

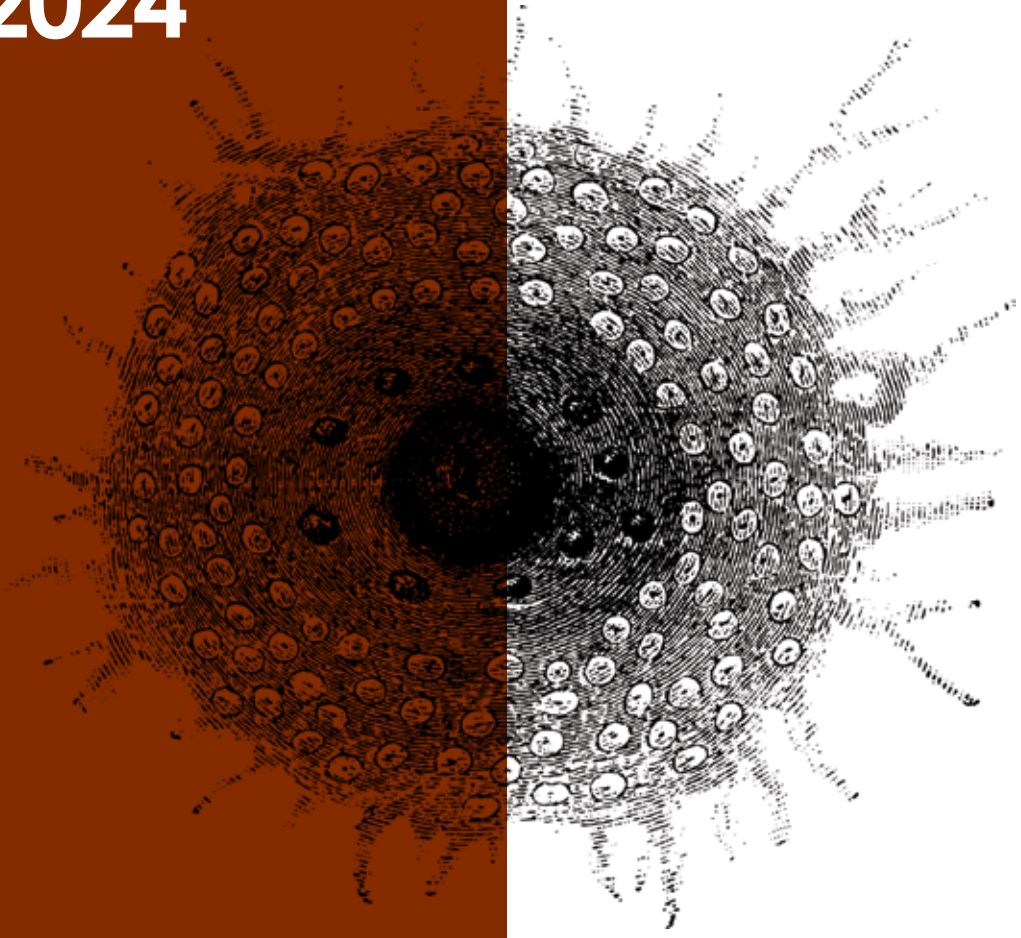
Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№

5

ТОМ 20
2024



ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ
И РАДИОЛОГИЯ

СПЕЦВЫПУСК
«Меланома и опухоли кожи»



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



Реклама

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

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



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



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

Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 5.
Онкология, гематология и радиология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru
Руководитель проекта
«Онкология, гематология и радиология»
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2024.
Volume 20. Issue 5.
Oncology, Hematology & Radiology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru
Advertising Manager
'Oncology, Hematology & Radiology'
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. 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. ОБУКHOVA,
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, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, 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. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

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

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Е. САМОЙЛОВА, Е. ПЕРВУШИНА

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

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

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

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

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

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors Ye. SAMOYLOVA, YE. PERVUSHINA

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

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

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

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

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

Содержание

Льву Вадимовичу Демидову – 70 лет. Поздравления от коллег и учеников	6
И.Е. СИНЕЛЬНИКОВ, И.А. УТЯШЕВ, В.В. НАЗАРОВА Особенности дерматоскопии в диагностике меланомы кожи. Обзор литературы	10
Н.П. МАЛИШЕВСКАЯ, А.В. СОКОЛОВА, В.В. ПЕТКАУ, Л.В. ДЕМИДОВ, В.А. ИГЛИКОВ Современное состояние заболеваемости и диагностики меланомы и других злокачественных новообразований кожи в Российской Федерации и Уральском федеральном округе	18
З.Р. МАГОМЕДОВА, В.В. НАЗАРОВА, К.В. ОРЛОВА, И.В. САМОЙЛЕНКО, И.Г. МАРКИНА, Е.В. ЛЕДИН, В.А. ШАМРИКОВА, К.А. БАРЫШНИКОВ, Л.В. ДЕМИДОВ Меланома и беременность. Собственный клинический опыт	24
А.Е. АХМЕТЬЯНОВА, К.В. ОРЛОВА, В.В. НАЗАРОВА, К.А. БАРЫШНИКОВ, И.В. САМОЙЛЕНКО, К.Ю. ИВАНИЛОВ, Л.В. ДЕМИДОВ Адьювантная таргетная терапия и анти-PD-1-иммунотерапия у пациентов с меланомой кожи III стадии с мутацией в гене <i>BRAF</i> . Данные реальной клинической практики	30
И.В. САМОЙЛЕНКО, А.О. КУЗЬМЕНКО, С.А. ПРОЦЕНКО, А.В. НОВИК, К.Ю. КАПУСТА, А.Н. ЮРЧЕНКОВ, Д.Л. СТРОЯКОВСКИЙ, Л.В. ДЕМИДОВ Неoadьювантная терапия резектабельной меланомы кожи в России: опыт трех онкологических центров	36
Е.В. КОГАЙ, И.В. САМОЙЛЕНКО, К.А. БАРЫШНИКОВ, Л.В. ДЕМИДОВ Внутриопухолевая анти-PD-1-терапия у больных меланомой кожи III–IVM1a стадии. Пилотное исследование	44
Н.В. ЖУКОВА, М.М. КРАМЧАНИНОВ, Г.Г. РАХМАНКУЛОВА, В.А. МИРГОРОДСКАЯ, М.Н. НЕЧАЕВА Современные методы лечения метастатической меланомы с поражением головного мозга	52
А.В. ПУДИНА, Р.В. ОРЛОВА, Н.В. ЖУКОВА, В.В. ОВСЯНИКОВ Место и время повторному назначению <i>BRAF</i> / <i>MEK</i> -ингибиторов в лечении диссеминированной меланомы кожи	62
Н.В. ЖУКОВА, В.В. ОВСЯНИКОВ, Р.В. ОРЛОВА, А.А. КОРКИНА, Н.П. БЕЛЯК, С.И. КУТУКОВА, А.В. ПУДИНА Лекарственная терапия меланомы кожи 2+ линии	68
В.В. НАЗАРОВА, З.Р. МАГОМЕДОВА, К.В. ОРЛОВА, Е.А. АЗАРОВА, В.М. УНГУРЯН, К.М.Н., И.А. УТЯШЕВ, Д.С. РОМАНОВ, И.Г. МАРКИНА, К.М.Н., И.В. САМОЙЛЕНКО, Г.Ю. ХАРКЕВИЧ, В.А. ЯРОВАЯ, А.А. ЯРОВОЙ, Л.В. ДЕМИДОВ Лечение метастатической увеальной меланомы. Опыт ведущего референсного центра	74
А.А. МЯГКОВА, К.В. ОРЛОВА Тактика лекарственной терапии при метастатическом поражении головного мозга у пациентов с меланомой на примере клинического случая	80
В.М. МЕРАБИШВИЛИ, Л.В. ДЕМИДОВ Злокачественная меланома кожи (C43). Распространенность, качество учета, детальная локализационная и гистологическая структура, выживаемость больных (популяционное исследование)	84
К.В. ОРЛОВА, Л.В. ДЕМИДОВ Мутация в гене <i>BRAF</i> у пациентов с меланомой: анализ результатов наблюдательного исследования и сопоставление с данными литературы	94
Л.В. ДЕМИДОВ, Г.Ю. ХАРКЕВИЧ, Н.Н. ПЕТЕНКО, В.М. МОИСЕЕНКО, С.А. ПРОЦЕНКО, Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА, А.В. ЗИМИНА, Н.В. КОВАЛЕНКО, Н.В. ФАДЕЕВА, Д.В. КИРТБАЯ, И.О. БЕЛОГОРЦЕВ, Д.А. ТАНЦЫРЕВ, С.В. ОДИНЦОВА, А.И. НЕСТЕРОВА, К.А. ВОРОНЦОВА, Ю.Ю. МАКАРЫЧЕВА, Ю.Н. ЛИНЬКОВА, А.В. ЗИНКИНА-ОРИХАН, А.А. СИЛЮТИНА, И.В. СОРОКИНА, Д.О. ЛЯПЦЕВА, В.С. ЧИСТЯКОВ, А.А. ЛУЦКИЙ Фиксированная доза пролголимаба 250 мг один раз в три недели для пациентов с метастатической меланомой. Результаты клинического исследования фазы III FLAT	100
А.В. СУЛТАНБАЕВ, Ш.И. МУСИН, К.В. МЕНЬШИКОВ, Н.И. СУЛТАНБАЕВА, И.А. ТУЗАНКИНА, Д.А. КУДЛАЙ Стратегия усиления специфического противоопухолевого иммунитета у больных с меланомой	116
Конференция «Меланома и опухоли кожи – 2024». Тезисы	122

Contents

Lev Vadimovich Demidov is 70 years old. Congratulations from colleagues and pupils	
I.Ye. SINELNIKOV, I.A. UTYASHEV, V.V. NAZAROVA Features of Dermatoscopy in the Diagnosis of Skin Melanoma. Literature Review	
N.P. MALISHEVSKAYA, A.V. SOKOLOVA, V.V. PETKAU, L.V. DEMIDOV, V.A. IGLIKOV Current State of Incidence and Diagnosis of Melanoma and Other Malignant Neoplasms of the Skin in the Russian Federation and the Ural Federal District	
Z.R. MAGOMEDOVA, V.V. NAZAROVA, K.V. ORLOVA, I.V. SAMOYLENKO, I.G. MARKINA, Ye.V. LEDIN, V.A. SHAMRIKOVA, K.A. BARYSHNIKOV, L.V. DEMIDOV Melanoma and Pregnancy. Own Clinical Experience	
A.E. AKHMETIANOVA, K.V. ORLOVA, V.V. NAZAROVA, K.A. BARYSHNIKOV, I.V. SAMOYLENKO, K.Yu. IVANILOV, L.V. DEMIDOV Adjuvant Targeted Therapy Versus Anti-PD-1-Immunotherapy in <i>BRAF</i> -Mutated Stage III Melanoma: a Real-World Data	
I.V. SAMOYLENKO, A.O. KUZMENKO, S.A. PROTSENKO, A.V. NOVIK, K. Yu. KAPUSTA, A.N. YURCHENKOV, D.L. STROYAKOVSKY, L.V. DEMIDOV Neoadjuvant Therapy of Resectable Skin Melanoma in Russia: the Experience of Three Cancer Centers	
Ye.V. KOGAY, I.V. SAMOYLENKO, K.A. BARYSHNIKOV, L.V. DEMIDOV Intra-Tumor Anti-PD-1 Therapy in Patients with Stage III–IVM1a Skin Melanoma. Pilot Study	
N.V. ZHUKOVA, M.M. KRAMCHANINOV, G.G. RAKHMANKULOVA, V.A. MIRGORODSKAYA, M.N. NECHAEVA Modern Methods of Treatment of Metastatic Melanoma with Brain Damage	
A.V. PUDINA, R.V. ORLOVA, N.V. ZHUKOVA, V.V. OVSYANNIKOV Place and Time of Re-Administration of <i>RAF</i> / <i>MEK</i> Inhibitors in the Treatment of Disseminated Melanoma of the Skin	
N.V. ZHUKOVA, V.V. OVSYANNIKOV, R.V. ORLOVA, A.A. KORKINA, N.P. BELYAK, S.I. KUTUKOVA, A.V. PUDINA Drug Therapy of Skin Melanoma 2+ Lines	
V.V. NAZAROVA, Z.R. MAGOMEDOVA, K.V. ORLOVA, Ye.A. AZAROVA, V.M. UNGURYAN, I.A. UTYASHEV, D.S. ROMANOV, I.G. MARKINA, I.V. SAMOYLENKO, G.Yu. KHARKEVICH, V.A. YAROVAYA, A.A. YAROVOY, L.V. DEMIDOV Treatment of Metastatic Uveal Melanoma. The Experience of a Leading Reference Center	
A.A. MIAGKOVA, K.V. ORLOVA Tactics of Drug Therapy for Metastatic Brain Damage in Patients with Melanoma on the Example of the Clinical Case	
V.M. MERABISHVILI, L.V. DEMIDOV Malignant Melanoma of the Skin (C43). Prevalence, Quality of Accounting, Detailed Localization and Histological Structure, Patient Survival (Population Study)	
K.V. ORLOVA, L.V. DEMIDOV Mutation in the <i>BRAF</i> Gene in Patients with Melanoma: Analysis of the Results of an Observational Study and Comparison with Literature Data	
L.V. DEMIDOV, G.Yu. HARKEVICH, N.N. PETENKO, V.M. MOISEENKO, S.A. PROTSENKO, T.Yu. SEMIGLAZOVA, A.V. ZIMINA, N.V. KOVALENKO, N.V. FADEEVA, D.V. KIRTBAYA, I.O. BELOGORTSEV, D.A. TANTSYREV, S.V. ODINTSOVA, A.I. NESTEROVA, K.A. VORONTSOVA, Yu.Yu. MAKARYCHEVA, Yu.N. LINKOVA, A.V. ZINKINA-ORIKHAN, A.A. SILYUTINA, I.V. SOROKINA, D.O. LYAPTSEVA, V.S. CHISTYAKOV, A.A. LUTSKY A Fixed Dose of Prolgolimab 250 mg Once Every 3 Weeks for Patients with Metastatic Melanoma. Results of the Phase III FLAT Clinical Trial	
A.V. SULTANBAEV, Sh.I. MUSIN, K.V. MENSNIKOV, N.I. SULTANBAEVA, I.A. TUZANKINA, D.A. KUDLAY Strategy for Enhancing Specific Antitumor Immunity in Patients with Melanoma	
Conference 'Melanoma and Skin Tumors – 2024'. Abstracts	



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?
Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ
И УБЕДИТЕСЬ
САМИ!**





Льву Вадимовичу Демидову – 70 лет



Дорогие коллеги!

Спецвыпуск «Меланома и опухоли кожи» журнала «Эффективная фармакотерапия» приурочен к проведению ежегодной конференции «Меланома и опухоли кожи – 2024» в Санкт-Петербурге.

В эти дни, а именно 11 апреля 2024 г., мы отмечаем юбилей профессора Льва Вадимовича Демидова, председателя правления Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома.ПРО».

Лев Вадимович – доктор медицинских наук, профессор, лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники, награжден орденом Пирогова за значительный вклад в лечение меланомы и опухолей кожи. Он член экспертного совета World Melanoma Society и других научных обществ. Лев Вадимович организовал отделение опухолей кожи в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и успешно руководит им.

Ведущий специалист-онколог в области диагностики и лечения меланомы и опухолей кожи, профессор Лев Вадимович Демидов внедряет новые подходы к успешному решению сложных проблем онкодерматологии и иммуноонкологии. Получив специализированную профессиональную зарубежную подготовку в Онкологическом центре в Хьюстоне, США (M.D. Anderson Cancer Center), Лев Вадимович стал инициатором многочисленных международных клинических исследований, результаты которых внесли весомый вклад в прорывные достижения не только отечественной, но и зарубежной онкологической практики. Под руководством профессора Л.В. Демидова сформировалась школа опытных специалистов-онкологов, увлеченных поиском, изучением и реализацией эффективных методов диагностики и лечения меланомы и рака кожи.

На протяжении многих лет Лев Вадимович руководил Московским офисом Европейской школы онкологии, международным отделом РОНЦ им. Н.Н. Блохина, выступал и продолжает выступать в качестве основного организатора крупных международных и отечественных конференций по проблемам меланомы. Помимо руководящих постов и участия в экспертных сообществах профессор Л.В. Демидов стал вдохновителем и создателем Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома.ПРО», которая объединяет экспертов по меланоме и опухолям кожи – специалистов из разных областей медицины.

Благодаря своим уникальным профессиональным и личным качествам Лев Вадимович заслуженно пользуется признанием коллег и благодарностью пациентов.

Редакция специального выпуска «Меланома и опухоли кожи» журнала «Эффективная фармакотерапия»



Юбиляра поздравляют коллеги и ученики



Лев Вадимович, Вы владеете даром подбирать учеников и создавать из них профессионалов своего дела. Это редкий талант – в нем Вы подобны огранщику драгоценных камней. После Вашей работы каждый из учеников обрел особый блеск и теперь поистине драгоценен для Вас, научного мира, пациентов. Крепкого здоровья Вам и сил на всех нас!

Валерия Назарова



Сегодня мы поздравляем с юбилеем нашего учителя, профессора, доктора медицинских наук Льва Вадимовича Демидова.

Лев Вадимович – ведущий специалист-онколог по опухолям кожи в нашей стране. Он, не побоюсь громкого заявления, изменил ландшафт понимания, диагностики и лечения меланомы и других опухолей кожи в России. 21 год назад, когда выпускником медицинского вуза я пришел в интернатуру во вновь созданное Львом Вадимовичем отделение биотерапии, меланома кожи была фатальной опухолью, связанной с огромным количеством мифов, отсутствием

научных знаний, и являлась эдаким белым пятном на карте медицины. Благодаря Льву Вадимовичу отделение биотерапии опухолей стало передовым научным подразделением Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук, задачей которого являлось изучение новых, только возникающих методов лечения злокачественных опухолей – иммунотерапии и иных видов биологической терапии. В те годы не было моноклональных антител, блокаторов контрольных точек иммунного ответа, ставших сейчас «золотым стандартом» лечения многих злокачественных опухолей. Не было молекулярно-направленной терапии. Были цитокины в небольшом количестве, вакцины, которые исследовались в отделении, терапия активированными иммунными клетками, химиотерапия. Мы брали самых тяжелых и безнадежных больных и боролись, как могли и чем могли, развивая при этом онкологию как науку. Пациенты с меланомой кожи, опухолью, не поддававшейся классической химиотерапии, были нашим основным контингентом. Мы видели свет в конце тоннеля неудач. Это были первые проблески успехов иммунотерапии в онкологии, первые появившиеся препараты, такие, например, как ипилимумаб. Мы понимали, что направление «онкоиммунология» однажды займет прочное и заслуженное место в лечении злокачественных опухолей, и в частности меланомы. Иногда мы сомневались в выбранной тактике, иногда к нам относились как к неким фрикам, работающим непонятно с чем. Но мы продолжали работать под руководством Льва Вадимовича, изучать онкологию, лечить пациентов, проводить клинические исследования. Мы были в постоянном контакте с лучшими иностранными специалистами, которых Лев Вадимович, являясь главой международного отдела РОНЦ и директором российского офиса Европейской школы онкологии, приглашал в Россию для обмена опытом. Я помню Европейскую школу онкологии в 2006 г., на которую Лев Вадимович позвал Александра Эггер-

монта, известного профессора, директора института онкологии Гюстава-Русси, помню лекции Клауса Гарбе, итальянских, немецких, американских профессоров. Их визиты в Россию, их вклад в развитие представлений об иммуноонкологии и меланоме – заслуга Льва Вадимовича.

На своей лекции в 2006 г. Александр Эггермонт, помимо прочего, показывал слайды с дерматоскопическими снимками меланомы кожи и рассказывал, как меняется в мире ситуация с ее ранней диагностикой. Через неделю Лев Вадимович купил на свои деньги первый дерматоскоп в нашем отделении, и мы стали развивать раннюю диагностику.

Прошло чуть более 20 лет с начала моего знакомства с Львом Вадимовичем. В течение этих лет он лечил пациентов, руководил отделением биотерапии РОНЦ, преподавал студентам и врачам, развивал онкологию и онкодерматологию в России, написал огромное количество научных трудов, опубликованных как в России, так и за рубежом, был нашим главным исследователем в испытаниях новых лекарственных препаратов, развивал и популяризировал раннюю диагностику меланомы кожи, находился на острие науки онкологии.

Лев Вадимович является создателем и главой Ассоциации специалистов по проблемам меланомы, авторитетного профессионального сообщества, которое формирует клинические рекомендации для Минздрава России, проводит научные исследования, российские и международные конференции, а также образовательные мероприятия по всей стране.

Все поменялось в нашем понимании и наших возможностях лечения меланомы и ряда других опухолей за эти 20 лет. Этим изменениям во многом, да практически во всем, мы, его ученики и люди, больные меланомой, обязаны Льву Вадимовичу. Великолепному врачу, ученому и нашему любимому учителю, вырастившему целую плеяду специалистов-онкологов.

С днем рождения, Лев Вадимович! Крепкого Вам здоровья, многих лет жизни, новых открытий!

Игорь Синельников



Юбилера поздравляют коллеги и ученики



Поздравляю с юбилеем! У Вас есть чем гордиться и к чему стремиться. Пусть не подводит здоровье, пусть каждое событие приносит радость, пусть на душе будет светло и спокойно!

Галина Харкевич



В жизни каждого человека должен быть Учитель. Тот, кто делает тебя профессионалом в своем деле и на всю оставшуюся жизнь зажигает в сердце пламя саморазвития и непрерывного совершенствования человеческих и профессиональных качеств. Мне повезло – моим Учителем стал замечательный человек – профессор Лев Вадимович Демидов. Разглядев когда-то в студенте третьего курса потенциального ученика, Лев Вадимович пригласил меня в свою команду и заразил идеей о том, что рак можно победить иммунной системой. То, что сейчас уже стало стандартом противоопухолевой терапии, в начале 2000-х годов вызвало глубокий скепсис и улыбки самых именитых российских онкологов. А мы верили и каждый

день результатами своей работы по крупницам собирали доказательства, что такая терапия возможна. И наконец доказали. Школа профессора Льва Демидова внесла существенный вклад не только в отечественную, но и в мировую онкологию, что неоднократно подтверждено многочисленными публикациями в самых престижных медицинских изданиях и выступлениями на ведущих онкологических конгрессах самого профессора и его учеников. Уникальность профессора Льва Вадимовича Демидова в том, что он дал нам поистине безграничные возможности профессионального роста и никогда не ограничивал инициативы своих учеников. Лишь изредка, подобно заботливому садовнику, защищал он еще не окрепшие саженцы от лютых невзгод, превращая нас в твердо стоящих на своих знаниях и опыте профессионалов. Упавшие в благодатную почву семена профессор регулярно подкармливал ненавязчивыми наставлениями, всегда очень правильно подбирая слова. Дипломатичность Льва Вадимовича – редкий дар, который он смог передать некоторым из своих учеников. Отдельное спасибо ему за этот «золотой ключик», открывающий практически любые двери.

Дорогой Лев Вадимович, желаю Вам самого крепкого здоровья и долгих лет наслаждения успехами Ваших учеников, ибо нет большей радости для человека, чем видеть добрые плоды трудов своих.

Игорь Утяшев



С днем рождения, дорогой Лев Вадимович! Вы полны мудрости и доброты, самодостаточны и терпимы. Работа

с Вами – одно удовольствие. Вы настоящий Лидер, знающий подход к каждому своему сотруднику. Вы воспитали целую плеяду учеников, каждый из которых сейчас занимает руководящие должности в различных учреждениях и организациях. Вы даете нам возможность развиваться каждый день, помогаете словом и делом. Я безмерно благодарна Вам и горжусь возможностью работать вместе с Вами. Пусть на Вашем жизненном пути не будет непреодолимых преград, пусть невзгоды обходят стороной, рядом остаются надежные, преданные и честные люди! Будьте счастливы, здоровы и открыты для новых ярких впечатлений и свершений! И продолжайте быть таким же прекрасным Лидером и источником вдохновения! С днем рождения!

Кристина Орлова



Дорогой Лев Вадимович! Поздравляю Вас с 70-летием, не могу не вспомнить те уроки и ценности, которые Вы мне передали. Ваша страсть к медицине, преданность науке и искренняя любовь к хорошей музыке всегда вдохновляли меня.

Вы научили меня не только медицинским аспектам нашей работы, но и важности взвешенных решений. Ваш подход к принятию решений, основанный на глубоком анализе и неспешности, вдохновил меня на то, чтобы стараться быть терпеливым и не поддаваться моментальным эмоциям (ох и непросто это!). Это урок ценности сознательного выбора, который я буду нести через всю свою жизнь.

Ваше почтение к учителям, особенно



Юбиляра поздравляют коллеги и ученики

к академику Н.Н. Трапезникову, которое Вы не устали подчеркивать, научило меня уважению и благодарности тем, кто передает нам свои знания и опыт. Это наследие мудрости, которое Вы щедро разделяете, является бесценным даром для всех нас, Ваших учеников.

Ваше близкое знакомство с мировыми легендами в области меланомы, да и онкологии в целом, Ваши рассказы о встречах и обмене опытом с ведущими специалистами всегда наполняли меня гордостью и восхищением. Вы не только достигли вершин в медицине, но и стали частью международного сообщества ученых, внося свой вклад в глобальную борьбу с онкологическими заболеваниями.

Но, пожалуй, одним из самых ценных качеств, которые я в Вас ценю, является Ваша простота и непринужденность в общении. Несмотря на Ваш огромный авторитет и достижения, Вы всегда оставались доступным и открытым для всех, кто обращался за советом или поддержкой. Это умение быть на одной волне с людьми, слушать и слышать делает Вас не только великим ученым, но и по-настоящему большой личностью.

Когда я только начинал свой путь в медицине (а познакомились мы, когда я еще был студентом и замыслил курсовую работу по «биотерапии рака», – почти 20 лет назад!), Вы стали моим проводником в сложном и непросто мире онкологии. Под Вашим руководством я не только получил необходимые знания и умения, но и научился видеть за научными фактами исследований живых людей, их надежды и страхи. Ваши наставления и советы стали для меня фундаментом, на котором строится моя профессиональная деятельность.

Но для меня Вы прежде всего человек с большим сердцем, способный поддержать, вдохновить и указать верный путь.

В этот знаменательный день желаю Вам крепкого здоровья, неисчерпаемой энергии и новых открытий в любимом деле. Пусть каждый новый

день приносит радость от осознания сделанного Вами вклада в развитие медицины и науки, а также удовлетворение от успехов Ваших учеников. Спасибо Вам за все, Лев Вадимович. Ваш пример для меня – это маяк, который освещает путь в профессиональном и духовном росте.

Игорь Самойленко



Дорогой Лев Вадимович, мне в жизни очень повезло, что состояться в профессии получилось благодаря Вам. Вы – мой учитель, с Вами получилось пересмотреть актуальные вопросы, касающиеся пигментных образований кожи, и по-новому рассмотреть их в области детской пигментной патологии, в частности, поднять проблему динамического наблюдения детей с врожденными гигантскими невусами, что облегчило понимание этой патологии докторами/онкологами и междисциплинарными специалистами в регионах.

Сердечно поздравляю Вас с днем рождения! Самое главное пожелание – здоровья! Долгих лет активной профессиональной жизни. Творческих успехов, потому что наука и есть то самое творение. И точку в исследованиях детей с пигментной патологией мы еще не поставили, а без Вас, дорогой учитель, у меня это не получится. Дней благоденствия и процветания!

Марина Дорошенко

Дорогой Лев Вадимович! Поздравляю с юбилеем! Помимо многих достижений на Вашем жизненном пути я хочу отметить Ваше многолетнее руководство междуна-



рым отделом РОНЦ. За это время с Вашей помощью и благодаря Вашим усилиям были налажены контакты и развивались проекты с Европейской школой онкологии, UICC, OECI, Melanoma World Society, АДИОР, другими организациями, проводились многочисленные международные встречи и конференции с участием большого числа российских и зарубежных коллег. Все это могло состояться именно благодаря Вашим замечательным личным качествам и высокому профессионализму. Радости – на каждый день и здоровья – на многие годы!

Ирина Шубина



Лев Вадимович, дорогой! Счастия желаю. Жизни долгий пройден путь, много повидали. А теперь взглянуть на мир, будто бы впервые: улыбнуться дню с дождем, вдохновиться ночью звездной, песню напевая. И поднять бокал вина, жизнью наполняя!

Ирина Михайлова



Особенности дерматоскопии в диагностике меланомы кожи. Обзор литературы

И.Е. Синельников, к.м.н.¹, И.А. Утяшев, к.м.н.², В.В. Назарова, к.м.н.^{3,4}

Адрес для переписки: Валерия Витальевна Назарова, jezerovel@gmail.com

Для цитирования: Синельников И.Е., Утяшев И.А., Назарова В.В. Особенности дерматоскопии в диагностике меланомы кожи. Обзор литературы. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 10–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-10-17

Заболеемость меланомой кожи неуклонно растет, и, несомненно, возрастает потребность в ее раннем выявлении. Универсальным инструментом для ранней диагностики является дерматоскопия, метод прижизненного исследования новообразований кожи, доказавший свою эффективность в процессе многочисленных клинических исследований. Знание алгоритмов и дерматоскопических паттернов меланомы кожи в зависимости от анатомической локализации опухоли позволяет повысить эффективность ранней диагностики и, как следствие, повлиять на прогноз заболевания, особенно меланом редких локализаций.

Ключевые слова: дерматоскопия, меланома

*Посвящается нашему учителю профессору Льву Вадимовичу Демидову
«Мир полон очевидных вещей, которые никто не замечает».*

*Артур Конан Дойль
Вы научили нас видеть невидимое...*

Введение

Заболеемость меланомой кожи неуклонно растет среди светлокожего населения всех континентов, постепенно превращая относительно редкую злокачественную опухоль в одного из лидеров в структуре онкологической заболеваемости [1]. Несмотря на прорывы последних десятилетий, произошедшие в лекарственном лечении меланомы кожи, благоприятный прогноз развития болезни и успех лечения пациента по-прежнему во многом зависят от раннего выявления. Это приводит к постоянному совершенствованию неинвазивных методов ранней диагностики (новые алгоритмы дерматоскопии, конфокальной микроскопии, прижизненное молекулярно-генетическое тестирование новообразований кожи, применение искусственного интеллекта при анализе изображений новообразований кожи), которые уже в ближайшее время могут потеснить сегодняшний стандарт диагностики опухолей кожи – патоморфологическое исследование [2]. Тем не менее, пожалуй, самым доступным и распространенным методом неинвазивной ранней диагностики подозрительных

новообразований кожи остается дерматоскопия. Этот простой и высокоэффективный инструмент уже несколько десятилетий успешно применяют для дифференциальной диагностики злокачественных опухолей кожи. Стандартизацией метода дерматоскопии можно считать создание в 2007 г. консенсусных рекомендаций по дерматоскопическому осмотру, разработанных членами правления Международного общества дерматоскопии и ставших в настоящее время общепризнанным алгоритмом дерматоскопического исследования (табл. 1) [3].

Внимания заслуживает пункт 3 – двухэтапный метод дерматоскопической оценки, позволяющий изначально выделить меланоцитарные, немеланоцитарные или неклассифицируемые новообразования кожи. В дальнейшем дифференциальную диагностику меланомы кожи проводят уже между меланоцитарными и неклассифицируемыми образованиями кожи с использованием хорошо известных дерматоскопических алгоритмов: анализа характерных признаков (паттерн-анализа), дерматоскопического правила ABCD Штольца,



Таблица 1. Форма стандартизованного дерматоскопического заключения, разработанная членами правления Международного общества дерматоскопии. По сути, является алгоритмом дерматоскопического исследования и включает восемь обязательных и два необязательных пункта

1	Клинические данные: возраст, фототип кожи, количество невусов, наличие крупных невусов, наличие меланомы в анамнезе или у родственников. Описание динамики изменений исследуемого новообразования кожи
2	Клиническое описание новообразования
3	Двухэтапный метод дерматоскопии, позволяющий дифференцировать меланоцитарные новообразования от немеланоцитарных
4	Описание дерматоскопических структур в новообразовании с использованием стандартизированных терминов
5	Используемый(е) дерматоскопический(е) алгоритм(ы)*
6	Информация об оборудовании, применяемом для дерматоскопии
7	Клинические и/или дерматоскопические изображения новообразования
8	Диагноз или дифференциальный диагноз
9	Рекомендации по дальнейшей тактике
10	Комментарии для патоморфологов*

* Пункты 5 и 10 являются необязательными.

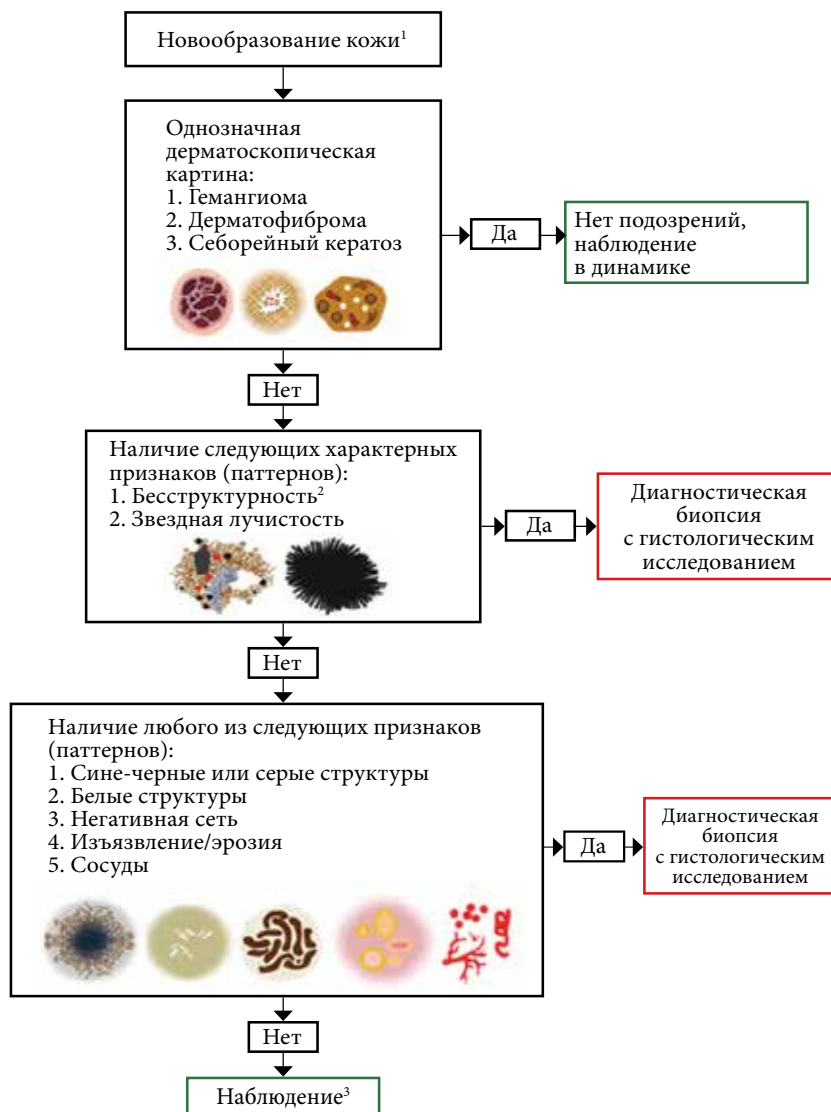
алгоритма Мензеса, 7-балльного алгоритма Ардженциано и др.

Многообразие существующих дерматоскопических алгоритмов для дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи обусловлено, во-первых, попыткой авторов упростить их освоение врачами, а во-вторых, стремлением увеличить чувствительность и специфичность выявления меланомы кожи с их помощью. Поскольку каждый алгоритм имеет свои достоинства и недостатки, особенно в выявлении ранней меланомы кожи, продолжают создаваться новые дерматоскопические алгоритмы, что, по мнению авторов, еще больше упростит диагностику меланомы среди клиницистов, не обладающих высокой экспертностью в дерматоскопии.

Одним из примеров такого нового упрощенного дерматоскопического алгоритма можно считать предложенный в 2016 г. алгоритм TADA (Triage Amalgamated Dermoscopic Algorithm), обладающий высокой чувствительностью – 94,8% и специфичностью 72,3% [4].

На первом этапе алгоритм TADA требует исключить принадлежность исследуемого новообразования к одному из трех наиболее часто встречающихся доброкачественных новообразований кожи (гемангиоме, дерматофибrome и себорейному кератозу). На втором этапе следует проанализировать наличие структурного беспорядка (деорганизованного или асимметричного распределения цветов и/или структур), звездной лучистости, структур сине-черного или серого цвета, белых структур, негативную пигментную сеть, изъязвление и сосуды (рис. 1).

Другим примером упрощенного и нового дерматоскопического алгоритма можно считать алгоритм PASS, опубликованный по результатам мультицентрового ретроспективного анализа в феврале 2023 г. [5]. Наиболее значимыми для выявления меланомы в этом алгоритме являются всего три дерматоскопических признака – полихромия, асимметрия, специфические структуры. Диагностиче-



Примечание. ¹ Кроме образований на ладонях, подошвах и ногтях. ² Деорганизованное или асимметричное распределение цветов и/или структур. ³ Пациенту следует самостоятельно наблюдать за образованиями на коже и при любых изменениях и появлении симптомов (зуда, кровотоочивости и т.д.) обращаться к специалисту, владеющему дерматоскопией.

Рис. 1. Дерматоскопический алгоритм TADA



Рис. 2. Поверхностно-распространяющаяся невус-ассоциированная меланома кожи: А – клинически представлен рядом с внутридермальным невусом островок гиперпигментированного меланоцитарного образования; Б – при дерматоскопии вплотную к типичному внутридермальному невусу прилежит фокус меланоцитарного образования иного строения, дерматоскопический островок, представленный атипичной пигментной сетью, асимметрией пигментации и строения, на отдельных его участках радиальная лучистость, серо-голубые структуры в центральной части островка. Гистологическая картина соответствует поверхностно-распространяющейся меланоме кожи толщиной по Бреслоу 0,28 мм, исходящей из края внутридермального невуса

ская точность алгоритма PASS составила 88,4%, чувствительность – 91,9%, специфичность – 87%. Универсальность существующих дерматоскопических алгоритмов зачастую не отражает специфику дерматоскопической картины меланомы кожи особых анатомических локализаций, что ограничивает ее возможности в ранней диагностике при расположении меланомы на лице, ладонях, подошвах и др. Поэтому остановимся подробнее на особенностях дерматоскопической картины меланомы кожи различных локализаций.

Меланома кожи туловища

Меланома кожи туловища характеризуется разнообразием клинико-морфологических вариантов. Наиболее частым гистологическим вариантом является поверхностно-распространяющаяся меланома, и большинство дерматоскопических алгоритмов разработаны для выявления ранних форм именно этой локализации [6]. Полихромия, асимметрия и бело-голубая вуаль – хорошо известные дерматоскопические признаки меланомы кожи туловища [7]. Для меланомы кожи верхней части спины, включая межлопаточную область, характерными дерматоскопическими признаками являются зоны регресса, глобулы и блестящие белые линии, а атипичная пигментная сеть в большей степени характерна для меланомы кожи передней брюшной стенки [8].

Меланомы кожи туловища нередко могут быть ассоциированы с невусом – так называемые невус-ассоциированные меланомы (НАМ). Однако чаще это не клинический, а патоморфологический диагноз. НАМ имеют свои дерматоскопические особенности, на которые влияют различные факторы, например гистологический тип невуса, соотношение компонентов меланомы и невуса, а также толщина меланомы [9]. Когда невус и меланома рас-



Рис. 3. Дерматоскопическая картина сложного невуса с участком неравномерной пигментации и атипичной пигментной сети на периферии в виде дерматоскопического островка.

При патоморфологическом исследовании выявлена атипичная поверхностная пролиферация меланоцитов, нельзя исключить формирование ранней меланомы кожи на фоне папилломатозного внутридермального невуса с гистологическими признаками врожденного

положены близко друг к другу, при дерматоскопии меланома может выглядеть как участок атипичии по краю доброкачественного новообразования (рис. 2 А, Б и рис. 3) в виде островка. Однако когда нет четкого горизонтального разделения между компонентами невуса и меланомы, подобный островок атипичии обычно отсутствует (рис. 2 В). К другим дерматоскопическим критериям НАМ можно отнести атипичную пигментную сеть (рис. 4), глобулы и полосы. Наличие бело-голубой вуали обычно ассоциировано с меланомой, возникшей *de novo*. Узловая меланома составляет 10–15% от всех диагностированных меланом, является второй по частоте встречаемости после поверхностно-распространяющейся меланомы [10]. Классифицированы несколько дерматоскопических критериев узловой меланомы в зависимости от наличия или

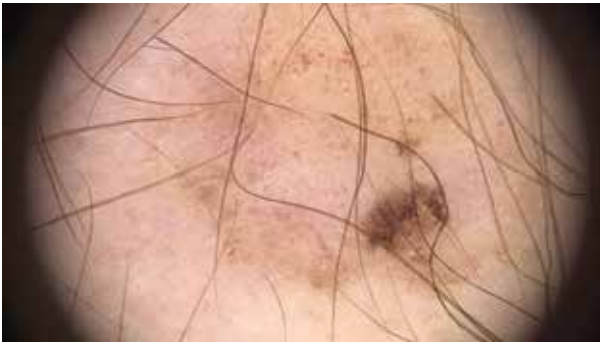


Рис. 4. На фоне меланоцитарного невуса определяется участок, отличающийся по структуре и пигментации от остальной части невуса, представленный атипичной пигментной сетью и асимметрией строения. Дерматоскопический островок отсутствует. При гистологическом исследовании образования верифицирован смешанный невус с гистологическими признаками врожденного и вторичными диспластическими изменениями. Имеется фокус, подозрительный в отношении трансформации в поверхностно-распространяющуюся меланому *in situ*

отсутствия пигментации. Частые признаки пигментированной узловой меланомы: сине-черный цвет, неравномерно расположенные точки и глобулы, кристаллические структуры и сосуды разного размера и формы [11]. Нередко можно обнаружить на поверхности образования изъязвление, кровоточивость. Беспигментная узловая меланома характеризуется наличием сосудистых атипий, включая преобладающие центральные сосуды, сосуды в виде шпильки, молочно-розовые участки, более одного оттенка розового и сочетание точечных и линейных сосудов, расположенных неравномерно (рис. 5 А, Б) [12].

Т. Deinlein и соавт. подчеркнули, что толщина опухоли может влиять на сосудистый рисунок при дерматоскопическом исследовании [13]. Было выявлено, что точечные сосуды, белые блестящие полосы и неравномерная синяя бесструктурная область являются более вероятными предикторами «тонкой» узловой меланомы, чем «толстой» узловой меланомы кожи (в 3,4; 2,9 и 2,4 раза соответственно) [14].

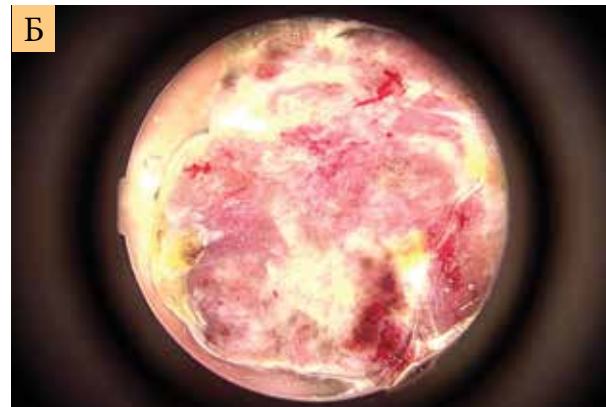


Рис. 5. Узловая меланома: А – клиническая картина; Б – при дерматоскопии характеризуется наличием структурного хаоса, бесструктурных участков белого цвета, наличием полиморфных атипичных сосудов и участков некроза/крововизлияния

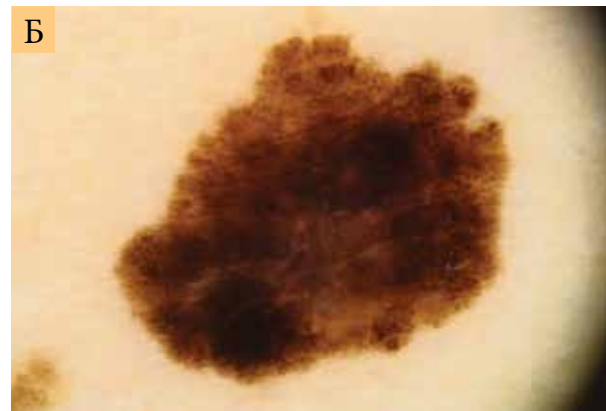


Рис. 6. Меланома кожи нижних конечностей: А – клиническая картина меланомы кожи бедра; Б – дерматоскопическая картина меланоцитарного образования с наличием структурного хаоса, асимметрии пигментации и строения, атипичной пигментной сетью, формирующимися блестящими белыми линиями в центральной части. Гистологически верифицирована поверхностно-распространяющаяся меланома кожи толщиной 0,7 мм по Бреслоу, Кларк 3

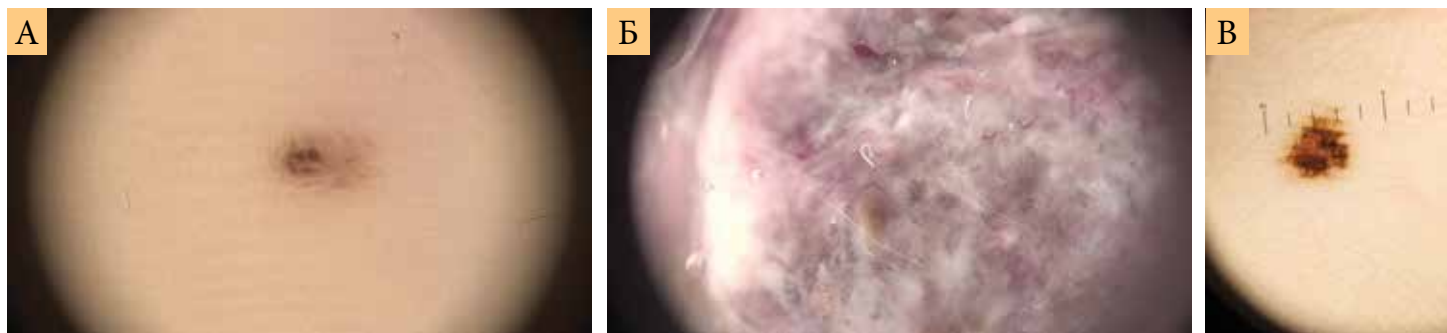


Рис. 7. Оценка дерматоскопических изображений акральных меланоцитарных образований: А – акральная меланома, дерматоскопическая оценка изображения с помощью алгоритма BRAAF – 5 баллов (неправильные пятна, асимметрия структур, ППЛГ), морфологическая картина поверхностно-распространяющейся меланомы кожи стопы в фазе горизонтального роста, толщина 0,3 мм; Б – дерматоскопическая оценка изображения меланомы кожи стопы с помощью алгоритма BRAAF – 5 баллов (ППЛГ, асимметрия структур и цвета); В – дерматологическая оценка меланоцитарного образования с помощью алгоритма BRAAF – 0 баллов (асимметрия структур и цвета, наличие параллельного рисунка борозды), морфологическая картина меланоцитарного невуса

Меланома кожи конечностей

В немногочисленных исследованиях, посвященных особенностям дерматоскопии при различных локализациях, изучались дерматоскопические признаки меланомы кожи нижних конечностей. Данная локализация меланомы кожи характерна в основном для женщин. По сравнению с меланомой кожи туловища большинство меланом кожи нижних конечностей имеют характерные признаки: линейные пересекающиеся борозды, более светлые, чем общая пигментация поражения (рис. 6 А, Б) [15]. Дополнительные признаки включают многоугольники/угловатые линии, зоны регресса и дерматоскопические островки.

Акральная меланома

Акральная меланома (АМ) – это меланома, локализуемая на ладонях, подошвах или в подногтевой области. Акральная меланома составляет около 3% от всех меланом, является наиболее распространенным подтипом меланомы (20–40%) среди темнокожего населения (лица азиатского, африканского и латиноамериканского происхождения) [16]. Клинически АМ на начальной стадии развития представляет собой пигментированное пятно с нечеткими границами. Со временем на фоне растущей АМ может появляться узловой компонент. Дерматоскопия акральных участков проводится с учетом особенностей кожного рельефа ладонных и подошвенных поверхностей (расположения кожных борозд и гребней). Паттерн параллельных линий на гребешках (ППЛГ, полосообразная пигментация вдоль эпидермальных гребней) – классический дерматоскопический признак АМ – может быть обнаружен как на ранних стадиях, часто в виде уникального рисунка, так и на поздних [17]. Типичными дерматоскопическими признаками, связанными с поздней стадией АМ, является наличие ППЛГ с диффузной пигментацией и неравномерными коричневыми или черными точками/глобулами. При АМ может также наблюдаться неравномер-

ный фибриллярный рисунок, характеризующийся асимметричным и нерегулярным расположением фибриллярной пигментации, при этом фибриллярные структуры различаются по размеру и цвету. Дополнительные дерматоскопические признаки инвазивной стадии АМ – атипичный сосудистый рисунок, бело-голубая вуаль и изъязвления.

Были предложены дерматоскопические алгоритмы, помогающие выявлять АМ на ранних стадиях и дифференцировать ее с доброкачественными образованиями. К примеру, при оценке образования с помощью клинического трехэтапного алгоритма хирургический этап лечения будет рассматриваться, когда приобретенное акральное меланоцитарное образование имеет нетипичную дерматоскопическую картину с диаметром поражения ≥ 7 мм и когда возраст пациента превышает 50 лет [18]. Алгоритм обладает высокой чувствительностью и специфичностью – 80 и 88% соответственно.

Также был предложен дерматоскопический алгоритм BRAFF, который продемонстрировал высокую точность (88%) [19].

Алгоритм BRAFF состоит из четырех положительных и двух отрицательных паттернов: неправильные пятна (1 балл), ППЛГ (3 балла), асимметрия структур (1 балл) и асимметрия цвета (1 балл), наличие параллельного рисунка борозды (-1 балл), наличие фибриллярного рисунка (-1 балл) (рис. 7 А, Б, В). Установлено, что порог в один балл обеспечивает наилучшую чувствительность (93%) при специфичности 87%. При дерматоскопии беспигментной АМ в большинстве случаев можно обнаружить микроскопические остатки пигментации. Почти в половине образований имеется сосудистый полиморфизм с молочно-красными участками (95%), линейными сосудами неправильной формы (49%), точечными сосудами (43%) и сосудами в форме шпильки (41%).

Подногтевая меланома составляет примерно 1–3% от всех меланом у светлокожих и 15–20% у темнокожих пациентов и чаще всего локализуется на



Рис. 8. Подногтевая меланома: А – подногтевая меланома кожи *in situ*; Б – дерматоскопические признаки (светло-коричневый фон с продольными линиями, неравномерными по толщине и интервалу, прерванными по своей длине)

больших пальцев верхних и нижних конечностей. Наиболее распространенными клиническими проявлениями подногтевой меланомы являются меланонихии (около 75% случаев) (рис. 8) или реже изъязвленный узел ногтевого ложа (около 25% случаев). Вместе с этими клиническими проявлениями можно также наблюдать околоногтевую пигментацию (симптом Хатчинсона). Подногтевая меланома, представляющая собой продольную полосу меланонихии без аномалий ногтевой пластины или изъязвлений, обычно выявляется *in situ* и имеет благоприятный прогноз [20]. Появляющиеся в зрелом возрасте полосы на одной ногтевой пластине коричнево-черного цвета с размытыми границами и тенденцией к увеличению – симптом Хатчинсона. Эти признаки указывают на злокачественность меланонихии.

При динамическом наблюдении за пациентом с меланонихиями ногтевых пластин следует оценивать следующие признаки [21]:

- цвет полосы, фон, который проходит продольно от проксимального до дистального края ногтевой пластины и может варьировать по цвету от серого до коричневого и черного;
- продольные тонкие линии, которые видны только на заднем плане. Они могут быть двух видов:
 - равномерные линии, которые имеют одинаковый цвет и толщину, проходят от начала до конца полосы параллельно друг другу,
 - неравномерные линии, которые имеют разный цвет (от светло-коричневого до черного) и толщину, часто прерываются по длине и переходят друг в друга;
- пигментация околоногтевых тканей, включая проксимальный и латеральный ногтевые валики и гипонихий;
- небольшого размера черно-коричневые гранулы диаметром менее 0,1 мм;
- дополнительные признаки при дерматоскопии – точки/глобулы коричнево-черного цвета (включения меланина в ногтевой пластине), дистрофия ногтевой пластины, ширина пигментной полосы более 2/3 ногтевой пластины.

Дистрофия ногтевой пластины, как правило заметная при клиническом осмотре, является показателем инвазивной меланомы. Примерно 1/4 всех подногтевых меланом являются беспигментными и проявляются в виде эрозированного узелка ногтевого ложа. Беспигментные подногтевые меланомы чаще всего характеризуются полиморфным сосудистым рисунком с молочно-красными участками. Дерматоскопия чаще всего не позволяет дифференцировать беспигментную узловую подногтевую меланому от других доброкачественных или злокачественных опухолей ногтевого ложа, таких как пиогенная гранулема и плоскоклеточный рак.

Меланома кожи головы и шеи

Злокачественное лентиго, или лентиго-меланома, чаще всего возникает на коже, поврежденной ультрафиолетовым излучением, и составляет 4–15% от всех диагностированных меланом. Злокачественное лентиго наиболее часто локализуется в виде нечетко очерченного, неравномерного пигментированного пятна на коже щек или центральной части кожи лица у женщин, у мужчин чаще на коже волосистой части головы или хрящевых участках ушной раковины, также на коже шеи [22]. Дерматоскопические признаки меланоцитарных образований на коже лица включают уплощение эпидермальных гребней, пигмент прерывается волосными фолликулами и отверстиями придаточных структур, создавая псевдосеть, в отличие от классической пигментной сети, наблюдаемой на других участках тела. Более того, меланоциты на ранних стадиях заболевания в основном пролиферируют вдоль волосных фолликулов и придаточных структур, создавая специфические дерматоскопические узоры, которые являются фолликулоцентричными. Эти уникальные особенности обусловлены специфическими гистологическими характеристиками злокачественного лентиго на коже лица [23].

Дерматоскопические критерии, наблюдаемые на ранних этапах развития злокачественного лентиго,



Рис. 9. Злокачественное лентиго: А – клиническая картина лентиго-меланомы, морфологическая – меланома кожи толщиной 0,5 мм; Б – дерматоскопические признаки асимметричной perifollicularной пигментации, псевдосеть, регресс, наличие perifollicularных глобул в меланоцитарном образовании

включают асимметрию пигментации в волосяных фолликулах и вокруг них (круги, полукруги и круги внутри кругов, обычно с сероватым оттенком), за которой следует появление perifollicularных серых точек и глобул (кольцевидно-зернистый рисунок сине-серого цвета) (рис. 9 А, Б), вплоть до ромбовидных структур/угловатых линий, образующихся в межфолликулярных областях, создавая ромбиды, и, наконец, пигментированных пятен с облитерацией волосяных фолликулов (однородные участки) [24]. Еще одним признаком, описанным в исследовании С. Navarrete-Dechent и соавт., является «выбухание волосяных фолликулов». Авторы полагают, что эта особенность может коррелировать с perifollicularными линейными выступами (ПЛП), наблюдаемыми при дерматоскопии в 61,8% меланом типа злокачественного лентиго, и что ПЛП могут являться новым дерматоскопическим симптомом меланом лицевой локализации. Авторы определили ПЛП как «короткие, линейные, пигментированные выступы, исходящие из волосяных фолликулов». Дерматоскопический признак ПЛП имеет высокую

чувствительность и специфичность (61,8 и 96,0% соответственно) [25].

Заключение

Морфологические особенности меланомы кожи (клинические, дерматоскопические и молекулярно-генетические) напрямую коррелируют с анатомической локализацией меланомы [26]. Например, меланомы кожи, локализуемые на голове и шее, отличаются от меланомы кожи на туловище и конечностях из-за различного строения кожи и кумулятивного воздействия ультрафиолетового излучения. Меланомы кожи, локализуемые на ладонях и подошвах, встречаются реже, поэтому их сложнее диагностировать на рутинных осмотрах, и чаще всего прогностически такие меланомы оказываются крайне неблагоприятными [27]. Становится очевидным, что специалистам необходимы знания дерматоскопических паттернов меланомы кожи в зависимости от анатомической локализации, прежде всего для повышения эффективности ранней диагностики и возможности влияния на прогноз заболевания, особенно меланом редких локализаций. ☺

Литература

1. Rahib L., Wehner M.R., Matrisian L.M., et al. Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040. JAMA Netw. Open. 2021; 4 (4): e214708.
2. Narayanamurthy V., Padmapriya P., Noorasafrin A., et al. Skin cancer detection using non-invasive techniques. RSC Adv. 2018; 8 (49): 28095–28130.
3. Malvey J., Puig S., Argenziano G., et al. Dermoscopy report: proposal for standardization. J. Am. Acad. Dermatol. 2007; 57 (1): 84–95.
4. Rogers T., Marino M.L., Dusza S.W., et al. A clinical aid for detecting skin cancer: the triage amalgamated dermoscopic algorithm (TADA). J. Am. Board Fam. Med. 2016; 29 (6): 694–701.
5. Avilés-Izquierdo J.A., García-Piqueras P., Ciudad-Blanco C., et al. Do not PASS any melanoma without diagnosis: a new simplified dermoscopic algorithm. Int. J. Dermatol. 2023; 62 (4): 518–523.
6. Youl P.H., Youlden D.R., Baade P.D., et al. Changes in the site distribution of common melanoma subtypes in Queensland, Australia over time: implications for public health campaigns. Br. J. Dermatol. 2013; 168 (1): 136–144.



