от 16.04.20.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

RU FOR.00008.10.03.2021

Реклама

BICCAD