7. Soyer H.P., Argenziano G., Zalaudek I., et al. Three-point checklist of dermoscopy. *Dermatology*. 2004; 208 (1): 27–31.
8. Whiteman D.C., Bray C.A., Siskind V., et al. A comparison of the anatomic distribution of cutaneous melanoma in two populations with different levels of sunlight: the west of Scotland and Queensland, Australia 1982–2001. *Cancer Causes Control*. 2007; 18 (5): 485–491.
9. Stante M., Carli P., Massi D., et al. Dermoscopic features of naevus-associated melanoma. *Clin. Exp. Dermatol.* 2003; 28 (5): 476–480.
10. Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.J., et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19 (16): 3635–3648.
11. Zalaudek I., Kreusch J., Giacomel J., et al. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 63 (3): 361–374.
12. Menzies S.W., Kreusch J., Byth K., et al. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch. Dermatol.* 2008; 144 (9): 1120–1127.
13. Deinlein T., Longo C., Schuler G., et al. The prevailing dermoscopic vascular pattern in melanoma is influenced by tumour thickness and pigmentation type. *Br. J. Dermatol.* 2020; 182 (4): 1049–1050.
14. Niforou A., Sgouros D., Lallas A., et al. The spectrum of morphologic patterns of nodular melanoma: a study of the International Dermoscopy Society. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021; 35 (11): e762–e765.
15. Bassoli S., Kyrgidis A., Ciardo S., et al. Uncovering the diagnostic dermoscopic features of flat melanomas located on the lower limbs. *Br. J. Dermatol.* 2018; 178 (3): e217–e218.
16. Darmawan C.C., Jo G., Montenegro S.E., et al. Early detection of acral melanoma: a review of clinical, dermoscopic, histopathologic, and molecular characteristics. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 81 (3): 805–812.
17. Phan A., Dalle S., Touzet S., et al. Dermoscopic features of acral lentiginous melanoma in a large series of 110 cases in a white population. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162 (4): 765–771.
18. Saida T., Koga H. Dermoscopic patterns of acral melanocytic nevi. *Arch. Dermatol.* 2007; 143 (11): 1423–1426.
19. Lallas A., Kyrgidis A., Koga H., et al. The BRAAFF checklist: a new dermoscopic algorithm for diagnosing acral melanoma. *Br. J. Dermatol.* 2015; 173 (4): 1041–1049.
20. Starace M., Dika E., Fanti P.A., et al. Nail apparatus melanoma: dermoscopic and histopathologic correlations on a series of 23 patients from a single centre. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32 (1): 164–173.
21. Ronger S., Touzet S., Ligeron C., et al. Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch. Dermatol.* 2002; 138 (10): 1327–1333.
22. Hoersch B., Leiter U., Garbe C. Is head and neck melanoma a distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5702 patients with melanoma. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155 (4): 771–777.
23. Schiffner R., Schiffner-Rohe J., Vogt T., et al. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 42 (1): 25–32.
24. Pralong P., Bathelier E., Dalle S., et al. Dermoscopy of lentigo maligna melanoma: report of 125 cases. *Br. J. Dermatol.* 2012; 167 (2): 280–287.
25. Navarrete-Dechent C., Jaimes N., Dusza S.W., et al. Perifollicular linear projections: a dermoscopic criterion for the diagnosis of lentigo maligna on the face. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2024; 90 (1): 52–57.
26. Viros A., Fridlyand J., Bauer J., et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS Med.* 2008; 5 (6): e120.
27. Thomas L., Phan A., Pralong P., et al. Special locations dermoscopy. *Dermatol. Clin.* 2013; 31 (4): 615–624.

Features of Dermoscopy in the Diagnosis of Skin Melanoma. Literature Review

I.Ye. Sinelnikov, PhD¹, I.A. Utyashev, PhD², V.V. Nazarova, PhD^{3,4}

¹ Israeli Scientific Medical Center Melanoma Unit

² Hadassah Institute of Oncology, Moscow

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

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Valeria V. Nazarova, jezerovel@gmail.com

The incidence of melanoma of the skin is steadily increasing, and, undoubtedly, the need for its early detection is increasing. A universal tool for early diagnosis is dermatoscopy, a method of in vivo examination of skin neoplasms, which has proven its effectiveness in the course of numerous clinical studies. Knowledge of algorithms and dermoscopic patterns of skin melanoma, depending on the anatomical localization of the tumor, can increase the effectiveness of early diagnosis and, as a result, affect the prognosis of the disease, especially melanomas of rare localizations.

Keywords: *dermatoscopy, melanoma*



¹ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии

² Свердловский областной онкологический диспансер

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

⁴ Областной кожно-венерологический диспансер № 3, г. Челябинск

Современное состояние заболеваемости и диагностики меланомы и других злокачественных новообразований кожи в Российской Федерации и Уральском федеральном округе

Н.П. Малишевская, д.м.н.¹, А.В. Соколова, д.м.н.¹, В.В. Петкау, к.м.н.², Л.В. Демидов, д.м.н.³, В.А. Игликов, д.м.н.⁴

Адрес для переписки: Анна Викторовна Соколова, baden-ekb@yandex.ru

Для цитирования: Малишевская Н.П., Соколова А.В., Петкау В.В. и др. Современное состояние заболеваемости и диагностики меланомы и других злокачественных новообразований кожи в Российской Федерации и Уральском федеральном округе. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 18–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-18-23

В статье представлена современная эпидемиологическая ситуация по меланоме и другим злокачественным новообразованиям кожи в Российской Федерации. Проведено сравнительное аналитическое исследование состояния ранней диагностики, организации медицинской помощи по выявлению больных меланомой и другими злокачественными новообразованиями кожи по Российской Федерации и шести субъектам Уральского федерального округа. Для улучшения показателя активного выявления больных меланомой кожи, особенно на ранних стадиях, необходимо создание системы взаимодействия врачей первичного контакта с пациентом и онкологической службы, формирование онконастороженности среди врачей всех специальностей, а также среди населения.

Ключевые слова: меланома кожи, рак кожи, заболеваемость меланомой, динамика показателей заболеваемости, анализ показателей заболеваемости

Актуальность исследования

Проблема заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) остается актуальной, что отражено в Национальном проекте «Здравоохранение» и созданных на его основе региональных проектах, в которых одним из ключевых направлений является федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями на 2019–2024 годы». Одной из приоритетных задач этих проектов остается ранняя диагностика ЗНО.

Одной из важнейших задач, поставленных перед всем российским здравоохранением, является увеличение удельного веса ЗНО, выявленных на ранних стадиях, что ожидаемо приведет к снижению однолетней летальности и смертности от новообразований и тем более от опухолей визуальных локализаций, к которым относятся ЗНО кожи. А они в общей структуре онкологической заболеваемости населения РФ на протяжении многих лет занимают лидирующие позиции среди всех локализаций и нозологических форм ЗНО [1].

Информационной основой для разработки программ противораковых мероприятий с учетом региональной специфики, дальнейшей оценки результатов их реализации на всех уровнях и принятия управленческих решений является анализ статистических данных о заболеваемости ЗНО кожи и состоянии онкологической помощи населению, в том числе по организации раннего выявления ЗНО.

Цель исследования – провести сравнительное аналитическое исследование состояния ранней диагностики меланомы и других ЗНО кожи в 2011–2021 гг. на трех уровнях: по Российской Федерации, шести субъектам Уральского федерального округа (ФО), в том числе по Свердловской области.

Материал и методы

Исследование проведено на основе статистических материалов Российского центра информационных технологий и эпидемиологических



Таблица 1. Распространенность ЗНО в России в 2012–2022 гг. (численность контингента больных на 100 тыс. населения)

Нозология	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Меланома	50,1	51,8	54,7	56,9	59,2	61,2	64,1	66,9	69,2	70,7	72,7
Рак кожи	252,3	258,3	269,3	275,8	279,8	289,0	298,2	310,5	305,8	303,5	298,9

исследований в области онкологии за 2022 г. [1], динамики показателей относительно 2020 г., а также за период 2012–2022 гг. [2]. Проанализированы показатели по РФ, каждому из восьми федеральных округов, в том числе по Уральскому ФО и всем его шести субъектам. Оценка состояния организации медицинской помощи по выявлению больных со ЗНО кожи проведена на основании анализа следующих статистических показателей [3, 4]:

- удельного веса больных меланомой (С43) и другими ЗНО кожи (С44), выявленных активно;
- удельного веса больных, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса, в том числе на самой ранней (I) стадии и на запущенных (III–IV) стадиях;
- удельного веса больных, умерших в течение первого года с момента установления диагноза (первогодичная летальность).

Результаты

Анализ статистических данных показал значительный рост распространенности ЗНО кожи за период с 2012 по 2022 г. (табл. 1). Численность контингента больных меланомой кожи (С43) увеличилась с 50,1 до 72,7 на 100 тыс. населения, контингента больных раком кожи (С44) – с 252,3 до 298,9 на 100 тыс.

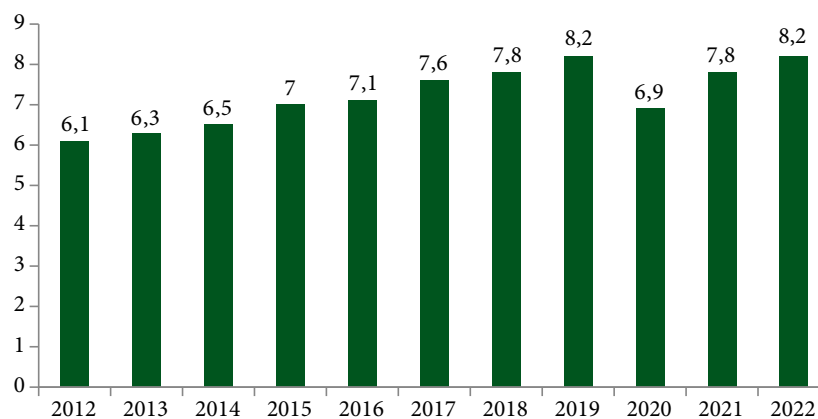
Результаты анализа общей структуры онкологической заболеваемости всего населения России в 2022 г. показали, что удельный вес ЗНО кожи (включая меланому) составил 11,88% от всех впервые выявленных ЗНО (II ранговое место).

В 2022 г. в России было впервые зарегистрировано 91 047 больных ЗНО кожи, из них 11 923 – меланомой (14,8%) и 79 124 – раком кожи (85,2%). Абсолютные показатели заболеваемости всеми ЗНО кожи (включая меланому) в 2022 г. (91 047 случаев) относительно 2021 г. (79 523) возросли на 14,5%. В целом за период 2012–2022 гг. распространенность меланомы среди населения РФ возросла на 45,1%, других новообразований кожи – на 18,5% (табл. 2); за 10 лет «доковидного» периода (2011–2019 гг.) – на 26,2%.

Рост заболеваемости меланомой в России за период с 2012 по 2022 г. составил 34,4% (рисунок).

Таблица 2. Динамика распространенности ЗНО кожи в России за 2012–2022 гг.

Локализация, нозологическая форма	На 100 тыс. населения		Изменение показателя, %
	2012 г.	2022 г.	
Меланома кожи (С43)	50,1	72,7	+45,1
Другие ЗНО кожи (С44, 46.0)	252,3	298,9	+18,5



Динамика заболеваемости меланомой населения России в грубых показателях 2012–2022 гг. (число случаев на 100 тыс. населения)

Показатель активного выявления больных меланомой кожи в Российской Федерации в 2022 г. находился на неудовлетворительном уровне, составляя лишь 26,0% (в 2019 г. – 32,5%, 2020 г. – 29,0%, 2021 г. – 27,8%). Вариабельность этого показателя среди восьми федеральных округов России – от 19,3 до 32,9%. Впервые в РФ за последние годы снижение активного выявления больных меланомой, зарегистрированное в первом «ковидном» 2020 г. (-10,8% относительно «доковидного» 2019 г.), продолжилось в 2021 г. (-4,1% к 2020 г.) и 2022 г. (-6,5% к 2021 г.).

Однако в целом за период с 2012 по 2022 г. в России регистрируется рост показателя активного выявления больных меланомой – с 15,8 до 26,0% (табл. 3).

Результаты сравнительного анализа средних значений показателей удельного веса больных ЗНО кожи, выявленных активно, среди больных с впервые установленным диагнозом за три последовательных пятилетних периода (2008–2012,

Таблица 3. Динамика удельного веса больных, выявленных активно, среди больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО кожи в России в 2012–2022 гг.

Нозология	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Меланома	15,8	19,1	19,9	23,2	25,8	31,0	31,9	32,5	29,0	27,8	26,0
Рак кожи	25,9	28,6	30,8	34,6	37,6	44,0	45,5	45,0	42,9	40,2	36,0



Таблица 4. Динамика средних значений (М) показателя активного выявления больных меланомой и другими ЗНО кожи в России за три пятилетних периода

Нозология	Среднее значение (М) удельного веса больных, выявленных активно, от числа больных с впервые установленным диагнозом, %			Изменение среднего показателя (М) относительно периода 2008–2012 гг.
	2008–2012 гг.	2013–2017 гг.	2018–2022 гг.	
Меланома (С43)	13,2	23,8	29,4	Рост на 122,7%
Рак кожи (С44)	21,2	35,1	42,0 (45,5–36,6)	Рост на 98,1% (в 2 раза)

Таблица 5. Показатели активного выявления больных меланомой в субъектах Уральского ФО в 2022 г.

Территории	Абсолютное число впервые выявленных больных	Из них активно выявлено, %
Уральский ФО	932	19,3
Ханты-Мансийский АО	60	16,7
Ямало-Ненецкий АО	22	31,8
Курганская область	53	5,7
Свердловская область	460	24,6
Тюменская область	96	22,9
Челябинская область	241	10,4

Таблица 6. Динамика удельного веса больных меланомой кожи (С43), выявленных активно, в России и субъектах Уральского ФО в 2020–2022 гг.

Территории	Удельный вес активно выявленных больных меланомой кожи, %		
	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Свердловская область	27,7	31,0	24,6
Челябинская область	13,0	15,1	10,4
Курганская область	21,8	2,6	5,7
Тюменская область (без АО)	17,8	18,6	22,9
Ханты-Мансийский АО	24,1	22,0	16,7
Ямало-Ненецкий АО	50,0	20,0	31,8
Уральский ФО	22,6	22,9	19,3
Российская Федерация	28,9	27,8	26,0

Таблица 7. Показатель диагностики меланомы кожи, выявленной в России в 2022 г. на I стадии течения опухолевого процесса

Территории	Выявлено на I стадии, %
Российская Федерация	39,4
Центральный ФО	40,7
Северо-Западный ФО	40,0
Южный ФО	31,9
Северо-Кавказский ФО	34,4
Приволжский ФО	39,9
Уральский ФО	46,4
Сибирский ФО	40,1
Дальневосточный ФО	36,7

Таблица 8. Удельный вес ЗНО, выявленных своевременно на I–II стадии, среди впервые выявленных ЗНО в России в 2012–2022 гг. (%)

Нозология	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Меланома (С43)	72,5	73,1	74,3	76,9	79,1	79,4	79,2	80,8	79,1	79,5	79,6
Рак кожи (С44)	96,4	96,5	96,6	97,0	97,1	97,5	97,5	97,5	96,6	97,0	96,8

2013–2017 и 2018–2022 гг.) демонстрируют их двукратное увеличение (табл. 4).

В Уральском ФО в 2022 г. впервые зарегистрировано 932 больных меланомой кожи, из них 460 (49,4%) – в Свердловской области (табл. 5).

Средний показатель активного выявления больных меланомой в Уральском ФО в 2022 г. составил 19,3%, значительно варьируя в субъектах округа: от 5,7% в Курганской и 10,4% в Челябинской областях до 31,8% в Ямало-Ненецком автономном округе (АО) (табл. 5).

В последние три года этот показатель в среднем по РФ варьирует в пределах 28,9–26%, по Уральскому ФО – 22,9–19,3% (табл. 6).

Удельный вес активно выявленных больных раком кожи (С44) в России выше, чем больных меланомой. В целом за период с 2012 по 2022 г. показатель активного выявления больных раком кожи увеличился в 1,4 раза: с 25,9 до 36,6%; за «доковидный» период (2012–2019 гг.) этот рост был более выражен (в 1,7 раза). Однако в первый «ковидный» 2020 г. в России было зарегистрировано снижение активного выявления больных раком кожи до 42,9% относительно трех предыдущих лет (44,0–45,5%). В 2021 и 2022 гг. снижение этого показателя продолжилось до 40,2 и 36,6% соответственно.

В Уральском ФО в первый «ковидный» 2020 г. также было зарегистрировано снижение активного выявления больных раком кожи: с 32,3% в 2019 г. до 27,8% в 2020 г. (-13,9%). В 2021 г. этот показатель сохранился практически на том же уровне (27,4%). Но в целом за 10-летний период (2012–2022 гг.) активное выявление больных раком кожи в Уральском ФО увеличилось в 1,6 раза (с 17,9 до 23,8%).

Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент диагностики.

Анализ удельного веса больных со ЗНО кожи, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса в 2022 г., свидетельствует о том, что в РФ на самой ранней (I) стадии опухолевого процесса было выявлено только 39,4% больных меланомой кожи (в 2019, 2020, 2021 гг. – -38,9, -35,9, -36,0% соответственно). Из восьми округов самый высокий показатель выявления меланомы на I стадии зарегистрирован в Уральском ФО (46,4%), что выше, чем в среднем по России (табл. 7).

Результаты анализа прошлых лет показали, что в первый «ковидный» год (2020 г.) в России доля больных меланомой, выявленных на самой ранней (I) стадии, в среднем снизилась относительно «доковидного» 2019 г. с 38,9 до 35,9%. В 2021 г. этот



показатель составил 36,0%, а к 2022 г. незначительно превысил «доковидный» уровень.

Своевременно на I–II стадиях в 2022 г. в России было выявлено 79,6% больных меланомой (в «доковидном» 2019 г. – 80,8%) и 96,8% больных раком кожи (в 2019 г. – 97,5%), из них на I стадии – 83,5%. Динамика удельного веса больных ЗНО кожи, выявленных своевременно за период 2012–2022 гг., представлена в табл. 8.

В Уральском ФО в 2022 г. (как и в предыдущем 2021 г.) зарегистрирован самый высокий удельный вес больных меланомой, выявленных на I стадии опухолевого процесса (46,4%), среди других федеральных округов РФ (28,8–38,4%) и выше, чем в среднем по России (39,9%).

Среди шести субъектов, входящих в состав Уральского ФО, стабильно наибольший удельный вес больных меланомой, выявленных на I стадии в 2021–2022 гг., регистрируется в Тюменской (55,6–57,3%) и Свердловской областях (50,7–52,2%). В 2022 г. наименьшие показатели выявления больных меланомой по Уральскому ФО были зарегистрированы в Курганской (28,3%) и Челябинской (33,2%) областях (табл. 9).

Своевременно (то есть на I–II стадиях опухолевого процесса) в 2022 г. в Уральском ФО было выявлено 83,3% больных меланомой (в «доковидном» 2019 г. – 84,6%) и 97,6% больных раком кожи.

Одним из основных критериев оценки диагностического компонента помощи онкологическим больным является показатель запущенности (для опухолей визуальных локализаций, в том числе ЗНО кожи, – удельный вес больных, выявленных на III–IV стадиях опухолевого процесса).

В 2022 г. в России каждый пятый больной меланомой (19,2%), как и в предыдущем 2021 г. (19,6%), был выявлен на запущенных (III–IV) стадиях опухолевого процесса, из них на IV стадии – 7,9% (в 2021-м – 8,5%). В 2019 «доковидном» году эти показатели были ниже и составили соответственно 17,7 и 7,5%. Сравнительные показатели запущенности по меланоме кожи в восьми федеральных округах России представлены в табл. 10.

В 2022 г. из восьми федеральных округов России самый низкий показатель запущенности по меланоме кожи был зарегистрирован в Уральском ФО (16,3%), максимальный – в Северо-Кавказском (25,0%), то есть у каждого четвертого пациента, при этом в каждом девятом случае (11,3%) – на последней (IV) стадии опухолевого процесса.

В целом за период с 2012 по 2022 г. в среднем по России показатели запущенности по меланоме кожи снизились с 24,5 до 19,2% (-21,6%), однако

Таблица 9. Показатель диагностики меланомы кожи, выявленной в Уральском ФО в 2022 г. на I стадии течения опухолевого процесса

Территории	Выявлено на I стадии, %
Российская Федерация	39,4
Уральский ФО	46,4
■ Ханты-Мансийский АО	48,3
■ Ямало-Ненецкий АО	59,1
■ Курганская область	28,3
■ Свердловская область	52,2
■ Тюменская область	57,3
■ Челябинская область	33,2

Таблица 10. Удельный вес больных меланомой кожи, выявленных на запущенных стадиях (III–IV), среди впервые выявленных в различных федеральных округах России в 2021–2022 гг.

Территории	Выявлено на запущенных (III–IV) стадиях, %	
	2021 г.	2022 г.
Российская Федерация	19,6 (IV – 8,5)	19,2 (IV – 7,9)
Центральный ФО	19,9 (IV – 8,4)	18,6 (IV – 7,1)
Северо-Западный ФО	20,1 (IV – 8,9)	19,5 (IV – 6,7)
Южный ФО	17,1 (IV – 8,8)	18,8 (IV – 9,0)
Северо-Кавказский ФО	23,7 (IV – 8,9)	25,0 (IV – 11,3)
Приволжский ФО	19,8 (IV – 7,7)	19,3 (IV – 7,5)
Уральский ФО	16,6 (IV – 7,7)	16,3 (IV – 7,6)
Сибирский ФО	19,1 (IV – 8,7)	19,2 (IV – 9,4)
Дальневосточный ФО	24,5 (IV – 12,3)	22,3 (IV – 9,4)

они по-прежнему остаются на высоком уровне среди опухолей визуальных локализаций (табл. 11). Самым низким за указанный период был показатель запущенности в «доковидном» 2019 г. (17,8%). По Уральскому ФО показатель запущенности по меланоме (III–IV стадии) в 2022 г. был самый низкий (16,3%) относительно других семи федеральных округов (25,0–18,6%), как и в предыдущем 2021 г. (16,6%), а также ниже среднего показателя по России (19,2%), но при этом не достиг уровня «доковидного» 2019 г. (14,6%).

Вариабельность показателя запущенности по меланоме в шести субъектах Уральского ФО в 2022 г. – от 20,8% (в Курганской области) до 9,0% в Ямало-Ненецком АО и 14,2% в Тюменской области (без АО) (табл. 12).

Летальность больных меланомой кожи на первом году с момента установления диагноза в Уральском ФО в 2022 г. составила 6,2% (это самый низкий показатель за предыдущие три года (8,2–9,7%) и ниже среднего показателя по России (7,5%)).

Таблица 11. Динамика доли больных ЗНО кожи, выявленных в России на запущенных (III–IV) стадиях за период 2012–2022 гг.

Нозология	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	Динамика показателя 2012/2022, %
Меланома (C43)	24,5	23,8	22,2	21,3	18,9	19,0	19,1	17,8	19,6	19,6	19,2	-21,6
Рак кожи (C44)	2,7	2,4	2,5	2,5	2,4	2,2	2,1	2,1	3,0	2,8	2,9	+3,7



Таблица 12. Удельный вес больных меланомой кожи, выявленных на запущенных (III–IV) стадиях, и показатели первогодичной летальности в субъектах Уральского ФО в 2022 г.

Территории	Выявлено больных на запущенных (III–IV) стадиях в 2022 г., %	Летальность на первом году с момента установления диагноза в 2022 г., %
Свердловская область	15,9	4,7
Челябинская область	18,2	9,0
Курганская область	20,8	10,5
Тюменская область	13,6	6,2
Ханты-Мансийский АО	15,0	4,0
Ямало-Ненецкий АО	9,0	0,0
Уральский ФО	16,3	6,2
Российская Федерация	19,2	7,5

Таблица 13. Динамика удельного веса больных ЗНО кожи, выявленных на запущенных стадиях, среди общего числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом в Уральском ФО за период 2012–2022 гг.

Локализация, нозологическая форма	Выявлено на запущенных (III–IV) стадиях, %		Изменение показателя, %
	2012 г.	2022 г.	
Меланома кожи	27,7	16,3	-41,2
Рак кожи	2,5	2,1	-16,0

Таблица 14. Динамика летальности больных в течение года с момента установления диагноза ЗНО кожи (из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году) в России в 2012–2022 гг., %

Нозология	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	Изменение с 2012 г., %
Меланома	12,0	12,3	11,9	11,7	10,5	9,9	10,6	9,5	8,2	8,3	7,5	-37,5
Рак кожи	0,7	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	-14,3

В Ханты-Мансийском, Ямало-Ненецком АО и Свердловской области этот показатель был минимальным (0,0; 4,0 и 4,7 соответственно). Максимальная первогодичная летальность больных меланомой была зарегистрирована в Курганской (10,5%) и Челябинской областях (9,0%).

В России показатель запущенности по раку кожи (С44) в трех «доковидных» годах (2017–2019 гг.) находился на уровне 2,0–2,1%, в первый «ковидный» год он вырос до 3,0% (+39,5%). В 2021 г. зарегистрирована тенденция к его снижению до 2,8%, однако и к 2022 г. этот показатель (2,9%) не достиг «доквидного» уровня (см. табл. 11).

В Уральском ФО показатель запущенности по раку кожи (С44) в «доквидных» 2018 и 2019 гг. находился на уровне 1,8–1,6%. В первый «ковидный» 2020 г. он вырос в 1,5 раза – до 2,4%. В 2021 и 2022 гг. зарегистрирована тенденция к его снижению (2,1%). В целом за «доквидный» период (2011–2019 гг.) показатель запущенности по раку кожи в Уральском ФО снизился на 30,4%, однако в период пандемии коронавирусной инфекции вернулся на уровень 2012 г. (2,3%) (табл. 13).

Показатель первогодичной летальности больных меланомой в России, во многом обусловленный стадийной структурой опухолевого процесса у впервые выявленных больных, за последние 10 лет снизился на 37,5% и в 2022 г. в среднем по

России составил 7,5%. Аналогичный показатель по немеланомному раку кожи последние три года находится на уровне 0,6% (табл. 14).

В Уральском ФО показатель летальности больных меланомой на первом году с момента установления диагноза в 2022 г. составил 6,2% (в 2021 г. – 8,2%, 2020 г. – 8,3%, 2019 г. – 9,7%). Относительно 2012 г. (10,1%) снижение показателя составило 38,6%.

Показатель первогодичной летальности больных раком кожи (С44) несравнимо ниже, чем больных меланомой. На протяжении пяти лет (2018–2022 гг.) в среднем по России он находится на уровне 0,5–0,6%. В 2022 г. вариабельность показателя первогодичной летальности больных раком кожи по всем 85 субъектам РФ – от 0,0 (min) до 2,2% (max).

Следует отметить, что средний показатель первогодичной летальности от немеланомного рака кожи в среднем по России за период с 2012 по 2022 г. снизился на 14,3% (табл. 14).

В Уральском ФО в 2022 г. максимальный показатель летальности больных раком кожи (С44) на первом году с момента установления диагноза зарегистрирован в Курганской области (0,9%). Средний показатель по округу – 0,5%. В среднем по Уральскому ФО по сравнению с 2012 г. (0,8%) в 2022 г. отмечается его снижение в 1,6 раза (0,5%).



Таблица 15. Показатели организации выявления меланомы кожи в РФ и Уральском ФО (по данным 2022 г.)

Показатели	Уральский ФО	Российская Федерация
Выявлено активно, %	19,3	26,0
Выявлено на I стадии, %	46,4	39,4
Выявлено на запущенных (III–IV) стадиях, %	16,3	19,2

Анализ результативности организации выявления меланомы кожи (по данным 2022 г.) в России в сравнении с аналогичными показателями по Уральскому ФО представлен в табл. 15.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о перспективности междисциплинарного взаимодействия и необходимости дальнейшей разработки и реализации дополнительных мероприятий, направленных на повышение санитарного просвещения среди населения для формирования онконастороженности в отношении ЗНО кожи, их профилактики, мотивации к своевременному обращению за медицинской помощью. Необходимо также повышение онкона-

стороженности и уровня знаний по клинической дерматоонкологии среди медицинских работников первичной сети, общей врачебной практики, специалистов дерматовенерологов, косметологов; а также более широкое применение дерматоскопии с использованием современных алгоритмов, облегчающих дифференциальную диагностику новообразований кожи. Актуальной остается задача совершенствования маршрутизации пациентов. Большая распространенность и продолжающийся рост заболеваемости эпителиальными ЗНО кожи выдвигают не только задачу их раннего выявления, но и задачу своевременного выявления больных с предраковыми поражениями кожи, их лечения и диспансерного наблюдения. ☺

Литература

1. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22 (5): 5–13.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с.

Current State of Incidence and Diagnosis of Melanoma and Other Malignant Neoplasms of the Skin in the Russian Federation and the Ural Federal District

N.P. Malishevskaya, PhD¹, A.V. Sokolova, PhD¹, V.V. Petkau, PhD², L.V. Demidov, PhD³, V.A. Iglikov, PhD⁴

¹ Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology

² Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary

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

⁴ Regional skin and venereological dispensary No. 3, Chelyabinsk

Contact person: Anna V. Sokolova, baden-ekb@yandex.ru

The article presents the current epidemiological situation of melanoma and other skin malignancies in the Russian Federation. A comparative analytical study of the state of early diagnosis, organization of medical care for the identification of patients with melanoma and other malignant skin neoplasms in the Russian Federation and six subjects of the Ural Federal District was conducted. To improve the indicator of active detection of patients with melanoma of the skin, especially in the early stages, it is necessary to create a system of interaction between doctors of primary contact with the patient and the oncological service, the formation of cancer awareness among doctors of all specialties, as well as among the population.

Keywords: melanoma of the skin, skin cancer, incidence of melanoma, dynamics of morbidity indicators, analysis of morbidity indicators



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

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

³ Клиническая больница «МЕДСИ» № 2

Меланома и беременность. Собственный клинический опыт

З.Р. Магомедова¹, В.В. Назарова, к.м.н.^{1,2}, К.В. Орлова, к.м.н.²,
И.В. Самойленко, к.м.н.², И.Г. Маркина, к.м.н.², Е.В. Ледин, к.м.н.³,
В.А. Шамрикова³, К.А. Барышников, к.м.н.², Л.В. Демидов, д.м.н.²

Адрес для переписки: Захра Рамазановна Магомедова, zahra.magomedova@gmail.com

Для цитирования: Магомедова З.Р., Назарова В.В., Орлова К.В. и др. Меланома и беременность. Собственный клинический опыт. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 24–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-24-28.

Количество случаев меланомы кожи ежегодно неуклонно растет, что приводит к увеличению случаев меланомы, ассоциированной с беременностью. На сегодняшний день нет убедительных данных о повышении риска возникновения меланомы кожи или смерти от меланомы на фоне беременности, однако лечение таких пациенток является непростой задачей для онкологов. И если хирургическое лечение пациенток с первичной меланомой кожи на фоне беременности должно проводиться согласно современным стандартам, то использование таргетных препаратов и ингибиторов контрольных точек мало изучено во время беременности, поэтому каждый отдельный случай требует индивидуального подхода. В статье описывается клинический опыт лечения меланомы, ассоциированной с беременностью, в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина.

Ключевые слова: меланома, беременность, иммунотерапия, таргетная терапия

Введение

Меланома кожи – одно из самых часто диагностируемых онкологических заболеваний на фоне беременности. Ежегодно число случаев меланомы кожи неуклонно растет. За 2022 г. зарегистрировано 33 250 случаев меланомы кожи у женщин детородного возраста (15–49 лет) [1]. Меланома, ассоциированная с беременностью, – это меланома, диагностированная во время беременности или в течение 12 месяцев после родов [2].

На сегодняшний день нет достоверных данных об увеличении риска возникновения меланомы кожи или смерти на фоне беременности. В ретроспективном анализе десяти исследований, в которых приняли участие в общей сложности 5590 женщин, не обнаружено связи между беременностью и риском возникновения меланомы [3]. Хирургическое лечение пациенток с первичной меланомой кожи на фоне беременности должно проводиться согласно современным стандартам. Рекомендовано проведение биопсии сторожевого лимфоузла (БСЛУ) с использованием 99m-Tc [4]. Фактическая доза на плод при проведении БСЛУ, по разным оценкам, составляет 1,4–5 мГр (дозы до 50 мГр не увеличивают частоту пороков развития) [5]. Однако по данным опроса 290 врачей – членов ЕОРТС, занимающихся лечением меланомы, более половины респондентов откладывают БСЛУ до разрешения, опасаясь отдаленных последствий [6]. И все

же важно понимать, что решение о проведении БСЛУ в случае согласия пациентки должно приниматься консилиумом в составе акушеров-гинекологов и онкологов. В Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина за последний год проведены три процедуры БСЛУ у беременных пациенток с меланомой кожи. Процедура проводилась с использованием лимфотропных препаратов, меченных 99m-Tc. Рекомендованная доза для проведения БСЛУ при меланоме кожи составляет от 10 до 120 МБк, для беременных пациенток была использована минимальная доза, которая вводилась за несколько часов до операции. Эффективная доза в случае подкожного введения препарата с максимальной рекомендованной радиоактивностью (200 МБк) составляет 0,8 мЗв (за весь период беременности допустимой считается доза до 5 мЗв) [7, 8].

Однако важно понимать, что при выявлении макро- и микрометастатических очагов адъювантная терапия беременным пациенткам при III стадии вне зависимости от триместра беременности на сегодняшний день не рекомендована в связи с классом препаратов (класс D по FDA – имеются сведения о тератогенном действии на плод, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного препарата у беременных женщин, может оправдывать его использование, несмотря на потенциальный риск). Описан случай развития тяжелого



гастроэнтероколита у ребенка в четырехмесячном возрасте после назначения его матери во время беременности пембролизумаба в адьювантном режиме в дозе 400 мг один раз в 21 день. Диагноз подтвержден результатами гистологического исследования, иммунофенотипирования, а также анализом уровня антител против белка программируемой клеточной гибели 1 (PD-1). Симптомы иммуноопосредованного гастроэнтероколита у младенца успешно купированы назначением преднизолона и инфликсимаба [9].

Для обследования беременных пациенток рекомендованы ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ) всего тела, по показаниям компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки [5].

Клинический случай 1

Пациентка М. 35 лет обратилась к онкологу по месту жительства в мае 2020 г., когда отметила активный рост пигментного образования на коже поясничной области на 20-й неделе беременности. Выполнена эксцизионная биопсия, по данным гистологического исследования обнаружена узловая меланома с изъязвлением, толщина опухоли по Бреслоу 8 мм, митозы 25 на мм².

В июне 2020 г. пациентка обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. При УЗИ органов брюшной полости, малого таза и периферических лимфоузлов данных за отдаленные метастазы не получено, беременность 22–23 недели. Данная беременность у пациентки вторая, первая закончилась родами в 2014 г. Учитывая локализацию первичной опухоли, желание пациентки сохранить беременность и отказ от выполнения БСЛУ, выполнено иссечение послеоперационного рубца и в дальнейшем рекомендовано динамическое наблюдение.

По данным УЗИ, спустя месяц после эксцизионной биопсии в паховой области слева диагностированы патологически измененные лимфатические узлы размерами 21 × 16 и 21 × 12 мм, беременность 26–27 недель. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия пахового лимфоузла, цитологически верифицирован метастаз меланомы. Получены результаты молекулярно-генетического исследования первичной опухоли – обнаружена мутация в гене *BRAF* V600E.

На консилиуме рекомендовано проведение паховой лимфаденэктомии слева под контролем акушеров-гинекологов в специализированном учреждении с возможностью оценки сердечной деятельности плода. В июле 2020 г. в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии (НМИЦ АГП) им. академика В.И. Кулакова хирургами из отделения опухолей кожи отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина выполнена паховая лимфаденэктомия слева на 27-й неделе беременности. По данным гистологического исследования, в двух из пяти исследованных лимфоузлов диагностированы метастазы меланомы. Дальнейшая тактика обсуждалась на многопрофильном консилиуме. С учетом течения заболевания и отсутствия данных по безопасности проведения адьювантной терапии на фоне беременности пациентке предложено раннее родоразрешение. Пациентка отказалась от родоразрешения и продолжила динамическое наблюдение.

В сентябре 2020 г. произошли естественные роды на 36-й неделе беременности. Состояние ребенка удовлетворительное, 8/9 баллов по шкале Апгар. После выписки из роддома в сентябре 2020 г. выполнено контрольное обследование. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) от сентября 2020 г., определено множественное метастатическое поражение легких до 6 мм, обеих долей печени размерами до 23 мм, метастаз в Th10 позвонка. По данным МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, данных за отдаленные метастазы не получено. Лактатдегидрогеназа – 520 МЕ/л (норма до 450 МЕ/л), ECOG – 0 баллов.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина пациентке рекомендовано проведение комбинированной иммунотерапии по схеме ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг один раз в 21 день. Однако спустя пять дней после полученных рекомендаций у пациентки появились жалобы на кашель с прожилками крови, выраженную слабость. По результатам дообследования состояние пациентки расценено как прогрессирование заболевания, в связи с чем рекомендовано назначение таргетной терапии по схеме дабрафениб 150 мг два раза в сутки и траметиниб 2 мг один раз в сутки в ближайшее время по жизненным показаниям.

С сентября 2020 г. пациентка начала получать таргетную терапию, переносимость была удовлетворительной, зарегистрированы пирексия 1-й степени, макуло-папулезная сыпь 1-й степени (СТСАЕ 4). По данным ПЭТ-КТ от октября 2020 г., диагностирован полный ответ.

Спустя год на фоне комбинированной таргетной терапии, по данным МРТ головного мозга от 17.12.2021, выявлены множественные метастатические очаги в головном мозге от 2 до 12 мм, расположенные преимущественно кортикально-субкортикально. Рекомендована попытка проведения комбинированной иммунотерапии. 27.12.2021 проведен один курс комбинированной иммунотерапии по схеме ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг один раз в 21 день. В январе 2021 г. пациентка госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с кровоизлиянием в головной мозг на фоне прогрессирования процесса, где спустя несколько дней скончалась.

Метастатическая меланома кожи

Пациентки, у которых во время беременности диагностировали метастатическую меланому (IV стадия), должны быть информированы о течении заболевания и необходимости лекарственной терапии, а также об отсутствии доказательной базы по безопасности этой терапии во время беременности.

В случае наличия мутации в гене *BRAF* можно рассматривать вариант комбинированной таргетной терапии. В доклинических исследованиях вемурафениб продемонстрировал низкую проницаемость через плацентарный барьер, в то время как дабрафениб оказался тератогенным и эмбриотоксичным. МЕК-ингибиторы в доклинических испытаниях также оказались эмбриотоксичными и приводили к прерыванию беременности у животных [10]. В литературе описаны четыре случая терапии вемурафенибом у беременных с метастатической меланомой кожи



на фоне беременности. В одном из описанных случаев развилась тяжелая кожная токсичность с преждевременными родами на 24-й неделе, пациентка умерла через 2,5 месяца после начала лечения от кровоизлияния в головной мозг, новорожденные выписаны через 95 дней после родов, при осмотре через 15 месяцев патологий у детей не выявлено [11, 12].

Ингибиторы контрольных точек также не рекомендованы во время беременности, учитывая роль молекул иммунных контрольных точек, включая PD-1 и CTLA-4, в обеспечении толерантности матери к плоду [13].

В литературе описаны четыре клинических случая беременности на фоне иммунотерапии ингибиторами контрольных точек и три клинических случая назначения иммунотерапии у пациенток с метастатической меланомой кожи во время беременности. Шесть из семи беременностей закончились преждевременными родами на 24–33-й неделе. У четырех детей от трех беременностей (одна пара близнецов) (42%) выявлены признаки задержки внутриутробного развития, у одного ребенка диагностирован врожденный гипотиреоз. Метастазы в плаценту обнаружены у одной пациентки. Все дети были живы, без отдаленных осложнений. Результаты лечения пациенток соответствовали ожидаемым для метастатической меланомы кожи при назначении иммунотерапии [11].

Что касается собственного опыта использования анти-PD-1-терапии на фоне беременности, то в одном случае беременность была прервана с учетом желания пациентки и распространенности заболевания (метастатического поражения печени) на сроке 14 недель с дальнейшим продолжением терапии ингибиторами контрольных точек в монорежиме и развитием частичного ответа. В другом клиническом случае пациентка отказалась от прерывания беременности, но вскоре после родов здорового ребенка пациентка скончалась по причине прогрессирования метастатической меланомы. Еще один клинический случай хотелось бы описать подробнее.

Клинический случай 2

У пациентки И. 36 лет в августе 2023 г. во время очередного скрининга на 17–18-й неделе третьей беременности выявлены образования в обоих яичниках. Выполнена лапароскопическая резекция левого яичника по месту жительства. По данным гистологического исследования, выявлено опухолевое образование яичника неясной природы. Пациентка направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. По данным пересмотра гистологического материала, в готовых препаратах кусочки ткани яичника с разрастанием опухоли солидно-альвеолярного строения. Для определения гистогенеза опухоли и дифференциальной диагностики опухоли стромы полового тяжа и метастаза меланомы проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к vimentin, inhibin, S100, melanA, PAN CK, SOX10, Ki67. Выявлены экспрессия опухолевыми клетками vimentin, S100, melanA, SOX10 и отсутствию экспрессии PAN CK и inhibin. Индекс пролиферативной активности Ki67 – 35%. Морфо-иммунофенотип опухоли яичника соответствует метастазу меланомы. По данным молекулярно-генетического исследования, выявлена мутация в гене *BRAF* V600E.

Из анамнеза пациентки известно, что в 2014 и 2021 гг. в частной клинике у нее были удалены несколько пигментных образований на коже туловища без гистологического исследования.

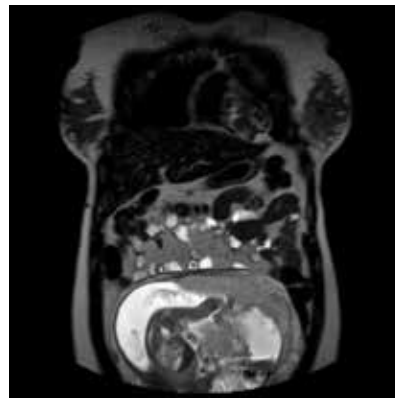
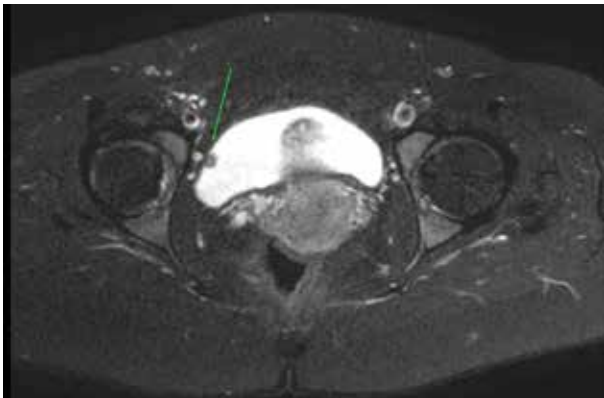
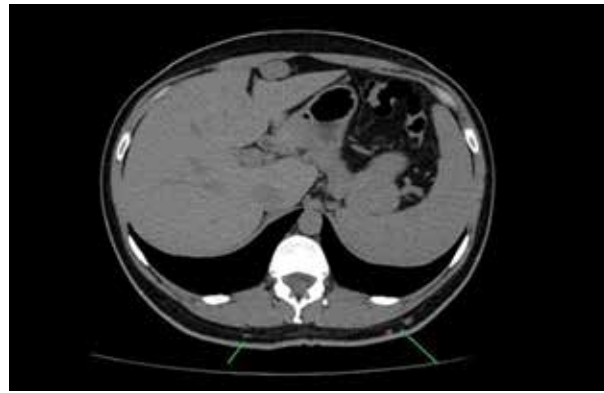
По данным КТ органов грудной клетки от сентября 2023 г., обнаружены уплотнение легочной ткани S1–S2 слева, очаги пневмофиброза обоих легких, очаговое образование нижнелатерального квадранта левой молочной железы размерами 17×11 мм и образование 23×20 мм на передней брюшной стенке. По данным МРТ органов брюшной полости и малого таза от 16.09.2023, выявлены образование яичников размерами до 10 мм (левый яичник резецирован), образование на правой стенке мочевого пузыря 9,5×10 мм, образования в мышцах до 17,5 мм (большие ягодичные, выпрямляющая позвоночник). Беременность 21–22 недели (рисунок). По данным МРТ головного мозга от 16.09.2023, данных за отдаленные метастазы не получено.

В НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова проведен консилиум. Учитывая желание пациентки сохранить беременность и срок беременности 21–22 недели, а также то, что при досрочном родоразрешении по медицинским показаниям высока вероятность глубокой инвалидизации ребенка, рекомендовано назначение противоопухолевой терапии по жизненным показаниям с тщательным мониторингом состояния плода и решением вопроса о времени и сроке родоразрешения. С пациенткой проведена разъяснительная беседа о возможных побочных явлениях и последствиях для плода на фоне проводимой противоопухолевой терапии. Консилиум в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в составе специалистов отделения опухолей кожи и радиологов рекомендовал проведение комбинированной таргетной терапии. Однако пациентка обратилась в частную клинику, где ей было рекомендовано проведение иммунотерапии по схеме ниволюмаб 480 мг один раз в 28 дней, с решением вопроса о добавлении ипилимумаба после родоразрешения.

В октябре 2023 г. проведено два курса иммунотерапии по схеме ниволюмаб 240 мг внутривенно капельно один раз в 14 дней на фоне беременности 23–27 недель, переносимость – увеличение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы до 1,5 верхней границы нормы (1-я степень по СТСАЕ 5.0). В ноябре 2023 г. выполнено контрольное обследование в объеме МРТ органов брюшной полости и малого таза, в котором отмечено появление объемных образований в подкожно-жировой клетчатке, образований в параметрии, поражение левых подвздошных и мезоректальных лимфоузлов, рост очагов в проекции правого и левого яичников, рост образований в больших ягодичных мышцах, в правой мышце, выпрямляющей позвоночник.

Учитывая прогрессирование процесса, рекомендованы назначение комбинированной таргетной терапии и консультация акушера-гинеколога для решения вопроса о раннем родоразрешении.

В ноябре 2023 г. на 32-й неделе произошли преждевременные индуцированные роды. Состояние пациентки было удовлетворительным. Однако новорожденный ребенок переведен в ОРИТ по поводу пневмонии и нестабильной гемодинамики. Ему проведена антибактериальная,



Компьютерная томограмма органов грудной клетки и магнитно-резонансная томограмма брюшной полости и малого таза пациентки И.

респираторная и кардиотоническая терапия с положительным эффектом. Спустя пять суток новорожденный ребенок находился на самостоятельном дыхании, на 16-е сутки в удовлетворительном состоянии выписан под наблюдением педиатра.

С января 2024 г. пациентка начала прием комбинированной таргетной терапии по схеме дабрафениб 150 мг два раза в сутки + траметиниб 2 мг один раз в сутки, переносимость – пирексия 1-й степени. По данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза от февраля 2024 г., уменьшение части очагов в мягких тканях, наибольшее в нижненаружном квадранте левой молочной железы – с 18 до 12 мм, на границе нижних квадрантов левой молочной железы – с 14 до 11 мм, очаг в легком стабилен, образование в полости мочевого пузыря стабильно, уменьшение очага в левом яичнике с 35 до 32 мм.

Обсуждение

Анализируя первый клинический случай, следует отметить, что беременным пациенткам с метастатической меланомой необходимо не откладывать обследование. Ограничение в выполнении КТ, ПЭТ/КТ с внутривенным контрастированием приводит к поздней диагностике метастатических очагов и, как следствие, позднему началу лекарственной терапии и отсутствию эффекта от лечения. Все риски прогрессирования заболевания обсуждались с пациенткой с самого начала лечебного пути, однако она категорически отказывалась от любых небезопасных для ребенка процедур. После родораз-

шения в связи с отсрочкой проведения обследования до начала терапии у пациентки развились симптомы заболевания, что уже указывало на неблагоприятный прогноз. На фоне комбинированной таргетной терапии у пациентки зарегистрирован полный ответ, который сохранялся в течение 13 месяцев.

Второй клинический случай демонстрирует опыт назначения иммунотерапии ингибиторами контрольных точек на фоне беременности. От добавления ипилимумаба решено было воздержаться в связи с повышением риска выкидышей, мертворождений и преждевременных родов [14] и большим процентом нежелательных явлений. Спустя 1,5 месяца после начала терапии ниволумабом у пациентки появились новые метастатические очаги. После родоразрешения в связи с прогрессированием метастатического процесса пациентке была назначена комбинированная таргетная терапия. При изначальной распространенности метастатического процесса фактор отсрочки таргетной терапии привел к выраженному прогрессированию в дальнейшем. Новорожденный ребенок находился в отделении интенсивной терапии с диагнозом «врожденная пневмония», который, вероятно, объясняется недоношенностью. Связь с проводимой иммунотерапией сомнительна. Других пороков развития не обнаружено.

Заключение

Беременность не является фактором негативного прогноза для пациенток с меланомой кожи, что подтверждено различными исследованиями. На поздних



стадиях диагностики меланомы этот вопрос является спорным вследствие ограниченных возможностей инструментальной диагностики и отсрочки начала лекарственной терапии при метастатическом процессе. При выявлении первичной меланомы на фоне беременности рекомендовано проведение хирургического лечения в полном объеме, в том числе и БСЛУ. Проведение адъювантной терапии не рекомендовано во время беременности, но, возможно, стоит рассма-

тривать назначение лекарственной профилактической терапии после родоразрешения. При выявлении метастатической меланомы кожи пациентке может быть предложено прерывание беременности или раннее родоразрешение в зависимости от сроков, на котором выявлена метастатическая меланома. Проведение таргетной терапии и иммунотерапии на фоне беременности не рекомендовано, и опыт применения ограничен лишь единичными клиническими случаями. ☺

Литература

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International agency for research on cancer, 2024. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed 26/02/2024
2. Morton S.K., Morton A.P. Melanoma and pregnancy. *Australas. J. Dermatol.* 2017; 58 (4): 259–267.
3. Lens M., Bataille V. Melanoma in relation to reproductive and hormonal factors in women: current review on controversial issues. *Cancer Causes Control.* 2008; 19 (5): 437–442.
4. Peccatori F.A., Azim H.A., Orecchia R., et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (6): vi160–70.
5. Committee Opinion No. 723: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet. Gynecol.* 2017; 130 (4): e210–216.
6. Ribero S., Longo C., Dika E., et al. Pregnancy and melanoma: a European wide survey to assess current management and a critical literature overview. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017; 31 (1): 65–69.
7. Bluemel C., Herrmann K., Giammarile F., et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015; 42 (11): 1750–1766.
8. Yoon I., Slesinger T.L. Radiation exposure in pregnancy. 2024.
9. Baarslag M.A., Heimovaara J.H., Borgers J.S.W., et al. Severe immune-related enteritis after in utero exposure to pembrolizumab. *N. Engl. J. Med.* 2023; 389 (19): 1790–1796.
10. Hassel J.C., Livingstone E., Allam J.P., et al. Fertility preservation and management of pregnancy in melanoma patients requiring systemic therapy. *ESMO Open.* 2021; 6 (5): 100248.
11. Carter T.J., George C., Harwood C., et al. Melanoma in pregnancy: diagnosis and management in early-stage and advanced disease. *Eur. J. Cancer.* 2022; 166: 240–253.
12. de Haan J., van Thienen J.V., Casaer M., et al. Severe adverse reaction to vemurafenib in a pregnant woman with metastatic melanoma. *Case Rep. Oncol.* 2018; 11 (1): 119–124.
13. Miko E., Meggyes M., Doba K., et al. Immune checkpoint molecules in reproductive immunology. *Front. Immunol.* 2019; 10: 846.
14. Grunewald S., Jank A. New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2015; 13 (4): 277–289.

Melanoma and Pregnancy. Own Clinical Experience

Z.R. Magomedova¹, V.V. Nazarova, PhD^{1, 2}, K.V. Orlova, PhD², I.V. Samoylenko, PhD², I.G. Markina, PhD², Ye.V. Ledín, PhD³, V.A. Shamrikova³, K.A. Baryshnikov, PhD², L.V. Demidov, PhD²

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

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

³ Medsi Clinical Hospital No. 2

Contact person: Zahra R. Magomedova, zahra.magomedova@gmail.com

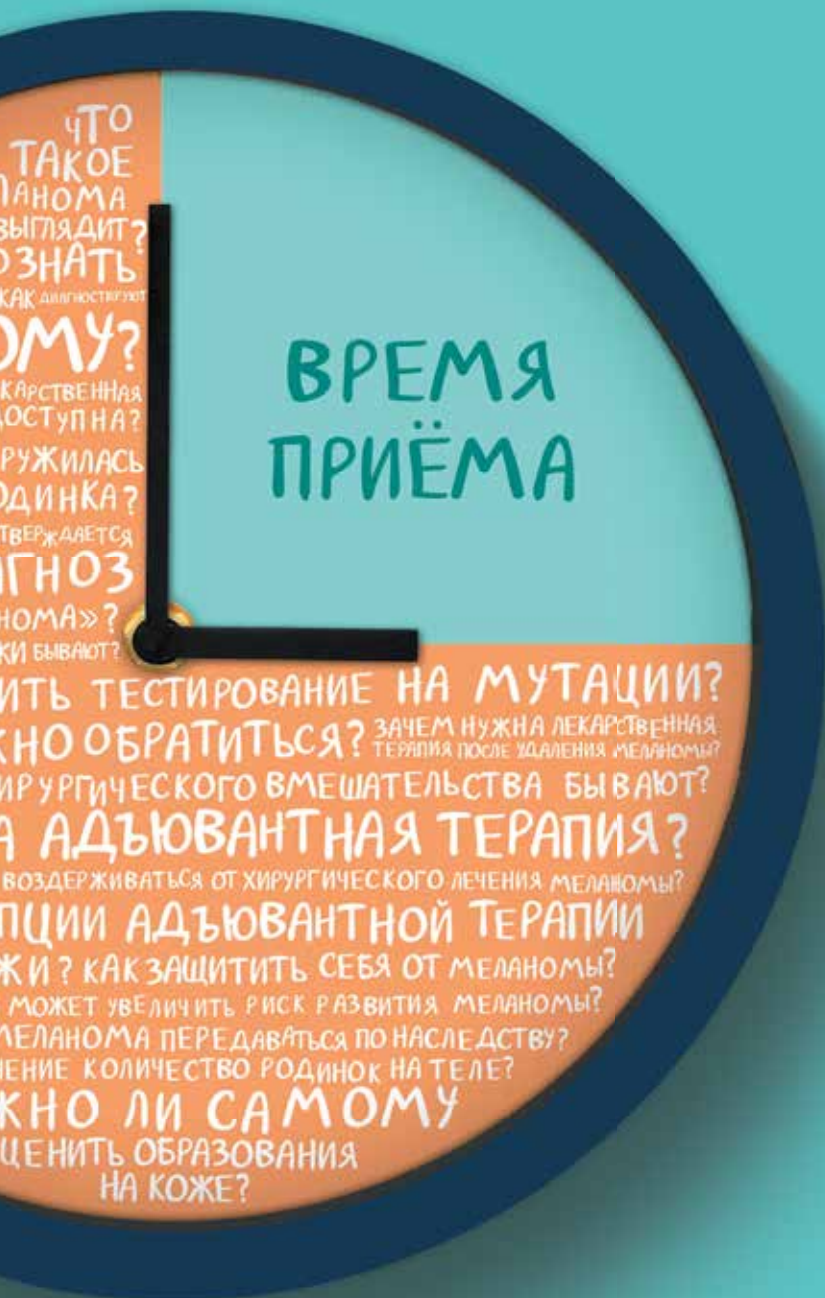
The number of cases of melanoma of the skin is steadily increasing every year, which leads to an increase in cases of melanoma associated with pregnancy. To date, there is no convincing evidence of an increased risk of skin melanoma or death from melanoma during pregnancy, however, the treatment of such patients is not an easy task for oncologists. And if surgical treatment of patients with primary melanoma of the skin during pregnancy should be carried out according to modern standards, then the use of targeted drugs and checkpoint inhibitors has been little studied during pregnancy, therefore each individual case requires an individual approach. The article describes the clinical experience of the treatment of melanoma associated with pregnancy at the N.N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology.

Key words: melanoma, pregnancy, immunotherapy, targeted therapy

ответмеланоме.рф



портал о меланоме кожи для пациентов



Удобно

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



Понятно

Простые ответы на сложные вопросы о меланоме кожи



Проверено

Информация из надежных источников, проверенная экспертами

Материал подготовлен компанией ООО «Новартис Фарма».

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

ООО «Новартис Фарма»
125315, Россия, Москва, Ленинградский проспект, д. 70
Тел: +7 (495) 967 12 70 / Факс: +7 (495) 967 12 68). www.novartis.com

778984/onco/all/03.2024/0



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

Адъювантная таргетная терапия и анти-PD-1-иммуноterapia у пациентов с меланомой кожи III стадии с мутацией в гене *BRAF*. Данные реальной клинической практики

А.Е. Ахметьянова, К.В. Орлова, к.м.н., В.В. Назарова, к.м.н.,
К.А. Барышников, к.м.н., И.В. Самойленко, к.м.н., К.Ю. Иванилов,
Л.В. Демидов, д.м.н.

Адрес для переписки: Ангелина Евгеньевна Ахметьянова, a.e.akhmetianova@gmail.com

Для цитирования: Ахметьянова А.Е., Орлова К.В., Назарова В.В. и др. Адъювантная таргетная терапия и анти-PD-1-иммуноterapia у пациентов с меланомой кожи III стадии с мутацией в гене *BRAF*. Данные реальной клинической практики. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 30–35.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-30-35

*Таргетная терапия и анти-PD-1-иммуноterapia успешно применяются в адъювантной терапии пациентов с меланомой кожи III стадии (или ее эквивалентом) с мутацией в гене *BRAF*, достоверно улучшая безрецидивную выживаемость по сравнению с плацебо и ипилимумабом. Влияние адъювантной иммунотерапии на общую выживаемость остается неясным по настоящее время. Комбинированная таргетная терапия, в свою очередь, улучшила общую выживаемость на трех годах наблюдения, но данные не достигли статистической значимости. Таргетная терапия и иммуноterapia не сравнивались в рандомизированных исследованиях напрямую, имеющиеся данные представлены несколькими ретроспективными работами. Мы провели собственное одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование по сравнению двух вариантов адъювантной терапии на популяции пациентов с меланомой кожи высокого риска с мутацией в гене *BRAF*, проходивших лечение и консультации в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина.*

Ключевые слова: меланома, *BRAF*, адъювантная терапия, таргетная терапия, иммуноterapia, анти-PD-1

Введение

Адъювантная терапия в течение года для пациентов с меланомой кожи III стадии после радикального хирургического лечения остается одним из стандартных подходов большинства мировых рекомендаций, в том числе и в России [1, 2]. В отношении пациентов с мутацией в гене *BRAF V600E/K* возможно проведение как адъювантной таргетной терапии дабрафенибом с траметинибом, так и иммунотерапии анти-PD-1

(пембролизумабом или ниволумабом). В России данные режимы были зарегистрированы в 2019 г. Все опции продемонстрировали достоверное улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) в крупных рандомизированных исследованиях (табл. 1).

Дабрафениб с траметинибом (исследование COMBI-AD) достоверно улучшили трехлетнюю БРВ по сравнению с плацебо во всех подгруппах (58% против 39%, отношение рисков (ОР) 0,47) [3]. Трехлетняя



Таблица 1. Данные по безрецидивной выживаемости в разных клинических исследованиях для пациентов с меланомой кожи III стадии с мутацией в гене BRAF

Исследование	Дизайн	Препарат(-ы)	Однолетняя БРВ, %	Двухлетняя БРВ, %	Трехлетняя БРВ, %
COMBI-AD [3]	Проспективное, РКИ, III фаза	Дабрафениб + траметиниб	88	67	58
		Плацебо	56	44	39
KEYNOTE-054, BRAF V600E/K [4]	Проспективное, РКИ, III фаза	Пембролизумаб	72,2	65,6	62,0
		Плацебо	57,6	40,2	37,1
CheckMate-238, IIIВ–IIIС, BRAF V600E/K [5]	Проспективное, РКИ, III фаза	Ниволумаб	–	–	56
		Ипилимумаб	–	–	47,7
DeCOG, исследование в Германии, BRAF-мутация [6]	Ретроспективное, многоцентровое	Иммунотерапия анти-PD-1	–	49	–
		Таргетная терапия	–	67	–
Исследование в Китае [8]	Ретроспективное, одноцентровое	Дабрафениб + траметиниб	81,7	81,7	–
		Иммунотерапия анти-PD-1	58,1	35,5	–
Многоцентровое исследование (15 центров) в 7 странах [9]	Ретроспективное, многоцентровое	Дабрафениб + траметиниб	92,7	75,3	63,1
		Иммунотерапия анти-PD-1	75,9	63,6	54,1
Австралийский институт меланомы, IIIА, BRAF-мутация [11]	Ретроспективное, многоцентровое	Дабрафениб + траметиниб	100	98,5	–
		Иммунотерапия анти-PD-1	91,4	71,6	–

общая выживаемость (ОВ) выше в группе таргетной терапии, однако различия не являются достоверными при заданной границе значимости $p = 0,000019$ (ОВ 86% против 77%, ОР 0,57; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,42–0,79, $p = 0,0006$). Пембролизумаб (исследование KEYNOTE-054) достоверно увеличил трехлетнюю БРВ по сравнению с плацебо у пациентов с мутацией в гене BRAF с меланомой III стадии (62% против 37,1%, ОР 0,51) [4]. Ниволумаб (исследование CheckMate-238) достоверно увеличил трехлетнюю БРВ по сравнению с ипилимумабом у пациентов с мутацией в гене BRAF с меланомой IIIВ–IIIС стадии (56% против 47,7%, ОР 0,79) [5].

На сегодняшний день доступны данные по улучшению пятилетней БРВ при использовании комбинированной таргетной терапии и иммунотерапии анти-PD-1, однако в статье мы делаем акцент на трехлетних результатах для лучшей демонстрации и сравнения данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), других ретроспективных исследований и собственных данных.

Закономерно возникает вопрос, какое же лечение будет более эффективным для пациентов с мутацией в гене BRAF в адъювантном режиме? В настоящий

момент нет рандомизированных исследований, сравнивающих таргетную и иммунотерапию напрямую. При непрямом сравнении упомянутых исследований нет существенных различий на трех годах наблюдения. В группе терапии трехлетняя БРВ составляет около 60% во всех исследованиях, в то время как в группе плацебо – около 40% (47,7% в группе ипилимумаба). Также не существует каких-либо маркеров, предсказывающих большую эффективность той или иной терапии, которые мы можем легко использовать в рутинной практике. Выбор между иммунотерапией или таргетной терапией у пациентов с мутацией в гене BRAF в основном обусловлен имеющимися у пациента противопоказаниями к тому или иному виду лечения, предпочтениями самого пациента и наличием препарата в клинике.

Тем не менее в последние годы появляется все больше ретроспективных данных, оценивающих как в целом эффективность адъювантной терапии у пациентов с меланомой кожи III стадии, так и отдельно у пациентов с мутацией в гене BRAF (табл. 1). Одно из таких исследований в 13 центрах Германии было представлено на конференции ASCO (American Society of Clinical Oncology – Американского общества клинической



онкологии) 2022 г., которое освещало в целом адъювантную терапию меланомы III стадии [6]. Медиана наблюдения составила 25,7 месяца. В контексте пациентов с мутацией в гене *BRAF*, которых было 232 человека, двухлетняя БРВ составила 49% (95% ДИ 40,6–59,0%) в группе иммунотерапии и 67% (95% ДИ 58–77%) в группе таргетной терапии. Риск рецидива был выше в группе иммунотерапии по сравнению с группой таргетной терапии, хотя данные не были достоверно значимыми (ОР 1,99, 95% ДИ 1,34–2,96). Еще одно исследование в двух центрах Италии, также изучавшее адъювантную терапию у пациентов с меланомой кожи III стадии вне зависимости от мутации в гене *BRAF* (в исследование было включено 113 пациентов), не доложило отдельно выживаемость в подгруппах, опубликовав лишь общую однолетнюю и двухлетнюю БРВ в 81 и 64% соответственно [7]. Однако исследователи отметили, что при анализе подгрупп в зависимости от типа лечения отмечался выигрыш в отношении таргетной терапии по сравнению с иммунотерапией (ОР 0,36, 95% ДИ 0,16–0,77, $p = 0,01$).

Одноцентровое исследование в Китае изучало уже непосредственно адъювантную терапию только пациентов с мутацией в гене *BRAF* [8]. В исследовании были включены 93 пациента с меланомой кожи III стадии, которые получили дабрафениб с траметинибом ($n = 25$), вемурафениб ($n = 23$), иммунотерапию анти-PD-1 ($n = 25$) или остались под динамическим наблюдением ($n = 20$). Важно уточнить, что пациенты получали терапию в период с января 2017 г. по декабрь 2021 г., поэтому в исследовании есть пациенты, получавшие монотерапию вемурафенибом, – данный режим использовался ранее. В настоящее время вемурафениб не применяется в адъювантной терапии меланомы кожи III стадии. Анализ данных несколько затруднителен в связи с разным временем наблюдения в каждой группе (авторы объясняют данные различия разницей во времени регистрации адъювантных режимов). Тем не менее однолетняя и двухлетняя БРВ составили 81,7 и 81,7% в группе дабрафениба с траметинибом, 59,0 и 40,8% – в группе вемурафениба, 58,1 и 35,5% – в группе и 54,2 и 27,1% – в группе наблюдения. Отмечался выигрыш комбинированной таргетной терапии по сравнению с ($p = 0,032$), однако авторы обращают внимание на малый период наблюдения в группе таргетной терапии (медиана наблюдения всего лишь 11 месяцев), а также на возможные биологические особенности и потенциально меньшую чувствительность к иммунотерапии у китайской популяции пациентов с меланомой кожи.

Наиболее крупным исследованием является многоцентровое исследование в семи странах, включавшее 598 пациентов, которые получили адъювантное лечение в период с июля 2015 г. по октябрь 2022 г. [9]. Из них 393 (66%) пациента получили таргетную терапию, 205 (34%) пациентов – анти-PD-1-иммунотерапию. При медиане наблюдения 33 месяца таргетная терапия достоверно улучшила

БРВ: медиана БРВ составила 51 месяц в группе таргетной терапии (95% ДИ 41,0 – не достигнуто (НД)) по сравнению с 44,8 месяца в группе иммунотерапии (95% ДИ 28,5–НД). Данные различия не привели к улучшению ОВ (ОР 1,00, 95% ДИ 0,65–1,55, $p = 0,99$). Подгрупповой анализ по большей части демонстрировал статистически незначимое преимущество в пользу таргетной терапии практически во всех подгруппах, однако единственным значимым различием оказался пол: женщины больше, чем мужчины, выигрывают от назначения таргетной терапии, по мнению исследователей (ОР 0,44, ДИ 95 0,28–0,69, $p = 0,01$).

Помимо поиска оптимального лечения в адъювантном режиме часть исследований направлена на деэскалацию лечения. В частности, это касается меланомы IIIA стадии. Внедрение 8-й версии системы стадирования AJCC (American Joint Commission on Cancer – Американского объединенного комитета по злокачественным опухолям) привело к изменению IIIA стадии в более благоприятную сторону: пяти- и десятилетняя выживаемость составляют относительно высокие значения (93 и 88%), что сопоставимо с IIА стадией (94 и 88% соответственно) [10].

На конференции ASCO 2023 г. представлены данные Австралийского института меланомы [11]. Было проанализировано 628 пациентов из различных стран. 226 пациентов получили иммунотерапию анти-PD-1 (из них 87 пациентов с мутацией в гене *BRAF*), 80 пациентов – таргетную терапию и 292 человека не получали терапию и находились под динамическим наблюдением. Ни один из вариантов лекарственной терапии не улучшил достоверно БРВ или выживаемость без отдаленных метастазов на медиане наблюдения 2,6 года. Авторы делают вывод о необходимости дальнейших исследований в этой области с более длительным наблюдением, однако это повод задуматься о необходимости адъювантного лечения отдельных категорий пациентов, принимая во внимание потенциальные побочные эффекты препаратов.

На базе отделения опухолей кожи Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина с учетом имеющихся данных мы провели собственное одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование для сравнения и оценки эффективности различных режимов адъювантной терапии в реальной клинической практике.

Материал и методы исследования

Данное исследование является продолжающимся одноцентровым наблюдательным ретроспективным исследованием на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Исследование было одобрено ученым советом центра. В исследование включались все пациенты старше 18 лет (за исключением одной пациентки, которой было 14 лет на момент постановки диагноза), обратившиеся в центр, с меланомой кожи III стадии или ее эквивалентом с мутацией в гене *BRAF* после



радикального хирургического лечения, которые получали адъювантную терапию в период с января 2019 г. по декабрь 2022 г. Пациенты, не получившие адъювантную терапию по различным причинам в этот период, также включены. Стадирование болезни производилось по 8-й версии AJCC.

Первичной конечной точкой в исследовании является БРВ, которая определялась как время от начала адъювантной лекарственной терапии до прогрессирования (локальный рецидив, прогрессирование в регионарных лимфоузлах или появление отдаленных метастазов) или смерти по любой причине. Локальный рецидив подтверждался посредством морфологической верификации, прогрессирование в регионарных лимфоузлах или отдаленных метастазах – по данным лучевых методов исследования (позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии). Вторичной конечной точкой является ОВ, которая определялась как время от начала адъювантной лекарственной терапии до смерти по любой причине. Анализ выживаемости проведен с использованием метода Каплана – Мейера. Однофакторный регрессионный анализ Кокса проведен для оценки клинических прогностических факторов (пол, подстадия болезни, толщина и изъязвление первичной опухоли) в отношении БРВ. Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений MedCalc Software Ltd.

Результаты

С октября 2022 г. по сентябрь 2023 г. в промежуточный анализ включено 209 пациентов, соответствующих критериям, из них 92 (44%) мужчины и 117 (56%) женщины. Медиана возраста – 50,6 года (14–81). Таргетную терапию получили 93 (44,4%) пациента, иммунотерапию – 103 (49,3%) пациента. 13 (6,3%) пациентов не получали адъювантную терапию (находились под наблюдением). Группа наблюдения не анализировалась ввиду малого количества пациентов. Другие характеристики представлены в табл. 2.

У всех пациентов методом ПЦП на опухолевом материале была выявлена мутация в гене *BRAF*. Преимущественно встречались мутации *BRAF V600E/K*. Только у 8 пациентов были выявлены другие варианты *BRAF*-мутаций: *BRAF V600R* – три пациента, *BRAF V600M* – один пациент, *BRAF K601E* – три пациента, *BRAF L597S* – один пациент. Стоит отметить, что иммунотерапию получили шесть пациентов из восьми, таргетную терапию – два пациента (один с мутацией *BRAF V600R*, другой с мутацией *BRAF L597S*).

При медиане наблюдения 27 месяцев медиана БРВ составила 30 месяцев (95% ДИ 23–56) в группе таргетной терапии и не достигнута в группе иммунотерапии; медиана ОВ не достигнута в обеих группах (рис. 1 и 2). Не было выявлено достоверных различий между группами таргетной терапии и иммунотерапии ни в отношении БРВ (ОР 0,84, 95% ДИ 0,53–1,34,

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов, n %

Характеристика	Таргетная терапия (n = 93)	Иммунотерапия (n = 103)
Пол:		
■ мужской	44 (47,3)	40 (38,9)
■ женский	49 (52,7)	63 (61,1)
Стадия:		
■ IIIA	7 (7,5)	12 (11,7)
■ IIIB	27 (29)	25 (24,3)
■ IIIC	58 (62,4)	62 (60,2)
■ IIID	1 (1,1)	4 (3,8)
Мутация <i>BRAF</i> :		
■ <i>BRAF V600E</i>	77 (82,7)	81 (78,6)
■ <i>BRAF V600K</i>	6 (6,5)	7 (6,8)
■ <i>BRAF V600+</i>	6 (6,5)	11 (10,7)
■ другие варианты	4 (4,3)	4 (3,9)
Первичная опухоль, T:		
■ T1	8 (8,6)	14 (13,6)
■ T2	18 (19,4)	19 (18,4)
■ T3	26 (28)	25 (24,3)
■ T4	34 (36,6)	32 (31,1)
■ T0	5 (5,3)	10 (9,7)
■ Tx	2 (2,1)	3 (2,9)
Изъязвление:		
■ да	49 (52,7)	49 (47,6)
■ нет	35 (37,6)	38 (36,9)
■ нет данных	9 (9,7)	16 (15,5)

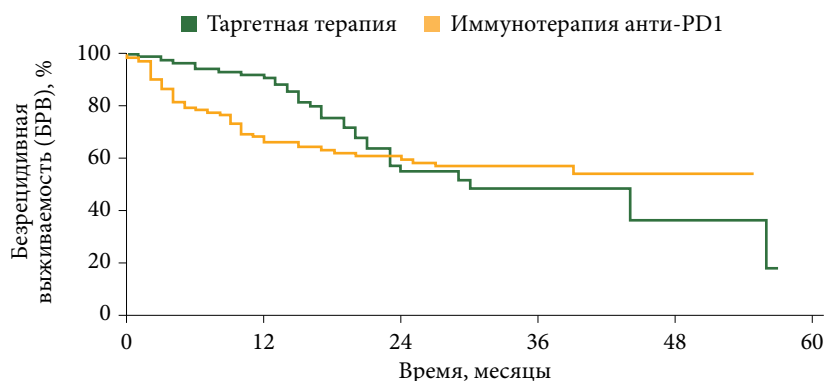


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от вида лечения

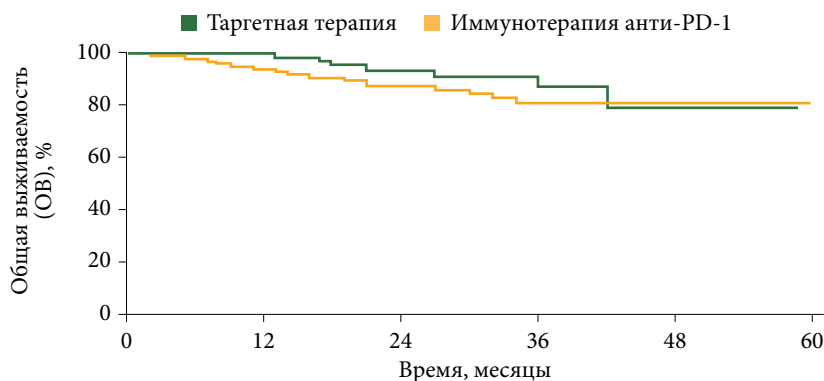


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от вида лечения



Таблица 3. Подгрупповой анализ с использованием моделей Кокса для оценки БРВ

Параметр	Таргетная терапия (n = 93)	Иммунотерапия (n = 103)	p-критерий	ОР, 95% ДИ
Пол:				
■ мужской	44 (47,3%)	40 (38,9%)	0,63	0,84 (0,42–1,7)
■ женский	49 (52,7%)	63 (61,1%)	0,5	0,8 (0,43–1,5)
Стадия:				
■ IIIA	7 (7,5%)	12 (11,7%)	0,45	Не применимо
■ IIIB	27 (29%)	25 (24,3%)	0,33	0,67 (0,29–1,52)
■ IIIC	58 (62,4%)	62 (60,2%)	0,52	0,83 (0,46–1,47)
■ IIID	1 (1,1%)	4 (3,8%)	0,8	1,42 (0,08–24,66)
Первичная опухоль, T:				
■ T1	8 (8,6%)	14 (13,6%)	0,53	0,66 (0,18–2,39)
■ T2	18 (19,4%)	19 (18,4%)	0,92	1,06 (0,34–3,37)
■ T3	26 (28%)	25 (24,3%)	0,86	0,91 (0,32–2,61)
■ T4	34 (36,6%)	32 (31,1%)	0,57	0,80 (0,37–1,73)
Изъязвление:				
■ да	49 (52,7%)	49 (47,6%)	0,68	1,15 (0,58–2,28)
■ нет	35 (37,6%)	38 (36,9%)	0,5	0,77 (0,36–1,64)

р = 0,47), ни в отношении ОВ (ОР 0,59%, 95% ДИ 0,26–1,34, р = 0,21). Показатели БРВ на 12 месяцах составили 91,4%, на 18 месяцах – 79,5%, на 24 месяцах – 68,8% в группе таргетной терапии и 67, 63,1 и 61,1% в группе иммунотерапии соответственно.

При подгрупповом анализе не выявлено достоверных различий ни по одному из критериев (табл. 3), хотя нумерически отмечается небольшое преимущество таргетной терапии в большинстве подгрупп (за исключением стадии IIID и пациентов с изъязвлением первичной опухоли). Пациенты с меланомой без выявленного первичного очага (T0, n = 15), а также с неизвестной толщиной первичной опухоли (Tx, n = 5) и неизвестным статусом изъязвления (n = 25) не включены в данный анализ.

Также стоит отметить, что в группе пациентов со стадией болезни IIIA (n = 19) на медиане наблюдения 33 месяца только у одного пациента в группе иммунотерапии развился локорегионарный рецидив спустя четыре месяца от начала адъювантной терапии. Других случаев рецидива/прогрессирования, а также случаев смерти не было зарегистрировано ни в группе иммунотерапии, ни в группе таргетной терапии.

Обсуждение

В данной работе не продемонстрировано статистически значимого улучшения БРВ в какой-либо группе лекарственной терапии, хотя нумерически значения однолетней и двухлетней БРВ значительно выше в группе таргетной терапии. При этом сами значения БРВ на первом и втором годах в обеих группах в целом сопоставимы с данными, полученными в других ретроспективных работах, описанных в этой статье ранее [6–9]. Возможно, различия в группе не получены, в отличие от некоторых других работ, в связи с малым временем наблюдения за пациентами

и малым количеством пациентов в группах [7–9]. Различий в ОВ также не выявлено, как и в других исследованиях.

Подгрупповой анализ не выявил значимых клинических факторов, хотя, как и в другом многоцентровом исследовании [9], в подавляющем большинстве случаев таргетная терапия снизила риски прогрессирования более эффективно, чем иммунотерапия. Различия между таргетной терапией и иммунотерапией, вероятно, обусловлены их разным механизмом действия и чувствительностью пациентов с меланомой к этим двум терапевтическим опциям, что показано ранее во множестве работ на пациентах с метастатической меланомой кожи.

Отдельного внимания заслуживает группа пациентов со стадией IIIA, продемонстрировавших превосходные результаты в отношении БРВ и ОВ. Конечно, малое число больных в этой группе не позволяет делать далеко идущие выводы. Однако полученные значения в целом схожи с результатами более крупного ретроспективного анализа [11] и позволяют задуматься о возможном «избыточном» лечении именно этой категории пациентов, с учетом минимального опухолевого объема болезни («тонкие» меланомы только с микрометастазами в лимфоузлах) и высокими показателями выживаемости на 10 годах.

Стоит с осторожностью оценивать результаты данной работы, учитывая ее ретроспективный наблюдательный характер и, как было упомянуто ранее, малое число пациентов в подгруппах. Требуются более длительное наблюдение, чтобы оценить различия между таргетной терапией и иммунотерапией в отношении БРВ, и поиск возможных биомаркеров. В идеале проведение крупных проспективных рандомизированных исследований позволило бы пролить свет на этот вопрос, но, вероятно, в ближайшем будущем адъювантная терапия уйдет на второй план



в связи с активным внедрением неoadъювантного подхода для пациентов с меланомой кожи.

Заключение

На медиане наблюдения 27 месяцев не выявлено достоверных различий между группами таргетной терапии и иммунотерапии. Не выявлено прогностических факторов, предсказывающих большую эффективность какого-либо варианта лечения. Тем не менее у пациентов в группе иммунотерапии про-

грессирование болезни наступало чаще и раньше на первых двух годах, чем в группе таргетной терапии. Возможно, таргетная терапия более успешно предотвращает ранние рецидивы. Данные следует интерпретировать с осторожностью, учитывая отсутствие рандомизации, ретроспективный анализ и одноцентровой характер работы. Представлены промежуточные результаты, продолжаются дальнейшее включение пациентов и наблюдение за ними, а также анализ биомаркеров. 🧐

Литература

1. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации, одобренные Научно-практическим советом Минздрава РФ. Год утверждения – 2023.
2. Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2023; 13: 291–310.
3. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N. Engl. J. Med. 2017; 377 (19): 1813–1823.
4. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandala M., et al. Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in high-risk stage III melanoma: updated results from the EORTC 1325-MG/ KEYNOTE-054 trial. J. Clin. Oncol. 2020; 38 (33): 3925–3936.
5. Ascierto P.A., Del Vecchio M., Mandalá M., et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020; 21 (11): 1465–1477.
6. Livingstone E., Forschner A., Hassel J.C., et al. Multicenter real-world data of adjuvant treatment and disease outcome of patients with melanoma with high-risk of recurrence. J. Clin. Oncol. 2022; 40 (16): 9570–9570.
7. De Falco V., Suarato G., Napolitano R., et al. Real-world clinical outcome and safety of adjuvant therapy in stage III melanoma patients: data from two Academic Italian Institutions. Int. J. Cancer. 2023; 153 (1): 133–140.
8. Zhong J., Sun W., Hu T., et al. Comparative analysis of adjuvant therapy for stage III BRAF-mut melanoma: a real-world retrospective study from single center in China. Cancer Med. 2023; 00: 1–8.
9. Bai X., Shaheen A., Grieco C., et al. Dabrafenib plus trametinib versus anti-PD-1 monotherapy as adjuvant therapy in BRAF V600-mutant stage III melanoma after definitive surgery: a multicenter, retrospective cohort study. EClinicalMedicine. 2023; 65: 102290.
10. Keung E.Z., Gershenwald J.E. The eighth edition American joint committee on cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. Expert Rev. Anticancer Ther. 2018; 18 (8): 775–784.
11. Grover P., Li I., Kuijpers A., et al. Efficacy of adjuvant therapy in patients (pts) with AJCC v8 stage IIIA cutaneous melanoma. J. Clin. Oncol. 2023; 41: 9518–9518.

Adjuvant Targeted Therapy Versus Anti-PD-1 Immunotherapy in BRAF-Mutated Stage III Melanoma: a Real-World Data

A.Ye. Akhmetianova, K.V. Orlova, PhD, V.V. Nazarova, PhD, K.A. Baryshnikov, PhD, I.V. Samoylenko, PhD, K.Yu. Ivanilov, L.V. Demidov, PhD

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Angelina E. Akhmetianova, a.e.akhmetianova@gmail.com

Targeted therapy and anti-PD1 immunotherapy are standard of adjuvant stage III (or equivalent stage III) melanoma treatment. Both treatments significantly improve relapse-free survival compared with placebo and ipilimumab. The impact of adjuvant immunotherapy on overall survival remains unclear. Targeted therapy improved 3-year overall survival, but data didn't reach statistical significance. There is still a lack of direct comparison in randomized trials between targeted therapy and immunotherapy. Data limited to a few retrospective studies. We conducted a single-center observational retrospective study comparing two adjuvant treatment options in BRAF-mutated high-risk melanoma patients who were treated or consulted at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

Keywords: melanoma, BRAF, adjuvant therapy, targeted therapy, immunotherapy, anti-PD-1



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

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

³ Московская городская
онкологическая
больница № 62

Неoadъювантная терапия резектабельной меланомы кожи в России: опыт трех онкологических центров

И.В. Самойленко, к.м.н.¹, А.О. Кузьменко¹, С.А. Проценко¹, д.м.н.²,
А.В. Новик, д.м.н.², К.Ю. Капуста², А.Н. Юрченков³, Д.Л. Строяковский, к.м.н.³,
Л.В. Демидов, д.м.н.¹

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

Для цитирования: Самойленко И.В., Кузьменко А.О., Проценко С.А. и др. Неoadъювантная терапия резектабельной меланомы кожи в России: опыт трех онкологических центров. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 36–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-36-43

Введение. Неoadъювантная терапия меланомы кожи представляет собой относительно новое и динамично развивающееся направление терапии этой злокачественной опухоли. В настоящей работе приводятся результаты анализа клинических исходов пациентов, получавших неoadъювантную системную иммунотерапию (НСТ) в трех исследовательских центрах России.

Материал и методы. Объединенный анализ заслепленных индивидуальных данных пациентов был выполнен в январе 2024 г. Критериями включения данных в анализ были наличие информации о заболевании и его распространенности, проведенном курсе НСТ, патоморфологическом ответе и исходах лечения.

Результаты. Получены данные от трех исследовательских центров о 77 пациентах, которые начали получать терапию в период с октября 2020 г. по июль 2023 г. У 59 (76,6%) проводилась НСТ пролголимабом, у 13 (16,9%) – пембролизумабом и у пяти (6,5%) – ипилимумабом 3 мг/кг / ниволумабом 1 мг/кг. Среднее количество циклов составило 3,6 (95% доверительный интервал (ДИ) 3,2–4,0), средняя длительность НСТ – 45,5 дня (95% ДИ 39,3–51,6). Патоморфологический ответ на лечение в соответствии с критериями INMC оценен у 61 пациента: у 25 (41,0%) – полный ответ, у шести (9,8%) – почти полный ответ, у семи (11,5%) – частичный ответ и у 23 (37,7%) – отсутствие ответа или прогрессирование заболевания. При медиане периода наблюдения 10,2 месяца (95% ДИ 7,1–13,2) медиана выживаемости без рецидива у пациентов с полным, почти полным и частичным патоморфологическим ответом на лечение не была достигнута, в то время как в группе пациентов без патоморфологического ответа составила 14,4 месяца (95% ДИ 4,3–24,6; $p = 0,014$). Последующая адъювантная терапия проводилась 46 (59,7%) пациентам. При этом проведение адъювантной терапии статистически значимо влияло на выживаемость только у больных с неполным патоморфологическим ответом.

Выводы. Результаты нашего исследования подтверждают значительный потенциал НСТ в лечении резектабельной меланомы кожи III–IV стадии. Требуется проспективные хорошо организованные исследования для решения вопроса о дезэскалации хирургии и адъювантной терапии.

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



Введение

В настоящее время накоплено немало данных клинических исследований различной степени зрелости, чтобы иметь достаточную уверенность в пользу неоадьювантной системной иммунотерапии (НСТ) при резектабельной меланоме кожи ПИВ-D стадии (или ее эквиваленте) [1]. Иначе говоря, пациентам с клинически определяемыми метастазами в регионарных лимфатических узлах с точки зрения долгосрочных результатов полезнее начинать лечение с иммунотерапии блокаторами рецептора PD1 (далее aPD1) или комбинацией aPD1 с блокаторами рецептора CTLA4 (aCTLA4).

Пока нет совершенной ясности, лучше ли использовать комбинацию aPD1 + aCTLA4 или монотерапию aPD1 [2–5], сколько введений перед операцией следует выполнить (одно, два или более) [6, 7], имеет ли смысл рассматривать неоадьювантную таргетную терапию (или комбинацию BRAFi + MEKi + aPD1) [8, 9], на какой срок возможно отложить операцию (4–6 недель или более), какой объем операции следует выполнять (удалять весь лимфоколлектор или ограничиться только так называемым индексным лимфоузлом, который предварительно размечается при помощи специальной метки) [10], следует ли далее проводить адьювантную терапию и при ее планировании учитывать патоморфологический ответ на неоадьювантный курс, как оценить этот самый патоморфологический ответ [11, 12] и т.д. Более того, в профессиональном сообществе все еще не развеяны полностью сомнения и о самом преимуществе неоадьювантного подхода в сравнении со сложившейся за десятилетия практикой «регионарной лимфаденэктомии с последующим годовым курсом адьювантной терапии» [13].

Тем не менее, несмотря на огромное количество вопросов, в России проведено небольшое пилотное исследование по неоадьювантной внутриопухольевой моноиммунотерапии блокаторами PD1, которое продемонстрировало потенциальные возможности такого подхода [14].

В 2022 г. получены данные рандомизированного исследования II фазы о преимуществе неоадьювантной системной моноиммунотерапии aPD1 перед стандартным подходом [5]. Данные исследования легли в основу пересмотра российских клинических рекомендаций в 2023 г., тем не менее неоадьювантная терапия не слишком популярна среди практикующих врачей и остается уделом отдельных центров или же проводится в рамках клинических исследований (NCT05751928). В настоящей работе мы хотим привести еще один аргумент в пользу применения неоадьювантной терапии, который, как мы полагаем, придаст больше уверенности сомневающимся онкологам при выборе тактики лечения пациентам с эквивалентом III стадии заболевания.

Материал и методы

Представленная работа объединяет в себе данные, полученные в результате анализа сложившейся практики трех различных центров в России (Национального

медицинского исследовательского центра (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Московской городской онкологической больницы (МГОБ) № 62).

Пациенты получали лечение монотерапией или комбинацией aPD1 + aCTLA4 в рамках наблюдательных исследований (NCT06299878) или рутинной клинической практики. Объединенный анализ заслепленных индивидуальных данных пациентов выполнен в январе 2024 г. Критерии включения данных из медицинских карт пациентов в анализ: информация о диагнозе заболевания (метастазы меланомы кожи или метастазы меланомы без выявленного первичного очага в регионарных лимфоузлах), распространенности заболевания и намерении подвергнуть такого пациента хирургическому лечению, проведенном неоадьювантном курсе системной терапии (препарате, дозе, сроках введения), результатах терапии, способе хирургического вмешательства и патоморфологическом ответе, проводимой адьювантной терапии и исходах лечения (наличии или отсутствии прогрессирования заболевания, а также жизненном статусе при периоде прослеженности не менее 6 месяцев). Для оценки патоморфологического ответа рекомендовано использовать критерии Международного консорциума по неоадьювантной терапии меланомы [12].

Разработана соответствующая электронная регистрационная форма, которую предлагалось заполнить врачам – участникам данной работы. Какой-либо интервенции в ход лечения или наблюдения за пациентами в рамках данной работы не подразумевалось. Способ поиска и идентификации подходящих записей в медицинских картах специальным образом не ограничивался. Подразумевалось, что участники исследования проводят сплошной поиск по коду заболевания и виду лечения.

Результаты

Всего для настоящего анализа получены данные от трех исследовательских центров о 77 пациентах, которые начали получать терапию в период с 01.10.2020 г. по 07.07.2023 г. Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Исходные характеристики приблизительно одинаково распределены между центрами. Отмечалась тенденция к более частой доле пациентов с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, также отмечались отсутствие пациентов, которые бы получали адьювантную терапию по поводу локальной меланомы кожи в МГОБ № 62 и существенно более частое использование позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии для оценки распространенности заболевания в московских центрах по сравнению с компьютерной томографией (табл. 1). Экспрессия PDL определена в первичной опухоли у трех из 77 пациентов, у двух пациентов она была менее 1%, а у одного пациента – более 10%, при этом метод определения не обозначен.

Всем пациентам проводилась неоадьювантная системная иммунотерапия, режимы и препараты приведены в табл. 2.



Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

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

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

Таблица 2. Используемые режимы неoadъювантной иммунотерапии

Характеристика	НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (n = 44)	НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (n = 16)	МГОБ № 62 (n = 17)	Все (n = 77)
Пролголимаб	43 (97,7%)	16 (100%)	0	59 (76,6%)
Пембролизумаб	0	0	13 (76,5%)	13 (16,9%)
Ипилимумаб 3 мг/кг / ниволумаб 1 мг/кг	1 (2,3%)	0	4 (23,5%)	5 (6,5%)
Среднее количество циклов (95% ДИ)	3,6 (3,2–3,9)	4,8 (3,7–5,9)	2,4 (2,0–2,8)	3,6 (3,2–4,0)
Средняя длительность НСТ (95% ДИ), дни	41,2 (33,6–48,8)	60,9 (41,5–80,4)	42,0 (33,4–50,7)	45,5 (39,3– 51,6)

Примечание. НСТ – неoadъювантная системная иммунотерапия, ДИ – доверительный интервал.



Таблица 3. Количество курсов неоадъювантной системной терапии

Центр/количество циклов НСТ	1	2	3	4	> 4
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина	0	0	34 (77,3%)	4 (9,1%)	6 (13,6%)
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова	0	0	2 (12,5%)	10 (62,5%)	4 (25%)
МГОБ № 62	2 (11,8%)	7 (41,2%)	7 (41,2%)	1 (5,9%)	0

Таблица 4. Радиологический ответ в центрах после курса неоадъювантной системной иммунотерапии

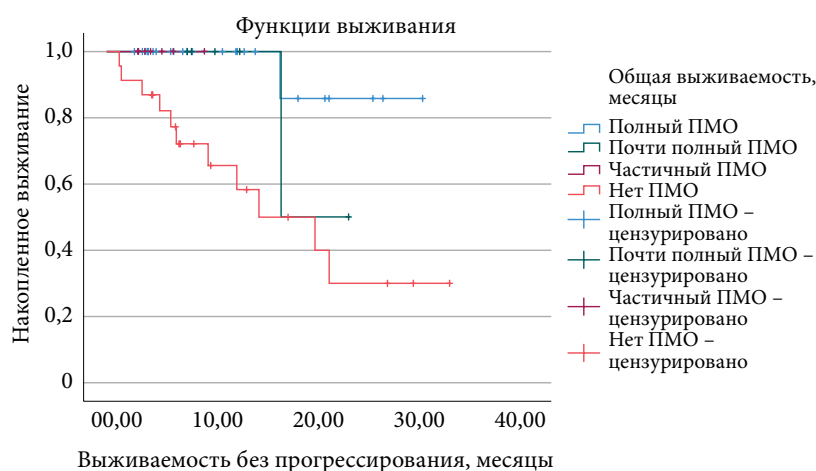
Характеристика	НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина	НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова	МГОБ № 62	Все
Полный ответ	2 (4,5%)	0 (0)	0 (0)	2 (2,6%)
Частичный ответ	9 (20,5%)	1 (6,25%)	6 (35,3%)	16 (20,8%)
Стабилизация	18 (40,9%)	14 (8,75%)	7 (41,2%)	39 (50,6%)
Прогрессирование	15 (34,1%)	1 (6,25%)	4 (23,5%)	20 (26,0%)
Не оценен	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Всего	44 (100%)	16 (100%)	17 (100%)	77 (100%)

Таблица 5. Патоморфологический ответ на лечение

Препарат/% жизнеспособной опухоли	Полный ответ	Почти полный ответ	Частичный ответ	Нет ответа	Всего
	0%	0,01–10%	10,01–50%	> 50%	
Пролголимаб	18 (40,9%)	4 (9,1%)	3 (6,8%)	19 (43,2%)	44
Ипилимумаб + ниволумаб	3 (60,0%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)	0	5
Пембролизумаб	4 (33,3%)	1 (8,3%)	3 (25,0%)	4 (33,3%)	12
Всего	25 (41,0%)	6 (9,8%)	7 (11,5%)	23 (37,7%)	61 (100%)

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина большая часть пациентов были участниками наблюдательного исследования MelPRO-0322 (NCT06299878), в котором в качестве неоадъювантной терапии применялась монотерапия aPD1 пролголимабом (43 из 44 пациентов). В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова все 16 пациентов также получили монотерапию пролголимабом в монорежиме в рамках внутренней научной программы, а в МГОБ № 62 большая часть пациентов получили монотерапию пембролизумабом (76,5%), меньшая часть – комбинированную иммунотерапию aPD1 + aCTLA4 (23,5%). Медиана количества введений НСТ во всех медицинских центрах составила 3,6 (95% доверительный интервал (ДИ) 3,2–4,0), при этом в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина предпочтение отдавали более коротким по времени курсам НСТ (табл. 3).

Радиологический ответ на лечение был оценен у 77 пациентов из 77 во всех трех центрах (табл. 4). Хирургическое лечение было проведено 71 пациенту из 77 после завершения курса НСТ, у шести операция не выполнена. Основные причины – прогрессирование заболевания (в том числе выявление отдаленных метастазов), два пациента отказались от хирургического вмешательства на фоне явного клинического улучшения, один пациент отказался от операции на фоне стабилизации заболевания.



Примечание. ПМО – патоморфологический ответ.

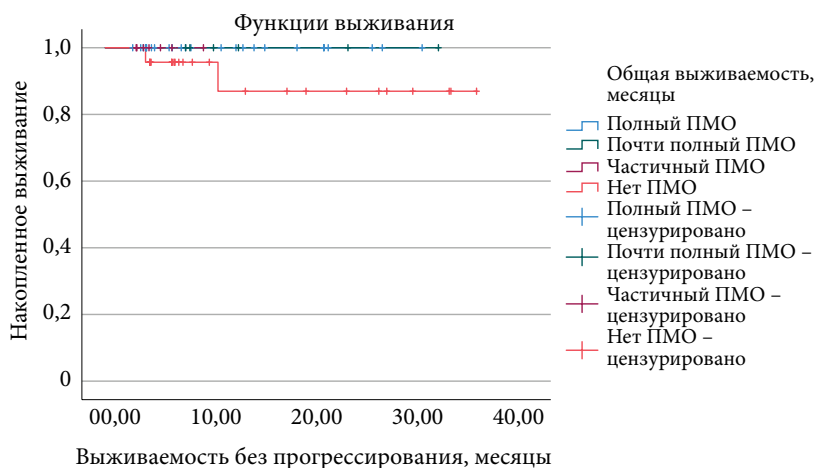
Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от патоморфологического ответа на проводимую терапию

Патоморфологический ответ на лечение в соответствии с критериями INMC оценен у 61 пациента и еще у 10 в процессе переоценки в соответствии с данными критериями. Данные по патоморфологическому ответу представлены в табл. 5. С учетом того что в центрах



применялись несколько отличающиеся режимы неоадьювантной терапии, мы приводим здесь патоморфологический ответ в зависимости от использованного режима.

Патоморфологический ответ на лечение был предиктором выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов, подвергнутых хирургическому вмешательству. При медиане периода наблюдения 10,2 месяца (95% ДИ 7,1–13,2) медиана выживаемости без рецидива (прогрессирования) у пациентов с полным, почти полным и частичным патоморфологическим ответом на лечение не была достигнута, в то время как в группе пациентов без патоморфологического ответа составила 14,4 месяца (95% ДИ 4,3–24,6), $p = 0,014$ (логранговый критерий, рис. 1).



Примечание. ПМО – патоморфологический ответ.

Рис. 2. Общая выживаемость больных после НСТ в зависимости от глубины патоморфологического ответа

Таблица 6. Последующая адьювантная терапия у пациентов после завершения НСТ и хирургического вмешательства с известным патоморфозом опухоли

Схема терапии	Варианты патоморфологического ответа				Всего
	Полный ПМО	Почти полный ПМО	Частичный ПМО	Нет ПМО	
Не проводилась	7 (28%)	2 (33%)	2 (28,6%)	8 (34,7%)	19 (31,1%)
Вемурафениб + кобиметиниб	0	0	0	1 (4,3%)	1 (1,6%)
Дабрафениб + траметиниб	1 (4%)	0	2 (28,6%)	4 (17,4%)	7 (11,5%)
Ниволумаб	6 (24%)	2 (33%)	0	3 (13%)	11 (18,0)
Пембролизумаб	11 (44%)	1 (17%)	3 (42,9%)	5 (21,7%)	20 (32,8%)
Пролголимаб	0	1 (17%)	0	2 (8,7%)	3 (4,9%)
Всего	25	6	7	23	61

Примечание. ПМО – патоморфологический ответ.

В многофакторном регрессионном анализе Кокса среди прочих факторов (пол, индекс массы тела, эквивалент стадии заболевания, уровень ЛДГ, наличие мутации BRAF, ECOG, количество проведенных циклов НСТ, локализация регионарных метастазов, сумма наибольших диаметров, тип первичной меланомы, предыдущее лечение, радиологический ответ на лечение, последующая адьювантная терапия) именно патоморфологический ответ на лечение сохранял влияние на безрецидивную выживаемость.

С учетом небольшого периода наблюдения данные по общей выживаемости (ОВ) все еще остаются незрелыми: медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп ($p = 0,431$, логранговый критерий, рис. 2).

Последующая адьювантная терапия проводилась 46 (59,7%) пациентам, 25 (32,5%) пациентам не проводилась, данные об адьювантной терапии для шести (7,8%) пациентов отсутствуют. Мы приводим варианты адьювантной терапии для пациентов с известным патоморфозом опухоли после завершения НСТ (табл. 6). Более 30% больных не получили в последующем адьювантную терапию, причины, по которым адьювантная терапия не проводилась, не сообщаются.

Анализ ВБП у пациентов в зависимости от варианта адьювантной терапии и глубины патоморфологического ответа продемонстрировал тенденцию к вкладу продолжения адьювантного лечения у пациентов только без патоморфологического ответа на терапию: медианы выживаемости без рецидива достигнуты только в группе пациентов без патоморфологического ответа, при этом проведение адьювантной терапии улучшало этот показатель даже на коротком периоде наблюдения ($p = 0,006$ Mantel – Cox) (рис. 3).

Обсуждение

Полученные нами результаты реальной клинической практики применения неоадьювантной иммунотерапии в России демонстрируют несколько важных, на наш взгляд, особенностей.

Неоадьювантная системная терапия становится все более важной частью комплексного подхода к лечению резектабельной меланомы кожи. В России, наряду с другими странами, данный метод активно развивается и внедряется в клиническую практику, что позволяет улучшить прогноз и качество жизни пациентов. К началу 2024 г. в нашей стране накоплен опыт применения НСТ в трех ведущих онкологических центрах, который уже можно проанализировать в контексте отсроченных результатов. Поскольку данная работа, посвященная реальной практике, и критерии назначения неоадьювантной терапии, равно как и режимы ее применения, не были оговорены заранее, тем удивительнее кажется сходство принятых подходов. В подавляющем большинстве случаев пациенты получали монотерапию ингибитором PD1 (пролголимабом или пембролизумабом), и только пять пациентов (6,5%) получили терапию в комбинированном режиме (ипилимуаб + ниволумаб).



Между тем внимание подавляющего большинства международных продолжающихся исследований приковано именно к комбинированным режимам [2, 4, 7, 12, 15]. Нам, вероятно, еще предстоит установить, какой из данных подходов будет эффективнее и безопаснее для пациента, но, к сожалению, в ближайшей перспективе сделать это будет весьма непросто, поскольку на горизонте опять не просматривается прямых сравнений монотерапии aPD1 и комбинации aPD1 + aCTLA4.

В нашей работе объем хирургического вмешательства почти всегда сводился к стандартной лимфаденэктомии или метастазэктомии для пациентов с эквивалентом IVm1a стадии заболевания. Надо отметить, что понятие «эквивалент стадии» с большим трудом входит в жизнь практикующих онкологов, которые не могут легко соотнести текущую распространенность заболевания пациента с соответствующей группировкой по стадиям AJCC/UICC из-за устойчивой привычки сохранять стадию в первозданном виде с того момента, как пациент впервые узнал о диагнозе. Отчасти и поэтому распространение неадьювантного подхода, несмотря на его упоминание в клинических рекомендациях Ассоциации Меланома.ПРО/АОР/RUSSCO, не встречает должного энтузиазма в среде онкологов. Ведь первичных пациентов с метастазами в регионарных лимфоузлах кратко меньше, чем тех, у кого такие метастазы появятся спустя несколько месяцев или лет после выявления первичной меланомы кожи и кто будет по-прежнему классифицирован как пациент с 0–II стадией заболевания.

Вопрос о возможности дэскалации хирургии, ее сведения только к удалению так называемого индексного лимфоузла у пациентов, «хорошо» ответивших на неадьювантную иммунотерапию, также исследуется в нескольких активных протоколах, в том числе в нашей стране (NCT05751928) [10, 11]. И пока они не завершатся мы, вероятно, будем продолжать удалять весь лимфатический коллектор с пораженным лимфоузлом примерно так же, как это делали наши учителя на протяжении десятилетий. Если такие исследования окажутся позитивными, мы с удовольствием отправим на дальнюю полку истории травматичных лимфаденэктомий.

Не менее важной задачей проводимых исследований следует также считать изучение возможности дэскалации адьювантной терапии хотя бы для части пациентов. Безусловно, современная адьювантная терапия меланомы кожи может показаться практически нетоксичной в сравнении с ранее применяемыми высокодозными режимами интерферона или, в еще более старые времена, полихимиотерапии. Тем не менее годовой курс любого лекарства может доставлять массу неприятностей пациенту, а также истощать ресурсы общественного здравоохранения. Проведенные исследования [1, 3, 4, 11, 12, 15], равно как и наши скромные наблюдения, демонстрируют, что у пациентов с глубоким (полным или почти полным) патоморфологическим ответом продолжение адьювантной терапии может не добавлять какого-либо снижения риска прогрессирования заболевания. Тем

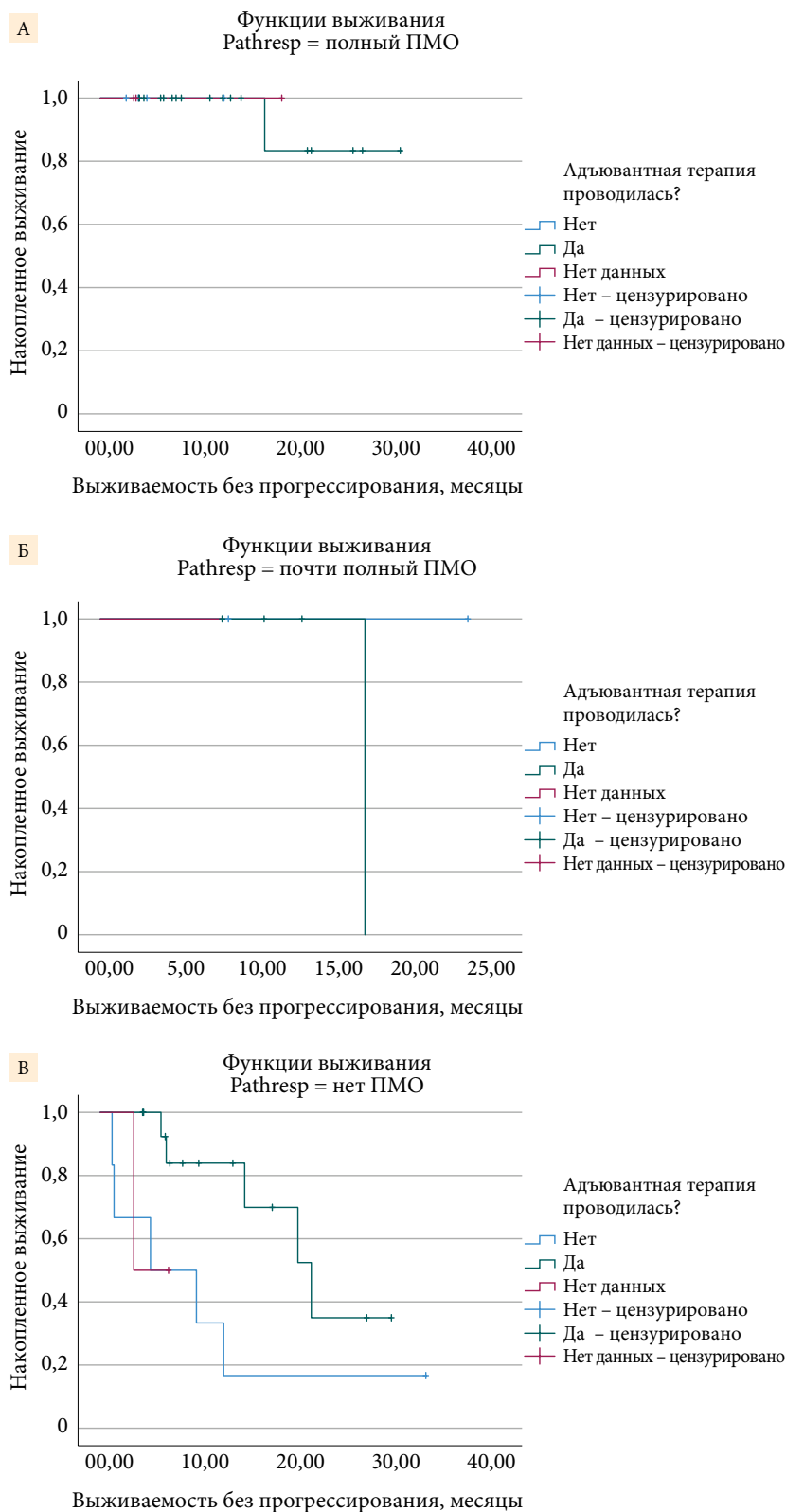


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость у больных после НСТ в зависимости от глубины патоморфологического ответа на НСТ и проведения любой адьювантной терапии: А – пациенты с полным патоморфологическим ответом; Б – пациенты с почти полным патоморфологическим ответом; В – пациенты без патоморфологического ответа



не менее к этому выводу следует относиться очень осторожно, особенно с учетом не слишком большого периода наблюдения и нерандомизированного характера таких исследований.

Неoadъювантные исследования становятся также отличной платформой для изучения фундаментальных процессов взаимодействия опухоли и иммунной системы организма-хозяина. Накопление сведений и создание биобанков для биообразцов пациентов, получающих неoadъювантную иммунотерапию, должно стать неременным атрибутом такого рода работы, что также выполняется как минимум в одном из центров в рамках исследования биомаркеров для неoadъювантной иммунотерапии (NCT06299878).

Определенную сложность сегодня по-прежнему представляет система оценки патоморфологического ответа на НСТ. Унификация оценок происходит весьма постепенно, но мы полагаем, что предложенная международным консорциумом по неoadъювантной терапии меланомы система оценки станет доминирующей для этой ситуации также и в нашей стране [11], поскольку демонстрирует хорошую корреляцию с клиническими исходами.

Кооперация, которую нам удалось продемонстрировать на уровне трех крупных онкологических учреждений в стране, позволяет с оптимизмом смотреть в ближайшее будущее, в котором, вероятно, поднятые сегодня вопросы обретут твердые и выверенные ответы.

Заключение

Анализ данных, полученных от трех исследовательских центров в России о применении НСТ у пациентов с резектабельной меланомой кожи стадии ПИВ–D, позволяет сделать ряд важных выводов, подчеркивающих значимость данного подхода в онкологической практике.

- Внедрение неoadъювантной иммунотерапии, включая препараты пролголимаб, пембролизумаб и комбинацию (ипилимумаб + ниволумаб), продемонстрировало обнадеживающие результаты в получении патоморфологического ответа у пациентов. Отмечается, что полный или почти полный патоморфологический ответ на лечение коррелировал с улучшением безрецидивной выживаемости.
- Данные показывают, что патоморфологический ответ является важным предиктором долгосрочных результатов, в частности безрецидивной вы-

живаемости. Это подчеркивает необходимость интеграции оценки патоморфологического ответа в клиническую практику для прогнозирования исходов лечения.

- Анализ ВВП показывает, что продолжение адъювантной терапии, особенно у пациентов без патоморфологического ответа на неoadъювантное лечение, может улучшать долгосрочные результаты. Это указывает на важность комплексного подхода к лечению меланомы, включающего как неoadъювантную, так и адъювантную терапию, для достижения максимального эффекта.
- Несмотря на позитивные результаты, существует необходимость в проведении дополнительных исследований для определения оптимальных режимов неoadъювантной иммунотерапии, количества циклов лечения, а также для уточнения критериев отбора пациентов, которые могли бы в наибольшей степени выиграть от такого подхода.

Результаты исследований в России подтверждают значительный потенциал неoadъювантной системной иммунотерапии в лечении резектабельной меланомы кожи стадии ПИВ–D. Это открывает новые перспективы для улучшения исходов лечения и качества жизни пациентов с этой тяжелой формой заболевания. ☀

Благодарность

Авторы выражают благодарность пациентам и их родственникам, которые терпеливо принимали участие в исследованиях, а также сотрудникам отделения патологической анатомии, которые любезно согласились пересмотреть свои весьма устойчивые воззрения на мир и внедрить систему оценки патоморфоза опухоли при использовании иммуноонкологических препаратов.

Конфликт интересов

И.В. Самойленко – лекции для компаний BIOCAD, P-Фарм, Novartis, Roche, Pierre-Fabre, Swixx. А.О. Кузьменко – грант для научной работы от компании «Левит». Л.В. Демидов – лекции для компаний BIOCAD, Novartis, Swixx. А.Н. Юрченков – лекции для компаний BIOCAD, Novartis, Roche, Swixx. Д.Л. Строяковский – лекции для компаний BIOCAD, Novartis, Roche, Swixx. А.В. Новик, К.Ю. Капуста не заявили конфликта интересов.

Литература

1. Long G.V., Menzies A.M., Scolyer R.A. Neoadjuvant checkpoint immunotherapy and melanoma: the time is now. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41 (17): 3236–3248.
2. Amaria R.N., Postow M., Burton E.M., et al. Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma. *Nature.* 2022; 611 (7934): 155–160.
3. Amaria R.N., Reddy S.M., Tawbi H.A., et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat. Med.* 2018; 24 (11): 1649–1654.
4. Blank C.U., Rozeman E.A., Fanchi L.F., et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat. Med.* 2018; 24 (11): 1655–1661.
5. Patel S.P., Othus M., Chen Y., et al. Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (9): 813–823.



- Huang A.C., Orlowski R.J., Xu X., et al. A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma. *Nat. Med.* 2019; 25 (3): 454–461.
- Rozeman E.A., Menzies A.M., van Akkooi A.C.J., et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (7): 948–960.
- Amaria R.N., Prieto P.A., Tetzlaff M.T., et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (2): 181–193.
- Long G.V., Saw R.P.M., Lo S., et al. Neoadjuvant dabrafenib combined with trametinib for resectable, stage IIIB-C, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (NeoCombi): a single-arm, open-label, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (7): 961–971.
- Reijers I.L.M., Menzies A.M., van Akkooi A.C.J., et al. Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high-risk stage III melanoma: the PRADO trial. *Nat. Med.* 2022; 28 (6): 1178–1188.
- Tetzlaff M.T., Messina J.L., Stein J.E., et al. Pathological assessment of resection specimens after neoadjuvant therapy for metastatic melanoma. *Ann. Oncol.* 2018; 29 (8): 1861–1868.
- Menzies A.M., Amaria R.N., Rozeman E.A., et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat. Med.* 2021; 27 (2): 301–309.
- Faries M.B., Karakousis G. Commentary re PRADO: de-escalation in melanoma after neoadjuvant therapy: when to cut and when to cut back. *Ann. Surg. Oncol.* 2023; 30 (6): 3163–3165.
- Samoylenko I., Korotkova O.V., Shakhryay E., et al. Recurrence-free survival (RFS) and objective response rate (ORR) phase 1/2 study of intralesional (IL) neoadjuvant (neo) anti-PD1 agents (aPD1) for stage IIIB-IV melanoma (MEL). *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (15): e14171–e14171.
- Versluis J.M., Menzies A.M., Sikorska K., et al. Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACIN-neo trials. *Ann. Oncol.* 2023; 34 (4): 420–430.

Neoadjuvant Therapy of Resectable Skin Melanoma in Russia: the Experience of Three Cancer Centers

I.V. Samoylenko, PhD¹, A.O. Kuzmenko¹, S.A. Protsenko, PhD², A.V. Novik, PhD², K.V. Kapusta², A.N. Yurchenkov³, D.L. Stroyakovskiy, PhD³, L.V. Demidov, PhD¹

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

² N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

³ Moscow City Oncological Hospital No. 62

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

Introduction. Neoadjuvant therapy of skin melanoma is a relatively new and dynamically developing area in the treatment of this malignant tumor. This article represents the results of an analysis of the clinical outcomes of patients receiving neoadjuvant systemic immunotherapy (NST) in 3 research centers in Russia.

Material and methods. A combined analysis of the blinded individual patient data was performed in January 2024. The criteria for including data in the analysis were the availability of information about the disease and its prevalence, the course of NST, the pathomorphological response and treatment outcomes.

Results. Data were obtained from three research centers on 77 patients who started receiving therapy in the period from Oct. 2020 to Jul. 2023. NST with prolgolimab was performed in 59 (76.6%) pts, pembrolizumab in 13 (16.9%) pts and ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg in 5 (6.5%) pts. The average number of cycles was 3.6 (95%CI 3.2–4.0), the average duration of HCT was 45.5 days (95% CI 39.3–51.6). The pathomorphological response to treatment in accordance with INMC criteria was assessed in 61 patients: 25 (41.0%) had a complete response, 6 (9.8%) had an almost complete response, 7 (11.5%) had a partial response and 23 (37.7%) had no response or disease progression. With a median follow-up period of 10.2 months (95% CI from 7.1 to 13.2 months) median relapse-free survival in patients with complete, near-to-complete and partial pathomorphological response to treatment was not achieved, while in the group of non-responders was 14.4 months (95% CI 4.3 to 24.6 months), $p = 0.014$. Subsequent adjuvant therapy was performed in 46 (59.7%) patients, while adjuvant therapy had a statistically significant effect on survival only in patients with non-response.

Conclusions. The results of our study confirm the significant potential of NST in the treatment of resectable stage IIIB-D skin melanoma. Prospective well-organized studies are required to address the issue of de-escalation of surgery and adjuvant therapy.

Keywords: resectable melanoma, neoadjuvant systemic therapy, pathomorphological response



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

Внутриопухолевая анти-PD-1-терапия у больных меланомой кожи III–IVM1a стадии. Пилотное исследование

Е.В. Когай, И.В. Самойленко, к.м.н., К.А. Барышников, к.м.н.,
Л.В. Демидов, д.м.н.

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

Для цитирования: Когай Е.В., Самойленко И.В., Барышников К.А., Демидов Л.В. Внутриопухолевая анти-PD-1-терапия у больных меланомой кожи III–IVM1a стадии. Пилотное исследование. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 44–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-44-50

Внутриопухолевое введение анти-PD-1-препаратов представляет собой новаторский подход к лечению пациентов с меланомой кожи III–IVM1a стадии. Пилотное исследование, проведенное в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина, направлено на оценку эффективности и безопасности данной методики. Исследование включило 31 пациента, разделенных на две когорты: с неоперабельной и операбельной опухолью. В ходе исследования пациентам вводились анти-PD-1-препараты (ниволумаб или пембролизумаб) непосредственно в опухоль под контролем ультразвукового исследования каждые две недели в течение 12 недель. Результаты показали клиническую частоту ответов на лечение в 67,7% случаев, включая полные клинические ответы у 16,1% пациентов. Полный патоморфологический ответ был достигнут у 22,6% пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11 месяцев, при этом медиана общей выживаемости превысила 50 месяцев и не была достигнута на момент анализа. Несмотря на небольшой объем выборки, результаты данного исследования демонстрируют потенциал внутриопухолевого введения анти-PD-1-препаратов как эффективного и перспективного метода лечения меланомы кожи в неoadъювантной настройке. Такой подход может стать альтернативой традиционным методам лечения, предлагая более целенаправленное воздействие на опухоль и возможность сокращения продолжительности курса лечения, а также снижение риска системных побочных эффектов. Однако для подтверждения эффективности и безопасности данной методики необходимы дальнейшие исследования с участием большего числа пациентов.

Ключевые слова: анти-PD-1, меланома кожи

Введение

В настоящее время блокаторы PD-1 широко вошли в практику лечения нерезектабельной меланомы кожи, а также в качестве адъювантной терапии после радикального хирургического лечения. Адъювантное применение блокаторов PD-1 позволяет снизить относительный риск прогрессирования меланомы кожи III стадии приблизительно на 50% в сравнении с плацебо [1] или приблизительно на 25–30% в сравнении с ипилимумабом или интерфероном [2, 3]. Тем не менее снижение абсолютного риска не выглядит таким уж значительным. Так, в случае проведения

хирургического лечения у пациентов с меланомой III стадии на первом этапе не менее 35–40% больных будут вылечены только хирургической операцией, в то время как приблизительно у 40–45% возникнет рецидив болезни, несмотря на проводимое адъювантное лечение [1], то есть пользу от применения адъювантной терапии блокатором PD-1 при системном его введении получают не более 15–20% пациентов из тех, кому оно было назначено.

Кроме того, проведение адъювантной терапии сопряжено с достаточно длительным курсом (до 12 месяцев), на протяжении которого у 37–40% больных



будут отмечены те или иные иммуноопосредованные нежелательные явления (НЯ) [4]. Можем ли мы аккуратнее выбирать показания для терапии и назначать ее пациентам, которые точно получат пользу от иммунотерапии при меланоме III стадии, или хотя бы сделать такой курс короче?

Конечно, последние годы ознаменовались разработкой нескольких прогностических систем, основанных на определении различных молекулярных маркеров в опухолевой ткани для пациентов с меланомой II стадии [5–7] и моделей, предсказывающих резистентность к терапии анти-PD-1-препаратами (aPD-1) при метастатической меланоме [8–14], которые тем не менее все еще нуждаются в тестировании в рамках рандомизированных клинических испытаний.

Неoadъювантный подход, с нашей точки зрения, позволяет определить биологическую чувствительность опухоли и иммунной системы пациента к проводимой иммунотерапии в достаточно короткие сроки (до 12 недель) и при отсутствии признаков такой чувствительности предложить альтернативный адъювантный подход.

В настоящее время уже опубликованы результаты нескольких небольших нерандомизированных исследований, в которых изучали различные подходы к неoadъювантной терапии, как системной иммунотерапии (комбинированной или монотерапии aPD-1) [15–20], так и внутриопухолевой терапии онколитическими вирусами [21].

Системная неoadъювантная терапия наряду с преимуществами (удобством привычного пути введения и предсказуемым характером НЯ) характеризуется определенными недостатками: лекарственный препарат – моноклональные антитела, блокирующие контрольные точки иммунитета, – распределяется в большом объеме и может активировать в том числе опухоль-неспецифические лимфоциты, тем самым вызывая хорошо предсказуемые иммуноопосредованные нежелательные реакции.

Наше предположение состояло в том, что внутриопухолевое введение существенно меньших доз моноклональных антител – блокаторов иммунных чекпойнтов непосредственно в пораженный опухолью лимфатический узел или мягкотканый узел позволит заблокировать иммунные чекпойнты в основном на опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах, которые, как известно, значительно обогащены популяциями лимфоцитов с репертуарами T-клеточных рецепторов, специфичных к опухолевым антигенам [22].

В случае успеха именно опухоль-специфические T-лимфоциты подвергнутся экспансии в наибольшей степени, в то время как другие субклоны, в частности те, что населяют другие периферические лимфатические органы, в значительной степени могут остаться интактными.

Материал и методы

Проспективное одностороннее исследование включало пациентов обоих полов старше 18 лет с гистологически подтвержденным диагнозом меланомы

Таблица 1. Доза блокатора PD-1 в зависимости от максимальных размеров опухолевых узлов

Размер опухоли (самое длинное измерение), см	Максимальный объем инъекции, мл
> 5,0	4,0
От > 2,5 до 5,0	2,0
От > 1,5 до 2,5	1,0
От > 0,5 до 1,5	0,5
≤ 0,5	0,1

и общим состоянием по шкале ECOG 0–1. Пациенты не должны были ранее получать блокаторы PD-1. В исследовании были выделены две когорты пациентов: с неоперабельной и операбельной опухолью стадии ПИС/D/IVM1a-c. При этом в обеих когортах у пациентов до начала лечения должны были определяться не менее одного подкожного, внутрикожного метастаза ≥ 10 мм или поверхностно определяемого лимфатического узла с диаметром короткой оси не менее 15 мм.

Исходное распространение опухолевого процесса, а также оценку радиологического ответа на лечение выполняли в соответствии с рутинной клинической практикой учреждения не ранее чем за четыре недели до начала терапии, далее на 12-й неделе терапии и затем каждые 12 недель до наступления прогрессирования или смерти.

Пациентам проводилась внутриопухолевая неoadъювантная иммунотерапия с последующим хирургическим лечением в случае резектабельной опухоли и последующей повторной биопсией в случае нерезектабельной опухоли.

В течение 12 недель один раз в 14 дней пациентам в опухоль под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) вводился aPD-1 (ниволумаб или пембролизумаб) с оценкой размера метастатического очага. Концентрация препаратов составляла 10 мг/1 мл (ниволумаб) и 25 мг/1 мл (пембролизумаб). Доза вводилась в зависимости от размера опухоли (табл. 1).

Пациентам планировалось проведение шести курсов внутриопухолевой иммунотерапии.

Образцы опухоли для оценки биомаркеров и полного патологического ответа взяты до лечения и после лечения на 13–18-й неделе (кор-биопсия/резекция). Оценка лейкоцитарного инфильтрата (TILs) перед лечением и после проводилась при помощи проточной цитометрии и иммуногистохимии.

Первичной конечной точкой являлась частота системных объективных ответов на лечение, вторичной конечной точкой – выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ). Для выявления системного объективного ответа в 50% с чувствительностью 80% и ошибкой типа альфа необходимо включить не менее 25 пациентов. Ответ на лечение определялся по критериям RECIST 1.1. Промежуточный анализ запланирован при включении 25% пациентов и был представлен ранее [23].

Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, а само исследо-

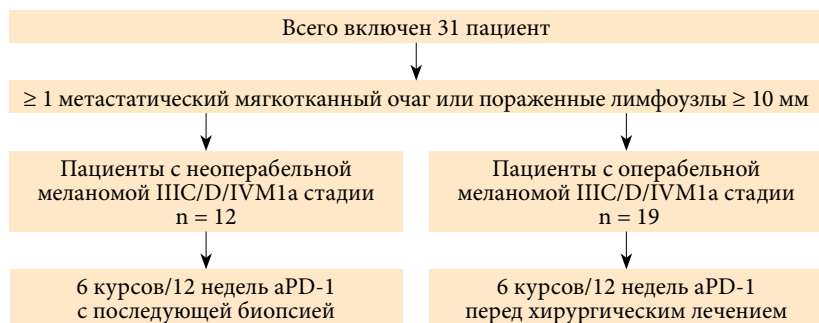


Рис. 1. Дизайн проведенного исследования

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов (n = 31)

Характеристика	Количество пациентов, n (%)
Возраст, годы	61,4 (20–87)
Мужчины	10 (32,3)
ECOG 0	16 (51,6)
ECOG 1	15 (48,3)
Эквивалент стадии на момент начала терапии:	
■ IIIВ-С/D	■ 24 (77,4)
■ M1a	■ 6 (19,4)
■ M1d	■ 1 (3,2)
Резектабельная опухоль	19 (61,3)
Нерезектабельная опухоль	12 (38,7)
Мутация BRAF V600E	10 (32,3)

Таблица 3. Количество пациентов, получивших разное количество внутритюмолевых введений aPD-1

Количество введений	Количество пациентов
1	1
3	2
4	3
5	2
6	17
8	3
10	1
12	1
18	1

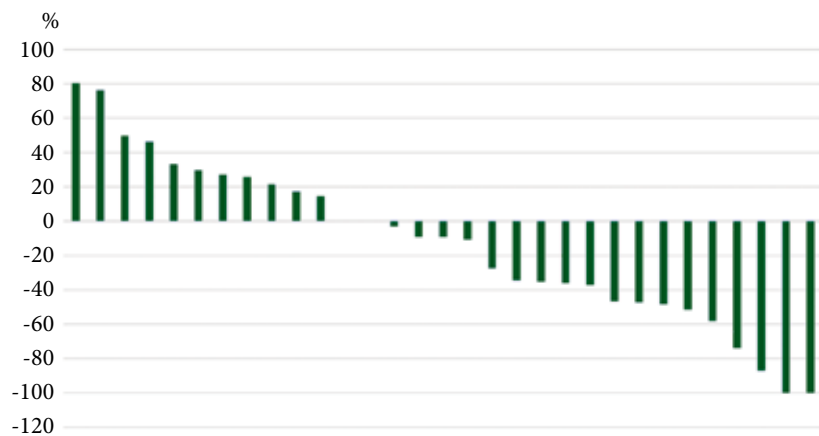


Рис. 2. Изменение суммы максимальных диаметров измеримых очагов на 12-й неделе в сравнении с исходными данными у пациентов, получивших неoadъювантную иммунотерапию

вание одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

Результаты

С марта 2016 г. по март 2019 г. в исследование включен 31 пациент: с неоперабельной опухолью стадии IIIС/D/IVM1a-d (первая когорта, n = 12) и операбельной опухолью стадии IIIС/D/IVM1a (вторая когорта, n = 19) (рис. 1).

Период наблюдения за пациентами – с марта 2016 г. по март 2021 г.

Медиана наблюдения – 42,7 месяца.

Исходные характеристики приведены в табл. 2. Средний возраст пациентов – 61 год. Мужчины – 32,2% от всех пациентов. Статус ECOG 0 – у 51,6%. На момент включения в исследование с меланомой III стадии – 24 (77,4%) пациента, IV стадии – семь пациентов (M1a – 6 (19,4%), M1d – 1 (3,2%)). Мутация в гене BRAF выявлена у 10 (32%) пациентов. У 6 (19,3%) пациентов данные по мутации не получены. У 1 (3,3%) пациента выявлена мутация SKIT и у 2 (6,4%) – мутация NRAS. Из запланированных шести введений все введения получили 23 пациента из 31 (74%), из них шести (19%) пациентам лечение продолжено после завершения 12-недельного курса терапии ввиду убедительного клинического эффекта и/или отказа пациента от хирургической операции (табл. 3). Средняя доза на введение препарата составила 44,6 мг (с учетом различной концентрации ниволумаба и пембролизумаба). Медиана кумулятивной дозы aPD-1 за неoadъювантный курс – 180 мг. Минимальный размер метастатического узла до лечения – около 10 мм, максимальный – 84 мм, медиана максимального размера индексного очага – 35,8 мм.

Клиническая частота ответов на лечение (cORR) составила 67,7% (21/31), при этом полные клинические ответы на лечение наблюдались у 5 (16,1%) пациентов. Глубина ответа на лечение представлена на рис. 2.

После проведения неoadъювантной иммунотерапии запланировано 19 операций, однако проведено 17. Один пациент отказался от операции, так как метастатический очаг регрессировал (кор-биопсия подтвердила отсутствие остаточной опухоли). У второго пациента на фоне терапии, несмотря на уменьшение метастатического очага, в который вводился препарат, появился отдаленный новый метастатический очаг, пациент был переведен на дальнейшее системное введение в/в капельно.

Полный патоморфологический ответ (pORR), по данным гистологического исследования, наблюдался у 7 (22,6%) пациентов (табл. 4). Прогрессирование болезни на фоне терапии отмечалось у 9 (29%) пациентов, стабилизация – у 7 (22,6%).

На рис. 3 представлены пациенты с полным ответом (ПО) или частичным ответом (ЧО) на лечение. Самый длительный ответ – 50 месяцев, самый короткий – 3. У шести пациентов из 14 отмечено прогрессирование, несмотря на зарегистрированный ранее ответ на лечение. Один пациент умер



Таблица 4. Частота ответов на лечение

Наилучший ответ опухоли	Клинический	Патоморфологический
ПО, абс. (%)	5 (16,1)	7 (22,6)
ЧО, абс. (%)	10 (32,3)	14 (45,2)
СТ, абс. (%)	5 (16,1)	–
ПР, абс. (%)	10 (32,3)	10 (32,3)
НД, абс. (%)	1 (3,2)	–
ЧОО, %	67,7 (21/31)	
Медиана наблюдения, месяцы	42,7	

Примечание. ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СТ – стабилизация; ПР – полный регресс; НД – нет данных; ЧОО – частота объективных ответов.



Рис. 3. Длительность ответа на проведенную терапию у пациентов, которым не выполнено хирургическое лечение

Таблица 5. Основные причины смерти пациентов в исследовании

Статус	Количество пациентов	
	абс.	%
Живы	19	61,3
Смерть вследствие:		
■ прогрессирования меланомы	10	32,3
■ осложнений лечения	1	3,2
■ других причин	1	3,2

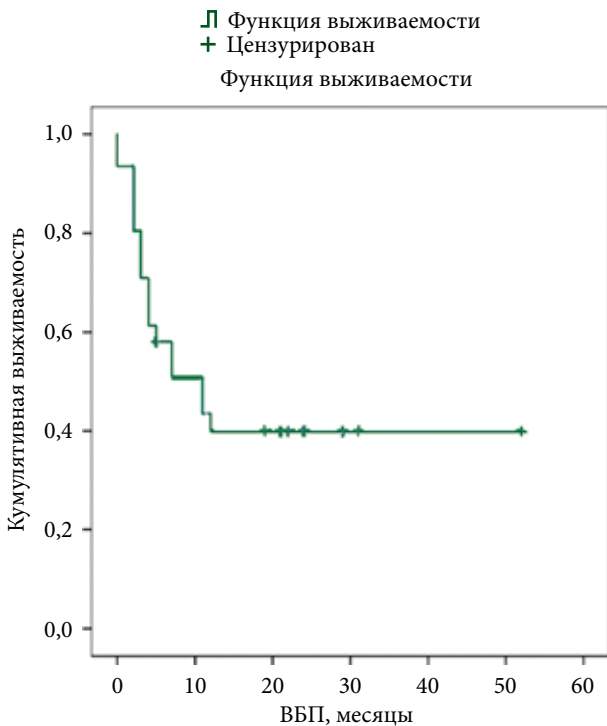


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования (вся популяция)

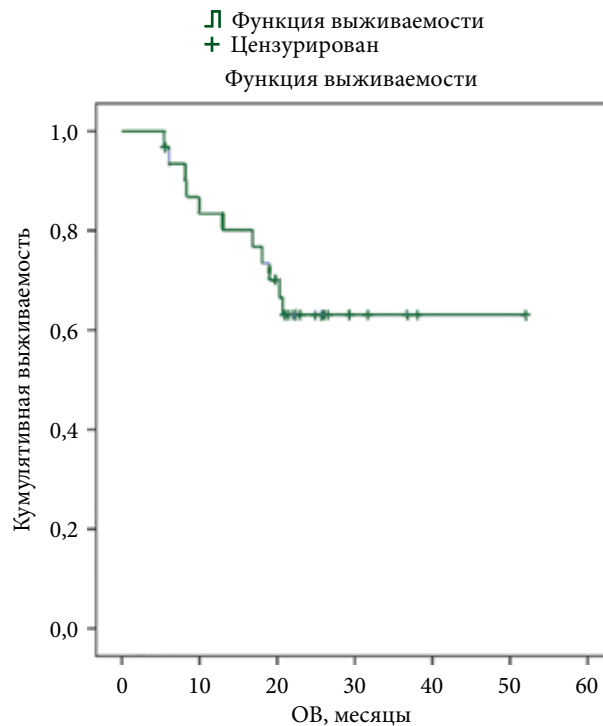


Рис. 5. Общая выживаемость (вся популяция)

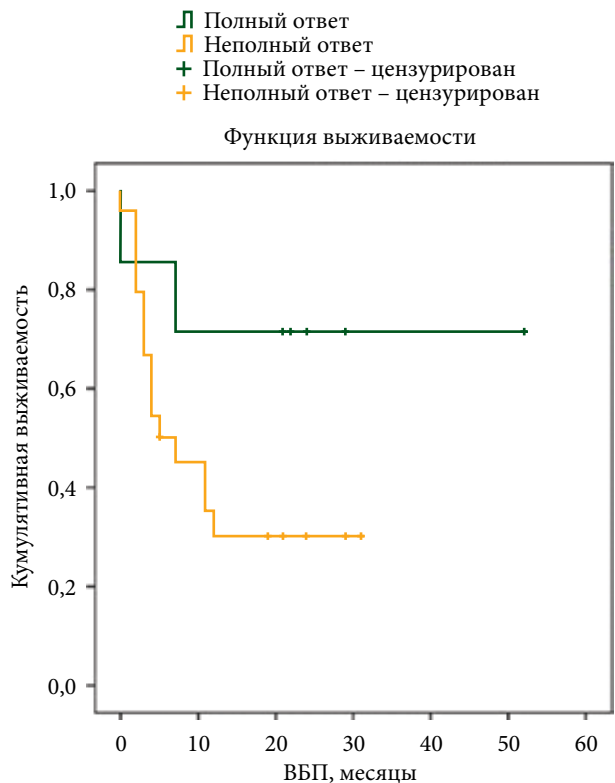


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования (вся популяция) в зависимости от ответа на проводимое лечение

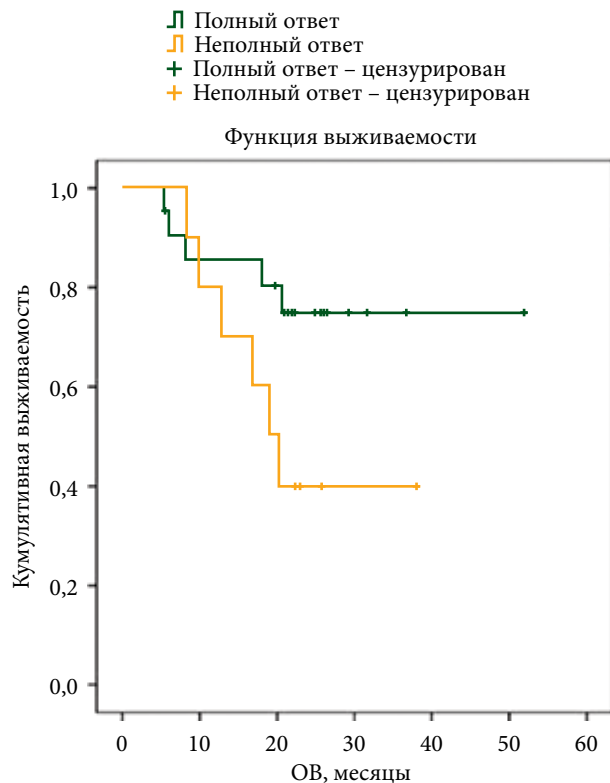


Рис. 7. Общая выживаемость (вся популяция) в зависимости от ответа на проводимое лечение

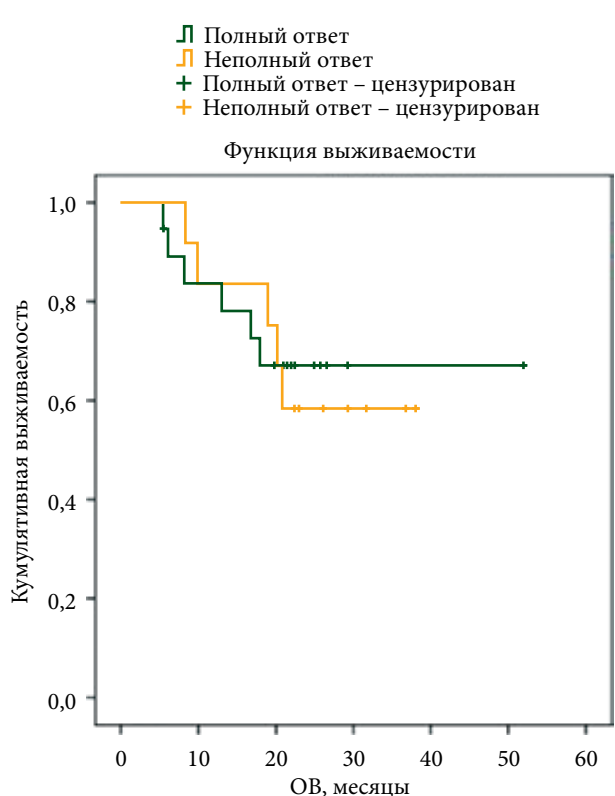


Рис. 8. Общая выживаемость пациентов в зависимости от исходной распространенности заболевания

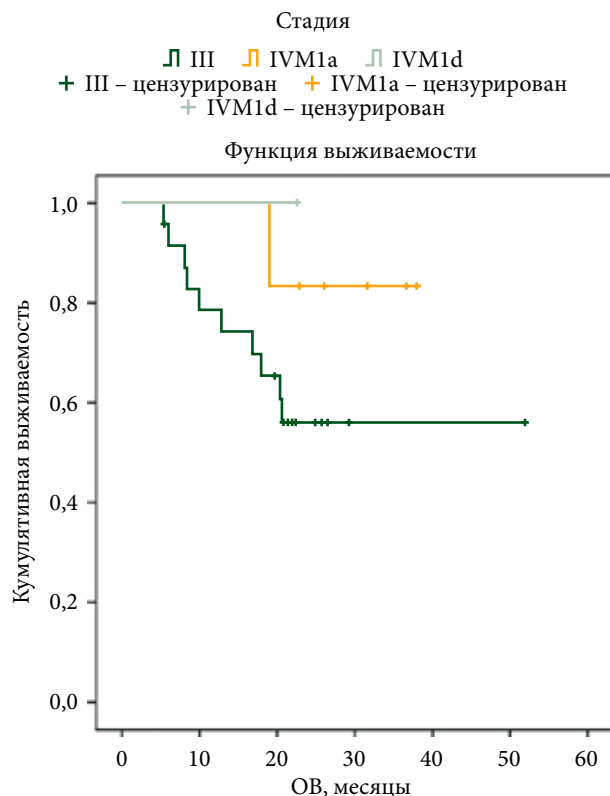


Рис. 9. Общая выживаемость пациентов в зависимости от исходной резектабельности процесса



от прогрессирования заболевания, несмотря на развившийся ранее ПО на лечение.

При этом у 13 пациентов не отмечается прогрессирование заболевания, а у 18 наблюдается. Причиной смерти у большинства умерших являлось прогрессирование меланомы (табл. 5).

Медиана ВВП составила 11 месяцев (рис. 4). Медиана ОВ – более 50 месяцев и не достигнута (рис. 5).

Медиана ВВП у пациентов с ПО – 48 месяцев, у пациентов без ПО – 4 месяца (рис. 6). Медиана ОВ у пациентов с ПО не достигнута, у пациентов без ПО на лечение – 19 месяцев (рис. 7).

В настоящей серии наблюдений не получено различий в ОВ между пациентами с меланомой III и IVM1a стадии, вероятно, вследствие недостаточного количества пациентов в группах (рис. 8). ОВ представлена в зависимости от резектабельности процесса (рис. 9). Медиана ОВ у пациентов с резектабельными метастазами – 47 месяцев, с нерезектабельными – 35 месяцев. Биомаркеры, изученные в данной работе, включали в себя молекулярно-генетические свойства опухоли и состав иммунного инфильтрата опухоли. Результаты молекулярно-генетического исследования представлены в табл. 6.

Не установлено связи между молекулярно-генетическим статусом и ответом на внутриопухолевую иммунотерапию. Иммунный инфильтрат опухоли у большинства пациентов исследовать не удалось.

На фоне иммунотерапии у нескольких пациентов развились НЯ. У одного пациента – колит 4-й степени (пациент без ПО на лечение). Аутоиммунный тиреоидит – у одной пациентки 4-й степени и у трех – 1-й степени, среди них у троих ПО на лечение. Также к НЯ можно отнести болезненность в месте инъекции при введении препарата у всех пациентов.

Таблица 6. Молекулярно-генетические характеристики опухоли у ответивших и не ответивших на лечение пациентов

Мутация	pCR, абс. (%)	Non-pCR, абс. (%)
<i>BRAF V600E</i>	1 (14)	9 (37,5)
<i>BRAF WT</i>	3 (42)	12 (50)
<i>UNK</i>	3 (42)	0
<i>CKIT</i>	0	1 (4,2)
<i>NRAS</i>	0	2 (8,3)

Выводы

Таким образом, в данном пилотном исследовании продемонстрировано, что большинство пациентов, ответивших на лечение в неoadъювантном режиме, продолжали отвечать и на условно-адъювантную терапию.

Также можно отметить, что и на небольших дозах препарата у пациентов наблюдался ПО. Можно предположить, что у PD-1-ингибиторов нет дозозависимости. Однако, несмотря на дозы, у некоторых пациентов наблюдались аутоиммунные реакции, а это означает, что введение препарата непосредственно в опухоль не является более безопасным по сравнению с внутривенным введением.

Частота объективного ответа на лечение сопоставима с таковой при внутривенном введении.

Учитывая отсутствие у многих пациентов данных о наличии различных рецепторов в опухоли и клеток иммунной системы в ее микроокружении, по-прежнему нельзя достоверно оценить, влияют ли TILs на исходы иммунотерапии и являются ли они предиктивным фактором. ☺

Литература

1. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandala M., et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (5): 643–654.
2. Ascierto P.A., Del Vecchio M., Mandala M., et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (11): 1465–1477.
3. Grossmann K.F., Othus M., Patel S.P., et al. Final analysis of overall survival (OS) and relapse-free-survival (RFS) in the intergroup S1404 phase III randomized trial comparing either high-dose interferon (HDI) or ipilimumab to pembrolizumab in patients with high-risk resected melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2021. 39 (15_suppl): 9501–9501.
4. Eggermont A.M.M., Kicinski M., Blank C.U., et al. Association between immune-related adverse events and recurrence-free survival among patients with stage III melanoma randomized to receive pembrolizumab or placebo: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6 (4): 519–527.
5. Gastman B.R., Gerami P., Kurley S.J., et al. Identification of patients at risk of metastasis using a prognostic 31-gene expression profile in subpopulations of melanoma patients with favorable outcomes by standard criteria. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80 (1): 149–157.
6. Amaral T.M.S., Hoffmann M.C., Sinnberg T., et al. Clinical validation of a prognostic 11-gene expression profiling score in prospectively collected FFPE tissue of patients with AJCC v8 stage II cutaneous melanoma. *Eur. J. Cancer.* 2020; 125: 38–45.
7. Johansson I., Tempel D., Dwarkasing J.T., et al. Validation of a clinicopathological and gene expression profile model to identify patients with cutaneous melanoma where sentinel lymph node biopsy is unnecessary. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2021; 48 (2): 320–325.



- Hugo W., Zaretsky J.M., Sun L., et al. Genomic and transcriptomic features of response to anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Cell*. 2016; 165 (1): 35–44.
- Cristescu R., Mogg R., Ayers M., et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science*. 2018; 362 (6411): 3593.
- Sun S., Xu L., Zhang X., et al. Systematic assessment of transcriptomic biomarkers for immune checkpoint blockade response in cancer immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (7): 1639.
- Auslander N., Zhang G., Lee J.S., et al. Robust prediction of response to immune checkpoint blockade therapy in metastatic melanoma. *Nat. Med.* 2018; 24 (10): 1545–1549.
- Ayers M., Lunceford J., Nebozhyn M., et al. IFN-gamma-related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J. Clin. Invest.* 2017; 127 (8): 2930–2940.
- Lu S., Stein J.E., Rimm D.L., et al. Comparison of biomarker modalities for predicting response to PD-1/PD-L1 checkpoint blockade. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019; 5 (8): 1195–1204.
- Baltussen J.C., Welters M.J.P., Verdegaal E.M.E., et al. Predictive biomarkers for outcomes of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in melanoma: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (24): 6366.
- Amaria R.N., Reddy S.M., Tawbi H.A., et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat. Med.* 2018; 24 (11): 1649–1654.
- Rozeman E.A., Hoefsmit E.P., Reijers I.L.M., et al. Survival and biomarker analyses from the OpACIN-neo and OpACIN neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma. *Nat. Med.* 2021; 27 (2): 256–263.
- Webe J., Glutsh V., Geissinger E., et al. Neoadjuvant immunotherapy with combined ipilimumab and nivolumab in patients with melanoma with primary or in transit disease. *Br. J. Dermatol.* 2020; 183 (3): 559–563.
- Versluis J.M., Reijers I.L.M., Rozeman E.A., et al. Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in synchronous clinical stage III melanoma. *Eur. J. Cancer*. 2021; 148: 51–57.
- Rozeman E.A., Menzies A.M., van Akkooi A.C.J., et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (7): 948–960.
- Blank C.U., Rozeman E.A., Fanchi L.F., et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat. Med.* 2018; 24 (11): 1655–1661.
- Malvey J., Samoylenko I., Schadendorf D., et al. Talimogene laherparepvec upregulates immune-cell populations in non-injected lesions: findings from a phase II, multicenter, open-label study in patients with stage IIIB-IVM1c melanoma. *J. Immunother. Cancer*. 2021; 9 (3): e001621.
- Caushi J.X., Zhang J., Ji Z., et al. Transcriptional programs of neoantigen-specific TIL in anti-PD-1-treated lung cancers. *Nature*. 2021; 596 (7870): 126–132.
- Samoylenko I., Korotkova O.V., Zabolina T., et al. Intralesional anti-PD1 treatment in patients with metastatic melanoma: the pilot study. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (5_suppl): 188.

Intra-Tumor Anti-PD-1 Therapy in Patients with Stage III–IVM1a Skin Melanoma. Pilot Study

Ye.V. Kogay, I.V. Samoylenko, PhD, K.A. Baryshnikov, PhD, L.V. Demidov, PhD

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

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

The intra-tumor administration of anti-PD-1 drugs is an innovative approach to the treatment of patients with stage III–IVM1a skin melanoma. A pilot study conducted at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology is aimed at evaluating the effectiveness and safety of this technique. The study included 31 patients divided into two cohorts: with inoperable and operable tumors. During the study, patients were injected with anti-PD-1 drugs (nivolumab or pembrolizumab) directly into the tumor under ultrasound control every two weeks for 12 weeks. The results showed a clinical response rate for treatment in 67.7% of cases, including complete clinical responses in 16.1% of patients. A complete pathomorphological response was achieved in 22.6% of patients. The median progression-free survival was 11 months, while the median overall survival exceeded 50 months and was not reached at the time of analysis. Despite the small sample size, the results of this study demonstrate the potential of intra-tumor administration of anti-PD-1 drugs as an effective and promising method of treating skin melanoma in a neoadjuvant setting. This approach can become an alternative to traditional methods of treatment, offering a more targeted effect on the tumor and the possibility of reducing the duration of treatment, as well as reducing the risk of systemic side effects. However, further studies involving a larger number of patients are needed to confirm the effectiveness and safety of this technique.

Keywords: anti-PD-1, skin melanoma

ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ¹



Оницит®

палонсетрона гидрохлорид для инъекций
0,25 мг/5 мл

**ДЛИТЕЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА
В ТЕЧЕНИЕ 5 ДНЕЙ²**



Полный ответ в острой фазе у 81% пациентов^{3,*}



1 инъекция = 5 дней профилактики²



Рекомендован международными
и российскими клиническими протоколами⁴⁻⁷



Применяется у детей с 1 месяца¹

* Многоцентровое рандомизированное двойное слепое стратифицированное исследование III фазы (N = 570). Пациенты были рандомизированы для получения палонсетрона в дозе 0,25 мг или 0,75 мг либо ондансетрона в дозе 32 мг внутривенно однократно за 30 мин до начала умеренно эметогенной химиотерапии. Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых не было рвотных эпизодов и потребности в применении резервных препаратов (полный ответ, ПО) в течение 24 часов после введения химиотерапии (острая фаза). Вторичные конечные точки включали эффективность во время отсроченной фазы (≤ 5 дней после химиотерапии) и общую переносимость. Полный ответ на однократное внутривенное введение палонсетрона в дозе 0,25 мг при умеренноэметогенной химиотерапии (отсутствие рвоты и отсутствие потребности в резервном препарате) в острой фазе (0–24 ч) наблюдался у 81% пациентов, в отсроченной фазе (24–120 ч) — у 74,1% пациентов, совокупно в обеих фазах (0–120 ч) — у 69,3% пациентов³.
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оницит® (ЛП-000716) (обновлено 12.07.2022). 2. Aapro M. Therapeutics and Clinical Risk Management 2007;3(6): 1009–1020. 3. Gralla R. et al. Ann Oncol. 2003;14(10):1570–7. 4. Roila F. et al. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v119–v133. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 V.1.4 last update July 2019. Available at: <http://www.mascc.org/>. 5. Hesketh PJ et al. J Clin Oncol. 2017;35(28):3240–3261. Доступно по ссылке: www.asco.org/. 6. NCCN clinical practice guidelines in oncology, Antiemesis V4.2020. Доступно по ссылке: www.nccn.org/. 7. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М., Королева И.А., Семглазова Т.Ю. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #32, 2019 (том 9). С. 566–575.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ОНИЦИТ®. Регистрационный номер: ЛП 000716 от 29.09.2011 (обновлено 12.07.2022). Торговое название препарата: Оницит®. Международное непатентованное название: палонсетрон (palonosetron). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых, при первичном и повторном курсах; профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет, при первичном и повторном курсах. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к палонсетрону либо к другим компонентам препарата; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 1 месяца. **СТОРОЖИВОСТЬ.** Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам: с реакцией гиперчувствительности к другим антагонистам 5-HT₃-рецепторов; с нарушением сердечного ритма и проводимости, получающим антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы, и пациентам со значительными нарушениями электролитного баланса; со склонностью к увеличению интервала QT (врожденный синдром удлинения интервала QT). **ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ.** Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет: данные фармакокинетики были получены в подгруппе пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями (n = 280) после внутривенного введения однократной дозы палонсетрона (0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). При повышении дозы от 0,01 мг/кг до 0,02 мг/кг наблюдалось дозозависимое увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-∞}). После внутривенного введения однократной дозы палонсетрона 0,02 мг/кг, максимальные концентрации в плазме (С_{макс}) в конце 15-й минуты введения сильно варьировались во всех возрастных группах и были ниже у пациентов моложе 6 лет, чем у пациентов более старшего детского возраста. Средний период полувыведения составил 29,5 часов во всех возрастных группах и варьировался от 20 до 30 часов во всех возрастных группах после введения 0,02 мг/кг. Общий клиренс в организме (л/ч/кг) у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет соответствовал клиренсу у здоровых взрослых пациентов. Отсутствовали значительные различия в объеме распределения (V_d). Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Нет данных о применении препарата Оницит® у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, у которых осуществляется гемодиализ. Пациенты с печеночной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Пациенты пожилого возраста: коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Исследования на животных не показывают прямое или опосредованное влияние на беременность, развитие эмбриона/плода, родоразрешение или постнатальное развитие. Клинические исследования по применению палонсетрона во время беременности не проводились. Препарат не рекомендуется применять во время беременности. Грудное вскармливание. Поскольку нет данных о выделении палонсетрона в грудное молоко, во время лечения кормление грудью должно быть прекращено. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых. Препарат Оницит® вводится внутривенно в течение не менее 30 секунд до начала химиотерапии. Эффект препарата по предотвращению тошноты и рвоты, вызываемых проведением химиотерапии, возрастает при одновременном назначении глюкокортикостероидов. Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Препарат Оницит® вводится внутривенно в течение не менее 15 минут в дозе 0,02 мг/кг (максимально до 1,5 мг) за 30 минут до начала химиотерапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Часто встречаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/10): головная боль — до 9%; головокружение, запор — до 5%; диарея. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, брадикардия, понижение артериального давления (АД), экстрасистолия, миокардиальная ишемия, синусовая тахикардия, синусовая аритмия, суправентрикулярные экстрасистолы, удлинение QT интервала, повышение АД; изменение окраски вен, варикозное расширение вен; со стороны нервной системы: сонливость, бессонница, парестезия, периферическая чувствительная нейропатия, чувство беспокойства, эйфория, гиперсемия; со стороны пищеварительной системы: диспепсия, боль в животе, сухость слизистой оболочки рта, метеоризм, понижение аппетита, анорексия, икота, боль в верхней части живота; со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, глюкозурия; со стороны кожи и подкожной ткани: аллергический дерматит, зудящая сыпь; со стороны костно-мышечной системы: артралгия; со стороны органов чувств: раздражение глаз, амблиопия, ухудшение, шум в ушах; изменение лабораторных показателей: гипо- или гиперкальциемия, гипохальциемия, гипогликемия, гипербилирубинемия, нарушение метаболизма; прочие: повышенная утомляемость, слабость, повышение температуры тела, привкус — чувство «ожара», гриппоподобный синдром. **Очень редко наблюдаемые побочные реакции** (< 1/10000): со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактический (анафилактикоподобный) шок и реакции. **Реакции в месте введения препарата:** жжение, уплотнение, дискомфорт и боль. **Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет.** В клинических исследованиях у детей по профилактике и лечению тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно и высокоэметогенной), 402 пациента получали однократную дозу палонсетрона (0,003 мг/кг, 0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). Следующие частые или нечастые побочные реакции были зарегистрированы при приеме препарата Оницит®, ни одна из данных реакций не вышла в группу частотности > 1%. Побочные реакции оценивались у пациентов детской популяции, получавших до 4 циклов химиотерапии. **Часто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/100): со стороны нервной системы: головная боль. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, нарушение проводимости, синусовая тахикардия; со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка, носовое кровотечение; со стороны нервной системы: головокружение, дискinesия; со стороны кожи и подкожной ткани: аллергический дерматит, зуд, крапивница, кожные реакции; прочие: повышение температуры тела, реакция в месте введения препарата (жжение, уплотнение, боль). **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** До настоящего времени случаев передозировки отмечено не было, тем не менее, при усилении какого-либо из указанных побочных эффектов, необходимо провести симптоматическую терапию. При маловероятном случае передозировки, рекомендуется проведение поддерживающей терапии. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Палонсетрон главным образом метаболизируется изоферментом CYP2D6, при участии также изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. В применяемых концентрациях палонсетрон не угнетает и не стимулирует образование цитохрома P450. **Метоклопрамид:** в клинических исследованиях не было выявлено взаимодействия палонсетрона с метоклопрамидом, который является ингибитором изофермента CYP2D6. **Ингибиторы и индукторы изофермента CYP2D6:** возможно совместное применение с дексаметазоном и рифампицином (индукторы изофермента CYP2D6). **Глюкокортикостероиды:** совместное применение с глюкокортикостероидами безопасно. **Другие лекарственные препараты:** возможно применение вместе с анальгетиками, спазмолитическими, антихолинэргическими препаратами, другими противорвотными средствами. **Противоположные препараты:** палонсетрон не снижает активность противополухеволевых препаратов (дисплатин, циклофосфамид, цитарабин, доксорубин, митоминцил). **Серотонинергические препараты:** одновременное применение палонсетрона с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и нордрединамина повышает риск развития серотонинергического синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Оницит® может вызвать увеличение времени прохождения содержимого по кишечнику. Поэтому требуется специальный контроль состояния пациентов с симптомами подострой непроходимости кишечника или запорами в анамнезе. В связи с приемом палонсетрона в дозе 750 мг выявлены два случая развития запора с кoproстазом, потребовавшие госпитализации пациентов. Во всех исследуемых дозах палонсетрон не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT (QTc). Специальное исследование с акцентом на оценку влияния на интервал QT/QTc было проведено при участии здоровых добровольцев для получения исчерпывающих данных, демонстрирующих влияние палонсетрона на интервал QT/QTc. Однако, как и в случае других антагонистов рецепторов 5-HT₃, следует соблюдать осторожность при применении палонсетрона у пациентов с удлинением или вероятностью возникновения удлинения интервала QT, включая пациентов с личным или семейным анамнезом удлинения интервала QT, с нарушениями электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадикардиями, нарушениями проводимости и пациентов, получающих антиаритмические препараты или другие лекарственные средства, которые вызывают удлинение интервала QT или с нарушениями электролитного баланса. Перед применением антагонистов рецепторов 5-HT₃ необходимо скорректировать гипокальциемию и гипомагниемию. Были получены сообщения о серотонинергическом синдроме при применении антагонистов 5-HT₃ в качестве монотерапии или в комбинации с другими серотонинергическими препаратами (включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадрединамина (ИОЗСН)). Поэтому, рекомендуется надлежащее наблюдение пациентов в отношении симптомов, сходных с серотонинергическим синдромом. Препарат Оницит® не следует назначать для профилактики или лечения тошноты и рвоты после проведения химиотерапии, за исключением случаев проведения другой химиотерапии. Один флакон препарата содержит менее чем 1 моль натрия (23 мг), т.е. не содержит натрия. В доклинических исследованиях палонсетрон только в очень высоких концентрациях может блокировать ионные каналы, участвующие в деполяризации и реполяризации желудочков, а также пролонгировать продолжительность потенциала действия. Влияние палонсетрона на интервал QT оценивалось в двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах с применением плацебо и положительным контролем (моксифлоксацином) у взрослых мужчин и женщин. Целью являлась оценка эффектов ЖК палонсетрона, вводимого внутривенно в однократных дозах 0,25 мг, 0,75 мг или 2,25 мг 221 здоровым добровольцам. Исследование не продемонстрировало влияния на продолжительность интервала QT/QTc, а также на любой другой интервал ЖК в дозах до 2,25 мг. Клинически значимых изменений ЧСС, атриовентрикулярной проводимости и сердечной реполяризации отмечено не было. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** По рецепту.





Современные методы лечения метастатической меланомы с поражением головного мозга

Н.В. Жукова, к.м.н.¹, М.М. Крамчанинов², Г.Г. Рахманкулова³,
В.А. Миргородская⁴, М.Н. Нечаева, к.м.н.⁵

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

Для цитирования: Жукова Н.В., Крамчанинов М.М., Рахманкулова Г.Г. и др. Современные методы лечения метастатической меланомы с поражением головного мозга. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 52–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-52-60

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

³ Архангельский клинический онкологический диспансер

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

⁵ Северодвинская городская клиническая больница № 2 скорой медицинской помощи

Меланома, наряду с опухолями молочной железы и легкого, имеет наибольшую склонность к метастазированию в головной мозг (ГМ). У пациентов с симптомными метастазами в ГМ противоопухолевую лекарственную терапию рекомендовано проводить в комбинации с локальным лечением метастазов в ГМ. В то же время и у пациентов с бессимптомными метастазами наилучшие результаты показывает сочетанное применение системной лекарственной терапии (использование таргетной терапии комбинацией дабрафениб + траметиниб) с предшествующей локальной терапией. В статье представлены два клинических случая лечения пациентов с симптомным и бессимптомным поражением ГМ.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, метастатическая меланома

Эпидемиология метастазов в головной мозг

Меланома характеризуется достаточно низкой распространенностью. Так, в России доля меланомы составляет менее 2% от всех видов злокачественных новообразований [1]. При этом меланома, наряду с раком молочной железы и раком легкого, имеет наибольшую склонность к метастазированию в головной мозг (ГМ). Частота развития метастазов в ГМ при меланоме достигает 73–75% [2, 3]. На долю меланомы приходится 6–11% всех метастатических поражений ГМ, что выводит опухоль на третье место по данному показателю [1, 2].

Прогноз заболевания у пациентов с метастазами меланомы в головной мозг

Развитие метастазов меланомы в ГМ связано с плохим прогнозом: медиана общей выживаемости (ОВ) таких пациентов до внедрения в практику современных методов терапии составляла примерно 4–5 месяцев [3–5]. С началом применения и развитием таргетной терапии (ТТ) и иммуноонкологической терапии (ИТ) эффективность лечения данной когорты пациентов существенно возросла. Это доказывают результаты исследования М. Hasanov и соавт., которые сравнили выживаемость пациентов с диагностированными метастазами в ГМ (n = 791), находящихся на лечении в одном исследовательском центре, за два пятилетних периода – 2009–2013 гг. (n = 332) и 2014–2018 гг. (n = 459). Во втором периоде пациенты чаще проходили лечение ТТ (22%) и ИТ (39%), чем в первом: 12 и 14% соответственно. При этом медиана ОВ во втором периоде возросла до 14,4 месяца по сравнению с 10,3 месяца в первом. Однолетняя и двухлетняя выживаемость также были выше во втором периоде: 56 и 39% против 45 и 27% в первом периоде соответственно (табл. 1) [5].

Таблица 1. Сравнительный анализ выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг за два пятилетних периода

Критерии	2009–2013 гг. (n = 332)	2014–2018 гг. (n = 459)
Доля пациентов, получавших ТТ, %	12	22
Доля пациентов, получавших ИТ, %	14	39
Медиана ОВ, мес.	10,3	14,4
Однолетняя выживаемость, %	45	56
Двухлетняя выживаемость, %	27	39

Примечание. ТТ – таргетная терапия; ИТ – иммуноонкологическая терапия; ОВ – общая выживаемость.



Симптомные и бессимптомные метастазы в головной мозг

Метастазы в ГМ могут сопровождаться развитием общемозговой или очаговой неврологической симптоматики или оставаться бессимптомными [6, 7].

Самой тяжелой группой пациентов с меланомой являются пациенты с симптомными метастазами в ГМ из-за склонности к быстрому ухудшению состояния и частой необходимости применения глюкокортикостероидов (ГКС) для контроля неврологических симптомов [6]. Наиболее частыми общемозговыми симптомами метастазов в ГМ являются головная боль, тошнота, рвота, головокружение, двоение в глазах. Специфические проявления очаговой неврологической симптоматики связаны с локализацией метастатических очагов в различных структурах ГМ и могут включать нарушения чувствительности, памяти, зрения и слуха, различные двигательные нарушения и эпилептические припадки [7, 8].

Проблема критериев симптомности метастазов в головном мозге

Наличие симптомов при метастазах опухоли в ГМ оказывает влияние на прогноз заболевания и тактику лечения пациентов [4, 6]. Однако наличие симптомов метастазов в ГМ и степень их выраженности может трактоваться по-разному. Так, в клиническом исследовании TRICOTEL авторам пришлось произвести переоценку результатов применения комбинации атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб у пациентов с симптомными метастазами меланомы в ГМ в связи с неверной интерпретацией проявлений симптомности. Первично опубликованные результаты исследования были отозваны авторами, критерии симптомности метастазов в ГМ были пересмотрены, как и оценка эффективности применения комбинации. К сожалению, опубликованные повторно результаты продемонстрировали более низкую эффективность триплета атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб при симптомных метастазах в ГМ [9–11]. Выработка единых критериев симптомности метастазов является важной задачей, решение которой позволит проводить более объективное сравнение эффективности разных видов лечения для пациентов с метастазами в ГМ.

Лечение пациентов с метастазами в головной мозг

Для лечения пациентов с метастазами в ГМ применяют локальные и системные методы [8]:

- локальные:
 - нейрохирургическое лечение,
 - дистанционная лучевая терапия: облучение всего ГМ; стереотаксическая радиотерапия (СТРТ) (в режиме радиохирургии или гипофракционирования);
- системные:
 - химиотерапия,
 - таргетная терапия,
 - иммуноонкологическая терапия.

При планировании лечения врачу необходимо оценить размеры метастатических очагов, их количество и локализацию в ГМ. Не менее важен функциональный статус

пациента с балльной оценкой по шкале Карновского или ECOG (табл. 2 и 3) [8].

Нейрохирургическое лечение

У пациентов с метастазами в ГМ нейрохирургическое лечение проводится в случае одиночных крупных метастатических очагов (максимальный диаметр очага более 25 мм или объем более 1000 мм³), у пациентов с интракраниальными рецидивами метастазов в ГМ, стабилизацией экстракраниальной болезни и высоким функциональным статусом [7]. В этом случае хирургическое удаление метастазов может способствовать уменьшению неврологической симптоматики, сохранению функционального статуса, улучшению качества

Таблица 2. Оценка функционального статуса по шкале Карновского

Нормальная физическая активность, пациент не нуждается в специальном уходе	100%	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания
	90%	Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания
	80%	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания
Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости пациента	70%	Пациент обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе
	60%	Пациент иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам
	50%	Пациенту часто требуется помощь и медицинское обслуживание
Пациент не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация	40%	Большую часть времени пациент проводит в постели, необходимы специальный уход и посторонняя помощь
	30%	Пациент прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно
	20%	Сильные проявления болезни, необходимы госпитализация и поддерживающая терапия
	10%	Умиравший пациент, быстрое прогрессирование заболевания
	0%	Смерть

Таблица 3. Оценка функционального статуса по шкале ECOG

0	Пациент полностью активен, способен выполнять всю работу, как и до заболевания (90–100% по шкале Карновского)
1	Пациент не способен выполнять тяжелую работу, но может выполнять легкую или сидячую (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70–80% по шкале Карновского)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50–60% по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30–40% по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20% по шкале Карновского)
5	Смерть



жизни и увеличению ОВ, а также в ряде случаев позволяет достичь локального контроля интракраниальных метастазов [7]. Вместе с тем реальная возможность хирургического удаления метастазов с описанными характеристиками также зависит от навыков и опыта нейрохирурга и от расположения метастазов по отношению к структурам мозга.

Применение нейрохирургического лечения при множественных метастазах в ГМ в отдельных случаях может привести к улучшению качества жизни, но не к увеличению ОВ [12].

Облучение всего головного мозга

В настоящее время облучение всего головного мозга (ОВГМ) редко применяют в режиме монотерапии у пациентов с метастазами в ГМ. Большинство исследований показывают, что ОВГМ не увеличивает выживаемость у данной когорты пациентов [7], но может быть использовано в ситуациях, когда проведение нейрохирургического лечения или СТРТ не представляется возможным или целесообразным [13]. В частности, ОВГМ в самостоятельном режиме рекомендовано для пациентов с наличием 11 и более метастатических очагов в ГМ и хорошим прогнозом ОВ [8].

Кроме низкой эффективности, к недостаткам ОВГМ можно отнести неблагоприятный профиль безопасности: ОВГМ ухудшает качество жизни, увеличивает риск нейрокогнитивных расстройств, а также может быть причиной развития лейкоэнцефалопатии и социальной дезадаптации пациента. При этом риск развития лейкоэнцефалопатии возрастает с увеличением разовой дозы радиации и возрастом пациента [7, 14].

Стереотаксическая радиотерапия

В клинических исследованиях показано увеличение ОВ при применении СТРТ у пациентов с одиночными метастазами в ГМ по сравнению с использованием ОВГМ [15].

СТРТ может быть проведена в режиме радиохирургии и в режиме гипофракционирования [8].

Радиохирургия метастазов в ГМ позволяет достичь высоких показателей локального контроля [7], особенно

у больных с ограниченным метастатическим поражением ГМ и максимальным диаметром очагов менее 25–30 мм [16]. Вместе с тем радиохирургия не снижает риск развития новых (дистантных) метастазов в ГМ [7]. Наиболее часто встречающимся осложнением СТРТ является радиационный некроз, который, как правило, сопровождается отеком окружающих тканей. Частота развития некроза напрямую зависит от объема облученной ткани, величины подведенной дозы и вида системной терапии (вероятность развития радиационного некроза выше при применении ингибиторов контрольных точек по сравнению с ТТ) [7, 9, 17]. В случае крупных метастатических очагов (больше 25 мм в диаметре) при необходимости подведения большей дозы излучения целесообразнее применять СТРТ в режиме *гипофракционирования* [7]. Это позволяет уменьшить разовую дозу излучения и снизить риск развития радиационного некроза и неврологической токсичности.

В отношении очагов небольшого размера среди исследователей нет единого мнения о преимуществах режима гипофракционирования: имеются данные и об улучшении локального контроля [18], и об отсутствии преимуществ режима гипофракционирования [15].

Системные методы лечения

Системные методы лечения у пациентов с метастазами в ГМ включают проведение химиотерапии, ТТ и ИТ. В самостоятельном варианте лечения системную противоопухолевую терапию целесообразно проводить у пациентов с небольшими по размеру, бессимптомными метастазами в ГМ [8].

Первые исследования иммунотерапии у пациентов с метастазами меланомы кожи в ГМ показали неэффективность использования только одного ниволумаба [19]. Иммунотерапия с применением двойной комбинации (ниволумаб + ипилимумаб) продемонстрировала достаточную эффективность у пациентов с бессимптомными метастазами, однако у пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи в ГМ, по данным исследования CheckMate 204, эффективность была низкой: интракраниальная частота объективных ответов (ЧОО) составила всего 17% [20]. Поэтому для пациентов с симптомными метастазами в ГМ остается только два вида терапии – ТТ и ТТ + ИТ. Проведем прямое сравнение результатов COMBI-MB (группа D: симптомные пациенты с мутацией в гене *BRAF V600D/E/K/R*) и TRICOTEL (когорта симптомных пациентов в группе пациентов с мутацией в гене *BRAF*) [4, 11].

Пересмотренные результаты исследования TRICOTEL оказались ниже изначально опубликованных и в сравнении с результатами исследования COMBI-MB уже не кажутся такими обнадеживающими. Так, интракраниальная ЧОО при применении комбинации дабрафениб + траметиниб была выше почти в 1,5 раза, чем при применении тройной комбинации атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб. Медиана ОВ (11,5 месяца) и медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) (5,5 месяца) при применении комбинации дабрафениб + траметиниб также были выше, чем при применении тройной комбинации (медиана ОВ 9,0 месяца, медиана ВБП

Таблица 4. Эффективность лечения пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи в головной мозг в исследованиях COMBI-MB и TRICOTEL

Показатель	COMBI-MB (дабрафениб + траметиниб) n = 17	TRICOTEL (атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб) n = 26 (оценка независимого комитета/исследователя)
Интракраниальная ЧОО, %	59	35/38
Интракраниальная ЧКЗ, %	82	Данные по когорте симптомных пациентов не выделены
Медиана длительности интракраниального ответа, мес.	4,5	7,4/6,1
Медиана ВБП, мес.	5,5	4,5/5,1
Медиана ОВ, мес.	11,5	9,0

Примечание. ЧОО – частота объективных ответов; ЧКЗ – частота контроля над заболеванием; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость.



4,5–5,1 месяца). Двойная комбинация уступала триплету только по длительности интракраниального ответа – 4,5 месяца и 6,1–7,4 месяца соответственно (табл. 4) [4, 11]. По профилю безопасности у пациентов с симптомными метастазами меланомы в ГМ комбинация дабрафениб + траметиниб значительно превосходит триплет атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб. В клинических исследованиях с нежелательными явлениями (НЯ) 3–4-й степени тяжести столкнулись восемь из десяти пациентов, получавших терапию тройной комбинацией, и только пять из десяти пациентов, принимавших дабрафениб + траметиниб. Кроме того, при применении тройной комбинации несколько чаще приходилось прерывать лечение в связи с непереносимостью терапии: 22% против 18% при применении комбинации дабрафениб + траметиниб [4, 11]. Также важно помнить, что в состав триплета входит ингибитор контрольных точек атезолизумаб, а препараты этой группы способны вызывать иммуноопосредованные НЯ, которые могут переходить в хроническую форму и требовать длительной терапии ГКС [21].

Сопутствующая терапия

Для снижения степени выраженности симптомов, вызванных повышением внутричерепного давления из-за отека ГМ, пациенту с метастазами в ГМ может быть назначена терапия ГКС [8]. При назначении основного лечения следует учитывать сопутствующий прием ГКС, поскольку последние могут оказывать негативное влияние на эффективность, особенно ИТ [19, 20]. Возможное объяснение связано с тем, что ГКС повышают уровень ингибитора цистеиновой протеазы цистатина С, который, предположительно, обладает иммуносупрессорными свойствами. Высокие уровни цистатина С связывают со снижением выживаемости при всех видах рака и отсутствием ответа на иммунотерапию [22]. В случае неэффективности ГКС при стойком или нарастающем отеке и/или радиационном некрозе рекомендована терапия бевацизумабом [8]. В качестве сопутствующей терапии также возможно назначение противосудорожных препаратов [8].

Сочетание разных методов лечения

У пациентов с метастазами в ГМ допустимо сочетание различных методов лечения в зависимости от размеров метастатических очагов, их количества и локализации в ГМ, а также от функционального статуса пациента [8]. Так, для снижения риска локального рецидива после нейрохирургического лечения целесообразно проводить его в комбинации с СТРТ (предоперационная радиохирurgia или послеоперационная СТРТ ложа удаленного метастатического очага) [8].

У пациентов с симптомными метастазами в ГМ противоопухолевую лекарственную терапию рекомендовано проводить в комбинации с локальным лечением метастазов в ГМ [8]. В то же время и у пациентов с бессимптомными метастазами наилучшие результаты показывает сочетанное применение системной лекарственной терапии и локальных методов лечения. Так, очень хороших результатов позволяет достичь использование

ТТ комбинацией дабрафениб + траметиниб у пациентов с бессимптомными метастазами меланомы кожи в ГМ с предшествующей локальной терапией. В исследовании COMBI-MV медиана ОВ у данной группы пациентов составила 24,3 месяца [4].

Приводим два клинических случая лечения пациентов с симптомным и бессимптомным поражением ГМ.

Клинический случай 1

Пациенту Б., 66 лет, в декабре 2016 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) ГМ по поводу жалоб на головную боль и потерю памяти. Выявлено объемное образование левого полушария ГМ (рис. 1). В феврале 2017 г. пациент обратился в Архангелогатский клинический онкологический диспансер с результатами гистологического исследования после проведенного оперативного лечения по удалению опухоли ГМ от декабря 2016 г. Также в анамнезе проведение нефрэктомии справа и резекции нисходящей ободочной кишки в феврале 2013 г. по поводу рака левой почки (папиллярный рак почки, тип 2, светлоклеточный вариант).

В процессе диагностического поиска первичного поражения было исключено наличие диссеминированного процесса – выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза: метастатических изменений не выявлено.

На консультации онкодерматолога в феврале 2017 г. было обнаружено и удалено путем широкого иссечения подозрительное пигментное образование в области кожи спины. По результатам гистологического исследования (ГИ) подтверждено наличие злокачественного образования – меланомы кожи.

Согласно гистологическому заключению, в коже обнаружена поверхностно-распространяющаяся меланом с началом вертикального роста, третьим уровнем инвазии по Кларку, толщина опухоли по Бреслоу – 1 мм. Путем ГИ и иммуногистохимического исследования операционного материала (опухоль ГМ) подтверждено метастатическое новообразование, патоморфологическая картина, согласно заключению, наиболее соответствует метастазу беспигментной меланомы.

Выполнено исследование ДНК полученного образца: выявлена активирующая мутация в 15-м экзоне гена *BRAF* V600.

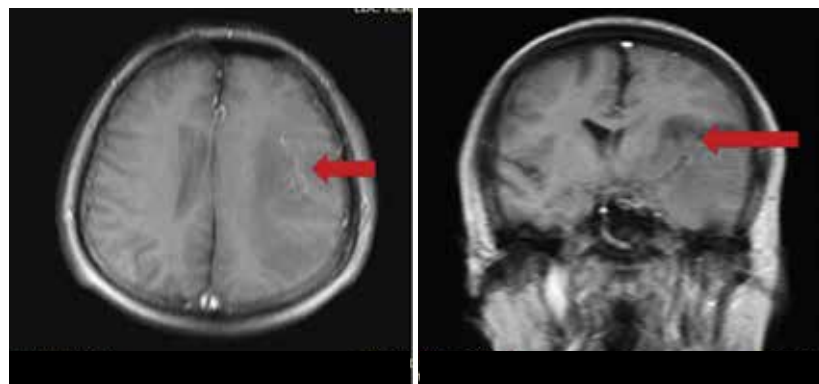


Рис. 1. МРТ головного мозга от декабря 2016 г.: объемное образование левого полушария головного мозга

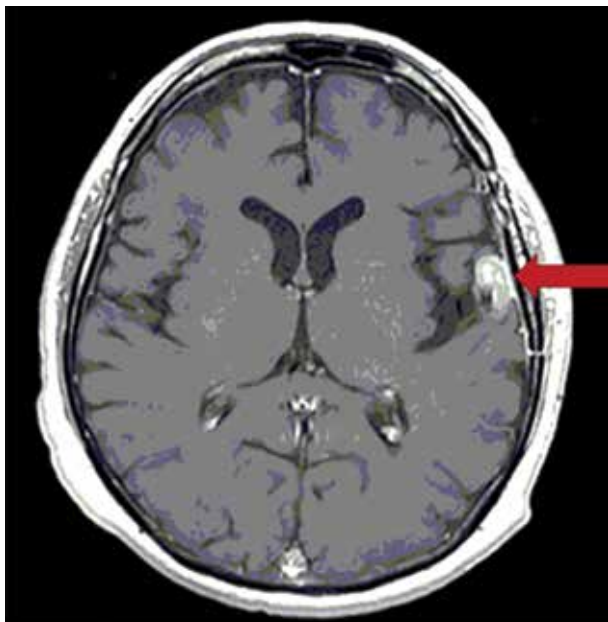


Рис. 2. МРТ головного мозга от марта 2017 г.: церебральный метастаз в коре левого полушария головного мозга размерами 31 × 26 × 15 мм

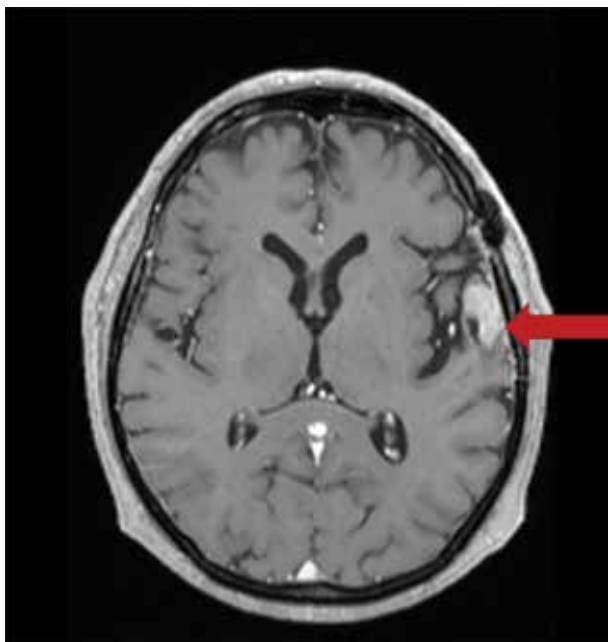


Рис. 3. МРТ головного мозга от июня 2017 г.: уменьшение образования до размеров 23 × 22 × 13 см без признаков перифокального отека

По результатам дообследования был установлен диагноз: «С43.5 злокачественная беспигментная BRAF-мутированная меланома кожи туловища; меланома кожи спины рT1aN0M1, IV стадии с метастазом в ГМ». Состояние после удаления метастаза меланомы в ГМ (декабрь 2016 г.) и широкого иссечения меланомы кожи спины (февраль 2017 г.).

В марте 2017 г. при выполнении контрольной МРТ у пациента зарегистрирован ранний рецидив церебрального метастаза в коре левого полушария ГМ размерами 31 × 26 × 15 мм (рис. 2). Врачебным консилиумом пациенту рекомендована двойная ТТ дабрафенибом и траметинибом. В связи с отсутствием возможности назначить двойную комбинацию начата лекарственная монотерапия дабрафенибом 150 мг два раза в сутки длительно. На фоне приема препарата из лекарственно-индуцированных осложнений отмечался эпизод пирексии до 38,5 °С с ознобом на второй день начала лечения, разрешившийся после применения парацетамола. В дальнейшем температура тела неоднократно возрастала не выше субфебрильных значений, снижалась под действием жаропонижающих средств (парацетамола по 500 мг до трех раз в сутки). Окончательное разрешение лихорадки зарегистрировано во время третьей недели приема дабрафениба. Также на третью неделю терапии возникло новое осложнение в виде развития множественных папиллом туловища: онкодерматологом проведена дерматоскопия, выполнено иссечение папиллом. Данные НЯ не потребовали снижения дозировки дабрафениба. На фоне лечения отмечалась следующая динамика метастатического поражения ГМ по данным МРТ.

Через месяц после начала терапии (апрель 2017 г.) в полюсе левой височной доли в сравнении с исследованием от марта 2017 г. отек значительно уменьшился. В верхнелатеральных отделах определялось мягкотканное образование размером 30 × 17 × 23 мм (в сравнении с предыдущим исследованием несколько уменьшилось в размерах).

В мае 2017 г. на область церебрального метастаза проведена СТРТ в суммарной общей дозе 29,94 Гр в режиме гипофракционирования. Прием дабрафениба во время проведения радиотерапии не прекращался, после окончания СТРТ применялся дексаметазон в дозировке 4 мг внутримышечно с противоотечной целью в течение одного месяца.

По результатам контрольной МРТ ГМ в июне 2017 г. после проведения СТРТ зафиксирована положительная динамика в сравнении с прошлым исследованием от апреля 2017 г.: уменьшение образования до размеров 23 × 22 × 13 мм (ранее 31 × 26 × 15 мм), без признаков перифокального отека (рис. 3).

В июле 2017 г. после включения в программу расширенного доступа пациент начал получать двойную ТТ: дабрафениб по 150 мг два раза в сутки, траметиниб по 2 мг один раз в сутки, длительно.

В процессе комбинированной терапии сохранялась положительная динамика. Согласно МРТ ГМ от февраля 2021 г., зарегистрировано дальнейшее уменьшение церебрального метастаза: в левой лобно-височной области сохраняется образование с четкими контурами 10 × 10 × 7 мм без признаков перифокального отека. Согласно критериям RANO, достигнута стабилизация заболелания (уменьшение максимального диаметра целевого очага > 70%).

На последнем контрольном снимке в феврале 2024 г. отмечался максимальный регресс опухоли до размеров 9 × 10 × 5 мм, без признаков перифокального отека (рис. 4).



К настоящему моменту контроль над метастатической меланомой с метастазами в ГМ с начала приема ТТ у пациента составляет 84 месяца, продолжительность терапии первой линии – 7 лет. Путем применения нескольких методов для контроля над симптомами со стороны очагового образования ГМ пациент продолжает находиться в удовлетворительном состоянии, ECOG-статус – 1. Клинически значимые НЯ, способствующие прерыванию терапии, снижению дозировки препаратов, за время лечения не зарегистрированы.

Клинический случай 2

Пациентка В., 47 лет, впервые заметила появление новообразования на коже правой голени в марте 2013 г. Спустя два года, в марте 2015 г., стала отмечать повышенную травматизацию и кровоточивость места поражения, в результате чего была направлена в Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), где выполнено иссечение новообразования. По результатам ГИ подтвердилось наличие злокачественного образования: эпителиоидно-клеточная узловая меланома кожи средней трети правой голени, без изъязвления эпидермиса, уровень инвазии по Кларку – 4, толщина по Бреслоу – 0,8 мм, периневральная и лимфоваскулярная инвазии не выявлены, край резекции вне опухоли (pT1a).

Согласно AJCC 8th edition melanoma TNM, общий объем поражения соответствует IA стадии.

Через 21 месяц динамического наблюдения, в феврале 2017 г., возникло прогрессирование заболевания в области первичного локального лечения: внутрикожный метастаз правой голени. Повторно выполнено иссечение образования, рецидив заболевания подтвержден гистологически. В марте 2017 г. в другом лечебном учреждении начата вакцинотерапия. Спустя 14 месяцев с момента иссечения очага локального прогрессирования зарегистрировано распространение процесса: метастазы в подвздошные лимфоузлы справа. В июле 2018 г. выполнена подвздошная лимфаденэктомия справа.

С сентября 2018 г. по август 2019 г. проводилась терапия интерфероном альфа-2b по 3 млн ЕД через день. В сентябре 2019 г. – клиническое прогрессирование, у пациентки появились жалобы на периодические головные боли и головокружение. Выполнена МРТ ГМ, на которой было подтверждено прогрессирование (рис. 5).

В октябре 2019 г. проведено дообследование пациентки:

- выполнено молекулярно-генетическое исследование (МГИ): обнаружена мутация в гене *BRAF V600E*;
- по результатам КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием данных за наличие вторичного поражения не получено.

В конце октября 2019 г. после получения результатов МГИ начата комбинированная ТТ первой линии: дабрафениб по 150 мг два раза в день и траметиниб по 2 мг один раз в день, длительно. На фоне лечения отмечался частичный регресс очагов ГМ (рис. 6).

В процессе получения терапии из лекарственно-индуцированных НЯ в первый месяц лечения возникла гипер-

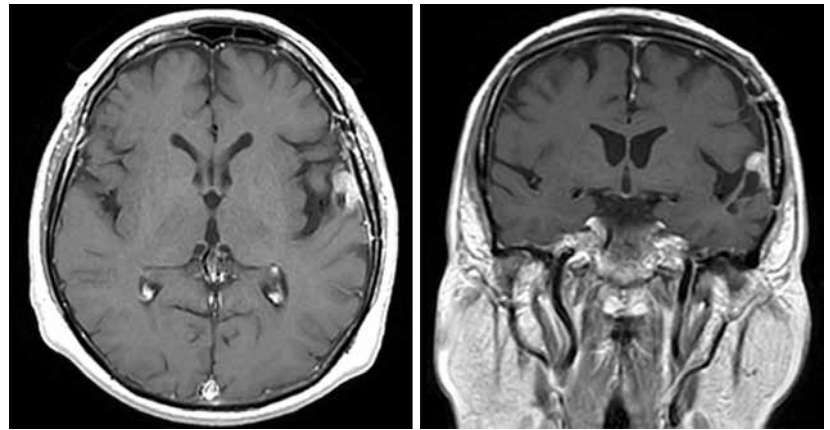


Рис. 4. МРТ головного мозга от февраля 2024 г.: максимальный регресс опухоли до размеров 9 × 10 × 5 мм, без признаков перифокального отека

термия 1-й степени. Отмены или коррекции дозировки препаратов не потребовалось, общая переносимость препаратов была хорошей.

В октябре 2022 г., суммарно спустя 35 месяцев от начала лечения, зарегистрировано прогрессирование процесса в виде продолженного роста одного из очагов ГМ, дополнительно подтвержденного методом позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) (рис. 7). В ноябре 2022 г. выполнена СТРТ аппаратом гамма-нож на метастатический очаг ГМ на фоне продолжения терапии первой линии дабрафенибом и траметинибом. При контрольной МРТ ГМ в марте 2023 г. заподозрено

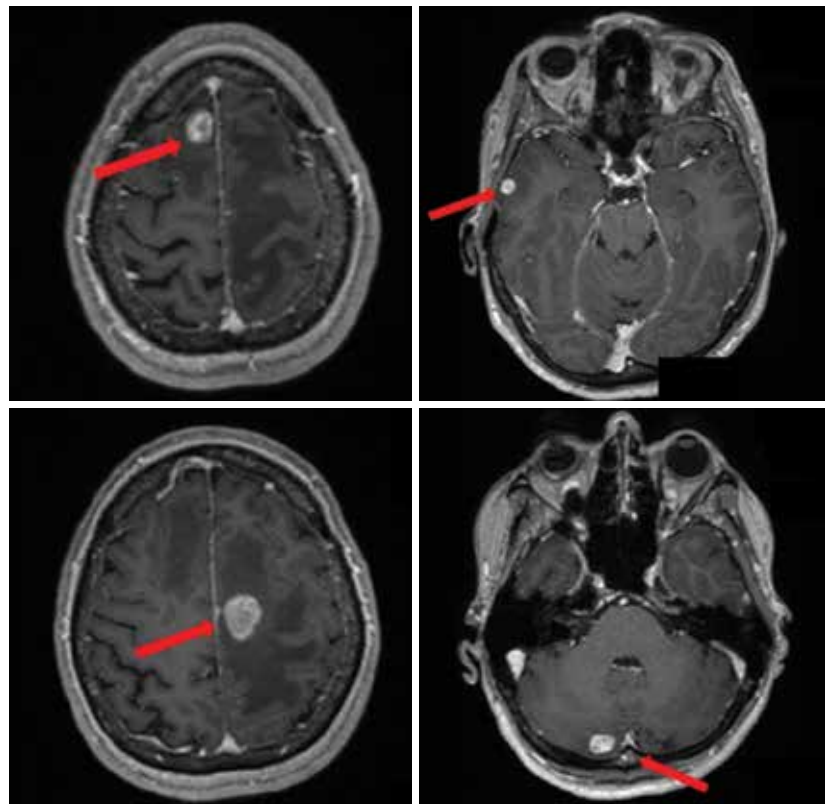


Рис. 5. МРТ головного мозга от октября 2019 г.



Октябрь 2019

Сентябрь 2021

Июнь 2022

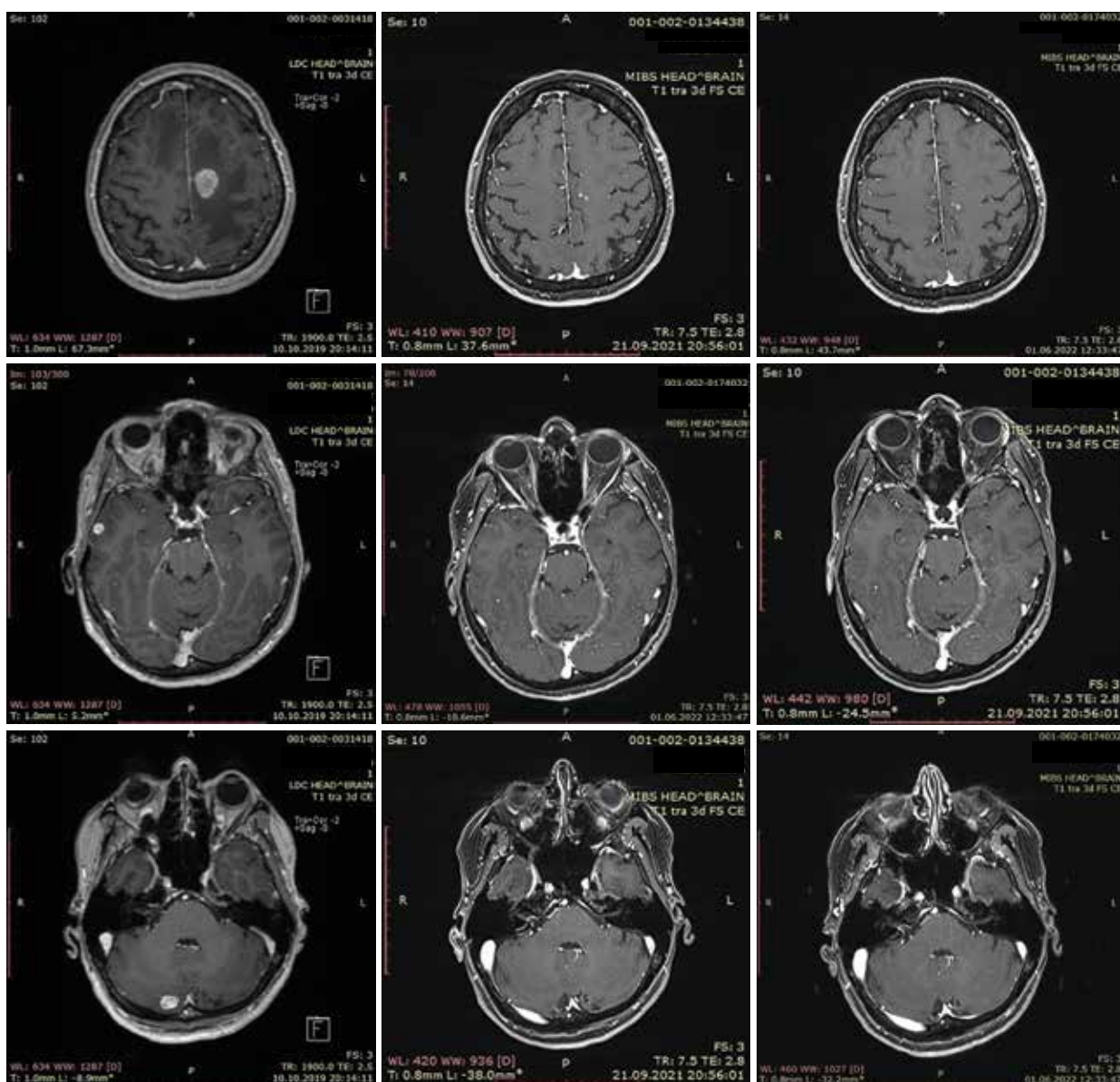


Рис. 6. Динамика метастатического поражения головного мозга по данным МРТ на фоне лечения комбинацией дабрафениб + траметиниб

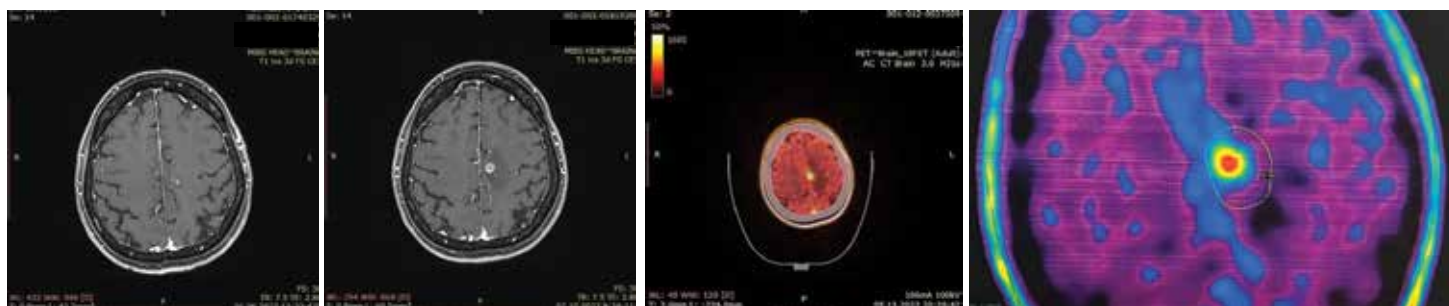


Рис. 7. МРТ головного мозга от октября 2022 г.: увеличение одиночного образования головного мозга в сравнении с МРТ от июня 2022 г. ПЭТ/КТ от ноября 2022 г.: метаболически активное образование головного мозга

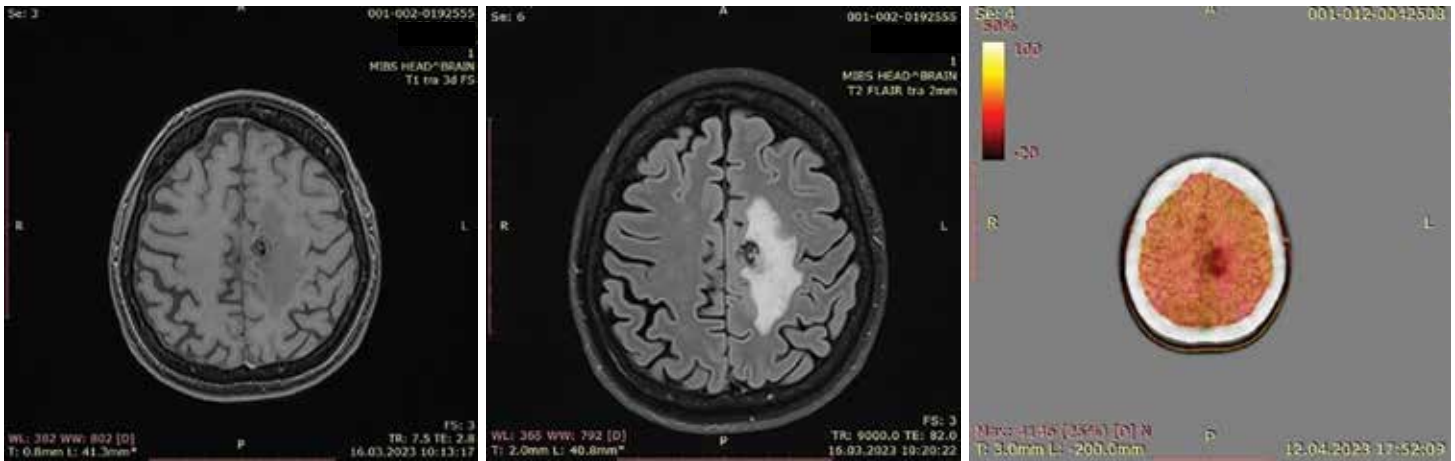


Рис. 8. МРТ головного мозга от марта 2023 г. и ПЭТ/КТ от апреля 2023 г.: увеличение размеров образования на границе левой лобной и теменной долей

прогрессирование процесса в виде продолженного роста локально пролеченного очага: согласно заключению, отмечается увеличение размеров образования на границе левой лобной и правой теменной долей. По результатам ПЭТ/КТ – так же (рис. 8).

После очередного контрольного исследования (МРТ с внутривенным контрастированием) в июне 2023 г. прогрессирование не подтверждено (рис. 9).

По последним обследованиям от марта 2024 г. данных за прогрессирование нет. В течение 54 месяцев пациентка продолжает прием комбинированной ТТ дабрафениб + траметиниб в первой линии. За это время на область местного прогрессирования вторичного образования ГМ проведена СТРТ с положительным эффектом. Дальнейшего прогрессирования заболевания по данным визуализирующих методов не наблюдается. За время лечения достигнут частичный регресс заболевания, пациентка продолжает получать терапию с хорошей переносимостью (клинически значимых нежелательных событий за весь период наблюдения не возникло).

Выводы

- Для лечения пациентов с метастазами в ГМ применяют локальные и системные методы [8].
- Проведение нейрохирургического лечения у пациентов с одиночными метастазами в ГМ может повысить ОВ [7].
- Облучение всего ГМ характеризуется неблагоприятным профилем безопасности и не увеличивает ОВ у пациентов с метастазами в ГМ [7].
- Проведение только системной противоопухолевой терапии целесообразно у пациентов с небольшими

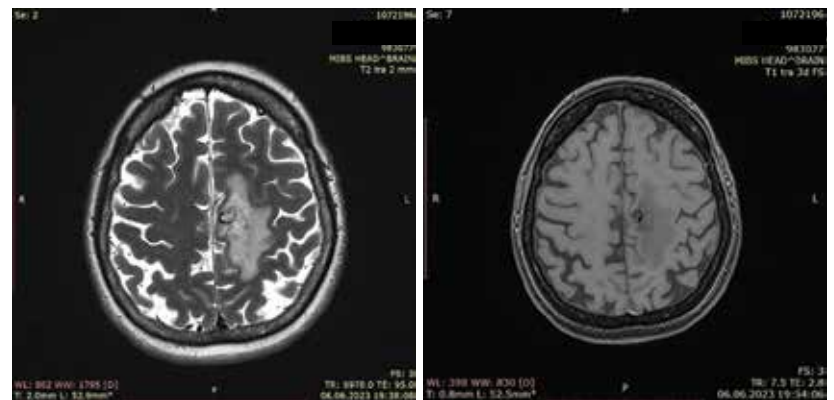


Рис. 9. МРТ головного мозга от июня 2023 г.: прогрессирование не подтверждено

по размеру, бессимптомными метастазами в ГМ [8]. Эффективность ИТ у пациентов с симптомными метастазами меланомы в ГМ была достаточно низкой [22].

- Пациентам с симптомными метастазами меланомы в ГМ часто требуется прием ГКС, которые могут снижать ответ опухоли на любую лекарственную терапию, особенно на иммунотерапию.
- При непрямом сравнении у пациентов с симптомными метастазами меланомы кожи в ГМ комбинация дабрафениб + траметиниб превосходила триплет атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб и по эффективности, и по безопасности [4, 10]. Комбинация различных вариантов локальной и системной терапии позволяет повысить эффективность лечения у пациентов с метастазами в ГМ. 🌟

Литература

1. Потехаев Н.Н., Титов К.С., Маркин А.А. и др. Эпидемиология меланомы кожи в Российской Федерации и в городе Москве за 10 лет (2008–2018 гг.). Клиническая дерматология и венерология. 2020; 19 (6): 81–816.
2. Nayak L., Lee E.Q., Wen P.Y. Epidemiology of brain metastases. Curr. Oncol. Rep. 2012; 14: 48–54.
3. Davies M.A., Liu P., McIntyre S., et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. Cancer. 2011; 117 (8): 1687–1696.



4. Davies M.A., Saiag P., Robertet C., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (7): 863–873.
5. Hasanov M., Milton D.R., Davieset A.B., et al. Changes in outcomes and factors associated with survival in melanoma patients with brain metastases. *Neuro Oncol.* 2023; 25 (7): 1310–1320.
6. Tawbi H.A., Forsyth P.A., Hodi F.S., et al. Safety and efficacy of the combination of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma and asymptomatic or symptomatic brain metastases (CheckMate 204). *Neuro Oncol.* 2021; 23 (11): 1961–1973.
7. Банов С.М., Голанов А.В., Долгушин М.Б. и др. Метастатическое поражение головного мозга: современные клинические рекомендации. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2018; 1 (3): 75–84.
8. Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru). Дата обращения: 03.11.2023.
9. Flickinger J.C., Lunsford L.D., Kondziolka D. Dose-volume considerations in radiosurgery. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 1991; 57 (1–2): 99–105.
10. Dummer R., Queirolo P., Duhardet P.G., et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib in patients with melanoma with CNS metastases (TRICOTEL): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023; 24 (12): e46–e471.
11. Dummer R., Tawbi H. Retraction and republication – TRICOTEL: defining symptomatic brain metastases in clinical trials. *Lancet Oncol.* 2023; 24 (8): e327.
12. Patel T.R., Knisely J.P.S., Chiang V.L.S., et al. Management of brain metastases: surgery, radiation, or both? *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2012; 26 (4): 933–947.
13. Gaspar L., Scott C., Rotman M., et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37 (4): 745–751.
14. Ebi J., Sato H., Nakajima M., et al. Incidence of leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy for brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85 (5): 1212–1217.
15. Inoue H.K., Sato H., Suzuki Y., et al. Optimal hypofractionated conformal radiotherapy for large brain metastases in patients with high risk factors: a single-institutional prospective study. *Radiat. Oncol.* 2014; 9 (1): 1–9.
16. Tsao M., Xu W., Sahgal A., et al. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer.* 2012; 118 (9): 2486–2493.
17. Kotecha R., Miller J.A., Venur V.A., et al. Melanoma brain metastasis: the impact of stereotactic radiosurgery, BRAF mutational status, and targeted and/or immune-based therapies on treatment outcome. *J. Neurosurg.* 2017; 129 (1): 50–59.
18. Marchetti M., Milanese I., Falcone C., et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for oligometastases in the brain: a single-institution experience. *Neurol. Sci.* 2011; 32: 393–399.
19. Long G.V., Atkinson V., Lo S., et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (5): 672–681.
20. Tawbi H.A., Forsyth P.A., Hodi F.S., et al. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (12): 1692–1704.
21. Patrinely J.R., Johnson R., Lawless A.R., et al. Chronic immune-related adverse events following adjuvant anti-PD-1 therapy for high-risk resected melanoma. *JAMA Oncol.* 2021; 7 (5): 744–748.
22. Kleeman S.O., Thakir T.M., Demestichas B., et al. Cystatin C is glucocorticoid responsive, directs recruitment of Trem2+ macrophages, and predicts failure of cancer immunotherapy. *Cell Genom.* 2023; 3 (8): 100347.

Modern Methods of Treatment of Metastatic Melanoma with Brain Damage

N.V. Zhukova, PhD¹, M.M. Kramchaninov², G.G. Rakhmankulova³, V.A. Mirgorodskaya⁴, M.N. Nechaeva, PhD⁵

¹ St. Petersburg State University

² St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)

³ Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University

⁵ Severodvinsk City Clinical Hospital No. 2 emergency Medical Service

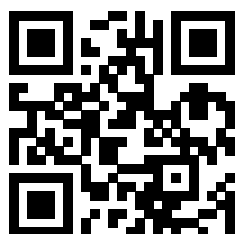
Contact person: Natalia V. Zhukova, drnvz@yandex.ru

Melanoma, along with breast cancer and lung cancer, has the greatest tendency to metastasize to the brain (GM). In patients with asymptomatic metastases in GM, antitumor drug therapy is recommended in combination with local treatment of metastases in GM. At the same time, in patients with asymptomatic metastases, the best results are shown by the combined use of systemic drug therapy (the use of TT with a combination of dabrafenib + trametinib) and previous local therapy. The article presents two clinical cases of treatment of patients with symptomatic and asymptomatic GM lesions.

Keywords: brain metastases, metastatic melanoma



ЗА РУКУ



zaruku.com – медиа для онкопациентов,
их близких и всех, кто находится
в группе риска развития рака



Рак легкого



Рак мочевого
пузыря



Рак молочной
железы



Рак печени



Меланома



Лимфома

Портал «За руку» посвящен темам:

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



¹ Санкт-Петербургский
государственный
университет

² Городской
клинический
онкологический
диспансер,
Санкт-Петербург

Место и время повторному назначению BRAF/MEK-ингибиторов в лечении диссеминированной меланомы кожи

А.В. Пудина^{1,2}, Р.В. Орлова, д.м.н.^{1,2}, Н.В. Жукова, к.м.н.¹, В.В. Овсяников²

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

Для цитирования: Пудина А.В., Орлова Р.В., Жукова Н.В., Овсяников В.В. Место и время повторному назначению BRAF/MEK-ингибиторов в лечении диссеминированной меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 62–67.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-62-67

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость меланомой кожи за последние 50 лет возросла в семь раз со смертельным исходом в половине всех случаев. По данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, в 2020 г. частота заболеваемости меланомой женского и мужского населения составила 2,0 и 1,6% соответственно. В России прирост заболеваемости меланомой кожи с 2010 по 2020 г. составил 15,79%.

Таргетная терапия – направление лекарственной терапии, избирательно воздействующей на конкретную мишень, которой обладает опухоль отдельного пациента, что является принципиальным отличием от традиционной химиотерапии, когда препараты оказывают супрессорное действие на все быстро делящиеся клетки организма, в том числе здоровые. Побочными эффектами химиотерапии могут быть фотосенсибилизация, кожная токсичность, пирексия и др.

Появление препаратов таргетного действия в онкологии стало возможным в конце XX века в связи с эволюционными достижениями молекулярной онкологии. В 2011 г. для лечения метастатической формы меланомы кожи был зарегистрирован первый анти-BRAF-препарат вемурафениб. Определение мутаций меланомы, осуществляемое с помощью молекулярно-генетического исследования, стало остроактуальным вопросом диагностики в онкологии.

Целью данной работы является проведение систематического литературного обзора исследований, связанных с изучением повторного использования таргетной терапии в лечении метастатической меланомы кожи. Проведен анализ современной зарубежной и российской литературы, рассматривающей вопросы применения таргетной терапии в лечении метастатической меланомы кожи. Данные получены в научных онлайн-библиотеках: Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), Oxford Medicine Online (<https://academic.oup.com/>), Springer (<https://link.springer.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), eLibrary (<https://www.elibrary.ru/defaultx.asp>).

Ключевые слова: таргетная терапия при лечении метастатической меланомы кожи, метастатическая меланома кожи



Введение

Меланома кожи (МК) в России в 2018 г. составила 1,82% всех злокачественных новообразований у взрослого населения и 12,65% всех опухолей кожи, при этом на ее долю приходится 70,3% смертей от всех кожных онкологических заболеваний. В России за последние 10 лет число взятых на учет больных с впервые в жизни установленным диагнозом МК увеличилось на 37,5% (с 7420 случаев в 2008 г. до 10 205 в 2018 г.) [1]. В конце 2018 г. на учете находилось 94 153 больных, или 64,1 случая на 100 тыс. населения против 42,6 случая в 2008 г. МК занимает 15-е место среди онкологических заболеваний [2].

МК развивается в результате множественных аномалий в генетических процессах меланоцитов, которые инициируют пролиферацию клеток и прекращение апоптоза как нормальный ответ на повреждение ДНК клетки. Соответственно, мутации в различных генах являются основным фактором в развитии данной патологии. Геном, который специфически изменен в 15–20% случаев, является *NRAS* (сигнальный белок, представитель семейства белков RAS). Мутация обнаруживается в основном при меланоммах, вызванных длительным воздействием ультрафиолетового излучения, при узловой форме и при меланоммах большей толщины (> 1 мм) [1].

Мутация в гене *BRAF* (белок B-Raf) является мутацией, часто встречающейся при МК, частота которой составляет около 50% случаев. Киназа *BRAF* играет роль в регуляции сигнального пути между митоген-активируемой протеинкиназой и киназой, регулируемой внеклеточными сигналами (MAP/ERK), которая контролирует деление и дифференцировку клеток. В результате происходит неконтролируемое деление меланоцитов, что приводит к развитию меланомы. Эта мутация часто встречается в диспластических невусах, что еще раз демонстрирует ее роль в злокачественном преобразовании. Она также обнаружена в клетках меланомы, которые подвергаются длительному воздействию ультрафиолетового излучения [3].

Мутация гена *BRAF* в экзоне V600E является наиболее распространенной и встречается примерно в 70–80% случаев. Мутация в экзоне V600K встречается реже, примерно в 10–20% случаев. Существуют также более редкие мутации *BRAF*, отличные от V600, на долю которых приходится всего 3–14% меланом [4, 5].

Повторное применение таргетной терапии при меланоме кожи

Терапия *BRAF*/*MEK*-ингибиторами вызывает гибель опухолевых клеток с мутацией гена *BRAF*, что приводит к ответу на лечение. Через некоторое время может появиться или активироваться клон клеток, резистентный к действию таргетной терапии (ТТ), и произойти прогрессирование заболевания. Однако после завершения двойной таргетной блока-

ды рост чувствительных к ТТ опухолевых клеток может возобновиться на фоне и цитостатической, и иммунной терапии.

ТТ – это класс лекарств, которые воздействуют на функционирование аномальных молекул в раковых клетках. При меланоме они блокируют активность мутировавшего белка *BRAF* и родственного ему белка под названием *MEK*. Цель ТТ состоит в том, чтобы отключить мутировавшие молекулы и замедлить рост клеток меланомы, не нанося вреда здоровым тканям. Таким образом, препараты замедляют или останавливают рост и распространение меланомы. Препараты, ингибирующие молекулы *BRAF* и *MEK*, могут обеспечить значительную клиническую пользу пациентам с *BRAF*-мутантной меланомой. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило ингибиторы *BRAF* вемурафениб и дабрафениб, а также ингибиторы *MEK* траметиниб и кобиметиниб для лечения пациентов на поздних стадиях меланомы, определяемых как неоперабельные стадии III или IV. Основываясь на успехе самостоятельного применения этих препаратов, комбинации других ингибиторов *BRAF* и *MEK* также были протестированы и позже одобрены. Поскольку каждый препарат действует по-разному, их комбинированное применение может быть эффективно в борьбе с МК [6].

В работе С. Ascierto и соавт. (2020) группа медицинских экспертов разработала согласованные определения видов возобновления ТТ для улучшения понимания, согласованности и последующих исследований в этой области [7].

Термин «ретритмент» следует определять как повторное применение препаратов того же класса при рецидиве заболевания после завершения адъювантной терапии.

В исследовании COMBI-AD изучалось влияние продолжительности интервала без получения таргетной противоопухолевой терапии между завершением адъювантной терапии и началом повторного лечения на эффективность ретритмента. В последнем анализе медиана наблюдения составила 60 месяцев в группе комбинации и 59 месяцев в группе плацебо. На момент окончания сбора данных (08.11.2019) у 190 из 438 пациентов группы комбинированной терапии и у 262 из 432 пациентов группы плацебо было зафиксировано прогрессирование болезни. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) не достигнута (НД) (95% доверительный интервал (ДИ) 47,9 месяца – НД) в группе дабрафениба с траметинибом и составила 16,6 месяца (95% ДИ 12,7–22,1) в группе плацебо (отношение рисков (ОР) 0,51). Показатели четырех- и пятилетней БРВ составили 55 и 52% в группе ТТ по сравнению с 38 и 36% в группе плацебо [8].

Таким образом, результаты пятилетнего наблюдения подтверждают долгосрочное преимущество адъювантной терапии по схеме дабрафениб + траме-



тинибу у больных меланомой III стадии с мутацией V600E/K гена *BRAF* после хирургического лечения. Понятие «речеллендж» определяется как повторное применение препаратов того же класса после наступления прогрессирования заболевания у пациентов, у которых имело место клиническое улучшение на фоне предшествующего лечения неоперабельного или метастатического заболевания [9].

Впервые эффективность этой тактики лечения изучали D.B. Johnson и соавт. [10]. В данном исследовании II фазы участвовали 45 человек, все пациенты получали комбинацию ингибиторов *BRAF* и *MEK* после прогрессирования на фоне приема дабрафениба по 150 мг два раза в сутки. Частота объективного ответа (ЧОО) на комбинацию составила 13%, частота стабилизации заболевания более восьми недель – 44%. Пациенты без признаков прогрессирования заболевания, принимавшие дабрафениб более шести месяцев, получили большую пользу, чем пациенты без признаков прогрессирования заболевания, принимавшие дабрафениб менее шести месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 3,9 против 1,8 месяца соответственно. Схожие данные были получены в исследовании II фазы BRIM7, в которое были включены 129 пациентов, получавших различные дозы *BRAF*- и *MEK*-ингибиторов, у 66 из них на фоне приема вемурафениба ранее прогрессировало заболевание [11]. ЧОО в этой подгруппе составила 15% (10 из 66 ответили на терапию) против 87% (55 из 63 ответили на терапию) в подгруппе пациентов, не принимавших ранее *BRAF*-ингибиторов. Медиана ВБП составила 2,8 и 13,7 месяца соответственно.

Регистрационное исследование BRIM-3 продемонстрировало однозначные преимущества препарата перед стандартной химиотерапией дакарбазином: отмечено увеличение общей выживаемости (ОВ) (13,6 против 9,7 месяца, $p < 0,001$), ВБП (6,9 против 1,6 месяца, $p < 0,001$). ЧОО на терапию вемурафенибом была в девять раз выше, чем при приеме дакарбазина (57 и 9% соответственно) [12]. В соответствии с финальными данными исследования BRIM-3, 17% пациентов с метастатической МК живы на протяжении четырех лет и более на фоне терапии вемурафенибом [13]. Подобные результаты были получены при сравнении другого ингибитора *BRAF* – дабрафениба с дакарбазином [14].

Согласно исследованию S. Valpione и соавт. (2018) [15], повторное введение терапии на основе ингибиторов *BRAF* у пациентов, которые уже получали противоопухолевое лечение ингибиторами тирозинкиназ, имело показатель ответа 43%, с 37% у пациентов, прервавших лечение из-за прогрессирования заболевания. Медиана ОВ составила 9,8 месяца, а ВБП – пять месяцев. Хорошими прогностическими факторами являлись менее трех сайтов метастазирования, нормальный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и повторное использо-

вание ТТ с двойным ингибированием *BRAF* + *MEK* (по сравнению с монотерапией ингибитором *BRAF*). Таким образом, речеллендж ингибиторов тирозинкиназ ассоциировался с увеличением ОВ в сравнении с монотерапией *BRAF*i.

Рандомизированное исследование III фазы COLUMBUS анализировало пятилетние результаты лечения и сравнивало эффективность комбинации энкорафениб + биниметиниб против энкорафениба или вемурафениба у пациентов с метастатической *BRAF* V600-мутированной меланомой [16]. В первую часть исследования включены 577 пациентов, не получавших ранее лечения или с прогрессированием опухоли после иммунотерапии первой линии. Рандомизация проводилась в соотношении 1:1:1: энкорафениб 450 мг один раз в день + биниметиниб 45 мг два раза в день, энкорафениб 300 мг один раз в день или вемурафениб 960 мг два раза в день. Обновленный анализ проведен после минимального наблюдения за пациентами в течение 65 месяцев. В группе, получавшей энкорафениб + биниметиниб, показатели пятилетней ОВ (95% ДИ) у всех пациентов ($n = 192$) с уровнем ЛДГ, меньшим или равным верхней границе нормы на исходном уровне ($n = 137$), и низкой опухолевой нагрузкой ($n = 88$) составили 35% (28–42), 45% (36–53) и 48% (37–58) соответственно.

В обзорном исследовании A. Russo и соавт. (2014) уделяется внимание клиническому применению ингибиторов пути Raf/MEK/ERK и P13K/AKT/mTOR в качестве новой стратегии лечения меланомы. Описаны изменения молекулярных путей, принимающих участие в развитии меланомы, взаимодействующих друг с другом и приводящих к формированию ответа на терапию и/или химиорезистентности [17]. Авторы констатируют, что применение ингибиторов *BRAF* и *MEK* для лечения меланомы указывает на то, что частота ответа этих новых молекулярно-таргетных агентов выше по сравнению со стандартной химиотерапией. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше определить механизмы резистентности к этим новым биологическим методам лечения [17].

Согласно данным международной литературы, сигнальный каскад RAS/Raf/MEK/ERK (MAPK) необходим для межклеточной и внутриклеточной коммуникации, которая регулирует ключевые клеточные функции, такие как рост, выживание и дифференцировка. Путь MAPK также объединяет сигналы от сложноструктурных внутриклеточных сетей при выполнении клеточных функций. Несмотря на первоначальное открытие главных элементов путей MAPK почти четыре десятилетия назад, дополнительные открытия продолжают затруднять полное понимание молекулярных механизмов, участвующих в регуляции этого пути. Значительные усилия были направлены на регуляцию RAF, особенно после открытия лекарственной устойчивости и парадоксальной активации при связывании ингибитора с киназой. Активность RAF регулируется



фосфорилированием и зависимой от конформации регуляцией, включая аутоингибирование и димеризацию [18].

В работе И.В. Самойленко и соавт. рассматриваются необходимость исходной оценки состояния пациента, корректное проведение всех методов диагностики, а также значение доступных биомаркеров при данном заболевании. Авторы утверждают, что в литературе нет данных, связанных с определением корреляции между комбинированной иммунотерапией и комбинированной ТТ [19].

Выбор ТТ при повторном ее использовании в лечении метастатической МК становится все более острым вопросом в связи с расширением диапазона лекарственных средств. Особое значение в свете новых задач приобретает разработка эффективных путей составления протоколов и алгоритмов лечения [20]. Целью исследования DREAMseq было определение оптимальной последовательности системной терапии больных метастатической МК с мутацией в гене *BRAF V600*. Старт с двойной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом с последующим (при прогрессировании заболевания) назначением во второй линии терапии комбинации таргетных препаратов дабрафениб + траметиниб привел к значительному улучшению двухлетней ОВ по сравнению с ОВ только при двойной иммунотерапии и составил 20% (72 против 52%, $p = 0,0095$) [21].

В исследовании, выполненном Т.М. Grzywa и соавт. (2017), проанализированы результаты лечения 116 пациентов в 14 центрах Европы, США и Австралии. Все пациенты получали BRAFi+/MEKi, далее (по разным причинам) был промежуток отмены в лечении, а далее ТТ (комбинированная или монорежим BRAFi) назначалась вновь. Медиана времени первого этапа ТТ составила 9,4 месяца, следующего этапа (нетаргетная терапия: иммунотерапия – 72%, иная терапия – 17%, «лекарственный отпуск» – 11%) – 7,7 месяца (после прекращения первого этапа). На момент возобновления комбинированной ТТ у 44% больных были обнаружены метастазы в головном мозге. ЧОО на лечение составила 43%, при этом было отмечено 3% полных ответов (ПО) на лечение, 39% частичных ответов (ЧО) на лечение и в 24% случаев наблюдалась стабилизация заболевания. В 30% случаев было отмечено последующее прогрессирование заболевания (ПЗ). Следует отметить, что из 83 пациентов, у которых первый этап терапии был прекращен вследствие ПЗ, при повторном назначении у 31 (37,3%) был отмечен ЧО на лечение (при этом был зафиксирован ПО на лечение). Медиана ОВ от начала повторной терапии составила 9,8 месяца, а медиана времени до прогрессирования – пять месяцев. Повторное использование комбинированной ТТ было достоверно эффективнее в отношении ОВ, чем монотерапии BRAFi. Авторы приходят к выводу, что повторное назначение комбинированной ТТ

у пациентов, которым она была отменена по разным причинам, может иметь пользу [22].

В систематическом обзоре R. Reschke и соавт. (2019) продемонстрировано, что ЧОО на ретритмент комбинированной ТТ составляет 47%, а частота достижения контроля над заболеванием – 67%, при этом медиана ВВП составляет 6,4 месяца, что меньше, чем после первого этапа ТТ (медиана ВВП – 9,2 месяца). Исследователи полагают, что возврат к ранее успешной ТТ представляет собой еще один эффективный вариант лечения пациентов с меланомой. К похожим выводам пришла и исследовательская команда из Мадрида (D. Vinal и соавт.), которая проанализировала доступные публикации и идентифицировала девять публикаций, описывающих 188 пациентов. ЧОО варьировала между 28 и 43%, частота случаев контроля заболевания – между 57 и 72%. Авторы исследования полагают, что возврат к ТТ может быть хорошей альтернативой для пациентов [5].

В последние годы активно изучается применение тройной комбинации BRAF- и MEK-ингибиторов в сочетании с иммуноонкологическими препаратами. Известно, что пациенты с меланомой при наличии мутации в гене *BRAF* демонстрируют высокую ЧОО при применении ингибиторов BRAF и MEK. Однако у большинства пациентов ответы на терапию недостаточно продолжительные [23]. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа обеспечивают более длительные ответы, однако частота их развития относительно низкая [24]. Доклинические и трансляционные данные демонстрируют иммунологические эффекты ингибиторов BRAF и MEK, включая следующие [25]: инфильтрацию CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток в опухоли, снижение количества регуляторных Т-клеток и супрессорных клеток миелоидного происхождения, повышение количества меланома-ассоциированных антигенов. В связи с этим комбинирование ингибиторов BRAF и MEK в сочетании с ингибированием контрольных точек иммунного ответа может преодолеть клинические ограничения отдельных классов терапии и обеспечить более длительные ответы.

На ASCO и ESMO в 2020 г. были продемонстрированы результаты рандомизированного исследования III фазы IMspire150 по эффективности тройной комбинации [26]. В исследование были включены ранее не леченные пациенты с метастатической МК с наличием мутации *BRAF*. Разрешалось включение больных с наличием бессимптомных метастазов в головной мозг. Все больные получали вемурафениб 960 мг два раза в день внутрь и кобиметиниб 60 мг внутрь ежедневно в течение 28 дней. Пациенты, рандомизированные в группу контроля, продолжали получать вемурафениб в прежней дозе два раза в день ежедневно, а кобиметиниб – в прежней дозе ежедневно в течение трех недель с неделей перерыва и введением плацебо каждые две недели. Пациенты экспериментальной группы после 28-го дня



получали вемурафениб в дозе 720 мг внутрь два раза в день ежедневно и кобиметиниб в дозе 60 мг внутрь ежедневно в течение трех недель с недель перерыва и введением атезолизумаба в дозе 840 мг внутривенно каждые две недели. Лекарственная терапия проводилась до признаков ПЗ или непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности была ВБП, вторичными конечными точками – ЧОО, его продолжительность, общая продолжительность жизни и токсичность. При медиане наблюдения 19 месяцев ВБП составила 15,1 месяца в группе атезолизумаба и 10,6 месяца в группе плацебо, что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 22% (ОР 0,78; $p = 0,025$). Позитивный эффект атезолизумаба отмечался во всех анализируемых подгруппах больных. ЧОО была примерно одинаковой и составила 66,3 и 65,0% соответственно, однако ответ был достоверно продолжительнее в группе атезолизумаба (21,0 и 12,6 месяца). Несмотря на наличие исследований тройной комбинации иммунотаргетной терапии МК, до сегодняшнего дня остается неизученным вопрос эффективности проведения ТТ во второй и последующих линиях лечения.

Выводы

- Повторное использование *BRAF*- и *MEK*-ингибиторов вместо химиотерапии у ранее прогрессирувавших на данной терапии может увеличить ОВ и улучшить качество жизни этой группы пациентов.
- Применение таргетных препаратов в лечении МК повышает ОВ пациентов, но практически всегда заканчивается развитием резистентности.
- Добавление *MEK*-ингибиторов сразу после прогрессирования на *BRAF*-ингибиторах дает скромную прибавку в медиане ВБП и может быть рассмотрено только у пациентов, имевших долгий ответ на ингибиторах *BRAF*.
- Повторное назначение *BRAF*i и *MEK*i может представлять собой альтернативный вариант лечения при прогрессировании на химиотерапии или иммунотерапии, и это следует учитывать, когда все другие возможности лекарственного лечения исчерпаны.
- Несмотря на достигнутые результаты в лечении пациентов с метастатической МК, продолжается поиск оптимальных режимов системной терапии, а также изучение оптимальной последовательности таргетной и иммунотерапии у пациентов с наличием мутации в гене *BRAF V600*. 🌟

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
3. Синельников И.Е., Барышников К.А., Демидов Л.В. Клиническая диагностика меланомы кожи. Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». 2017; 28 (1–2): 68–73.
4. Vinal D., Martinez D., Espinosa E. Efficacy of rechallenge with BRAF inhibition therapy in patients with advanced BRAFV600 mutant melanoma. Clin. Transl. Oncol. 2019; 21 (8): 1061–1066.
5. Reschke R., Ziemer M. Rechallenge with checkpoint inhibitors in metastatic melanoma. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2020; 18 (5): 429–436.
6. Long G.V., Menzies A.M., Nagrial A.M., et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. J. Clin. Oncol. 2011; 29 (10): 1239–1246.
7. Gebhardt C., Ascierto P., Atkinson V., et al. The concepts of rechallenge and retreatment in melanoma: a proposal for consensus definitions. Eur. J. Cancer. 2020; 138: 68–76.
8. Hauschild A., Dummer R., Santinami M., et al. Long-term benefit of adjuvant dabrafenib + trametinib (D+T) in patients with resected stage III BRAF V600-mutant melanoma: five-year analysis of COMBI-AD. Presented at: 2020 ASCO Virtual Scientific Program; May 29–31. Abstract 10001.
9. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N. Engl. J. Med. 2017; 377: 1813e23.
10. Johnson D.B., Flaherty K.T., Weber J.S., et al. Combined BRAF (dabrafenib) and MEK inhibition (trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor. J. Clin. Oncol. 2014, 32 (33): 3697–3704.
11. McArthur G.A., Chapman P.B., Robert C., et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. 2014; 15 (3): 323–333.
12. Chapman P.B., Robert C., Larkin J., et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. Ann. Oncol. 2017; 28 (10): 2581–2587.
13. Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, doubleblind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015; 386 (9992): 444–451.
14. Das Thakur M., Salangsang F., Landman A.S., et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. Nature. 2013; 494 (7436): 251–255.



15. Valpione S., Carlino M.S., Mangana J., et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: a multi-institutional retrospective study. *Eur. J. Cancer.* 2018; 91: 116–124.
16. Dummer R., Flaherty K.T., Robert C., et al. 5-year update on COLUMBUS: a randomized phase III trial of encorafenib (enco) + binimetinib (bini) versus enco or vemurafenib (vem) in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. *Ann. Oncol.* 2021; 32 (suppl_5): S867–S905.
17. Russo A., Ficili B., Candido S., et al. Emerging targeted therapies for melanoma treatment (review). *Int. J. Oncol.* 2014; 45 (2): 516–524.
18. Dummer R., Schadendorf D., Ascierto P.A., et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (4): 435–445.
19. Самойленко И.В., Демидов Л.В. Подходы к терапии метастатической меланомы кожи в 2020 г.: динамичное движение вперед. *Медицинский совет.* 2020; 9: 80–93.
20. Das Thakur M., Salangsang F., Landman A.S., et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature.* 2013; 494 (7436): 251–255.
21. Killock D. DREAMseq of therapy for BRAF-mutant melanoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2023; 20 (1): 1.
22. Grzywa T.M., Paskal W., Włodarski P.K. Intratumor and intertumor heterogeneity in melanoma. *Transl. Oncol.* 2017; 10 (6): 956–975.
23. Kakadia S., Yarlagadda N., Awad R., et al. Mechanisms of resistance to BRAF and MEK inhibitors and clinical update of US Food and Drug Administration-approved targeted therapy in advanced melanoma. *Onco Targets Ther.* 2018; 11: 7095–7107.
24. Frederick D., Piris A., Cogdill A., et al. BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (5): 1225–1231.
26. Wilmott J., Long G., Howle J., et al. Selective BRAF inhibitors induce marked T-cell infiltration into human metastatic melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (5): 1386–1394.
27. Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF V600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 395 (10240): 1835–1844.

Place and Time of Re-Administration of RAF/MEK Inhibitors in the Treatment of Disseminated Melanoma of the Skin

A.V. Pudina^{1,2}, R.V. Orlova, PhD^{1,2}, N.V. Zhukova, PhD¹, V.V. Ovsyannikov²

¹ St. Petersburg State University

² City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg

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

According to the World Health Organization, the incidence of skin melanoma has increased sevenfold over the past 50 years, with a fatal outcome in half of all cases. According to the Herzen Moscow Research Institute of Oncology, in 2020, the incidence of melanoma in the female and male populations was 2.0% and 1.6%, respectively. In Russia, the increase in the incidence of skin melanoma from 2010 to 2020 amounted to 15.79%. Targeted therapy is a direction in drug therapy, as a result of which there is a selective effect on a specific target possessed by an individual patient's tumor, which is a fundamental difference from traditional chemotherapy, when drugs have a suppressive effect on all rapidly dividing cells of the body, including healthy ones. Side effects of chemotherapy may include photosensitization, skin toxicity, pyrexia, and others. The emergence of targeted drugs in oncology became possible at the end of the 20th century in connection with the evolutionary achievements of molecular oncology. In 2011, the first anti-BRAF drug vemurafenib was registered for the treatment of metastatic skin melanoma. The determination of melanoma mutations, carried out with the help of molecular genetic research, has become an acute issue of diagnosis in oncology. The purpose of this work is to conduct a systematic literary review of studies related to the study of the reuse of targeted therapy in the treatment of metastatic melanoma of the skin. The analysis of modern foreign and Russian literature considering the use of targeted therapy in the treatment of metastatic melanoma of the skin is carried out. The data is obtained in scientific online libraries: Sosgape Library (<https://www.cochranelibrary.com>), Oxford Medicine Online (<https://academic.oup.com>), Springer (<https://link.springer.com>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), elibrary (<https://www.elibrary.ru/defaultx.asp>).

Keywords: targeted therapy in the treatment of metastatic melanoma of the skin, metastatic melanoma of the skin



Лекарственная терапия меланомы кожи 2+ линии

¹ Санкт-Петербургский
государственный
университет

² Клиника высоких
технологий
«Белоостров»

³ Городской клинический
онкологический
диспансер,
Санкт-Петербург

⁴ Первый медицинский
университет
им. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург

Н.В. Жукова, к.м.н.^{1,2}, В.В. Овсяников³, Р.В. Орлова, д.м.н.^{1,3},
А.А. Коркина¹, Н.П. Беляк, к.м.н.^{1,3}, С.И. Кутукова, д.м.н.^{3,4}, А.В. Пудина^{1,3}

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

Для цитирования: Жукова Н.В., Овсяников В.В., Орлова Р.В. и др. Лекарственная терапия меланомы кожи 2+ линии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 68–73.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-68-73

Подходы к системной терапии, появившиеся и внедренные в реальную клиническую практику за последние 15 лет, значительно изменили представление о метастатической меланоме. Современная таргетная и иммунная терапия нередко позволяет достигать длительного контроля над заболеванием, значительно увеличив показатели общей выживаемости больных. Однако, несмотря на имеющийся прогресс, рано или поздно встает вопрос о второй линии терапии. В статье представлен обзор основных подходов к выбору второй и последующих линий терапии метастатической меланомы.

Ключевые слова: меланома кожи, таргетная терапия, иммунотерапия

Введение

Меланома – одна из самых агрессивных опухолей. Метастатическая меланома обладает крайне неблагоприятным прогнозом и, несмотря на малую частоту встречаемости, является причиной смерти более чем 2/3 больных злокачественными новообразованиями кожи.

Количество пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом «меланома» в Российской Федерации в 2021 г. составило 4588 человек, заболеваемость – 7,81 на 100 тыс. человек, а среднегодовой темп прироста с 2011 г. – 2,69%. Умерли от данной патологии 3217 человек, средний возраст умерших – 66,2 года (мужчин – 64,5 года, женщин – 66,7 года). Несмотря на огромные достижения последних лет в терапии данной нозологии, в большинстве случаев рано или поздно перед врачом встает вопрос о выборе второй линии терапии.

В данной работе представлен обзор некоторых исследований, которые могут послужить основанием выбора той или иной тактики лечения пациентов с прогрессированием метастатической меланомы.

Критерии выбора терапии

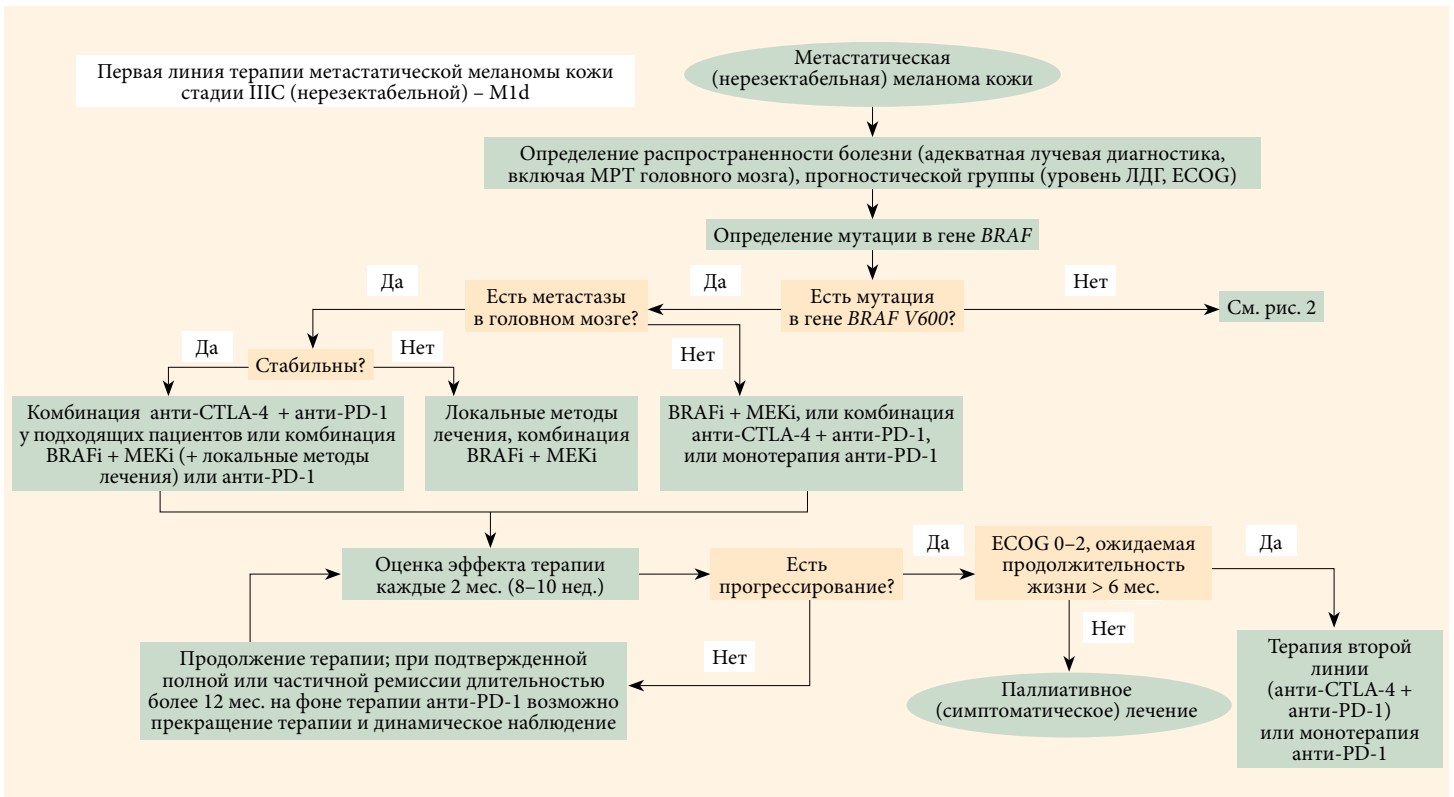
6 декабря 2023 г. на официальном сайте <https://cr.minzdrav.gov.ru> была размещена актуальная версия рекомендаций Минздрава России по лечению меланомы кожи, что дает возможность практикующим врачам назначать самое современное, только недавно бывшее в рандомизированных клинических исследо-

ваниях лечение. В данном документе полно изложены доказавшие свою эффективность варианты терапии. Анамнез (характер течения) заболевания, наличие или отсутствие мутации в гене *BRAF*, ранее проведенное лечение, степень распространенности метастатического процесса, вовлеченность в него жизненно важных органов, симптомность заболевания, коморбидность пациента и многие другие параметры влияют на принимаемое решение и вероятность достижения успеха планируемого лечения. В рекомендациях Минздрава России представлены последовательность и алгоритмы выбора тактики ведения пациентов (рис. 1 и 2).

На принятие решения о варианте терапии влияют также «Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей» Российского общества клинической онкологии (<https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>). Однако окончательный выбор чаще всего остается за конкретным специалистом и консилиумом врачей.

Опираясь на частые сценарии, рассмотрим варианты лекарственной терапии меланомы во 2+ линиях. Наиболее очевидными вариантами выглядят следующие:

- назначить лечение, которое еще не назначали;
- если «всё» уже было назначено ранее, вернуться к опции, которая обладала максимальным эффектом;
- назначить опцию, которая ранее была прекращена по причине токсичности, что дает более обоснованную надежду на достижение эффекта;
- рассмотреть новые, незарегистрированные опции, клинические исследования.



Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Рис. 1. Схема диагностики и лечения пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой кожи и мутацией в гене BRAF



Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Рис. 2. Схема диагностики и лечения пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой кожи без мутаций в генах BRAF и c-Kit



Прогрессирование после применения PD-1-ингибиторов

Терапия анти-PD-1 приводит к длительному контролю над заболеванием примерно у 30% пациентов с метастатической меланомой кожи, однако около 70% пациентов оказываются резистентны к данному лечению. Одно из имеющих наибольшую практическую значимость и нашедшее отражение в рекомендациях Минздрава России исследований было представлено на ASCO 2020 г. В многоцентровое ретроспективное исследование были включены 355 пациентов с меланомой кожи III и IV стадии, прогрессирующих после применения ингибиторов PD-1 в адъювантном режиме или в качестве первой линии терапии. Пациентов стратифицировали на две группы. Первая из них (n = 162) получала антитело к CTLA-4 ипилимумаб в монорежиме, вторая группа (n = 193) – комбинированную терапию ипилимумаб + анти-PD-1. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 20,4 месяца в группе комбинированной терапии и 8,8 месяца в группе ипилимумаба (рис. 3).

Подгрупповой анализ показал более высокую частоту объективных ответов (ЧОО) при использовании комбинации ипилимумаб + анти-PD-1 по сравнению с монотерапией ипилимумабом в большинстве подгрупп, за исключением пациентов с активирующей мутацией в гене *BRAF*. ЧОО в данной подгруппе составила 24% среди пациентов, получавших только ипилимумаб, и 21% в группе комбинированного лечения. При «диком» типе *BRAF* ЧОО составила лишь 10% в группе ипилимумаба и 37% в группе комбинированной терапии (рис. 4).

Примерно у трети (32%) пациентов наблюдались нежелательные явления (НЯ) 3–5-й степени с сопоставимой частотой в обеих группах (31% в группе ипилимумаба, 33% в группе комбинации препаратов). Таким образом, при прогрессировании заболевания на фоне применения анти-PD-1-терапии или после нее на основании полученных данных сочетание ипилимумаба с PD-1-ингибитором показало наибольшую эффективность и является наилучшей опцией для пациентов без активирующей мутации *BRAF* V600, при наличии

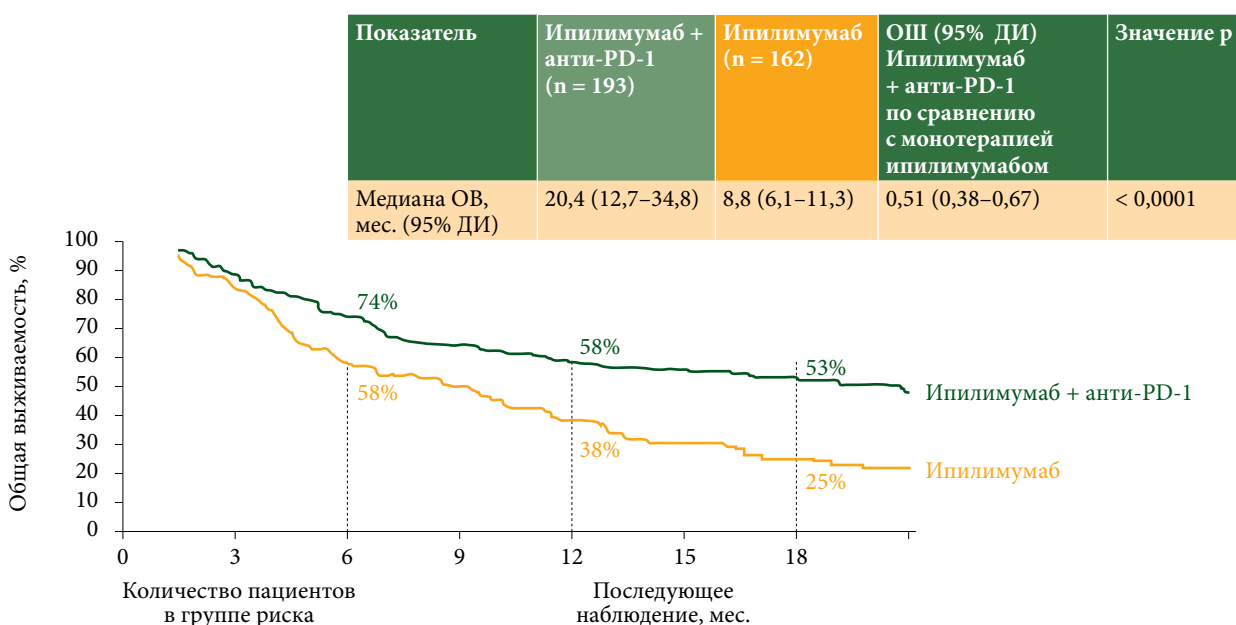
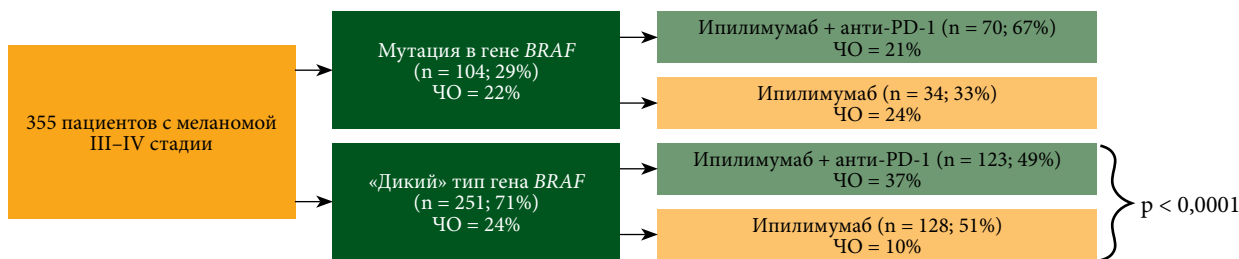


Рис. 3. Общая выживаемость на фоне повторного применения терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (представлено I.P. da Silva на конгрессе ASCO 2020 г.)



Примечание. ЧО – частота ответа.

Рис. 4. Частота ответа на фоне повторного применения терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (представлено I.P. da Silva на конгрессе ASCO 2020 г.)



же активирующей мутации в гене *BRAF* илилimumаб в монорежиме ничем не уступает комбинированной иммунотерапии [1].

Оценка ответа на реиндукцию анти-PD-1 после прекращения моноиммунотерапии в первой линии по любым причинам проводилась в ретроспективном исследовании, опубликованном в 2020 г. В данной работе сравнивалась ЧОО на терапию при реиндукции анти-PD-1 против комбинации ипилимумаб + анти-PD-1. Из 396 пациентов, получивших первую линию анти-PD-1, выделена подгруппа из 78 пациентов, спрессирировавших после завершения первой линии по любым причинам. Из них 34 пациента повторно получили анти-PD-1, у пяти (14,7%) из которых достигнут объективный ответ (ОО), причем двое достигли полного регресса. В подгруппе из 44 человек, получивших комбинацию ипилимумаб + анти-PD-1, у 11 (25%) пациентов развился ОО, а трое достигли полного регресса [2].

Очередность назначения иммунотерапии и таргетной терапии при метастатической меланоме с *BRAF*-mut

В исследовании D. Johnson и соавт. изучалась эффективность *BRAF*/МЕК-ингибиторов и анти-PD-1 в зависимости от очередности их применения. Эффективность анти-PD-1-препаратов была выше у пациентов, не получавших ранее таргетную терапию (ТТ) (ЧОО 41% vs 25%). Медиана выживаемости без прогрессирувания (ВБП) и ОВ в группе пациентов, получавших ранее ТТ, составила 2,8 и 8,2 месяца соответственно, в то время как в группе получивших в первой линии анти-PD-1 медиана ВБП и ОВ составила 10,6 и 27,6 месяца соответственно.

Аналогичные результаты были получены и при обратном назначении данных линий терапии. Медиана ВБП и ОВ при назначении ТТ пациентам, ранее получавшим анти-PD-1, составила 5 и 10,6 месяца соответственно, тогда как у анти-PD-1-наивных пациентов данные показатели составили 7,6 и 40,3 месяца. В этой работе была выделена подгруппа пациентов, получавших преимущество от обоих видов терапии. Это пациенты, у которых ОО на ТТ сохранялся более 6 месяцев. Они значимо чаще отвечали и на терапию анти-PD-1 (ЧОО 34% vs 15%) [3].

Оптимальная последовательность назначения ТТ и иммунотерапии (ИТ) также изучалась в исследованиях SECOMBIT и DREAMseq. Продемонстрировано, что применение комбинации ипилимумаб + анти-PD-1 с последующей ТТ ассоциировалось со значительным улучшением ОВ по сравнению с обратным порядком (при применении таргетной терапии и последующей комбинации ипилимумаб + анти-PD-1) [4, 5].

Помимо доказанной эффективности назначения ИТ в первой линии по сравнению с ТТ, в работе M. Haist и соавт. был проведен анализ эффективности применения анти-PD-1-препаратов в монорежиме и в комбинации с ипилимумабом. Комбинированная ИТ показала лучшие результаты по сравнению с моноиммунотерапией вне зависимости от последовательности назначения ТТ и ИТ [6].

Прогрессирование на таргетной терапии

В исследовании I.P. da Silva и соавт. изучались эффективность и безопасность применения монотерапии анти-PD-1 и комбинации ипилимумаб + анти-PD-1 после двойной ТТ у пациентов с *BRAF*-mut-меланомой. Были получены схожие результаты по ВБП и ОВ в обеих группах со статистически недостоверными отличиями (в группе анти-PD-1: ВБП – 3,4 месяца и ОВ – 14,4 месяца; в группе ипилимумаба + анти-PD-1: ВБП – 3,6 месяца и ОВ – 20,5 месяца). Однако в группе ипилимумаба + анти-PD-1 находились пациенты с изначально более неблагоприятными прогностическими характеристиками. Выраженные НЯ ожидаемо развивались чаще в группе, получавшей комбинацию препаратов [7].

Аналогичные результаты по ОВ и ВБП были продемонстрированы в исследовании, проведенном на немецкой популяции. Комбинация ипилимумаб + анти-PD-1 также не имела выигрыша по сравнению с монотерапией PD-1 и ассоциировалась с более высокой токсичностью [8].

Возможности в третьей линии/речеллендж иммунотерапии и таргетной терапии

Во многих работах показано, что независимо от вида опухоли реиндукция ИТ показывает наибольшую эффективность, если ранее ИТ имела определенную эффективность, но была прервана вследствие выраженных иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) [9–11]. Меланома не является исключением для данной закономерности.

Одна из работ по оценке эффективности реиндукции ингибиторов иммунных контрольных точек при метастатической меланоме проведена в Германии. В анализ включено 570 пациентов, поделенных на четыре группы: первая – речеллендж анти-PD-1 после прогрессирования на анти-PD-1; вторая – речеллендж анти-PD-1 + анти-CTLA-4 после прогрессирования на анти-PD-1; третья – речеллендж анти-CTLA-4 после прогрессирования на анти-CTLA-4; четвертая – речеллендж ИТ после отмены лечения из-за иоНЯ. Наилучшие результаты по достижению ОО и контролю над заболеванием получены в четвертой группе: ЧОО составила 70,2%, частота контроля над заболеванием (ЧКЗ) – 89,5%. Данные показатели в других группах были значимо ниже и примерно соответствовали друг другу [12].

В Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна – Кеттеринга, США) ретроспективно изучали эффективность реиндукции ниволумаба и ипилимумаба у 26 пациентов, завершивших первую линию терапии более чем за шесть месяцев до зафиксированного прогрессирования и повторного назначения. В первой линии ЧОО составила 74%, во второй – 23%. Корреляции между глубиной ответа в первой линии и ответом на терапию во второй линии не зафиксировано. В первой линии ВБП составила 18,5 месяца, ОВ – 35,3 месяца. Во второй линии ВБП равнялась 5,3 месяца, ОВ – 8,4 месяца. Частота иоНЯ в первой линии – 85%, во второй – 58% [13].



Снижение выраженности и риска возникновения иоНЯ при повторном назначении ИТ, прерванной изначально именно из-за токсичности, показано в исследованиях и метаанализах по различным нозологиям [9–11].

При анализе 20 471 248 случаев базы данных VigiBase было выявлено 24 079 (0,1%) случаев иоНЯ, 6123 (25,4%) случая возобновления терапии (из них 452 случая с наличием данных, достаточных для углубленного анализа). После реиндукции ИТ частота развития того же иоНЯ составила 28,8%. Чаще возникали рецидивы иммуноопосредованных гепатитов, пульмонитов и колитов. Кроме того, частота рецидивов была выше при возобновлении терапии анти-CTLA-4 [14].

Согласно рекомендациям Минздрава России по лечению меланомы кожи и слизистых оболочек, возобновление ИТ после развития иоНЯ возможно только после тщательной оценки пользы и риска в случае, если НЯ никогда не достигали 4-й степени по СТСАЕ v 5.0. И возобновление возможно в виде монотерапии анти-PD-1, если в прошлой линии лечения использовалась комбинация анти-PD-1 и анти-CTLA-4 [15].

Если говорить о реиндукции ТТ, прослеживается аналогичная связь между эффективностью таргетных препаратов в первой линии, отменой вследствие НЯ и их повторным назначением.

Проведенный в 2023 г. метаанализ по изучению эффективности и безопасности повторного назначения ТТ включил в себя семь исследований и 400 пациентов. Большинство пациентов на момент начала третьей линии имели метастазы в головной мозг. Получены следующие результаты: контроль над заболеванием достигнут у 65% пациентов, ОО – у 34% пациентов, медиана ВВП составила пять месяцев, медиана ОВ – 9,8 месяца. Метастазы в головной мозг или повышенный уровень лактатдегидрогеназы не показали статистически достоверной взаимосвязи в отношении повышенного риска прогрессирования или смерти. Пациенты хорошо переносили лечение, без ранее не зарегистрированных побочных явлений во время повторного лечения таргетными препаратами [16].

В другом метаанализе от 2018 г. получены более высокие показатели ВВП и ЧКЗ при повторном назначении ТТ и при условии смены ингибитора *BRAF*. ЧКЗ при назначении той же молекулы составила 29%, а при смене ингибитора – 60%. Аналогичная корреляция прослеживалась и для ВВП – 5,4 месяца при повторном назначении того же препарата и 8,9 месяца при смене молекулы [17].

На ASCO 2023 г. представлены результаты исследования эффективности реиндукции двойной ТТ. Медиана ВВП составила 11,1 месяца, медиана ОВ –

22,2 месяца. При этом полный ответ на первую линию терапии ассоциировался с улучшением выживаемости пациентов при повторном применении BRAFi/MEKi [18].

Роль химиотерапии в лечении метастатической меланомы

Согласно рекомендациям Минздрава России по лечению меланомы кожи и слизистых оболочек, применение химиотерапии должно рассматриваться лишь при невозможности проведения ТТ или ИТ, а также как вариант последней опции лечения у пациентов с прогрессирующей болезнью после нескольких линий ИТ и ТТ при меланоме с мутацией *BRAF* [19].

Ретроспективное мультицентровое исследование продемонстрировало низкие показатели ЧОО (12,4%) и ВВП (2,6 месяца) у пациентов, получавших химиотерапию при прогрессировании после ИТ [20].

Среди цитостатиков таксаны показывают наибольшие ЧОО (25%) и ВВП (3,9 месяца), однако при многофакторном анализе различия статистически недостоверны [21].

Заключение

Современные возможности терапии метастатической меланомы позволяют значительно увеличить выживаемость при сохранении качества жизни у пациентов, ранее считавшихся неизлечимыми. Однако рано или поздно этим пациентам необходимо менять или возобновлять системную терапию. Выбор второй и последующих линий осуществляется при старте лечения, поэтому один из подходов, позволяющих проводить системную терапию наиболее рационально, – поиск оптимальной последовательности использования имеющихся противоопухолевых агентов. Так, для пациентов с *BRAF*-мутацией при отсутствии жизнеугрожающих и симптомных очагов оптимальной опцией для старта терапии является применение ингибиторов PD-1. Для пациентов без мутации в гене *BRAF* при небольшой опухолевой нагрузке также наиболее рациональная опция – ингибиторы PD-1 в монорежиме. Однако потенциальная польза и риск должны оцениваться мультидисциплинарной командой в каждом конкретном случае. Другой подход, способный изменить цепь событий, запускаемую при старте системной терапии, – поиск новых терапевтических агентов. Так, свою эффективность в клинических исследованиях показывают антитела к рецептору иммунной контрольной точки LAG-3, изучаются препараты на основе опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, противоопухолевые вакцины. ☺

Литература

1. da Silva I.P., Ahmed T., Lo S., et al. Ipilimumab (IPI) alone or in combination with anti-PD-1 (IPI + PD1) in patients (pts) with metastatic melanoma (MM) resistant to PD-1 monotherapy. J. Clin. Oncol. 2020; 38 (15): 10005.
2. Betof W.A., Palmer J.S., Shoushtari A.N., et al. Long-term outcomes and responses to retreatment in patients with melanoma treated with PD-1 blockade. J. Clin. Oncol. 2020; 38 (15): 1655–1663.



- Johnson D.B., Pectasides E., Feld E., et al. Sequencing treatment in BRAFV600 mutant melanoma: anti-PD-1 before and after BRAF inhibition. *J. Immunother.* 2017; 40 (1): 31–35.
- Ascierto P.A., Mandala M., Ferrucci P.F., et al. LBA40 SECOMBIT: the best sequential approach with combo immunotherapy [ipilimumab (I)/nivolumab (N)] and combo target therapy [encorafenib (E)/binimetinib (B)] in patients with BRAF mutated metastatic melanoma: a phase II randomized study. *Ann. Oncol.* 2021; 32: S1316–1317.
- Atkins M.B., Lee S.J., Chmielowski B., et al. DREAMseq (doublet, randomized evaluation in advanced melanoma sequencing): a phase III trial – ECOG-ACRIN EA6134. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39: 356154.
- Haist M., Stege H., Ebner R., et al. The role of treatment sequencing with immune-checkpoint inhibitors and BRAF/MEK inhibitors for response and survival of patients with BRAFV600-mutant metastatic melanoma: a retrospective, real-world cohort study. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (9): 2082.
- da Silva I.P., Zakria D., Ahmed T., et al. Efficacy and safety of anti-PD1 monotherapy or in combination with ipilimumab after BRAF/MEK inhibitors in patients with BRAF mutant metastatic melanoma. *J. Immunother. Cancer.* 2022; 10 (7): e004610.
- Kreft S., Gesierich A., Eigentler T., et al. Efficacy of PD-1-based immunotherapy after radiologic progression on targeted therapy in stage IV melanoma. *Eur. J. Cancer.* 2019; 116: 207–215.
- Dolladille C., Ederhy S., Sassier M., et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol.* 2020; 6 (6): 865–871.
- Feng Y., Tao Y., Chen H., et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorac. Cancer.* 2023; 14 (25): 2536–2547.
- Zhao Q., Zhang J., Xu L., et al. Safety and efficacy of the rechallenge of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer: a systemic review and meta-analysis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 730320.
- Reschke R., Ziemer M. Rechallenge with checkpoint inhibitors in metastatic melanoma. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2020; 18 (18): 429–436.
- Chapman P.B., Jayaprakasam V.S., Panageas K.S., et al. Risks and benefits of reinduction ipilimumab/nivolumab in melanoma patients previously treated with ipilimumab/nivolumab. *J. Immunother. Cancer.* 2021; 9 (10): e003395.
- Dolladille C., Ederhy S., Sassier M., et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol.* 2020; 6 (6): 865–871.
- Keilholz U., Ascierto P.A., Dummer R., et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann. Oncol.* 2020; 31 (11): 1435–1448.
- Priantti J.N., Vilbert M., Madeira T., et al. Efficacy and safety of rechallenge with BRAF/MEK inhibitors in advanced melanoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancers.* 2023; 15 (15): 3754.
- Tietze J.K., Forschner A., Loquai C., et al. The efficacy of re-challenge with BRAF inhibitors after previous progression to BRAF inhibitors in melanoma: a retrospective multicenter study. *Oncotarget.* 2018; 9 (76): 34336–34346.
- de Miguel P.A., Berciano-Guerrero M.A., Muñoz-Couselo E., et al. Retreatment and rechallenge with BRAF/MEK inhibitors in patients with metastatic melanoma: results from the observational study GEM1801. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41: 9547–9547.
- Garbe C., Amaral T., Peris K., et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: treatment – update 2022. *Eur. J. Cancer.* 2022; 170: 256–284.
- Goldinger S.M., Buder-Bakhaya K., Lo S.N., et al. Chemotherapy after immune checkpoint inhibitor failure in metastatic melanoma: a retrospective multicentre analysis. *Eur. J. Cancer.* 2022; 162: 22–33.
- Pham J.P., Joshua A.M., da Silva I.P., et al. Chemotherapy in cutaneous melanoma: is there still a role? *Curr. Oncol. Rep.* 2023; 25 (6): 609–621.

Drug Therapy of Skin Melanoma 2+ Lines

N.V. Zhukova, PhD^{1,2}, V.V. Ovsyanikov³, R.V. Orlova, PhD^{1,3}, A.A. Korkina¹, N.P. Belyak, PhD^{1,3}, S.I. Kutukova, PhD^{3,4}, A.V. Pudina^{1,3}

¹ St. Petersburg State University

² Beloostrov High Technology Clinic

³ City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg

⁴ I.P. Pavlov First Medical University, St. Petersburg

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

Approaches to systemic therapy that have emerged and been implemented in real clinical practice over the past 15 years have significantly changed the perception of metastatic melanoma. Modern targeted and immune therapy often makes it possible to achieve long-term control of the disease, significantly increasing the overall survival rates of patients. However, despite the progress made, sooner or later the question of a second line of therapy arises. The article provides an overview of the main approaches to the selection of the second and subsequent lines of therapy for metastatic melanoma.

Keywords: melanoma of the skin, targeted therapy, immunotherapy



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

² Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

³ Костромской
клинический
онкологический
диспансер

⁴ Институт онкологии
Хадасса, Москва

⁵ Центр инновационных
медицинских
технологий

⁶ Межотраслевой
научно-технический
комплекс

«Микрохирургия глаза»
им. С.Н. Федорова

Лечение метастатической уvealной меланомы. Опыт ведущего референсного центра

В.В. Назарова, к.м.н.^{1,2}, З.Р. Магомедова², К.В. Орлова, к.м.н.¹, Е.А. Азарова³,
В.М. Унгуриян, к.м.н.³, И.А. Утяшев, к.м.н.⁴, Д.С. Романов, к.м.н.⁵,
И.Г. Маркина, к.м.н.¹, И.В. Самойленко, к.м.н.¹, Г.Ю. Харкевич, к.м.н.¹,
В.А. Яровая, к.м.н.⁶, А.А. Яровой, д.м.н.⁶, Л.В. Демидов, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Валерия Витальевна Назарова, jezerovel@gmail.com

Для цитирования: Назарова В.В., Магомедова З.Р., Орлова К.В. и др. Лечение метастатической увеальной меланомы. Опыт ведущего референсного центра. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 74–79.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-74-79

Уvealная меланома (УМ) – самая частая первичная внутриглазная опухоль. Несмотря на успешное лечение первичной опухоли, у 50% пациентов развиваются отдаленные метастазы. На сегодняшний день не существует четких стандартов выбора первой линии терапии метастатической УМ.

В статье представлен ретроспективный анализ эффективности и безопасности первой линии терапии у 125 пациентов с метастатической УМ, обратившихся в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2020 по 2023 г.

Ключевые слова: увеальная меланома, иммунотерапия, лучевая терапия, химиотерапия, перфузия печени

Введение

Уvealная меланома (УМ) – редкая злокачественная опухоль, возникающая из меланоцитов сосудистой оболочки глаза [1]. Несмотря на успехи в лечении первичной опухоли, частота развития метастатической формы заболевания составляет, по данным различных литературных источников, до 50% [2]. Чаще всего УМ метастазирует в печень (60,5%), легкие (24,4%), кожу/мягкие ткани (10,9%) [3]. Медиана общей выживаемости (ОВ) больных метастатической УМ составляет около 13,4 месяца, а двухлетняя выживаемость не превышает 8% [4].

УМ отличается по своим молекулярно-биологическим свойствам от меланомы кожи. Драйверными для УМ являются мутации в генах GNA11 и GNAQ (80–90%), приводящие к активации пути RAS/RAF/MEK/ERK (RAS-ERK) и др. [5]. Кроме того, УМ отличается от меланомы кожи низкой мутационной нагрузкой [6].

На сегодняшний день не существует стандартов выбора первой линии терапии среди пациентов с метастатической УМ. Наиболее эффективным методом лечения при солитарном характере метастатического поражения является хирургический. В систематическом обзоре А.М. Nameed и соавт. медиана ОВ в группе пациентов с метастатической УМ, которым удалось выполнить резекцию R0, составила 25 месяцев (диапазон 9,5–65,6 месяца), в группе пациентов с R1/2-резекцией – 16 месяцев (диапазон 11,7–29 месяцев). Одно- и трехлетняя ОВ составили 70% (диапазон 39–100%) и 36% (диапазон 10,2–53%) соответственно. Важно отметить, что у большинства пациентов в данном исследовании размер метастатического очага не превышал 30 мм и пациенты относились к группе благоприятного прогноза, медиана времени до прогрессирования составляла 54 месяца [7].



Последние несколько лет химиотерапия применяется в первой линии с учетом низкой эффективности. Наилучшие результаты продемонстрированы в исследованиях по оценке эффективности следующих режимов химиотерапии: гемцитабин + треосульфат и паклитаксел + карбоплатин, медиана ОВ составила 14 месяцев (95% доверительный интервал (ДИ) 12,4–30,6) и 7,8 месяца (95% ДИ 1–14) соответственно [8, 9]. Терапия ингибиторами контрольных точек увеличила ОВ пациентов с метастатической УМ, показатель однолетней ОВ увеличился с 25 до 41,9%, а медиана ОВ увеличилась с 7,8 до 10 месяцев (отношение рисков (ОР) 0,52; 95% ДИ 0,34–0,79; $p = 0,003$). При этом частота ответов на фоне проведения иммунотерапии анти-PD-1-препаратами составляет не более 7%, на фоне комбинированной иммунотерапии (анти-CTLA-4 и анти-PD-1) – 21% [10].

Прорывом последних лет в лечении метастатической УМ стал препарат тебентафусп. В исследовании II фазы (IMCgr100-202) тебентафусп продемонстрировал увеличение ОВ среди пациентов с метастатической УМ с генотипом HLA-A*02:01 в первой линии по сравнению с контрольной группой (химиотерапии или иммунотерапии ингибиторами контрольных точек в монорежиме). Однолетняя ОВ составила 73% против 59% в контрольной группе (ОР 0,51; 95% ДИ 0,37–0,71; $p < 0,001$). Однако главное ограничение столь эффективной терапии – это наличие HLA «подходящего» генотипа только у 40% пациентов с метастатической УМ [11].

Перспективными методами локального лечения для пациентов с метастатическим поражением печени являются изолированная перфузия печени (ИПП) мелфаланом и чрескожная перфузия печени (ЧПП). В исследованиях III фазы SCANDIUM (ИПП) и FOCUS (ЧПП) продемонстрировано увеличение как частоты объективного ответа (ЧОО), так и медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с контрольной группой. ЧОО в группе ИПП составила 40% против 4,5% в контрольной группе ($p < 0,0001$). Медиана ВБП составила 7,4 месяца против 3,3 месяца (ОР 0,21; 95% ДИ 0,12–0,36). ЧОО в группе ЧПП составила 32,9% (95% ДИ 22,75–40,40%) против 13,8% (95% ДИ 3,89–31,66%). Медиана ВБП составила 9,03 месяца (95% ДИ 6,34–11,56) и 3,12 месяца (95% ДИ 2,89–5,65) соответственно ($p = 0,0007$) [12, 13].

Задачей нашего исследования является анализ используемых вариантов терапии, их эффективности и переносимости среди ранее не леченных пациентов с метастатической УМ, обратившихся в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина и Костромской онкологический диспансер в период с 2020 по 2023 г.

Материал и методы

В период с 2020 по 2023 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина обратились 175 пациентов с метастатической УМ. В итоговый анализ включено 125 пациентов, остальные 50 пациентов не вошли в анализ по причине отсутствия сведений об их судьбе после полученных рекомендаций, часть пациентов

(20%) нуждалась в назначении паллиативной терапии. В качестве первой линии лечения проведена изолированная химиоперфузия печени мелфаланом на базе Костромского онкологического диспансера 22 пациентам, селективная трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) – девяти пациентам (карбоплатин и липиодол – шести, доксорубин и липиодол – трем), хирургическое лечение – десяти пациентам, иммунотерапия анти-PD-1-ингибиторами – 42 пациентам, комбинированная иммунотерапия анти-PD-1 + анти-CTLA-4 – 12 пациентам, терапия тебентафуспом – семи пациентам, полихимиотерапия (ПХТ) – шести пациентам, комбинированные методы лечения (стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) или ИПП мелфаланом + ингибиторы контрольных точек иммунитета) – 17 пациентам. СТЛТ проводилась на линейных ускорителях электронов Varian Clinac 2100-2300 iX (Varian); использовалась трехмерная конформная лучевая терапия (3D-CRT); при наличии преимуществ с точки зрения распределения дозы и лучевой нагрузки на критические органы использовались технологии подведения дозы IMRT (лучевая терапия с модуляцией интенсивности) и VMAT (арк-терапия с объемной модуляцией интенсивности). У пациентов с облучением метастазов в печени использовалась технология контроля дыхательных движений, а именно задержка дыхания на вдохе под контролем системы RPM (Real-time Position Management). При укладке пациентов использовались оптимальные фиксирующие приспособления (термопластические маски, вакуумные матрасы, позиторды).

В каждой группе оценивались медианы ВБП и ОВ через 18 месяцев (18м-ОВ) и частота контроля над заболеванием (ЧКЗ), а также частота возникновения нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й степени (использовалась шкала CTC AE v 4.0).

Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана – Майера. Для статистического анализа и визуализации использовались язык программирования Python и библиотека Lifelines.

Результаты

Средний возраст пациентов с метастатической УМ составил 54,8 года (20–77), из них 56,6% женщин ($n = 99$) и 43,4% мужчин ($n = 76$). Медиана времени от диагностики первичной опухоли до регистрации метастатических проявлений – 2 года (0–21), у 70 (56%) пациентов время до регистрации метастазов – менее трех лет, у 23 (18,4%) – от трех до пяти лет, у 32 (25,6%) – более пяти лет, что может указывать на наличие предикторов негативного прогноза у большинства пациентов с метастатической УМ, обратившихся в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. У большинства пациентов (90,2%) были диагностированы метастатические очаги в печени, что наиболее характерно для УМ, у 19% пациентов – в легких, у 15% – в костях, у 10% – в мягких тканях. Подробно результаты для каждой группы приведены в таблице.

Среди пациентов, которым выполнялись локальные методы лечения, наилучшие показатели ВБП и ОВ



Результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой в первой линии

Группа	n	Медиана времени до мУМ	ПО, n	ЧО, n	СБ, n	ЧКЗ, %	Медиана ВВП, мес.	18м-ОВ, %	НЯ 3-4-й ст., %
<i>Локальные методы (рис. 1, 2)</i>									
Перфузия	22	2,6 (2,08–4,10)	1	6	10	77,2	5,63 (3,47– НД)	64,9	27,5
ТАХЭ	9	2,1 (0–5,08)	0	0	5	55,5	3,57 (1,9–6,5)	35,4	22,2
Хирургия	10	4,7 (2,55–6,85)	10	–	–	100	9,07 (1,43–13,43)	77,8	0
<i>Системное лечение (рис. 3, 4)</i>									
анти-PD-1	42	3,1 (1,54–4,66)	0	1	8	21,4	3,1 (2,9–5,1)	50,5	12,5
анти-PD-1 + анти-CTLA-4	12	1,7 (0–4,33)	1	1	4	50	3,77 (2,93–11,47)	75	25
Тибентафусп	7	1,4 (0–8,78)	1	1	2	57,1	6,0 (2,8–9,43)	42,85	85
ПХТ	6	5,1 (0–11,3)	0	0	2	33,3	3,27 (1,8–5,9)	25	33,3
<i>Комбинированные методы (рис. 5, 6)</i>									
Комбинированные методы	17	2,2 (0,3–4,1)	1	7	6	82,3	11,83 (4,7–14,37)	79,5	23,5

Примечание. мУМ – метастатическая увеальная меланома; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СБ – стабилизация заболевания; ЧКЗ – частота контроля над заболеванием; НД – не достигнуто; ВВП – выживаемость без прогрессирования; 18м-ОВ – общая выживаемость через 18 месяцев; НЯ – нежелательные явления; ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация; ПХТ – полихимиотерапия.

зарегистрированы в группе хирургического лечения, что связано с более благоприятным профилем пациентов (медиана времени до появления метастатических очагов составила 4,7 года). Медиана ВВП в группе перфузии печени составила 5,63 месяца против 3,57 месяца в группе ТАХЭ, а 18м-ОВ – 64,9% против 35,4% соответственно. На основании этого можно сделать предварительные выводы о том, что для пациентов с множественным метастатическим поражением печени (объем поражения печени не более 80%) приоритетной является опция ИПП мелфаланом. Частота НЯ 3–4-й степени в группе ИПП выше по сравнению с группой пациентов, которым проводилась селективная химиоэмболизация (27,5% против 22,2% соответственно).

В группе системных методов лечения наибольшая медиана ВВП и ЧКЗ зарегистрирована в группе пациентов, получавших терапию тибентафуспом (6 месяцев против 3+ месяца в остальных группах). Однако ОВ через 18 месяцев была выше в группе комбинированной иммунотерапии (75% против 42% в группе тибентафуспа). Частота НЯ 3–4-й степени выше в группе тибентафуспа, но большая часть из них зарегистрирована в первые 12 недель терапии и не привела к прекращению лечения ни у одного пациента.

В группе комбинированных методов лечения пациенты получали иммунотерапию анти-PD-1-препаратами (n = 12) или комбинацию анти-PD-1 с анти-CTLA-4 (n = 5) совместно с СТЛТ (n = 7) или ИПП мелфаланом (n = 8), ТАХЭ доксорубицином с липиодолом (n = 2). Основным критерием выбора локального метода лечения являлись количество метастатических очагов и их размеры. При наличии более пяти метастатических очагов в печени пациентам проводилась ИПП. В случае невозможности проведения перфузии печени пациентам было рекомендовано проведение ТАХЭ. Основные критерии выбора СТЛТ – суммарно не более пяти очагов на

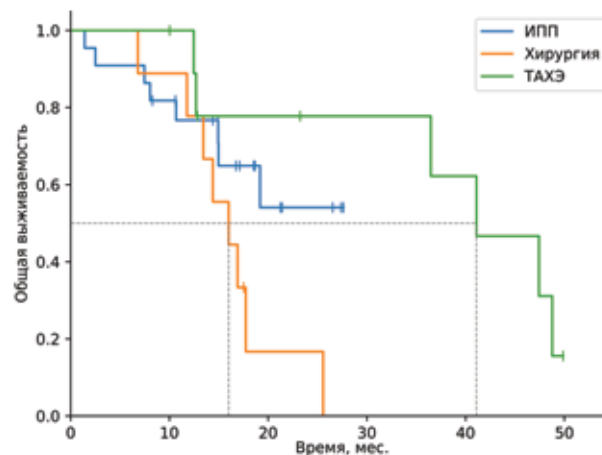


Рис. 1. Общая выживаемость больных в группах локальных методов лечения

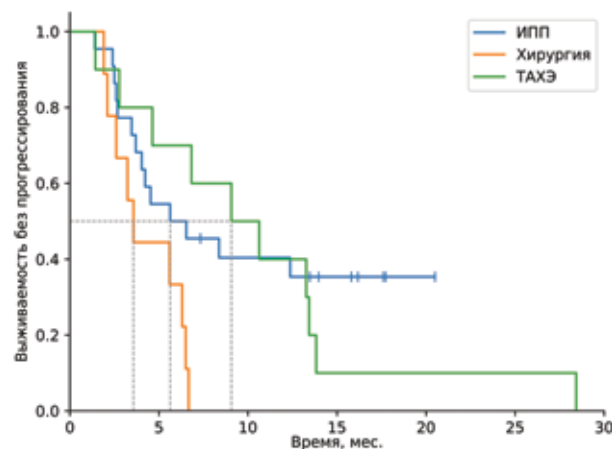


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в группах локальных методов лечения

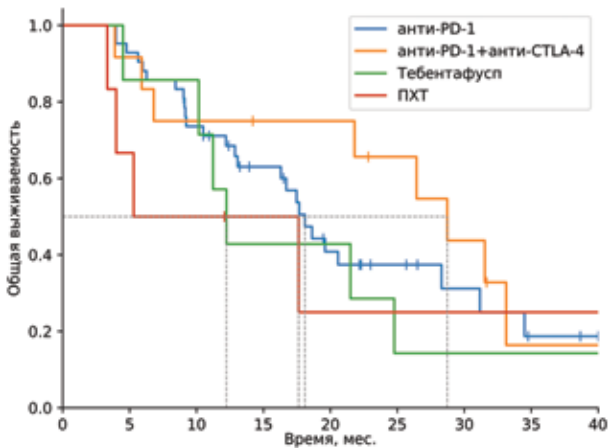


Рис. 3. Общая выживаемость больных в группах системного лечения

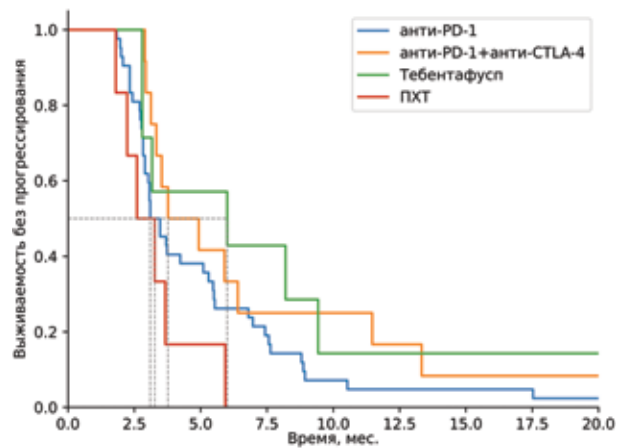


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования в группах системного лечения

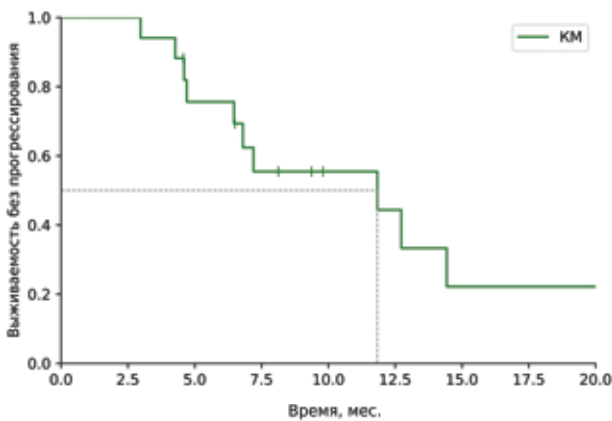


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования в группе комбинированных подходов

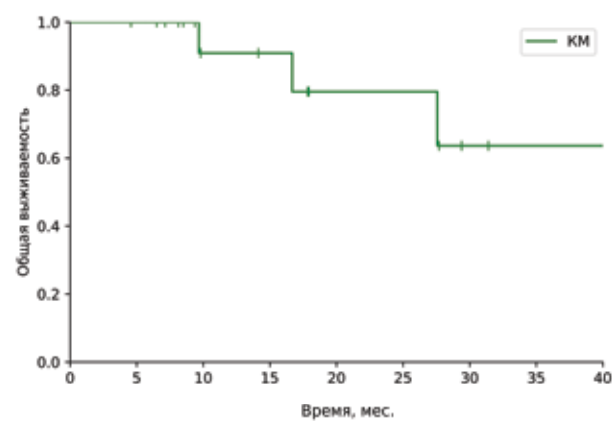


Рис. 6. Общая выживаемость в группе комбинированных методов

органы, размеры очагов не более 30 мм, отсутствие технических сложностей в маркировании очагов перед планируемой СТЛТ. Лучевая терапия проводилась на один или максимум три метастатических очага. Выбор облучаемых очагов осуществлялся на основании данных рентгенологического исследования (наибольший в размере метастатический очаг по данным компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием).

Комбинированные методы лечения при метастатической УМ продемонстрировали наибольшую ЧКЗ, медиану ВБП и ОВ, а также приемлемую токсичность (23,5%НЯ 3–4-й степени).

Обсуждение

Полученные нами результаты в большинстве групп сопоставимы с данными литературы. Важно отметить, что иммунотерапия ингибиторами контрольных точек внесла значимый вклад в лечение пациентов с метастатической УМ. Показатели ОВ увеличились практически в два раза по сравне-

нию с другими методами лечения (химиотерапия и ТАХЭ). В группе тебентафуспа 18м-ОВ ниже, чем в исследовании IMCgr100-202, при большей ЧОО и медиане ВБП, что, вероятно, связано с объемом выборки. При непрямом сравнении комбинированные методы лечения продемонстрировали значимое увеличение медианы ВБП и ЧКЗ по сравнению с другими системными методами лечения, а 18м-ОВ сопоставима с группой хирургического лечения у пациентов с благоприятным прогнозом.

Эффективность сочетания лучевой терапии и иммунотерапии ингибиторами контрольных точек продемонстрирована в нескольких опубликованных исследованиях. В исследовании S. Grynberg и соавт. (2022 г.) девять пациентов с метастатической УМ получили иммунотерапию ингибиторами контрольных точек в сочетании с СТЛТ и дистанционной лучевой терапией. Семь (77,8%) из них получили комбинированную иммунотерапию анти-PD-1 + анти-CTLA-4, два (22,2%) – иммунотерапию анти-PD-1-препаратами. Лучевая терапия проводилась в течение шести месяцев после начала иммунотерапии. Общая частота



ответа составила 44%, медиана ВВП – 22 месяца, а медиана ОВ – 26 месяцев [14].

В исследовании Е. Rossi и соавт. (2023) 22 пациента получили иммунотерапию пембролизумабом в сочетании с лучевой терапией на метастатические очаги в печени, медиана ВВП составила 4,8 месяца, медиана ОВ – 21,2 месяца, у шести пациентов был достигнут частичный ответ (27,3%), у трех (13,6%) – стабилизация [15].

В исследовании нашего центра у 11 пациентов, получивших СТЛТ в комбинации с иммунотерапией ингибиторами контрольных точек (36% – анти-PD-1 + анти-CTLA-4, 64% – анти-PD-1), ЧОО составила 45% (один (9%) полный ответ и четыре (36%) частичных ответа), медиана ВВП – девять месяцев (95% ДИ 4,0–24,0), а медиана ОВ – 35 месяцев (95% ДИ 13,0 – не достигнута) [16].

Очевидно, что мы видим преимущество лучевой терапии и иммунотерапии ингибиторами контрольных точек среди пациентов с метастатической УМ. Это роль абскопального эффекта или особый синергизм? Ответ на этот вопрос пока неизвестен, и проблема ограничена только научными рассуждениями.

Если говорить о сочетании ИПП мелфаланом и иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, то предварительные результаты исследования SCANDIUM II демонстрируют эффективность комбинированного подхода. В данном исследовании 18 пациентов были рандомизированы в две группы: девять пациентов составили группу А, где была проведена ИПП мелфаланом с последующей комбинированной иммунотерапией анти-PD-1 + анти-CTLA-4, и девять пациентов вошли в группу В, где проводился один цикл неоадьювантной комбинированной иммунотерапии с последующей ИПП мелфаланом, а затем после хирургического вмешательства – оставшиеся три цикла комбинированной иммунотерапии. Ответ был оценен у 17 пациентов, зарегистрировано три полных ответа (18%), четыре частичных ответа (24%), семь случаев стабилизации (41%) и три – прогрессирования заболевания (18%). Общая частота ответа составила 63% в группе А (5/8) и 22% в группе В (2/9). В каждой группе было по 10 серьезных НЯ, связанных с лечением. Всего 11 из 18 пациентов (шесть в группе А и пять в группе В) не завершили запланированные четыре цикла комбинированной иммунотерапии, в среднем по 2,4 цикла в группе А и 3,0 цикла в группе В [17]. В исследовании нашего центра восьми пациентам было проведено комбинированное лечение, из них только два пациента получили комбинированную иммунотерапию анти-PD-1 + анти-CTLA-4 до перфузии (один-два курса), остальные шесть пациентов получили анти-PD-1-терапию в течение 1–1,5 месяца после оперативного вмешательства на фоне стабильного самочувствия и отсутствия прогрессирования по данным контрольного обследования, ЧОО составила 50% (4/8), частота развития НЯ 3–4-й степени – 37,5%. Кроме того, также опубликованы первые результаты исследования по изучению ЧПП совместно с имму-

нотерапией (СНОРIN). В исследование включены семь пациентов, разделенных на две группы: в первой иммунотерапия проводилась по схеме ипилимумаб 1 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг, во второй – ипилимумаб 1 мг/кг + ниволумаб 3 мг/кг. В обеих группах пациентам проведено шесть еженедельных курсов ЧПП (мелфалан 3 мг/кг, максимум 220 мг). У одного (14,3%) пациента зарегистрирован полный ответ, у пяти (71,4%) – частичные (три ответа сохраняются при медиане наблюдения 29,1 месяца). НЯ 3–4-й степени, включая синдром системной воспалительной реакции, фебрильную нейтропению и холецистит, наблюдались у 2/3 пациентов первой группы и у 3/4 пациентов второй группы [18].

Несмотря на преимущества комбинированных подходов, необходимо их дальнейшее изучение для определения критериев отбора пациентов на проведение СТЛТ или ИПП в комбинации с иммунотерапией.

Следует отметить, что в нашем исследовании среди пациентов с метастатической УМ мы зарегистрировали достаточно высокие показатели ОВ практически во всех группах, 56% пациентов с метастатической УМ получили три и более линий терапии, около 2% пациентов смогли получить шесть линий терапии. Чаще всего в качестве второй линии после прогрессирования на фоне локальных методов лечения назначалась комбинированная иммунотерапия (18,2% – после ИПП, 44% – после ТАХЭ и 40% – после хирургического лечения). После прогрессирования на фоне иммунотерапии анти-PD-1-препаратами назначалась паллиативная химиотерапия (ПХТ) (36%) или комбинированная иммунотерапия (19%). После прогрессирования на фоне комбинированной иммунотерапии – ПХТ (42%) или локальные методы лечения (25%).

Заключение

На сегодняшний день не существует критериев отбора пациентов с метастатической УМ для первой линии терапии. Все известные методы лечения обладают низкой эффективностью. Применение иммунотерапии позволило увеличить ОВ у больных с метастатической УМ, однако эффективность ее гораздо ниже, чем при меланоме кожи. Прорывом последних лет стал препарат тебентафус, однако его эффективность продемонстрирована только у пациентов с небольшой опухолевой массой и при наличии определенного HLA-подтипа. Преодоление резистентности к иммунотерапии в последнее время одно из ключевых направлений в онкологии. В лечении больных с метастатической УМ комбинированные подходы (сочетание иммунотерапии ингибиторами контрольных точек и локальных методов лечения (ИПП мелфаланом, СТЛТ)) продемонстрировали эффективность и безопасность, кроме того, позволили увеличить ЧОО и медиану ВВП, что позволяет рассматривать эту опцию как одну из возможных при выборе первой линии терапии у пациентов с метастатической УМ. ☺



Литература

1. Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L., et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007; 114 (12): 2309–2315.
2. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011; 118 (9): 1881–1885.
3. Rietschel P., Panageas K.S., Hanlon C., et al. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (31): 8076–8080.
4. Krantz B.A., Dave N., Komatsubara K.M., et al. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin. Ophthalmol.* 2017; 11: 279–289.
5. Silva-Rodríguez P., Fernández-Díaz D., Bande M., et al. GNAQ and GNA11 genes: a comprehensive review on oncogenesis, prognosis and therapeutic opportunities in uveal melanoma. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (13): 3066.
6. Smit K.N., Jager M.J., de Klein A., et al. Uveal melanoma: towards a molecular understanding. *Prog. Retin. Eye Res.* 2020; 75: 100800.
7. Hameed A.M., Ng E.E.I., Johnston E., et al. Hepatic resection for metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2014; 24 (1): 1–10.
8. Rao R.D., Holtan S.G., Ingle J.N., et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer*. 2006; 106 (2): 375–382.
9. Pföhler C., Cree I.A., Ugurel S., et al. Treosulfan and gemcitabine in metastatic uveal melanoma patients: results of a multicenter feasibility study. *Anticancer Drugs*. 2003; 14 (5): 337–340.
10. Bol K.F., Ellebaek E., Hoejberg L., et al. Real-world impact of immune checkpoint inhibitors in metastatic uveal melanoma. *Cancers (Basel)*. 2019; 11 (10): 1489.
11. Nathan P., Hassel J.C., Rutkowski P., et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (13): 1196–1206.
12. Olofsson Bagge R., Nelson A., Shafazand A., et al. Isolated hepatic perfusion with melphalan for patients with isolated uveal melanoma liver metastases: a multicenter, randomized, open-label, phase III trial (the SCANDIUM trial). *J. Clin. Oncol.* 2023; 41 (16): 3042–3050.
13. Zager J.S., Orloff M.M., Ferrucci P.F., et al. FOCUS phase 3 trial results: percutaneous hepatic perfusion (PHP) with melphalan for patients with ocular melanoma liver metastases (PHP-OCM-301/301A). *J. Clin. Oncol.* 2022; 40 (16): 9510–9510.
14. Grynberg S., Stoff R., Asher N., et al. Radiotherapy may augment response to immunotherapy in metastatic uveal melanoma patients. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2022; 14: 175883592211315.
15. Rossi E., Cellini F., Pagliara M.M., et al. Hepatic radiotherapy in addition to anti-PD-1 for the treatment of metastatic uveal melanoma patients. *Cancers (Basel)*. 2023; 15 (2): 493.
16. Магомедова З.Р., Назарова В.В., Орлова К.В. и др. Комбинированный подход в лечении больных метастатической увеальной меланомой. Тезисы постерных докладов и принятые к публикации. *Злокачественные опухоли*. 2023; 13 (3s1): 112–113.
17. Olofsson Bagge R., Nelson A., Shafazand A., et al. A phase I, randomized, controlled, multicentre trial of isolated hepatic perfusion in combination with ipilimumab and nivolumab in patients with uveal melanoma metastases (the SCANDIUM 2 trial). *J. Clin. Oncol.* 2023; 41 (16): 9533–9533.
18. Tong T.M.L., Burgmans M.C., Speetjens F.M., et al. Combining melphalan percutaneous hepatic perfusion with ipilimumab plus nivolumab in advanced uveal melanoma: first safety and efficacy data from the phase Ib part of the Chopin trial. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2023; 46 (3): 350–359.

Treatment of Metastatic Uveal Melanoma. The Experience of a Leading Reference Center

V.V. Nazarova, PhD^{1,2}, Z.R. Magomedova², K.V. Orlova, PhD¹, E.A. Azarova³, V.M. Unguryan, PhD³, I.A. Utyashev, PhD⁴, D.S. Romanov, PhD⁵, I.G. Markina, PhD¹, I.V. Samoilenko, PhD¹, G.Yu. Kharkevich, PhD¹, V.A. Yarovaya, PhD⁶, A.A. Yarovoy, PhD⁶, L.V. Demidov, PhD¹

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

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ Kostroma Clinical Oncological Dispensary

⁴ Hadassah Institute of Oncology, Moscow

⁵ Center for Innovative Medical Technologies

⁶ S.N. Fedorov National Medical Research Center 'Eye Microsurgery'

Contact person: Valeria V. Nazarova, jezerovel@gmail.com

Uveal melanoma (UM) is the most common primary intraocular tumor. Despite successful treatment of the primary tumor, 50% of patients develop distant metastases. To date, there are no clear standards for choosing the first line of therapy for metastatic UM. The article presents a retrospective analysis of the effectiveness and safety of first-line therapy in 125 patients with metastatic UM who applied to the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in the period from 2020 to 2023.

Keywords: uveal melanoma, immunotherapy, liver perfusion



¹ Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

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

Тактика лекарственной терапии при метастатическом поражении головного мозга у пациентов с меланомой на примере клинического случая

А.А. Мягкова¹, К.В. Орлова, к.м.н.²

Адрес для переписки: Анастасия Александровна Мягкова, myan_03@mail.ru

Для цитирования: Мягкова А.А., Орлова К.В. Тактика лекарственной терапии при метастатическом поражении головного мозга у пациентов с меланомой на примере клинического случая. 2024; 20 (5): 80–83.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-80-83

Метастатическое поражение головного мозга (ГМ) наблюдается у 60% пациентов с меланомой IV стадии и приводит к значительному ухудшению прогноза и снижению общей выживаемости (ОВ). Традиционно варианты лечения таких пациентов были ограничены лучевой терапией и хирургическим вмешательством. Недавние исследования продемонстрировали эффективность системной лекарственной терапии, которая позволила обеспечить повышение ОВ. Применение ингибиторов контрольных точек у пациентов, не получавших глюкокортикостероиды, показало выраженную интракраниальную активность с частотой объективного ответа более 50%. С другой стороны, при наличии мутации в гене BRAF, особенно у пациентов с симптомами со стороны центральной нервной системы, таргетная терапия может стать перспективным вариантом выбора. В этом обзоре представлен клинический случай применения системной терапии в комбинации со стереотаксической лучевой терапией у пациента с бессимптомными метастазами меланомы в ГМ.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, иммунотерапия, таргетная терапия, метастатическая меланома, мутация в гене BRAF, стереотаксическая радиохирургия

Введение

По данным статистики, число случаев возникновения меланомы кожи в Российской Федерации неуклонно растет. Около 20% пациентов на момент постановки диагноза имеют III–IV стадию заболевания [1]. При этом меланома является третьим по распространенности источником метастазов в головной мозг (ГМ), уступая только раку легкого и молочной железы [2].

Прогноз для пациентов с метастазами в ГМ улучшился за последние 5 лет, что можно связать с началом применения ингибиторов иммунных контрольных точек и комбинированной таргетной терапии (ТТ) ингибиторами BRAF/МЕК [3]. До внедрения новых терапевтических методов медиана общей выживаемости (ОВ) таких пациентов составляла всего 4–5 месяцев [4, 5]. Эффективность химиотерапии у пациентов с метастазами меланомы в ГМ была низкой, объективный ответ (ОО) был получен менее чем у 10% больных [6, 7].

Худший прогноз для пациентов с метастатическим поражением ГМ в значительной степени связан с количеством метастазов на момент постановки диагноза, предыдущим применением иммунотерапии (ИТ), распространением заболевания лептоменингеально, повышением уровня лак-

татдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови и наличием экстракраниальных проявлений заболеваний [3].

Несмотря на применение системной терапии, метастазы в ГМ представляют собой клиническую проблему при лечении пациентов с меланомой. Такие пациенты часто исключались из крупных клинических исследований из-за низкой ОВ и, возможно, самого большого препятствия для системного лечения – трудностей, связанных с проникновением лекарств через гематоэнцефалический барьер [8]. В настоящее время получены результаты нескольких исследований, которые включали пациентов с метастазами в ГМ. В исследовании CheckMate 204 изучалось применение комбинации ниволумаб + ипилимумаб как у бессимптомных пациентов, так и у пациентов с неврологическими симптомами, принимавших или исходно не принимавших кортикостероиды. Всего было включено 119 пациентов в возрасте ≥ 18 лет с размерами метастазов до 30 мм в диаметре. Бессимптомные пациенты (когорта А, 101 пациент) имели статус работоспособности 0 или 1 по Восточной кооперативной онкологической группе (ECOG) и не имели неврологических симптомов или не принимали стероиды; пациенты с симптомами (группа В, 18 пациентов) имели статус ECOG 0–2 со стабильными неврологическими сим-



птомами и могли получать низкие дозы дексаметазона. Ниволумаб 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг вводили внутривенно каждые три недели (всего четыре дозы), затем ниволумаб 3 мг/кг каждые две недели в течение периода до двух лет или до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Результаты у бессимптомных пациентов в CheckMate 204 продемонстрировали эквивалентную интракраниальную активность ниволумаба и ипилимумаба к экстракраниальной активности с частотой объективных ответов (ЧОО) более 50%. Кроме того, более 85% ответов были стойкими, о чем свидетельствует как медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и ОВ, которые не были достигнуты при медиане наблюдения 20,6 месяца [9].

Исследование Anti-PD-1 Brain Collaboration (ABC), проведенное в Австралии, показало аналогичные результаты. Пациенты с бессимптомными метастазами в ГМ без предшествующей локальной терапии рандомизированы в соотношении 30:24 в когорту А (ниволумаб плюс ипилимумаб) или когорту В (ниволумаб). Пациенты с метастазами в ГМ, у которых локальная терапия оказалась неэффективной, или имелись неврологические симптомы, или наблюдалось лептоменингеальное распространение заболевания, включены в нерандомизированную группу С (ниволумаб). Пациенты в когорте А получали внутривенно ниволумаб 1 мг/кг в сочетании с ипилимумабом 3 мг/кг каждые три недели (всего четыре дозы), затем ниволумаб 3 мг/кг каждые две недели; пациенты в когорте В или когорте С получали ниволумаб внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые две недели. Интракраниальные ответы были достигнуты у 16 (46%; 95% доверительный интервал (ДИ) 29–63) из 35 пациентов в когорте А, у пяти (20%; 7–41) из 25 в когорте В и у одного (6%; 0–30) из 16 в когорте С.

Эффективность комбинированной ТТ дабрафенибом (150 мг дважды в день) и траметинибом (однократно 2 мг в день) у больных с метастазами меланомы в ГМ и мутацией в гене *BRAF* изучалась в исследовании COMBI-MB. Всего включено 125 пациентов в возрасте ≥ 18 лет, имевших *BRAF* V600E/K/D/R-мутацию и диаметр очагов в ГМ от ≥ 5 до ≤ 40 мм. Пациенты распределены в четыре когорты:

- *BRAF* V600E-мутация, бессимптомные метастазы меланомы в ГМ, без предшествующей локальной лучевой терапии по поводу метастазов в ГМ, статус ECOG ≤ 1 ;
- *BRAF* V600E-мутация, бессимптомные метастазы меланомы в ГМ, с предшествующей локальной терапией, статус ECOG ≤ 1 ;
- *BRAF* V600D/K/R-мутация, бессимптомные метастазы меланомы в ГМ, с предшествующей локальной терапией или без нее, статус ECOG ≤ 1 ;
- *BRAF* V600D/E/K/R-мутация, симптомные метастазы меланомы в ГМ, с предшествующей локальной терапией или без нее, статус ECOG ≤ 2 .

Объективный интракраниальный ответ был получен у 44 (58%; 95% ДИ 46–69%) из 76 пациентов когорты А, у девяти (56%) из 16 пациентов когорты В, у семи (44%) из 16 пациентов когорты С и у десяти (59%) из 17 пациентов когорты D. При этом в группе А медиана ВБП составила всего 5,6 месяца (5,3–7,4), медиана длительности ответа – 6,5 месяца (4,9–10,3), а медиана ОВ – 10,8 месяца (8,7–19,6) [10]. Это показывает, что применение комбинации ингибиторов *BRAF*/МЕК

у бессимптомных пациентов приводит к развитию менее стойких ответов по сравнению с комбинированной ИТ при схожей частоте объективных интракраниальных ответов. Таким образом, результаты исследований подтверждают наибольшую эффективность комбинации ингибиторов PD-1 и CTLA-4 у пациентов с бессимптомным метастатическим поражением ГМ и небольшими размерами очагов (до 30 мм).

В данном клиническом наблюдении представлен случай применения комбинированной ИТ с последующим переходом на монотерапию у пациента с метастазами меланомы в ГМ без симптомов со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

Материал и методы

Для описания клинического случая были исследованы медицинская документация, анамнестические данные, результаты инструментальной диагностики пациента, а также произведен анализ литературы.

Клинический случай

Пациент В., мужчина, 53 года, обратился в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина в августе 2023 г. Предъявлял жалобы на общую слабость, снижение мышечного тонуса в правой ноге, возникшее после хирургического лечения.

Из анамнеза известно, что в октябре 2019 г. ему выполнено удаление невуса кожи шеи справа в частной клинике в одном из регионов России. При первичном морфологическом исследовании данное образование расценено как диспластический невус. При пересмотре гистологического материала в НМИЦ им. Н.Н. Блохина определены множественные срезы изъязвленной беспигментной меланомы, толщина по Бреслоу более 5 мм. Установлена стадия на основании морфологического исследования первичной опухоли: T4bN0M0, ПС.

В ноябре 2019 г. проведено широкое иссечение послеоперационного рубца кожи шеи справа в онкологическом диспансере. С ноября 2019 г. по февраль 2020 г. проведен курс терапии интерфероном, после которого пациент до июня 2023 г. находился на динамическом наблюдении.

В 2023 г. пациент отметил появление головных болей, к врачам в это время не обращался, принимал нестероидные противовоспалительные препараты. В июне 2023 г. у пациента возник эпизод потери сознания и генерализованных судорог. По данным обследования (компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) ГМ от июня 2023 г.), выявлены очаги опухолевого поражения ГМ: в левой лобной доле зона (до $23 \times 18 \times 21$ мм) с умеренным отеком с участками измененного МР-сигнала (до $10 \times 13 \times 12$ мм), а также в правой височной доле (до $4 \times 4 \times 3$ мм) и правой гемисфере мозжечка (до $4 \times 4 \times 4$ мм). В июле 2023 г. выполнены краниотомия в левой теменной области и удаление внутримозгового метастаза под нейронавигацией (гистологически – метастаз меланомы). По данным молекулярно-генетического тестирования, у пациента выявлена мутация V600E в гене *BRAF*. По данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) от августа 2023 г., у пациента также отмечалось метастатическое поражение легких (два очага до 13×10 мм и 11×8 мм) и 7-го ребра справа (до 7 мм).



Стадия после прогрессирования в июне 2023 г. – IV M1d (x), без симптомов со стороны ЦНС.

МРТ ГМ от августа 2023 г.: единичные очаговые изменения в медиальных отделах правой гемисферы мозжечка до 6,5 мм, правой височной доле до 5,5 мм и латеральных отделах правой лобной доли до 7 мм. Общее состояние по шкале ECOG 1.

Поскольку пациент не имел симптомов со стороны ЦНС и не нуждался в применении высоких доз глюкокортикоидов (ГКС), предпочтение отдано комбинированной ИТ. С августа по сентябрь 2023 г. проведены два курса по схеме: ниволумаб 1 мг/кг в/в капельно + ипилимумаб 3 мг/кг в/в капельно в один день с интервалом 21 день. В сентябре 2023 г. проведен курс стереотаксической радиотерапии (СТРТ) на ложе метастаза в левой теменной области на аппарате «Кибернож» до суммарной очаговой дозы (СОД) 25 Гр и выполнена стереотаксическая радиохирургия (СТРХ) правой гемисферы мозжечка до СОД 24 Гр. На фоне лечения развилась гепатотоксичность 3-й степени, которая контролировалась при помощи ГКС (до 2 мг/кг). Других нежелательных явлений не отмечено.

По данным МРТ головного мозга от ноября 2023 г., наблюдались появление новых очагов: на границе правой лобной и теменной долей (до 4 мм), в левой лобно-теменной области (до 2 мм), в правой лобной доле медиально (до 1 мм) и уменьшение выраженности отека. Облученные метастазы без признаков роста (в правой гемисфере мозжечка – до 8 мм, в правой лобной доле – до 8 мм, в правой височной доле – до 5 мм). На КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости от декабря 2023 г. метастазы выявлены не были.

С учетом всех факторов (отсутствия симптомов со стороны ЦНС, малых размеров метастазов в ГМ, отсутствия экстракраниальных метастазов, удовлетворительной переносимости лечения) было принято решение о возобновлении ИТ в монорежиме. С ноября 2023 г. начата терапия пембролизумабом 200 мг в/в капельно один раз в 21 день (ниволумаб был заменен на пембролизумаб в связи с отсутствием).

После этого пациент был на консультации в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, при пересмотре МРТ ГМ данное состояние было расценено как псевдопрогрессирование и рекомендован контроль в динамике через два месяца. Однако у пациента стали нарастать слабость в верхней и нижней конечности, головные боли. По данным МРТ от декабря 2023 г., сохраняется уменьшение перифокального отека. Метастазы, подвергшиеся лучевой терапии, без признаков роста (в правой лобной доле – до 8 мм, в правой височной доле – до 5 мм). Облученный метастаз в правой гемисфере мозжечка – с признаком обширного кровоизлияния и увеличением перифокального отека с распространением на ствол мозга, что обуславливает нарастание неврологической симптоматики. Наблюдается увеличение размеров очагов на границе правой лобной и теменной долей до 6 мм (ранее 4 мм), в левой лобно-теменной области до 4 мм (ранее 2 мм). В правой лобной доле очаг не определяется (ранее 1 мм).

В настоящее время контроль опухолевого процесса сохраняется (экстракраниально зарегистрирован полный ответ), выявлено незначительное асимптоматическое увеличе-

ние ранее обнаруженных метастазов, новых очагов нет. С учетом появления единичных метастазов без нарастания перифокального отека на фоне начала ИТ данная ситуация оценена как псевдопрогрессирование по критериям RANO (критерии оценки эффекта лечения метастатических опухолей головного мозга) в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Пациенту продолжена ИТ анти-PD-1 и запланировано проведение локальной лучевой терапии.

Обсуждение

Метастатическое поражение ГМ – самое распространенное течение метастатической меланомы. Они выявляются у 28% пациентов на момент постановки диагноза «метастатическая меланома» [11] и у 75% пациентов на момент смерти [12].

В настоящее время наиболее эффективными вариантами системной терапии при метастатическом поражении ГМ у больных с меланомой являются комбинированная ИТ (анти-PD-1 + анти-CTLA-4), которая может назначаться вне зависимости от наличия мутации в гене *BRAF*, и ТТ (*BRAF* + MEK ингибиторами), применяемая у пациентов с первым классом мутаций в гене *BRAF*, либо сочетание ТТ и ИТ.

При выборе тактики лечения учитываются такие факторы, как наличие симптомов со стороны ЦНС, множественное поражение ГМ, статус *BRAF*, уровень ЛДГ, размер очагов и др.

В данном клиническом случае выбор комбинированной ИТ был обоснован наличием у пациента бессимптомных метастазов в ГМ, доказанной эффективностью данного вида терапии в исследованиях [13], улучшением показателей ВВП и ЧОО по сравнению с монотерапией ингибиторами контрольных точек иммунитета.

При этом применение ТТ может привести к развитию быстрого ответа, но ограничено формированием приобретенной лекарственной резистентности и непродолжительным эффектом.

С учетом небольших размеров очагов метастатического поражения (менее 30 мм) и их локализации пациенту были проведены СТРТ и СТРХ. По данным недавно проведенного метаанализа, комбинация стереотаксической лучевой терапии и ингибиторов контрольных точек иммунитета является наиболее эффективным выбором для пациентов с метастазами в ГМ и ассоциирована с повышением интракраниальных показателей ВВП и ОВ [14].

Локальная лучевая терапия в сочетании с системной терапией удаленных метастазов меланомы в ГМ значительно снижает частоту рецидивов по сравнению с применением только системной терапии. При этом статус мутации *BRAF* коррелирует с худшими результатами [15].

На фоне применения ИТ наблюдались исчезновение экстракраниальных метастазов и контроль опухолевого роста в ранее удаленных и облученных метастазах. Появление новых асимптоматических очагов в ГМ расценено как псевдопрогрессирование, и в связи с исключительным экстракраниальным контролем опухолевого процесса пациент продолжил ИТ (в монорежиме).

В данном клиническом случае использование двойной комбинации ингибиторов PD-1 и CTLA-4 с последующим переходом на моноиммунотерапию позволило достичь ОО на лечение.



Заключение

Применение новых системных методов лечения меланомы увеличило ОБ пациентов с метастазами в ГМ, однако такие пациенты по-прежнему имеют худший прогноз по сравнению с теми, у кого наблюдается экстракраниальное распространение болезни. Этот обзор демонстрирует необходимость комплексного подхода к лечению больных

с метастатическим поражением ГМ. В данном клиническом случае пациенту проводилось комбинированное лечение с использованием системной ИТ в сочетании со стереотаксической лучевой терапией для обеспечения интракраниального контроля заболевания. В настоящий момент пациент продолжает получать лекарственную ИТ анти-PD-1, переносит лечение удовлетворительно. ☺

Литература

1. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 г. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22 (5): 5–13.
2. Berghoff A.S., Schur S., Füreder L.M., et al. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers. ESMO open. 2016; 1 (2): e000024.
3. Bander E.D., Yuan M., Carnevale J.A., et al. Melanoma brain metastasis presentation, treatment, and outcomes in the age of targeted and immunotherapies. Cancer. 2021; 127 (12): 2062–2073.
4. Placzke J., Teterycz P., Quaglino P., et al. The analysis of trends in survival for patients with melanoma brain metastases with introduction of novel therapeutic options before the era of combined immunotherapy – multicenter Italian–Polish report. Cancers. 2022; 14 (23): 5763.
5. Davies M.A., Liu P., McIntyre S., et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. Cancer. 2011; 117 (8): 1687–1696.
6. Atkins M.B., Sosman J.A., Agarwala S., et al. Temozolomide, thalidomide, and whole brain radiation therapy for patients with brain metastasis from metastatic melanoma: a phase II cytokine working group study. Cancer. 2008; 113 (8): 2139–2145.
7. Margolin K., Atkins B., Thompson A., et al. Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: a phase II trial of the cytokine working group. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2002; 128 (4): 214–218.
8. Flanigan J.C., Jilaveanu L.B., Faries M., et al. Melanoma brain metastases: is it time to reassess the bias? Curr. Probl. Cancer. 2011; 35 (4): 200–210.
9. Tawbi H.A., Forsyth P.A., Hodi F.S., et al. Safety and efficacy of the combination of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma and asymptomatic or symptomatic brain metastases (CheckMate 204). Neuro Oncol. 2021; 23 (11): 1961–1973.
10. Davies M.A., Saiag P., Robert C., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017; 18 (7): 863–873.
11. Cagney D.N., Martin A.M., Catalano P.J., et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. Neuro Oncol. 2017; 19 (11): 1511–1521.
12. Sloan A.E., Nock C.J., Einstein D.B., et al. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. Cancer Control. 2009; 16 (3): 248–255.
13. Tawbi H.A., Forsyth P.A., Hodi F.S., et al. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2021; 22 (12): 1692–1704.
14. Li C., Li K., Zhong S., et al. Which is the best treatment for melanoma brain metastases? A Bayesian network meta-analysis and systematic review. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2024; 194: 104227.
15. Vasudevan H.N., Susko M.S., Ma L., et al. Mutational status and clinical outcomes following systemic therapy with or without focal radiation for resected melanoma brain metastases. World Neurosurg. 2023; 170: e514–e519.

Tactics of Drug Therapy for Metastatic Brain Damage in Patients with Melanoma on the Example of the Clinical Case

A.A. Miagkova¹, K.V. Orlova, PhD²

¹ I.M. Sechenov Moscow State Medical University

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

Contact person: Anastasia A .Miagkova, myan_03@mail.ru

Metastatic brain damage is observed in 60% of patients with stage IV melanoma and leads to a significant deterioration in prognosis and a decrease in overall survival (OS). Traditionally, treatment options for such patients have been limited to radiation therapy and surgery. Recent research demonstrated the effectiveness of systemic drug therapy, which made it possible to ensure an increase in OS. The use of checkpoint inhibitors in patients who did not receive glucocorticosteroids showed pronounced intracranial activity with an objective response rate of more than 50%. On the other hand, in the presence of a mutation in the BRAF gene, especially in patients with symptoms from the central nervous system, targeted therapy may become a promising option. This review presents a clinical case of systemic therapy in combination with stereotactic radiation therapy in a patient with asymptomatic melanoma brain metastases.

Keywords: brain metastases, immunotherapy, targeted therapy, metastatic melanoma, mutation in the BRAF gene, stereotactic radiosurgery



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

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

Злокачественная меланома кожи (С43). Распространенность, качество учета, детальная локализационная и гистологическая структура, выживаемость больных (популяционное исследование)

В.М. Мерабишвили, д.м.н.¹, Л.В. Демидов, д.м.н.²

Адрес для переписки: Вахтанг Михайлович Мерабишвили, MVM@niioncologii.ru

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Демидов Л.В. Злокачественная меланома кожи (С43). Распространенность, качество учета, детальная локализационная и гистологическая структура, выживаемость больных (популяционное исследование). Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 84–92.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-84-92

Злокачественная меланома кожи (ЗМК) – относительно редкое, но коварное заболевание. ЗМК развивается из меланоцитов – клеток, располагающихся в базальном слое эпидермиса и вырабатывающих пигмент меланин, который определяет цвет кожи человека. ЗМК – один из многих типов опухолей кожи, состоящий из трех слоев – эпидермиса, дермы и гиподермы. ЗМК в России занимает 14-е место среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) у мужского и женского населения и имеет весьма скромный удельный вес (1,7–2,2%).

Длительный период в СССР ЗМК относилась в государственной отчетности к группе прочих и только с 1982 г. по нашему предложению Минздрав СССР принял решение о необходимости выделить для ЗМК отдельную строку в государственной отчетности.

Цель исследования – изучить закономерности распространенности ЗМК в мире, России и Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) РФ, проследить изменения качества первичной регистрации, изменения локализационной и гистологической структур, выделить лучшие подходы современных возможностей ранней диагностики и лечения больных.

Материал и методы. Используются данные Международного агентства по исследованию рака, Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова, базы данных популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга и СЗФО РФ. Обработка данных осуществлялась с помощью лицензионных программ MS Excel 2013–2016 и STATISTICA 6.1. Для расчета выживаемости использована модифицированная программа Eurocare, а также математические, библиографические и статистические методы.

Результаты. Проведенное исследование подтвердило продолжающийся рост заболеваемости ЗМК в мире и России, снижение смертности, повышение качества первичного учета больных в целом по стране и СЗФО РФ. Выявило дефекты первичного учета ЗМК (С43) на некоторых административных территориях страны. За четыре периода наблюдения показан рост показателей однолетней наблюдаемой выживаемости с 80,4 до 85,0%, пятилетней кумулятивной наблюдаемой выживаемости с 51,8 до 53,8%. Выявлен существенный рост однолетней выживаемости больных среди мужского населения. Величины однолетней наблюдаемой выживаемости среди некоторых возрастных групп женского населения приблизились к 100%.

Ключевые слова: меланома кожи, заболеваемость меланомой

Введение

Меланома (синонимы: злокачественная меланома, меланобластома, меланокарцинома, меланоцитомы, невокарцинома, меланомагнома) представляет собой

одно из наиболее злокачественных новообразований (ЗНО), развивающееся, как правило, из клеток, образующих пигмент меланин [1]. Меланома встречается в любых органах и тканях, но чаще всего она поражает



кожу (90%), 7% – глаза, около 3% – наружные половые органы, и менее 1% приходится на нижеампулярный рак прямой кишки [1, 2].

Длительный период регистрации злокачественной меланомы кожи (ЗМК) в стране осуществлялась единой группой со всеми новообразованиями кожи. По нашему предложению [1] Минздравом СССР в 1982 г. ЗМК была выделена в государственной отчетности отдельной строкой. Теперь в Международной классификации болезней 10-го пересмотра ЗМК относится к рубрике C43 с подрубриками 0–9, по каждой из которых можно не только определить ее удельный вес, но и рассчитать эффективность прово-

димых противораковых мероприятий и показатели выживаемости больных.

Главными факторами риска возникновения ЗМК являются воздействие ультрафиолетовых лучей, солнечные ожоги, светлая кожа, воздействие на нее химических или биологических ожогов, вирусных инфекций и кожных болезней.

Заболеваемость в мире

Сравнение данных Международного агентства по исследованию рака (МАИР), представленных в X и XII томах монографии «Рак на пяти континентах» с разницей в 10 лет, показало существенный рост стандартизованных пока-

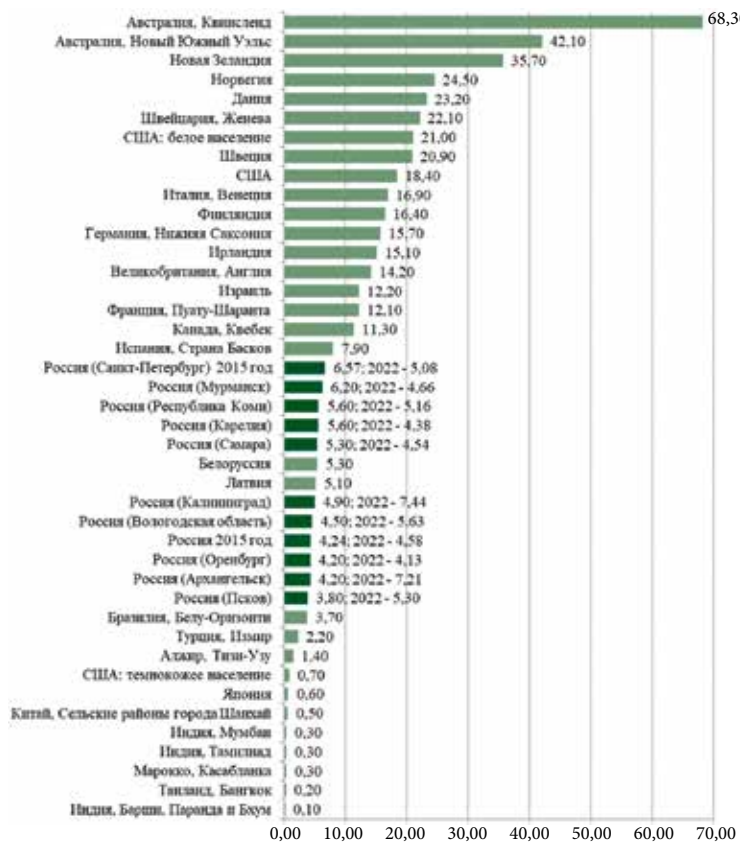


Рис. 1. Распространенность злокачественной меланомы кожи (C43) в некоторых странах мира среди мужского населения, 2013–2017 гг.

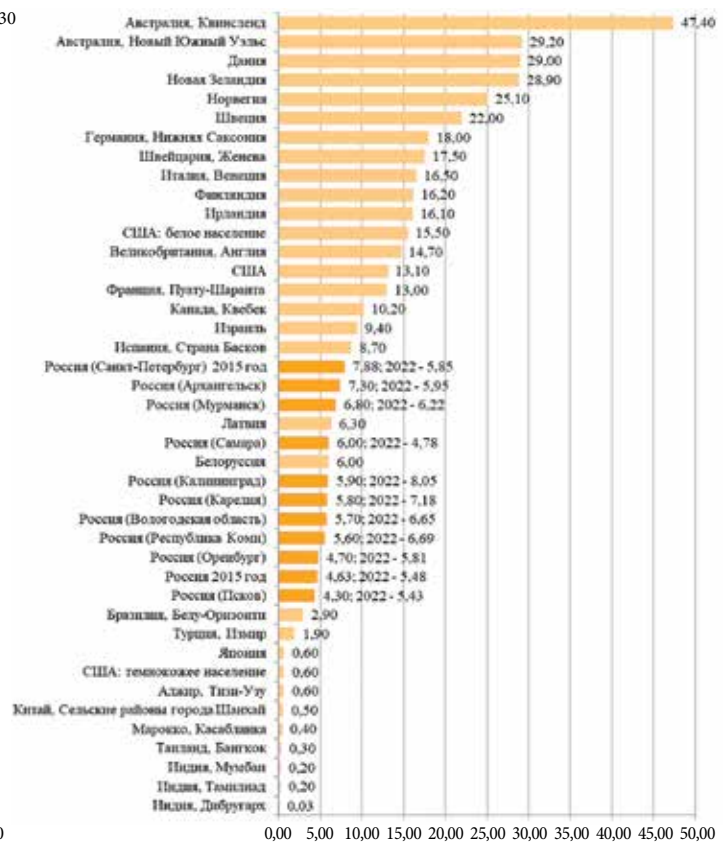


Рис. 2. Распространенность злокачественной меланомы кожи (C43) в некоторых странах мира среди женского населения, 2013–2017 гг.



Рис. 3. Повозрастные показатели заболеваемости злокачественной меланомы кожи (C43) среди мужского населения некоторых стран

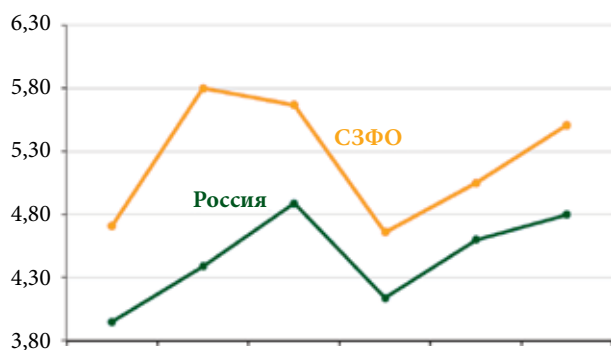


Рис. 4. Повозрастные показатели заболеваемости злокачественной меланомы кожи (C43) среди женского населения некоторых стран



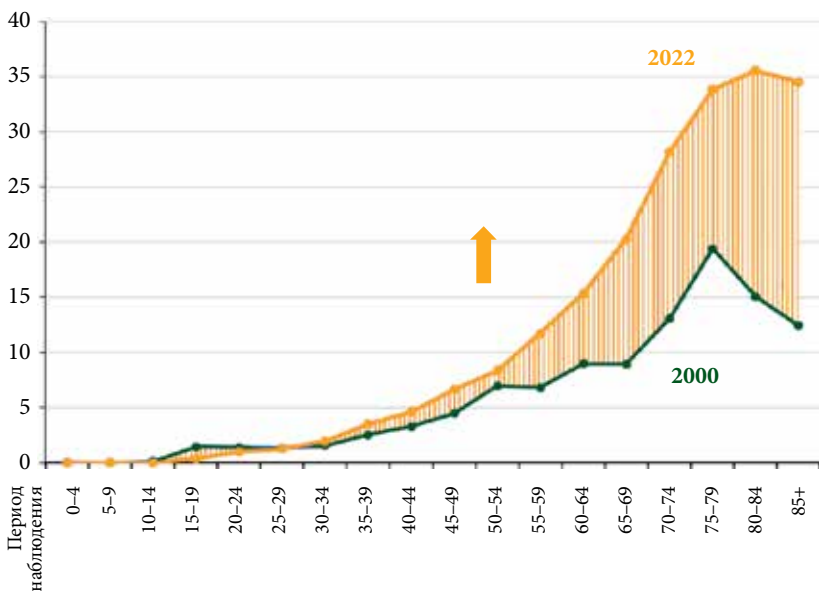
Таблица 1. Заболеваемость меланомой кожи (С43) среди населения России и СЗФО РФ, оба пола

Территория	Показатель	2010 г.	2015 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	Прирост/убыль, 2010–2022 гг., %	Прирост/убыль, 2019–2020 гг., %
Россия	Абсолютное число	8416	10236	11961	10162	11412	12071	43,43	-15,04
	Грубый показатель	5,93	6,99	8,15	6,94	7,82	8,23	38,79	-14,85
	Стандартизованный показатель	3,95	4,39	4,89	4,14	4,60	4,80	21,52	-15,34
СЗФО	Абсолютное число	997	1343	1398	1124	1259	1365	36,91	-19,60
	Грубый показатель	7,42	9,70	10,00	8,05	9,04	9,83	32,48	-19,50
	Стандартизованный показатель	4,71	5,80	5,67	4,66	5,05	5,51	16,99	-17,81



Территория	2010 г.	2015 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Россия	3,95	4,39	4,89	4,14	4,60	4,80
СЗФО РФ	4,71	5,80	5,67	4,66	5,05	5,51

Рис. 5. Динамика заболеваемости злокачественной меланомой кожи (С43) населения России и СЗФО РФ, стандартизованные показатели, оба пола



2000 г.	0,03	0,00	0,13	1,46	1,40	1,32	1,56	2,56	3,31	4,50	6,96	6,83	8,99	8,93	13,11	19,42	15,07	12,46
2022 г.	0	0	0	0,38	1,02	1,28	1,93	3,49	4,64	6,66	8,35	11,73	15,34	20,29	28,2	33,87	35,58	34,52

Рис. 6. Повозрастная динамика заболеваемости злокачественной меланомой кожи (С43) среди мужского населения России по возрастным группам, 2000 и 2022 гг.

зателей заболеваемости ЗМК по странам. В Австралии этот показатель возрос среди мужского населения с 33,4 до 68,3⁰/0000, у женщин – с 36,3 до 47,4⁰/0000, в Дании – соответственно с 18,7 до 23,2⁰/0000 и с 14,4 до 29,0⁰/0000, в США – с 11,1 до 18,4⁰/0000 и с 15,1 до 21,0⁰/0000 (белокожее население). На девяти административных территориях России, включенных в XII том МАИР, этот показатель находился среди мужского населения в пределах 3,8 и 6,6⁰/0000, среди женского населения – в пределах 4,3 и 7,9⁰/0000. Минимальные показатели ЗМК регистрируют, как и прежде, в Индии, Таиланде, Марокко – 0,1–0,4⁰/0000 (рис. 1, 2) [2, 3].

На рис. 3 и 4 представлена специфика повозрастных показателей заболеваемости ЗМК среди мужчин и женщин отдельных стран, наивысшие показатели зарегистрированы в Австралии и США. Данные по России и Белоруссии близки по всем параметрам. Минимальные показатели регистрировались в Индии и Китае [3, 4].

Заболеваемость в России

В России ежегодно регистрируется более 12 тыс. (12 071 – 2022 г.) первичных случаев ЗМК (С43), в том числе 4722 среди мужского населения и 7349 – среди женского [4].

В табл. 1 представлена динамика абсолютных чисел, грубых и стандартизованных показателей заболеваемости населения ЗМК (С43) с 2010 по 2022 г. По всем показателям наблюдается существенный рост, особенно абсолютных чисел впервые в жизни учтенных больных (+43,43%). Стандартизованные показатели заболеваемости ЗМК (С43) по России и Северо-Западному федеральному округу (СЗФО) РФ близки (4,8 и 5,5⁰/0000 – 2022 г.) [4], что особенно важно для оценки показателей выживаемости по России, которую можно исчислить только на основе базы данных популяционного ракового регистра (БД ПРР) СЗФО РФ. Здесь наглядно видно негативное влияние пандемии коронавирусной инфекции на выявляемость больных ЗМК (С43). В целом по России во время пандемии специализированной онкологической помощи лишились более 15% больных, в СЗФО РФ – 20% заболевших [4–11].

На рис. 5 эти закономерности представлены нагляднее [4, 7–11].

На рис. 6 и 7 представлен прирост повозрастных показателей в России ЗМК (С43) за 22 года отдельно для мужского и женского населения. Наибольший прирост показателя выявлен в старших возрастных группах [4, 5].



В табл. 2 представлено детальное ранговое распределение уровней заболеваемости мужского населения по возрастным группам. Указаны величины ранга в структуре повозрастного показателя, абсолютное число заболевших в каждой возрастной группе с указанием повозрастного показателя и его удельного веса среди всех остальных новообразований. До 15-летнего возраста в целом по России не зарегистрировано ни одного случая ЗМК (С43), в остальных возрастных группах ЗМК (С43) среди мужского населения занимает от 7-го до 14-го места. Наивысшие повозрастные показатели (20⁰/1000 и более) отмечены среди лиц 65 лет и старше. Максимальный удельный вес ЗМК (С43) выявлен среди 20–24- и 35–39-летних мужчин (> 5,0%) [4]. Среди женского населения (табл. 3) минимальный ранг (6-е место) ЗМК (С43) заняла среди всех заболевших ЗНО молодых взрослых (30–34 года). Наибольшие повозрастные показатели (20⁰/1000 и более) выявлены среди тех же возрастных групп, что и среди мужского населения, но на существенно меньшем уровне (20–29⁰/1000). Четыре случая ЗМК (С43) у детей 10–14 лет впервые выявлены в России в 2022 г. [4].

Качество учета

Наиболее значимым показателем оценки эффективности деятельности онкологической службы является показатель

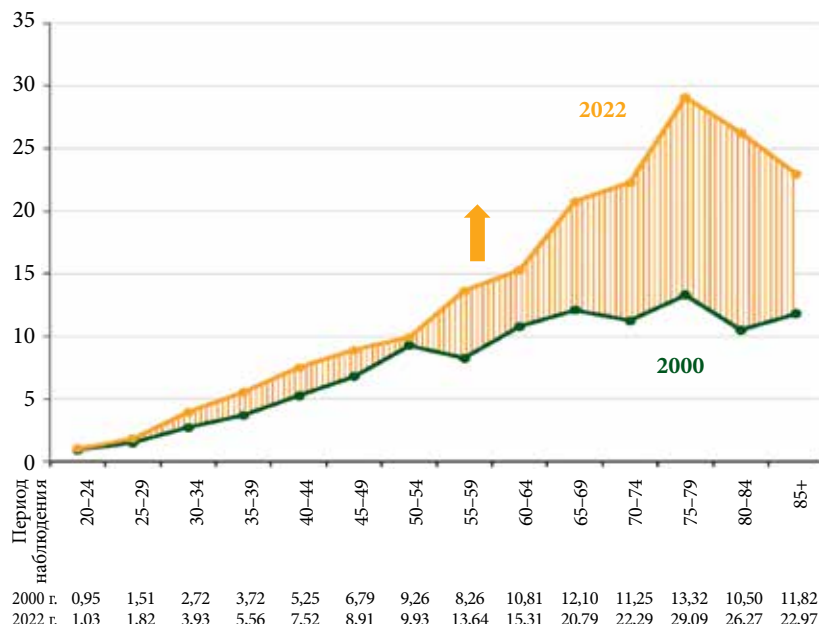


Рис. 7. Повозрастная динамика заболеваемости злокачественной меланомой кожи (С43) среди женского населения России по возрастным группам, 2000 и 2022 гг.

Таблица 2. Ранговое распределение уровней повозрастных показателей заболеваемости злокачественной меланомой кожи (С43) в каждой возрастной группе среди всех ЗНО у мужского населения России, 2022 г.

№	Возраст, лет	Ранг среди всех ЗНО	Абсолютное число	Повозрастной показатель, ‰	Удельный вес от всех ЗНО, %
1	0–4	–	0	0	0
2	5–9	–	0	0	0
3	10–14	–	0	0	0
4	15–19	8	15	0,38	2,24
5	20–24	7	38	1,02	5,16
6	25–29	7	50	1,28	4,54
7	30–34	9	110	1,93	4,88
8	35–39	8	219	3,49	5,25
9	40–44	9	255	4,64	3,95
10	45–49	13	325	6,66	3,05
11	50–54	14	362	8,35	2,23
12	55–59	15	486	11,73	1,71
13	60–64	13	681	15,34	1,34
14	65–69	13	713	20,29	1,22
15	70–74	13	686	28,20	1,31
16	75–79	12	327	33,87	1,45
17	80–84	11	296	35,58	1,61
18	85+	10	159	34,52	1,96

Таблица 3. Ранговое распределение уровней повозрастных показателей заболеваемости злокачественной меланомой кожи (С43) в каждой возрастной группе среди всех ЗНО у женского населения России, 2022 г.

№	Возраст, лет	Ранг среди всех ЗНО	Абсолютное число	Повозрастной показатель, ‰	Удельный вес от всех ЗНО, %
1	0–4	–	0	0	0
2	5–9	–	0	0	0
3	10–14	12	4	0,09	0,98
4	15–19	9	12	0,33	1,91
5	20–24	8	36	1,03	4,17
6	25–29	7	70	1,82	3,69
7	30–34	6	227	3,93	4,24
8	35–39	7	360	5,56	3,46
9	40–44	8	440	7,52	2,94
10	45–49	10	479	8,91	2,38
11	50–54	12	484	9,93	2,07
12	55–59	12	691	13,64	2,17
13	60–64	14	916	15,31	1,89
14	65–69	14	1118	20,79	2,04
15	70–74	14	961	22,29	1,80
16	75–79	11	578	29,09	2,15
17	80–84	11	616	26,27	2,06
18	85+	11	357	22,97	2,04

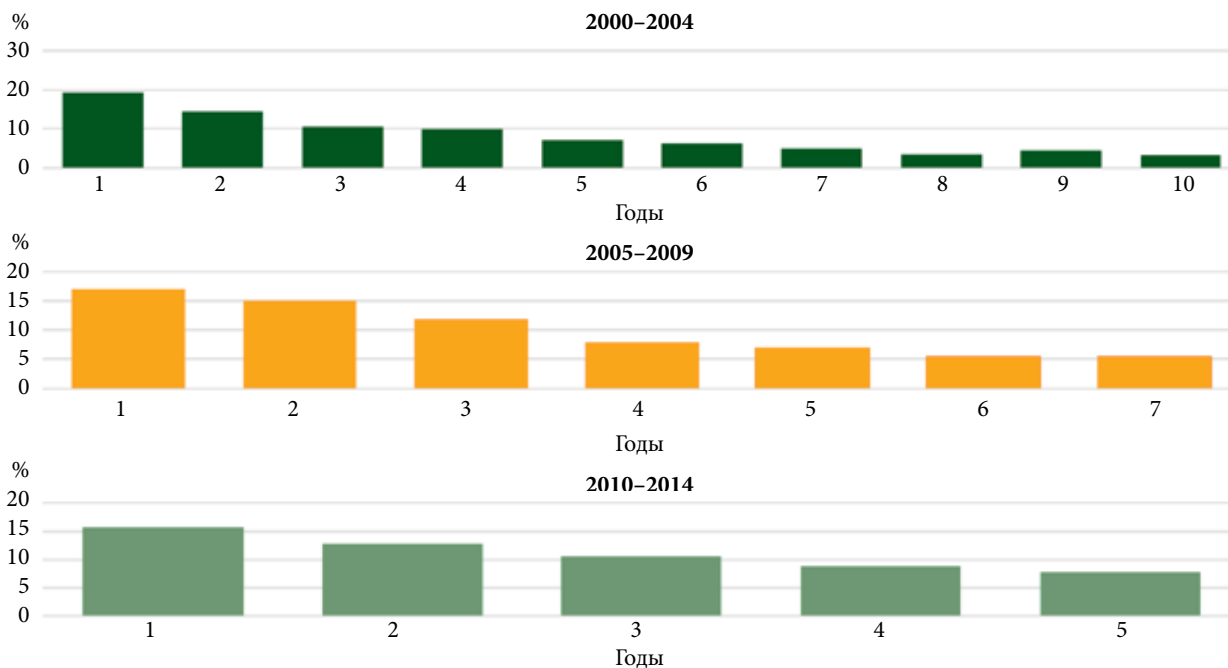


Таблица 4. Динамика качества учета (ИДУ) по ЗМК (С43) в России и СЗФО РФ

Территория	2010 г.	2015 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	Прирост/убыль, 2010–2022 гг., %
Россия	0,42	0,36	0,30	0,34	0,28	0,28	-32,03
СЗФО	0,44	0,31	0,33	0,40	0,30	0,24	-45,47

Таблица 5. Смертность населения в России и СЗФО РФ от ЗМК (С43), оба пола

Территория	Показатель	2010 г.	2015 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	Прирост/убыль, 2010–2022 гг., %
Россия	Абсолютное число	3495	3670	3594	3438	3217	3407	-2,52
	Грубый показатель	2,46	2,51	2,45	2,35	2,21	2,32	-5,69
	Стандартизованный показатель	1,57	1,50	1,37	1,28	1,18	1,20	-23,57
СЗФО	Абсолютное число	442	412	460	448	378	330	-25,34
	Грубый показатель	3,29	2,98	3,29	3,21	2,72	2,38	-27,66
	Стандартизованный показатель	2,00	1,65	1,75	1,67	1,37	1,15	-42,50



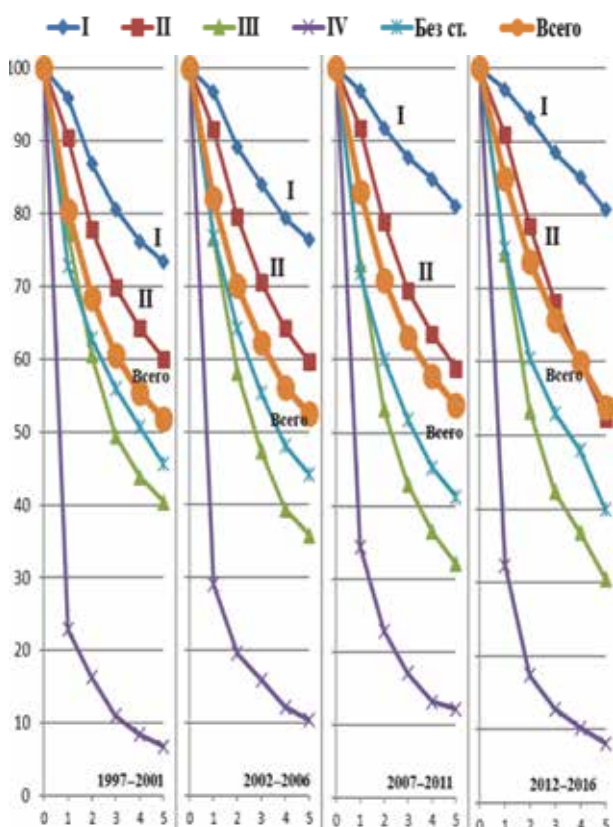
Период наблюдения	2000–2004 гг.		2005–2009 гг.		2010–2014 гг.	
	Абсолютное число	Летальность	Абсолютное число	Летальность	Абсолютное число	Летальность
1	3734	19,3	4678	17,0	5187	15,7
2	2924	14,3	3710	15,1	4142	12,8
3	2491	10,6	3132	11,9	3578	10,5
4	2214	9,9	2747	7,9	3127	8,7
5	1986	7,1	2515	7,0	2606	7,7
6	1838	6,2	2322	5,6		
7	1718	4,9	2179	5,5		
8	1620	3,3				
9	1552	4,5				
10	1475	3,1				

Рис. 8. Погодичная летальность больных ЗМК (С43) в СЗФО РФ

качества учета больных ЗНО, реализуемый в индексе достоверности учета (ИДУ), – это отношение числа учтенных умерших к числу первично зарегистрированных больных ЗНО. Естественно, что число умерших не должно превышать числа заболевших, но величина ИДУ, даже для показателей с высоким уровнем летальности, не только не должна быть выше 1,0, но при качественном учете не должна быть больше 0,7. По локализациям ЗНО со средним уровнем

летальности этот индекс не должен превышать 0,5, а с низким уровнем летальности – не более 0,2. ЗМК (С43) относится к локализациям с низким уровнем летальности (величина одногодичной летальности составляет 15%, как и ЗНО кожи (С44) – 3,6%) [12, 13].

В 2022 г. величина ИДУ для ЗМК (С43) в среднем по России для мужского населения составляла 0,35, в СЗФО РФ – 0,33, для женского населения – соответственно 0,24 и 0,19.



Период		Стадии					Всего
		I	II	III	IV	Без стадии	
1997-2001 г.г.	Кол-во	637	1107	694	276	396	3110
	%	20,5	35,6	22,3	8,9	12,7	
	1	95,9	90,5	77,3	22,9	72,8	80,4
	2	86,8	77,8	60,5	16,3	62,8	68,4
	3	80,6	69,9	49,4	11,0	56,0	60,5
	4	76,2	64,2	43,8	8,4	50,6	55,4
2002-2006 г.г.	Кол-во	987	1419	798	391	507	4102
	%	24,1	34,5	19,5	9,5	12,4	
	1	96,7	91,5	76,5	29,0	76,9	82,1
	2	89,1	79,5	58,1	19,6	64,2	70,1
	3	84,0	70,6	47,3	15,9	55,3	62,2
	4	79,4	64,2	39,4	12,2	48,1	56,1
2007-2011 г.г.	Кол-во	1157	2074	854	425	426	4936
	%	23,4	42,1	17,3	8,6	8,6	
	1	96,9	91,8	73,1	34,4	71,9	83,1
	2	91,8	78,9	53,2	22,9	60,1	70,9
	3	87,8	69,5	43,0	17,1	51,8	63,0
	4	84,8	63,5	36,5	13,2	45,3	57,8
2012-2016 г.г.	Кол-во	1812	2365	655	465	461	5758
	%	31,5	41,0	11,4	8,1	8,0	
	1	97,1	90,9	74,7	32,3	75,5	85,0
	2	93,2	78,5	53,3	17,4	60,5	73,7
	3	88,5	68,2	42,3	12,8	53,0	65,7
	4	85,1	59,9	36,8	10,2	48,0	59,9
	5	80,7	52,3	30,5	8,1	39,9	53,8

Рис. 9. Динамика пятилетней наблюдаемой выживаемости больных ЗМК (С43) за четыре периода наблюдения в СЗФО РФ

В табл. 4 представлена динамика показателя ИДУ по России и СЗФО РФ. За 12 лет качество учета больных ЗМК (С43) существенно возросло: в целом по России на 33,03%, в СЗФО РФ – на 45,47%. Максимальные уровни исчислены для мужского населения (более 0,8) в Республике Тыва, Хакасии, Сахалинской области и Бурятии. В Тыве и Хакасии было минимальное число выявленных случаев ЗМК (С43). Для женского населения максимальные показатели – 0,34 – исчислены для Ивановской и Волгоградской областей и г. Севастополя [4, 7–11].

Смертность

Ежегодно в России погибает от ЗМК (С43) более 3400 больных (2022 г. – 3407, в том числе 1637 мужчин и 1770 женщин) [4].

В табл. 5 представлена динамика смертности населения России и СЗФО РФ от ЗМК (С43). Важно отметить, что весь период наблюдения смертность населения России и СЗФО РФ постоянно снижалась, особенно в стандартизованных показателях, устраняющих различия возрастного состава сравниваемых групп и динамических показателей. Смертность населения в России от ЗМК (С43) снизилась на 23,57%, а в СЗФО РФ еще более существенно – на 45,5% [4, 7–11].

Выживаемость

Методологии расчета выживаемости от ЗНО на популяционном уровне посвящено большое число исследований [14–25].

На рис. 8 представлена динамика показателей годичной летальности больных ЗМК (оба пола) в СЗФО РФ за три периода наблюдения. Для первого периода наблюдения было отобрано 3734 случая ЗМК (С43), учтенных в БД ПРР СЗФО РФ за пять лет (2000–2004 г.г.). Отмечены плавное постепенное снижение в течение десяти лет годичной летальности с 19,3 до 3,1% и небольшой всплеск летальности на десятом году наблюдения. За семь лет второго периода (2005–2009 г.г.) характер динамики годичной летальности не изменился. В третий период (2010–2014 г.г.) летальность от ЗМК (С43) на первом году снизилась с 19,3 до 15,7%, с третьего года наблюдения изменения не установлены.

На рис. 9 представлены изменения уровней пятилетней выживаемости больных ЗМК (С43) за четыре периода наблюдения. Величина однолетней выживаемости возросла с 80,4 до 85,0%, пятилетней – с 51,8 до 53,8%. Относительная однолетняя выживаемость была на 1–2% выше, пятилетняя – на 5–7%.

Расчет выживаемости в России на уровне федерального округа возможен только на материалах созданного нами популяционного ракового регистра [26–28], обслуживающего практически 14 млн населения (больше, чем население Белоруссии, Латвии и Эстонии вместе взятых). БД ПРР СЗФО РФ на 2022 г. составляет 1,5 млн наблюдений. На рис. 10 и 11 представлены сравнительные уровни однолетней наблюдаемой выживаемости больных ЗМК (С43) в СЗФО РФ. Практически по всем возрастным группам однолетняя выживаемость больных ЗМК (С43) среди

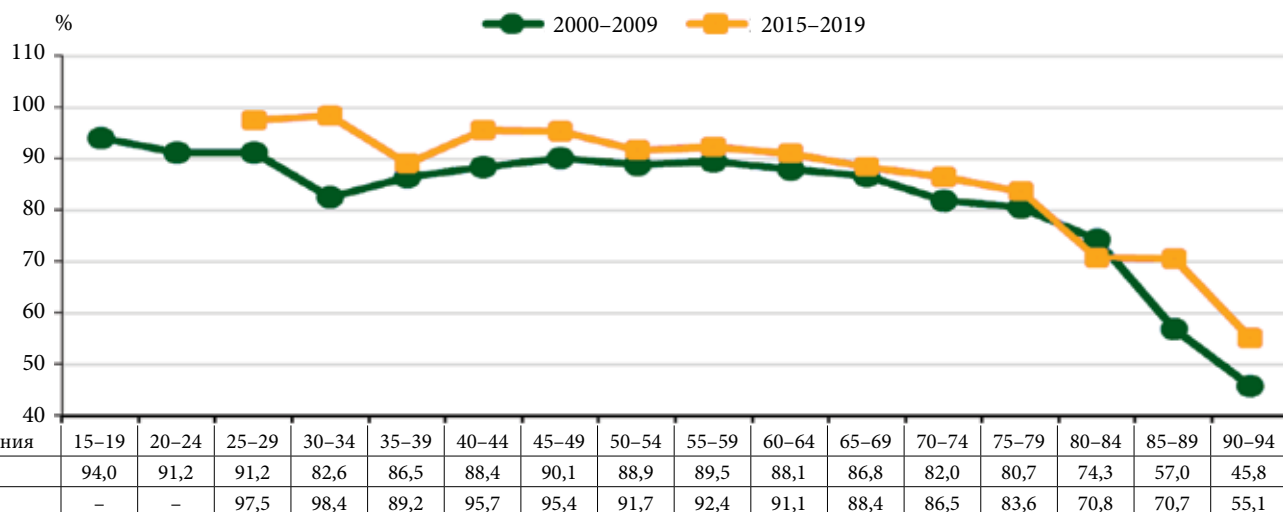


Рис. 10. Однолетняя выживаемость мужчин с ЗМК (С43) в СЗФО РФ

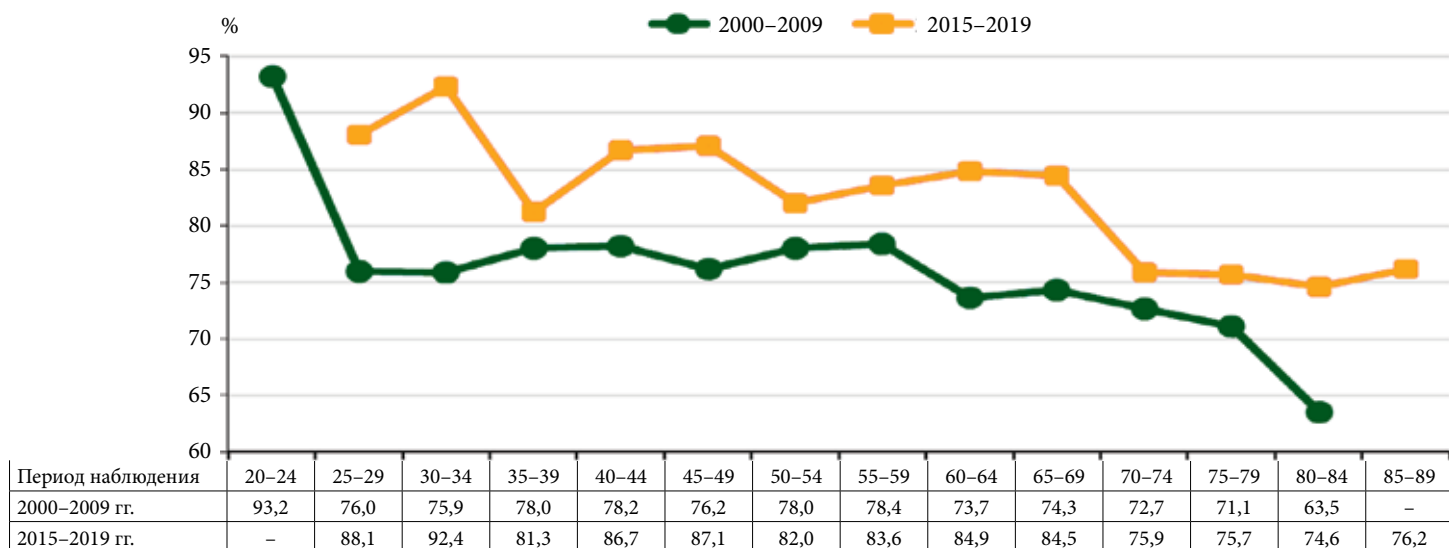


Рис. 11. Однолетняя выживаемость женщин с ЗМК (С43) в СЗФО РФ

Таблица 6. Гистологическая структура и выживаемость больных злокачественной меланомой в СЗФО РФ, оба пола

Код по МКБ-О-2*	2000-2009 гг.				2010-2019 гг.			2015-2019 гг.		
	Абсолютное число	%	Выживаемость		Абсолютное число	%	Однолетняя выживаемость	Абсолютное число	%	Однолетняя выживаемость
			Однолетняя	Пятилетняя						
8720/3	5272	62,5	82,3	52,6	7757	65,7	85,4	4463	67,3	85,7
8771/3	1320	15,7	87,8	58,8	1542	13,0	90,1	820	12,4	89,8
8772/3	412	4,9	90,0	56,2	463	3,9	87,8	194	2,9	92,5
8721/3	250	3,0	86,1	46,8	454	3,8	85,4	271	4,1	85,9
8743/3	62	0,7	91,7	79,8	420	3,6	98,2	312	4,7	97,9
8770/3	249	3,0	84,6	51,0	231	2,0	85,7	97	1,5	84,5
8742/3	32	0,4	100	93,6	35	0,3	97,0	14	0,2	
Всего	8412	100	82,0	52,5	11817	100	85,0	6630	100	85,7

Примечание. МКБ-О-2 – Международная классификация болезней – онкология, 2-е издание. 8720/3 – злокачественная меланома, БДУ; 8771/3 – эпителиоидно-клеточная меланома; 8772/3 – веретенклеточная меланома, БДУ; 8721/3 – узловая меланома; 8743/3 – поверхностно-распространяющаяся меланома; 8770/3 – смешанная эпителиоидно- и веретенклеточная меланома; 8742/3 – лентигио.



женского населения была существенно выше, чем среди мужского. За 15-летний период однолетняя выживаемость мужчин по большинству возрастных групп увеличилась, среди женского населения возрастных групп 25–64 года однолетняя выживаемость превышала 90%, среди мужского населения этот уровень достигнут только для лиц в возрасте 30–34 года.

В табл. 6 представлена динамика морфологической структуры и однолетней выживаемости больных по ведущим гистотипам ЗМК (С43), учтенным в БД ПРР СЗФО РФ.

Всего было отобрано 20 229 верифицированных случаев ЗМК (С43). Подавляющую часть составила рубрика М-8720/3 – ЗМК без дополнительных уточнений (БДУ) (67,3%): 13 029 наблюдений с уровнем однолетней выживаемости 85,7%. Остальные гистотипы ЗМК (С43) представлены более скромно. Наивысший уровень однолетней выживаемости установлен в период 2015–2019 гг. для рубрики М-8743/3 – поверхностно-распространяющаяся меланома (97,9%) и рубрики М-8772/3 – веретенклеточная меланома БДУ (92,5%). Однолетняя выживаемость

по рубрике М-8771/3 (эпителиоидно-клеточная меланома) составила 89,8%, узловая меланома (М-8721/3) – 85,9%, смешанная эпителиоидно-веретенклеточная меланома (М-8770/3) – 84,5%.

Другие гистотипы ЗМК (С43) были представлены в количестве, не подверженном расчетам выживаемости.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило продолжающийся рост заболеваемости МК (С43) в мире и России, снижение смертности, повышение качества первичного учета больных в целом по стране и СЗФО РФ, а также выявило дефекты первичного учета МК (С43) на некоторых административных территориях страны. За четыре периода наблюдения показан рост показателей однолетней наблюдаемой выживаемости с 80,4 до 85,0%, пятилетней кумулятивной наблюдаемой выживаемости с 51,8 до 53,8%. Выявлен существенный рост однолетней выживаемости больных среди мужского населения. Величины однолетней наблюдаемой выживаемости среди некоторых возрастных групп женского населения приблизились к 100%. ☺

Литература

1. Мерабишвили В.М. Злокачественная меланома – современные тенденции (заболеваемость, смертность, морфологическая верификация). Вопросы онкологии. 2006; 52 (3): 275–286.
2. Forman D., Bray F., Brewster D.H., et al. Cancer incidence in five continents. Volume X. IARC Scientific Publication No. 164. Lyon, 2014.
3. Cancer incidence in five continents. Volume XII. Registry summary tables. <https://ci5.iarc.fr/ci5-xii/tables/summary>
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. и др. Злокачественные новообразования в России в 2022 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
6. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2000 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. 264 с.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2005 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2007. 252 с.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012. 260 с.
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с.
10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 214 с.
11. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
12. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
13. Мерабишвили В.М. Аналитические показатели индекса достоверности учета. Вопросы онкологии. 2018; 64 (3): 445–452.
14. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета – важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций ЗНО, независимо от уровня летальности больных. Вопросы онкологии. 2019; 65 (4): 510–515.
15. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб., 2007. 422 с.
16. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть 1. Под ред. Ю.А. Щербука. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания КОСТА», 2011. 332 с.



17. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть 2. Под ред. Ю.А. Щербука. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания КОСТА», 2011. 408 с.
18. Berrino F., Sant M., Verdecchia V., et al. Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE Study (IARC Scientific Publications No. 132). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.
19. Berrino F., Capocaccia R., Coleman M.P., et al. Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE-2 study (IARC Scientific Publications No. 151). Lyon: International agency for research on cancer, 1999.
20. Berrino F., Capocaccia R., Esteve J., et al. EUROCARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990–1994. *Ann. Oncol.* 2003; 14 (Suppl. 5): 1–155.
21. Capocaccia R., Gavin A., Hakulinen T., et al. Survival of cancer patients in Europe, 1995–2002. The EUROCARE-4 study. *Eur. J. Cancer.* 2009; 45.
22. De Angelis R., Sant M., Coleman M., et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 23–34.
23. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: однолетняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями и летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей (популяционное исследование на уровне федерального округа). *Вопросы онкологии.* 2023; 69 (1): 55–66.
24. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и ее ранговое распределение по всем локализациям опухолей (популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа). *Вопросы онкологии.* 2023; 69 (2): 227–237.
25. GLOBOCAN 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [accessed 03.11.2018]. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie>
26. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [accessed 15.04.2017]. Available at: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
27. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск 5-й. Под ред. А.М. Беляева, А.М. Щербакова. СПб.: «Издательские технологии», 2020. 236 с.
28. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск 6-й. Под ред. А.М. Беляева. СПб.: «ИПП Ладога», 2023. 498 с.

Malignant Melanoma of the Skin (C43). Prevalence, Quality of Accounting, Detailed Localization and Histological Structure, Patient Survival (Population Study)

V.M. Merabishvili, PhD¹, L.V. Demidov, PhD²

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

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

Contact person: Vakhtang M. Merabishvili, MVM@niioncologii.ru

Malignant Melanoma of the skin in Russia ranks 14th among all malignant neoplasms and has a very modest proportion (1.7–2.2%).

The purpose of the study: to study the patterns of prevalence of melanoma of the skin in the world, Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation, to trace changes in the quality of primary registration, changes in localization and histological structures.

Material and methods. Data from the International Agency for Research on Cancer and the P.A. Herzen Moscow Scientific Research Oncological Institute, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, databases of the Population Cancer Registry of St. Petersburg and the Northwestern Federal District of the Russian Federation are used.

Results. The conducted study confirmed the continued increase in the incidence of melanoma of the skin in the world and in Russia, a decrease in mortality, and an improvement in the quality of primary registration of patients in the whole country and the Northwestern Federal District of the Russian Federation. Revealed defects in the primary accounting of melanoma of the skin (C43) in some administrative territories of the country. Over four follow-up periods, an increase in one-year observed survival rates from 80.4 to 85.0%, and a five-year cumulative observed survival rate from 51.8 to 53.8% was shown. A significant increase in the one-year survival rate of patients among the male population was revealed. The values of the one-year observed survival among some age groups of the female population approached 100%.

Keywords: melanoma of the skin, incidence of melanoma

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



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

Мутация в гене *BRAF* у пациентов с меланомой: анализ результатов наблюдательного исследования и сопоставление с данными литературы

К.В. Орлова, к.м.н., Л.В. Демидов, д.м.н.

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

Для цитирования: Орлова К.В., Демидов Л.В. Мутация в гене *BRAF* у пациентов с меланомой: анализ результатов наблюдательного исследования и сопоставление с данными литературы. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 94–99.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-94-99

Мутация в гене *BRAF* является наиболее важной терапевтической мишенью и самым частым генетическим изменением при меланоме кожи, встречаясь в 40–60% случаев. При меланоме выявлено более 80 соматических мутаций в экзоне 15 гена *BRAF*, и в 95% случаев это V600 (замена одной аминокислоты на валин 600). Наиболее распространенным генотипом является V600E (замена валина на глутаминовую кислоту), которая встречается примерно в 80% случаев меланом с мутацией в гене *BRAF*. При этом распространенность мутаций варьирует и различна в различных странах и регионах проживания.

Цель работы – оценка частоты назначения молекулярно-генетического исследования опухоли и выявления мутации в гене *BRAF* в России на основании результатов наблюдательного исследования в сравнении с имеющимися данными медицинской литературы в других странах.

Материал и методы. В период с октября 2020 г. по октябрь 2022 г. в исследование FORA (FORteca Real practice Assessment) – многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике в России (NCT05120024) – было включено 700 пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой, получавших пролголимаб в рамках реальной клинической практики в онкологических учреждениях различного уровня на территории Российской Федерации. Информация о пациентах собиралась на платформе, разработанной для данного исследования. Наряду с другими параметрами, такими как пол, возраст на момент постановки диагноза, стадия болезни, локализация первичной опухоли, метастатических очагов, уровень лактатдегидрогеназы и др., индивидуальная регистрационная карта пациента содержала в себе графу о молекулярно-генетических характеристиках опухоли, а именно: мутация в гене *BRAF* – есть vs нет vs не определялась с указанием типа мутации vs V600 без уточнения.

Выводы. Определение мутации в гене *BRAF* было назначено 561 (88,8%) из 632 пациентов с меланомой кожи и без выявленного первичного очага, получавших терапию пролголимабом. Из них у 210 (37,4%) мутация была выявлена. Частота выявления мутации в гене *BRAF* была выше у пациентов в возрасте до 50 лет (< 50 лет – 59,4%, ≥ 50 лет – 29,1%; $p < 0,001$), а также у пациентов с локализацией первичной меланомы на туловище (42,6% против 30,2% в области нижних конечностей, $p = 0,031$; 42,6% против 26,2% в области верхних конечностей, $p = 0,021$). Подтип V600E был выявлен в 67,6%, V600K – в 7,1% случаев. Низкая частота выявления мутации типа V600E обусловлена высокой частотой определения мутации в гене *BRAF* V600 без уточнения (23,8%), что связано с особенностями лабораторного оборудования и наборами реагентов, которые используются в лабораториях в регионах РФ.

Ключевые слова: меланома, мутация в гене *BRAF*



Введение

Международное агентство по изучению рака (МАИР) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в рамках проекта GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) опубликовали результаты эпидемиологического исследования, завершено в мае 2022 г. Обращает на себя внимание общий тренд на увеличение числа новых случаев меланомы. В 2020 г. во всем мире зарегистрировано 325 000 новых случаев меланомы (174 000 мужчин и 151 000 женщин) и 57 000 смертей (32 000 мужчин и 25 000 женщин). По прогнозам, к 2040 г. количество новых случаев меланомы увеличится до 510 000 и смертей от нее – до 96 000 при условии сохранения темпов, наблюдавшихся в 2020 г. [1].

Последняя классификация ВОЗ признала специфические генетические факторы, приводящие к развитию меланомы, и классифицирует меланоцитарные образования на девять различных категорий в соответствии с ассоциированным кумулятивным солнечным повреждением кожи, которое коррелирует с молекулярными изменениями [2]. Самая обширная группа – меланомы, ассоциированные с низким уровнем кумулятивного солнечного повреждения, или поверхностно-распространяющиеся меланомы, характеризующиеся частым наличием мутации в гене *BRAF* V600 [3].

Мутация в гене *BRAF* является наиболее важной терапевтической мишенью и самым частым генетическим изменением при меланоме кожи, встречаясь в 40–60% случаев [4, 5]. При меланоме выявлено более 80 соматических мутаций в экзоне 15 гена *BRAF*, и в 95% случаев это V600 (замена одной аминокислоты на валин 600) [6]. Наиболее распространенным генотипом является V600E (замена валина на глутаминовую кислоту), которая встречается примерно в 80% случаев меланом с *BRAF*-мутацией; V600K встречается в 15% случаев; а мутации V600R/M/D/G – примерно в 5% случаев [7]. При этом распространенность мутаций варьирует и различна в различных странах и регионах проживания. Мутации в гене *BRAF* в 56,1% случаев были выявлены в Словении [8], в 44,9% – в США (штат Техас) [9], в 37,7% – в австралийской популяции [10], в 35% случаев – в датской популяции [11].

В 2014 г. были представлены результаты всероссийского молекулярно-эпидемиологического исследования меланомы. В работу включены 1035 пациентов с меланомой III–IV стадий, проживающих в семи субъектах Российской Федерации. Мутации в гене *BRAF* были выявлены у 627 (60,6%) пациентов (V600E в 563 случаях, другие мутации – 64). Частота мутаций в гене *BRAF* оказалась заметно выше у относительно молодых пациентов (< 50 лет – 72,9%; ≥ 50 лет – 57,1%; $p = 0,000003$). При этом 710 меланом, включенных в исследование, были расположены на не подвергающихся хроническому воздействию ультрафиолетового излучения участках кожных покровов. Именно эта разновидность новообразований

характеризовалась максимальной встречаемостью мутаций *BRAF* (63,9%) [12].

В соответствии с клиническими рекомендациями, одобренными научно-практическим советом Минздрава России, пациентам с меланомой кожи, у которых диагностированы или заподозрены регионарные и отдаленные метастазы меланомы, и при метастазах меланомы без выявленного первичного очага (ВПО) (стадии III и IV или эквивалент) рекомендуется выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *BRAF* (экзон 15), что может повлиять на выбор лекарственной терапии.

Цель работы – оценка частоты назначения анализов на молекулярно-генетические характеристики опухоли и выявления мутации в гене *BRAF* в России на основании результатов наблюдательного исследования в сравнении с имеющимися данными медицинской литературы для других стран.

Материал и методы

В период с октября 2020 г. по октябрь 2022 г. в исследование FORA (FORteca Real practice Assessment) – многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике в России (NCT05120024) – было включено 700 пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой, получавших пролголимаб в рамках реальной клинической практики в онкологических учреждениях различного уровня на территории Российской Федерации. Основные критерии включения: морфологически подтвержденный диагноз меланомы; метастатическая и/или неоперабельная форма; проведение лекарственной терапии пролголимабом вне рамок клинических исследований; наличие подписанной пациентом формы информированного согласия. В наблюдательное исследование включены пациенты с любым типом меланомы (слизистых оболочек, увеальная или меланома кожи/без ВПО), которым назначен пролголимаб и пациент получил хотя бы одно введение. Цель данного исследования – оценка безопасности и эффективности терапии пролголимабом у пациентов с меланомой в рутинной практике. Информация о пациентах собиралась на платформе, разработанной для данного исследования. Наряду с другими параметрами, такими как пол, возраст на момент постановки диагноза, стадия болезни, локализация первичной опухоли, метастатических очагов, уровень лактатдегидрогеназы и др., индивидуальная регистрационная карта (ИРК) пациента содержала в себе графу о молекулярно-генетических характеристиках опухоли, а именно: мутация в гене *BRAF* – есть vs нет vs не определялась с указанием типа мутации vs V600 без уточнения.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов описательной статистики. Для качественных и категориальных показателей



(пол, тип мутации и др.) представлены абсолютные значения в формате n/N, а также доля пациентов в каждой категории (%). Нормальность распределения количественных переменных рассчитывалась с помощью критерия Шапиро – Уилка. В связи с распределением, отличным от нормального, различия между группами рассчитывались с использованием критерия Манна – Уитни. Различия между долями были рассчитаны с помощью критерия хи-квадрат по Пирсону.

Результаты

В анализ частоты определения мутации в гене *BRAF* у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой включены 698 пациентов из исследования FORA (два пациента исключены по причине дублирования в других центрах). Средний возраст составил $62,9 \pm 12,7$ года (медиана 62,00 (52,00; 69,00) года, от 18 до 94 лет), при этом более 50% – в возрасте старше 60 лет. У 632 пациентов (90,4%) – меланома кожи и меланома без ВПО, у 45 (6,4%) – увеальная меланома, у 21 (3,0%) – меланомой кожи и слизистых локализаций. Тестирование для определения мутации в гене *BRAF* V600 выполнено 601 пациенту (среди всех пациентов – с меланомой кожи и без ВПО, с меланомой слизистой и увеальной локализаций), из них мутация в гене *BRAF* подтипа V600 выявлена у 210 пациентов, что составило 34,9%, у 391 (65,1%) мутация *BRAF* V600 не была выявлена. У 169 (80,5%) пациентов мутация в гене *BRAF* была определена до начала терапии (в среднем за 11,7 месяца до начала), у 41 (19,5%) – после начала терапии (в течение трех месяцев, в среднем за 23 дня после начала терапии).

В данной статье мы остановимся на описании 632 пациентов с меланомой кожи и без ВПО, для которых

определение мутации в гене *BRAF* является важным и обязательным в соответствии с клиническими рекомендациями для определения тактики лекарственного лечения. Определение мутации в гене *BRAF* назначено 561 (88,8%) из 632 пациентов с меланомой кожи и без ВПО, получавших терапию пролголимабом, из них у 210 (37,4%) мутация была выявлена (табл. 1).

При сравнении групп пациентов с мутацией в гене *BRAF* и ее отсутствием отмечена разница в возрасте пациентов. Пациенты с мутацией в гене *BRAF* моложе (60,00 (48,75; 69,00)), чем пациенты, у которых мутация не выявлена (65,00 (60,00; 73,00), $p < 0,001$). Частота мутаций в гене *BRAF* оказалась заметно выше у относительно молодых пациентов (< 50 лет – 59,4%, ≥ 50 лет – 29,1%; $p < 0,001$).

При сравнении частоты выявления мутации в гене *BRAF* в зависимости от локализации замечено, что у пациентов с локализацией первичного очага на туловище чаще встречалась мутация *BRAF*, чем с локализацией на нижних конечностях (42,6% против 30,2%, $p = 0,031$) и на верхних конечностях (42,6% против 26,2%, $p = 0,021$).

Дополнительно в ИРК заполнялась информация по типу мутации в гене *BRAF*, который выявлен. Среди 210 пациентов, у которых обнаружена мутация в гене *BRAF*, наиболее часто выявлялась V600E – 67,6%, без уточнения подтипа – 23,8%, V600K – 7,1% и др. Более подробно характеристика представлена в таблице 2.

Обсуждение

Отрадно отметить, что подавляющему большинству пациентов (88,8%) с метастатической и/или неоперабельной меланомой назначается определение мутации в гене *BRAF*. Распространенность мутации в гене *BRAF* среди пациентов с меланомой кожи и без ВПО, по данным исследования FORA, составила 37,4%. Этот показатель ниже при сравнении с результатами молекулярно-эпидемиологического исследования, опубликованными ранее в 2014 г. в России, тогда частота выявления мутации в гене *BRAF* составила 60,6%. Вероятнее всего, это связано с различиями популяциями пациентов, принимавших участие в исследованиях: в исследовании FORA включались пациенты более старшего возраста по сравнению с молекулярно-эпидемиологическим исследованием, а также пациенты, которым назначалась монотерапия анти-PD-1, в то время как в молекулярно-эпидемиологическое исследование направлялся материал пациентов, которым в первую очередь планировалось назначение таргетной терапии. По данным нашего исследования, пациенты с мутацией в гене *BRAF* моложе (60,00 года (48,75; 69,00)), чем пациенты, у которых мутация не выявлена (65,00 года (60,00; 73,00), $p < 0,001$). При этом частота выявления мутации в гене *BRAF* была выше у пациентов в возрасте до 50 лет (< 50 лет – 59,4%, ≥ 50 лет –

Таблица 1. Частота назначения анализов на молекулярно-генетические характеристики опухоли и частота выявления мутации в гене *BRAF* у пациентов с меланомой кожи и меланомой без выявления первичного очага

Мутация в гене <i>BRAF</i>	Число случаев (n = 632), абс. (%)
Определялась, среди них: нет/не выявлена	561 (88,8)
есть/выявлена	351/561 (62,6)
	210/561 (37,4)
Не определялась/нет данных	71/632 (11,2)

Таблица 2. Характеристика подтипов мутации в гене *BRAF* у пациентов с меланомой кожи и без выявления первичного очага

Подтип мутации	Число случаев (n = 210), абс. (%)
V600E	142 (67,6)
V600K	15 (7,1)
Редкие мутации <i>BRAF</i> nonV600	2 (1)
V600 без уточнения подтипа	51 (24,3)



Таблица 3. Возраст пациентов и мутация в гене BRAF по данным наблюдательных исследований реальной клинической практики использования иммунотерапии при метастатической меланоме в мире

Все пациенты с оценкой	FORA, 2024 г. (пролголимаб) n = 561	Kirkwood J.M, 2024 г. (ниволумаб или пембролизумаб n = 147 vs комбинация ипилимумаб + ниволумаб)	Kirkwood J.M, 2024 (ниволумаб или пембролизумаб vs комбинация ипилимумаб + ниволумаб) n = 81	Kuzmanovszki D., 2022 г. (опыт одного центра) (ниволумаб/ пембролизумаб) n = 119	Mohr P., 2022 г. (анализ регистра ADOReg) (пембролизумаб) n = 664	Monestier S., 2021 г. (ниволумаб) n = 400	
Возраст	62 года (18–93)	69 лет (19–94)	61 год (23–88)	69 лет (57–75)	70 лет (22–96)	66 лет (средний)	
Пол	Женщины	54,4%	29%	40%	42,9%	40,1%	38,8%
	Мужчины	45,6%	71%	60%	57,1%	59,9%	61,3%
Мутация в гене BRAF +	37,4%	38%	48%	33,3%	26,1%	32,4%	
Тип меланомы	Метастатическая меланомы кожи	Метастатическая меланомы (все локализации: кожи – 94%, слизистых – 2%, увеальная – 4%)	Метастатическая меланомы (все локализации: кожи – 88%, слизистых – 6%, увеальная – 6%)	Метастатическая меланомы кожи	Метастатическая меланомы (все локализации)	Метастатическая меланомы (все локализации)	

29,1%, $p < 0,001$). Эти данные сопоставимы с ранее опубликованными результатами молекулярно-эпидемиологического исследования, где частота мутаций в гене *BRAF* оказалась заметно выше у относительно молодых пациентов (< 50 лет – 72,9%; ≥ 50 лет – 57,1%; $p = 0,00003$), а также у пациентов с локализацией первичного очага на туловище (42,6% против 30,2% в области нижних конечностей, $p = 0,031$; 42,6% против 26,2% в области верхних конечностей, $p = 0,021$). Эта закономерность еще раз в большей степени характеризует популяции пациентов: по имеющимся на сегодняшний день данным, меланомы с мутацией гена *BRAF* связана с более молодым возрастом пациента, отсутствием кумулятивного солнечного повреждения, локализацией на туловище, большим количеством невусов на теле. При этом если сравнить возраст пациентов, выявление мутации в гене *BRAF* по данным наблюдательных ретроспективных исследований других стран, то видны сопоставимые результаты в группах пациентов, получающих монотерапию анти-PD-1: средний возраст пациентов был старше 62 лет, мутация в гене *BRAF* V600 встречалась у 26,1–38% пациентов (табл. 3) [13–16].

Во всем мире, и Россия не исключение, наиболее распространена мутация V600E. По данным нашего исследования, подтип V600E был выявлен в 67,6%, V600K – в 7,1% случаев. Низкая частота выявления мутации типа V600E в ежедневной клинической практике обусловлена высокой частотой определения мутации в гене *BRAF* V600 без

уточнения (23,8%), что связано с особенностями лабораторного оборудования и наборами реагентов, которые используются в лабораториях в регионах РФ. Однако важно отметить, что определение подтипа мутации является важным для пациентов с меланомой как для прогноза заболевания, так и для предиктивного значения эффективности таргетной анти-*BRAF*-терапии. В ранее опубликованном ретроспективном наблюдательном исследовании ADMIRE при сравнении пациентов, получающих таргетную анти-*BRAF*-терапию с мутацией V600E ($n = 284$) и другими мутациями (V600K, V600D, V600R) ($n = 32$) медиана общей выживаемости (ОВ) составила 20,5 месяца по сравнению с 11,9 месяца в группе редких подтипов мутации в гене *BRAF* соответственно. Показатель 12-месячной и 24-месячной ОВ составил 71,8% vs 46,0% и 43,0% vs 36,8% соответственно ($p = 0,0268$). Похожие различия были получены и в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП) ($p = 0,0481$) [17]. В рандомизированном клиническом исследовании III фазы IMSPige150 (сравнение комбинированной таргетной и иммунотерапии с комбинированной таргетной терапией: вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб vs вемурафениб + кобиметиниб) были отмечены показатели более худшей ОВ среди пациентов с другими типами мутаций (V600K/D/R) vs V600E. Медиана ОВ при подтипе мутации V600E составила 42,2 месяца (30,4 – не достигнута) в группе комбинированной таргетной и иммунотерапии по сравнению с 25,1 месяца (19,3–31,6) в группе



комбинированной таргетной терапии (ОР 0,76, 95% ДИ 0,58–1,00); при V600K/D/R – 28,8 месяца (10,9 – не достигнута) в группе комбинированной таргетной и иммунотерапии по сравнению с 42,4 месяца (25,8 – не достигнута) в группе комбинированной таргетной терапии (ОР 1,53, 95% ДИ 0,77–3,03). При этом комбинированная таргетная и иммунотерапия оказалась менее эффективна при редких вариантах мутации в гене *BRAF* [18]. К сожалению, у 11,2% (n = 71) пациентов, получающих лекарственную терапию по поводу метастатической и/или неоперабельной меланомы, мутацию в гене *BRAF* не определяли совсем. Данные по мутации собирались и обновлялись на протяжении всего исследования, исследователям напоминалось о важности определения мутации и внесения информации в ИРК. Последнее обновление данных было проведено в октябре 2023 г. Среди 71 пациента, которым не была определена мутация в гене *BRAF*, 25 (~35%) умерли, 38 (~54%) живы, в отношении восьми человек нет обновленных данных на момент написания статьи. Более 50% пациентов, которым все еще необходимо определение мутации в гене *BRAF* в ходе лечения, данный тест не проведен. Отчасти это можно объяснить тем, что врачи зарегистрировали эффект на фоне проводимой иммунотерапии и верят, что знания о мутации в гене *BRAF* у пациентов им не требуются: из 38 пациентов, что живы на момент анализа, 29 пациентам не требуется назначение дальнейшей терапии (у одного (2,6%) пациента зарегистрирован полный ответ на фоне терапии пролголимабом, у 18 (47,4%) пациентов – частичный ответ и у десяти (26,3%) – стабилизация). Однако у шести (15,8%) пациентов зарегистрировано прогрессирование заболевания, а у трех (7,9%) – нет обновленных данных.

Литература

1. Arnold M., Singh D., Laversanne M., et al. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040. *JAMA Dermatol.* 2022; 158 (5): 495–503.
2. Elder D.E., Massi D., Scolyer R.A., et al. Classification of skin tumours, 4th ed. International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2018; p. 470.
3. Hayward N.K., Wilmott J.S., Waddell N., et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature.* 2017; 545: 175–180.
4. Davies H., Bignell G.R., Cox C., et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature.* 2002; 417: 949–954.
5. Edlundh-Rose E., Egyházi S., Omholt K., et al. NRAS and *BRAF* mutations in melanoma tumours in relation to clinical characteristics: a study based on mutation screening by pyrosequencing. *Melanoma Res.* 2006; 16 (6): 471–478.
6. Arkenau H.T., Kefford R., Long G.V. Targeting *BRAF* for patients with melanoma. *Br. J. Cancer.* 2011; 104 (3): 392–398.
7. Castillo P., Marginet M., Jares P., et al. Implementation of an NGS panel for clinical practice in paraffin-embedded tissue samples from locally advanced and metastatic melanoma patients. *Explor. Target. Antitumor. Ther.* 2020.
8. Moltara M.E., Novakovic S., Boc M., et al. Prevalence of *BRAF*, NRAS and c-KIT mutations in Slovenian patients with advanced melanoma. *Radiol. Oncol.* 2018; 52 (3): 289–295.
9. Greaves W.O., Verma S., Patel K.P., et al. Frequency and spectrum of *BRAF* mutations in a retrospective, single-institution study of 1112 cases of melanoma. *J. Mol. Diagn.* 2013; 15 (2): 220–226.
10. Lyle M., Haydu L.E., Menzies A.M., et al. The molecular profile of metastatic melanoma in Australia. *Pathology.* 2016; 48 (2): 188–193.

Таким образом, мы вновь видим «магическую» цифру порядка 20% пациентов, которым необходимо определение мутации в гене *BRAF*, но оно не проведено. Ранее опубликованные нами результаты опроса среди специалистов в РФ продемонстрировали, что частота определения мутации в гене *BRAF* у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой составляет 79,1%. Таким образом, около 20% пациентов мутация в гене *BRAF* не определяется.

Заключение

Примерно 90% пациентов в рутинной практике проводится определение мутации в гене *BRAF*, по данным многоцентрового наблюдательного исследования. Это высокий процент, который в том числе был достигнут обновлением информации в ИРК по статусу молекулярных изменений и напоминанием врачам о важности тестирования и внесения информации в ИРК. Определение мутации в гене *BRAF* было назначено 561 (88,8%) из 632 пациентов с меланомой кожи и без ВПО, получавших терапию пролголимабом, из них у 210 (37,4%) мутация была выявлена. У 169 (80,5%) пациентов мутация в гене *BRAF* была определена до начала терапии (в среднем за 11,7 месяца до начала) и у 41 – после начала терапии (19,5%) (в течение трех месяцев, в среднем за 23 дня после начала терапии). При этом частота выявления мутации в гене *BRAF* была выше у пациентов в возрасте до 50 лет (< 50 лет – 59,4%, ≥ 50 лет – 29,1%; p < 0,001), а также у пациентов с локализацией первичного очага на туловище (42,6% vs 30,2% в области нижних конечностей, p = 0,031). Все эти данные подтверждают сегодняшнее понимание того, что мутация в гене *BRAF* чаще встречается у более молодых пациентов и с локализацией на туловище. ☺



11. Larsen A.C., Dahl C., Dahmcke C.M., et al. BRAF mutations in conjunctival melanoma: investigation of incidence, clinicopathological features, prognosis and paired premalignant lesions. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94 (5): 463–470.
12. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Кекеева Т.В. и др. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF. *Архив патологии.* 2014; 3: 65–73.
13. Kirkwood J.M., Kottschade L.A., McWilliams R.R., et al. Real-world outcomes with immuno-oncology therapies in advanced melanoma: final results of the OPTIMIZe registry study. *Immunotherapy.* 2024; 16 (1): 29–42.
14. Kuzmanovszki D., Kiss N., Tóth B., et al. Anti-PD-1 monotherapy in advanced melanoma – real-world data from a 77-month-long retrospective observational study. *Biomedicines.* 2022; 10: 1737.
15. Mohr P., Scherrer E., Assaf C., et al. Real-world therapy with pembrolizumab: outcomes and surrogate endpoints for predicting survival in advanced melanoma patients in Germany. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (7): 1804.
16. Monestier S., Dalle S., Mortier L., et al. Effectiveness and safety of nivolumab in patients with advanced melanoma: a multicenter, observational study. *Int. J. Cancer.* 2021; 148 (11): 2789–2798.
17. Orlova K.V., Ledin E.V., Zhukova N.V., et al. Real-world experience with targeted therapy in BRAF mutant advanced melanoma patients: results from a multicenter retrospective observational study advanced melanoma in Russia (experience) (ADMIRE). *Cancers (Basel).* 2021; 13 (11): 2529.
18. Ascierto P.A., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Overall survival with first-line atezolizumab in combination with vemurafenib and cobimetinib in BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma (IMspire150): second interim analysis of a multicentre, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2023; 24 (1): 33–44.

Mutation in the BRAF Gene in Patients with Melanoma: Analysis of the Results of an Observational Study and Comparison with Literature Data

K.V. Orlova, PhD, L.V. Demidov, PhD

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

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

A mutation in the BRAF gene is the most important therapeutic target and the most common genetic change in skin melanoma, occurring in 40–60% of cases. In melanoma, more than 80 somatic mutations were detected in exon 15 of the BRAF gene and in 95% of cases it is V600 (replacement of one amino acid with valine 600). The most common genotype is V600E (replacement of valine with glutamic acid), which occurs in about 80% of cases of melanomas with a mutation in the BRAF gene. At the same time, the prevalence of mutations varies and varies in different countries and regions of residence.

The aim of the work is to evaluate the frequency of assays for molecular genetic characteristics of a tumor and the detection of mutations in the BRAF gene in Russia based on the results of an observational study in comparison with available data from the medical literature in other countries.

Material and methods. *In the period from October 2020 to October 2022 The FORA (FORteca Real practice Assessment) study, a multicenter prospective observational study of the effectiveness of prolgolimab therapy in patients with metastatic melanoma in real clinical practice in Russia (NCT05120024), included 700 patients with metastatic and/or inoperable melanoma who received prolgolimab as part of real clinical practice in oncological institutions at various levels in the Russian Federation. Patient information was collected on a platform developed for this study. Along with other parameters such as gender, age at the time of diagnosis, stage of the disease, localization of the primary tumor, metastatic foci, lactate dehydrogenase level, etc., the individual registration card of the patient contained a graph about the molecular genetic characteristics of the tumor. Namely: the mutation in the BRAF gene is vs is not vs was not determined with the indication of the type of mutation vs V600 without clarification.*

Conclusions. *Determination of a mutation in the BRAF gene was assigned to 561 (88.8%) of 632 patients with melanoma of the skin and without an identified primary focus who received prolgolimab therapy. Of these, 210 (37.4%) had the mutation detected. The frequency of detection of mutations in the BRAF gene was higher in patients under the age of 50 (< 50 years – 59.4%, ≥ 50 years – 29.1%; $p < 0.001$), as well as in patients with primary melanoma localization on the trunk (42.6% vs. 30.2% in the lower extremities, $p = 0.031$; 42.6% versus 26.2% in the upper extremities, $p = 0.021$). The V600E subtype was detected in 67.6%, and V600K in 7.1% of cases. The low frequency of detection of the V600E type mutation is due to the high frequency of detection of mutations in the BRAF V600 gene without specification (23.8%), which is due to the peculiarities of laboratory equipment and reagent kits used in laboratories in the regions of the Russian Federation.*

Keywords: *melanoma, mutation in the BRAF gene*



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

² Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

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

⁴ Омский клинический онкологический диспансер

⁵ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер

⁶ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины

⁷ Краснодарский онкологический диспансер № 2

⁸ Ленинградская областная клиническая больница

⁹ Алтайский краевой онкологический диспансер

¹⁰ АО «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург

¹¹ Республиканский клинический онкологический диспансер им. М.З. Сигала

¹² Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова

¹³ Самарский областной клинический онкологический диспансер

¹⁴ АО «Биокад», Санкт-Петербург

Фиксированная доза пролголимаба 250 мг один раз в три недели для пациентов с метастатической меланомой. Результаты клинического исследования фазы III FLAT

Л.В. Демидов, д.м.н.¹, Г.Ю. Харкевич, к.м.н.¹, Н.Н. Петенко, к.м.н.¹, В.М. Моисеенко, д.м.н.², С.А. Проценко, д.м.н.³, Т.Ю. Семиглазова, д.м.н.³, А.В. Зимина⁴, Н.В. Коваленко⁵, Н.В. Фадеева, к.м.н.⁶, Д.В. Киртбая⁷, И.О. Белогорцев⁸, Д.А. Танцырев⁹, С.В. Одинцова, к.м.н.¹⁰, А.И. Нестерова, к.м.н.¹¹, К.А. Воронцова, к.м.н.¹², Ю.Ю. Макарычева¹³, Ю.Н. Линькова, к.м.н.¹⁴, А.В. Зинкина-Орихан¹⁴, А.А. Силютин, к.м.н.¹⁴, И.В. Сорокина, к.б.н.^{12, 14}, Д.О. Ляпцева, к.м.н.¹⁴, В.С. Чистяков, к.м.н.¹⁴, А.А. Луцкий, к.м.н.¹⁴

Адрес для переписки: Ирина Владимировна Сорокина, sorokinaiv@biocad.ru

Для цитирования: Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Петенко Н.Н. и др. Фиксированная доза пролголимаба 250 мг один раз в три недели для пациентов с метастатической меланомой. Результаты клинического исследования фазы III FLAT. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 100–114.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-100-114

Пролголимаб – первый российский ингибитор PD-1, одобренный для терапии пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, а также распространенным немелкоклеточным раком легкого. Препарат был одобрен в двух режимах дозирования, рассчитываемых на массу тела: 1 мг/кг один раз в две недели и 3 мг/кг один раз в три недели, однако применение пролголимаба в фиксированной дозе представляется более перспективным.

Материал и методы. Многоцентровое несравнительное открытое исследование фазы III эффективности, фармакокинетики и безопасности было проведено с целью оценки сопоставимости режима дозирования пролголимаба 1 мг/кг один раз в две недели и фиксированной дозы 250 мг один раз в три недели у пациентов, ранее не получавших лечения по поводу неоперабельной или метастатической меланомы (BCD-100-8/FLAT, NCT05783882).

Основная цель исследования – доказательство меньшей эффективности применения пролголимаба в дозе 250 мг один раз в три недели по сравнению с пролголимабом в дозе 1 мг/кг один раз в две недели для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой по показателю частоты объективного ответа (ЧОО) согласно критериям RECIST 1.1. Пациенты из клинического исследования MIRACULUM (BCD-100-2/MIRACULUM, NCT03269565) представляли собой ретроспективную контрольную группу.

Результаты. 114 пациентов получали пролголимаб в дозе 250 мг один раз в три недели и 61 пациент получал пролголимаб (Пролго) в дозе 1 мг/кг один раз в две недели (ретроспективный контроль). ЧОО была достигнута у 33,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 24,8–42,8) пациентов в группе Пролго 250 мг по сравнению с 32,8%



(95% ДИ 21,3–46,0) пациентов в группе Пролго 1 мг/кг. Разность рисков составила 0,00 (95% ДИ -0,12 – не достигнута), $p = 0,0082$. Оба терапевтических режима обладали благоприятным и сопоставимым профилем безопасности. При применении фиксированной дозы 250 мг один раз в три недели были продемонстрированы более высокие значения фармакокинетических показателей по сравнению с режимом 1 мг/кг. Ни у одного из пациентов не было выявлено связывающих антител к пролголимабу.

Заключение. Выбранный режим дозирования пролголимаба с фиксированной дозой 250 мг один раз в три недели обладает показателями эффективности и безопасности, сопоставимыми с режимом дозирования 1 мг/кг один раз в две недели.

Ключевые слова: пролголимаб, меланома, иммунотерапия, анти-PD-1, ингибиторы контрольных точек иммунитета

Введение

Разработка ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) произвела настоящую революцию в способах лечения пациентов со злокачественными новообразованиями, обеспечив достижение глубоких и устойчивых ответов на лечение, что привело к значительному улучшению показателей выживаемости больных различных нозологических групп.

В настоящее время в клинической практике широко применяются ИИКТ PD-1 класса иммуноглобулинов изотипа G (IgG) (пролголимаб, ниволумаб, пембролизумаб, тислезумаб и др.). Результаты клинических исследований (КИ) ИИКТ, доступные на данный момент (за исключением ипилимумаба), не выявили дозозависимой токсичности или дозозависимой эффективности, при этом наблюдаются тенденции к применению доз, значительно превышающих минимальные эффективные [1]. Объем распределения этих препаратов близок к объему плазмы, при этом важную роль играют ограниченное распределение в тканях и аффинность связывания целевого антигена. Метаболизм и выведение не оказывают влияния на функцию почек и печени из-за высокой молекулярной массы и отсутствия вовлечения ферментов системы цитохрома 450. Метаболизм и выведение происходят как специфическим (мишень-опосредованным, быстрым), так и неспецифическим (FcRn-опосредованным, медленным) путями, что приводит к нелинейному и линейному выведению соответственно. Насыщение целевого пути происходит быстро, при этом неспецифический путь становится преобладающим, что объясняет длительный период полувыведения этих соединений и медленный клиренс. Помимо этого, в нескольких исследованиях описываются взаимосвязи «экспозиция – ответ», при которых только концентрации оказывается недостаточно, однако определение клиренса этих ИИКТ, включающее различные ковариаты, кажется перспективным [2–5]. Доступные на данный момент ингибиторы PD-1 представляют собой иммуноглобулины изотипа G (IgG), обладающие схожими фармакокинетическими свойствами: не имеют дозозависимого эффекта с традиционной точки зрения, так как насыщение рецепторов PD-1

происходит при низких концентрациях препарата [6, 7]. Это объясняется высокой аффинностью препарата к рецепторам PD-1. Следовательно, эффективность ингибиторов PD-1 не является зависящей от дозы, а управляется биологическими факторами и воздействием на иммунную систему. Однако доза может влиять на развитие нежелательных явлений (НЯ) и переносимость препарата, поэтому в ряде ситуаций может потребоваться подбор оптимальной дозы для каждого пациента.

В 2020 г. по результатам рандомизированного КИ фазы II/III MIRACULUM (NCT03269565) в Российской Федерации был одобрен первый российский оригинальный ингибитор PD-1 пролголимаб (Фортека®, АО «Биокад») для лечения метастатической или нерезектабельной меланомы. В настоящее время показания к применению пролголимаба расширяются. В конце 2023 г. на основании КИ фазы III DOMAJOR (NCT03912389) в Российской Федерации был одобрен пролголимаб в комбинации с платиносодержащей химиотерапией в качестве терапии первой линии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [8]. В настоящее время проводятся два КИ фазы III: исследование эффективности и безопасности применения пролголимаба в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины с бевацизумабом и без него у пациентов с распространенным раком шейки матки в качестве терапии первой линии (FERMATA, NCT03912415) и КИ применения пролголимаба после неoadъювантной терапии нурулимабом + пролголимабом у пациентов с резектабельной меланомой III стадии и по достижении полного или почти полного патоморфологического ответа, определяемого по индексным лимфатическим узлам (NEOMIMAJOR, NCT05751928).

Пролголимаб – это рекомбинантное моноклональное антитело IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом. Наличие мутации LALA (Leu234Ala/Leu235Ala) в Fc-фрагменте пролголимаба (замена двух аминокислот лейцина на аланин) минимизирует эффекторные свойства антитела. Таким образом, пролголимаб не связывается с FcγR-рецепторами макрофагов, что усиливает защиту популяции активированных T-лимфоцитов от возможного антителозависимого



фагоцитоза макрофагами и тем самым усиливает противоопухолевый эффект. Уникальный эпитоп связывания пролголимаба обеспечивает высокую насыщенность PD-1-рецепторов при минимальной концентрации препарата. В фазе II исследования MIRACULUM объективный ответ был достигнут у 38,1% пациентов с метастатической меланомой, получавших пролголимаб в виде монотерапии, выживаемость без прогрессирования (ВБП) в течение 24 месяцев – у 33,3% и общая выживаемость (ОВ) в течение 24 месяцев – у 57,1% пациентов. НЯ всех степеней тяжести, связанные с лечением, были зарегистрированы у 55,6% пациентов, 3–4-й степени тяжести – у 12,7%, серьезные НЯ и НЯ, приведшие к отмене лечения, – у 3,2 и 3,2% пациентов соответственно. Эффективность пролголимаба сопоставима с другими препаратами класса ингибиторов PD-1, а профиль безопасности оказался при непрямом сравнении наиболее благоприятным [9, 10].

Изначально пролголимаб, как и другие анти-PD-1-препараты (ниволумаб, пембролизумаб, тислезумаб и т.д.), изучался и был одобрен для применения в дозах, зависящих от массы тела: 1 мг/кг один раз в две недели [9, 11] для пациентов с метастатической меланомой и 3 мг/кг один раз в три недели для пациентов с распространенным НМРЛ. Результаты клинического исследования фазы I продемонстрировали, что максимально переносимая доза пролголимаба не была достигнута и не было обнаружено дозозависимого ответа, что соответствует данным других ингибиторов PD-1 [12]. Принимая во внимание биологический механизм действия ИИКТ [1], специфические свойства моноклональных антител (избирательный механизм действия, значительно более широкий терапевтический индекс) [2, 13], преимущества фиксированной дозы (повышенное удобство, устранение неэффективного расходования, повышение уровня безопасности за счет уменьшения ошибок дозирования, более точное соблюдение режима дозирования) [3], накопленные данные о других анти-PD-1-препаратах [4, 14–17], результаты исследований связи экспозиции и эффективности, экспозиции и безопасности, а также фармакокинетики (ФК) пролголимаба в исследованиях ранних фаз [5, 9, 12], было проведено многоцентровое несравнительное открытое исследование эффективности, ФК и безопасности с целью доказательства не меньшей эффективности пролголимаба в дозе 250 мг один раз в три недели по сравнению с ретроспективными данными для пролголимаба в дозе 1 мг/кг один раз в две недели у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой, а также для сбора данных по ФК и безопасности (BCD-100-8/FLAT, NCT05783882).

Материал и методы

Дизайн исследования и лечение

Исследование BCD-100-8/FLAT (NCT05783882) представляло собой многоцентровое открытое исследование эффективности, ФК и безопасности применения пролголимаба (Пролго) в фиксированной дозе (250 г

один раз в три недели) у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой.

Фиксированная доза Пролго один раз в три недели (Q3W) была выбрана на основе популяционного фармакокинетического моделирования, а также данных об эффективности и безопасности схем лечения на основе массы тела из исследования BCD-100-2/MIRACULUM (NCT03269565). В анализ ФК были включены пациенты, получавшие Пролго в дозе 1 мг/кг один раз в две недели (Q2W) (n=63) и 3 мг/кг Q3W (n=61) в основной (фаза II) части КИ MIRACULUM. Для моделирования ФК препарата применялась двухкомпарментная модель. Анализ популяционной ФК продемонстрировал, что при применении Пролго в дозе 250 мг Q3W предполагаемые значения C_{max} , C_{av} и C_{trough} после первой и десятой инфузий были сравнимы со значениями, наблюдаемыми для дозы 3 мг/кг Q3W, однако были выше, чем значения, наблюдаемые для дозы 1 мг/кг Q2W. Моделирование эффективности и результаты завершеного исследования MIRACULUM показали отсутствие зависимости «доза – ответ». На основании вышеизложенного ожидалось, что Пролго в режиме дозирования 250 мг Q3W будет столь же эффективным, как и одобренный режим дозирования 1 мг/кг Q2W.

В КИ FLAT участвовали пациенты в возрасте ≥ 18 лет с неоперабельной или метастатической меланомой, ранее не получавшие терапию по поводу нерезектабельного или метастатического заболевания. Основные критерии включения: наличие образца опухоли для иммуногистохимического исследования перед началом терапии; общая оценка по шкале ECOG 0 или 1; наличие минимум одного измеримого таргетного очага в соответствии с критериями RECIST 1.1, подтвержденное независимым центральным пересмотром; а также предоставленное информированное согласие пациента в письменном виде. Пациенты не могли быть включены, если они ранее получали какое-либо лечение по поводу нерезектабельной (или метастатической) меланомы, или терапию анти-CTLA4- и/или анти-PD-1/PD-L1/PD-L2-препаратами, или таргетную терапию.

Пациенты получали Пролго внутривенно в дозе 250 мг Q3W до развития непереносимой токсичности или прогрессирования заболевания (в зависимости от того, что произошло раньше).

Пациенты из КИ MIRACULUM составляли ретроспективную контрольную группу. Данные по эффективности и безопасности режима дозирования с фиксированной дозой (250 мг Q3W) сравнивались с ранее не опубликованными данными, полученными для режима дозирования на основе массы тела 1 мг/кг Q2W в подтверждающей части (фаза III) КИ MIRACULUM. Данные по ФК, полученные при фиксированном режиме дозирования, сравнивались с ранее не опубликованными данными, полученными при использовании двух режимов дозирования на основе массы тела в основной части (фаза II) КИ MIRACULUM (1 мг/кг Q2W и 3 мг/кг Q3W).

КИ FLAT проводилось в тех же условиях, что и подтверждающая часть КИ MIRACULUM. Критерии



включения пациентов, исследовательские центры, процедуры оценки эффективности и безопасности, разрешенная предшествующая и сопутствующая терапия по поводу основного заболевания были идентичными в обоих исследованиях. В подтверждающую часть КИ MIRACULUM вошли все пациенты из основной части исследования, получавшие Пролго в дозе 1 мг/кг Q2W в качестве терапии первой линии, а также были включены 15 дополнительных пациентов.

Первичной конечной точкой была частота объективного ответа (ЧОО) в соответствии с критериями RECIST 1.1 в течение 25 недель лечения. Вторичные конечные точки включали в себя ЧОО в соответствии с критериями irRECIST, частоту достижения контроля над заболеванием (ЧКЗ), время до ответа на терапию (ВДО) и длительность ответа на терапию (ДО). ЧКЗ, ВДО и ДО оценивались согласно критериям RECIST 1.1 и irRECIST.

Конечными точками для безопасности были доля пациентов с НЯ любой степени тяжести, тяжелыми НЯ (степень ≥ 3), серьезными НЯ, НЯ любой степени тяжести, связанными с исследуемым препаратом, иммуноопосредованными НЯ (иоНЯ) любой степени тяжести, тяжелыми иоНЯ (степень ≥ 3), доля пациентов, которым была произведена отмена терапии по причине НЯ, а также доля пациентов, которым была произведена отмена терапии по причине иоНЯ. Тяжесть НЯ оценивалась в соответствии с критериями СТСАЕ, версия 4.03.

Показатели ФК включали C_{av} , AUC_{0-1} , C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, $T_{1/2}$, K_{el} , Cl , C_{trough} после однократного применения; $AUC_{\tau,ss}$, $C_{av,ss}$, $C_{max,ss}$, $C_{trough,ss}$ после многократного применения. Протокол исследования и поправки к нему были рассмотрены комитетами по этике в каждом исследовательском центре. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и рекомендациями надлежащей клинической практики. Перед включением в исследование все пациенты предоставили информированное согласие в письменном виде.

Оценка

Оценку размера опухоли проводили с помощью компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии в ходе скрининга в 57-й, 113-й и 169-й дни исследования независимо от приостановки исследуемой терапии. Ответ опухоли на лечение оценивался в соответствии с критериями RECIST 1.1 и irRECIST, все конечные точки эффективности были основаны на оценках, выполненных независимым центральным наблюдательным комитетом в режиме работы с обезличенными данными.

В анализы для оценки безопасности входили оценка показателей жизненно важных функций, физикальное обследование, электрокардиограмма, эхокардиограмма, забор крови для биохимического анализа сыворотки крови, общего анализа крови, коагулограммы и анализа функции щитовидной железы, анализ мочи, а также оценка нежелательных явлений. НЯ классифицировались с использованием общих терминологических критериев СТСАЕ, версия 4.03.

График визитов и проведения процедур в КИ FLAT соответствовал графику в КИ MIRACULUM.

Статистический анализ

Первичным эстимандом в исследовании является средний популяционный эффект терапии BCD-100 в режиме 250 мг один раз в три недели, оцениваемый с помощью ЧОО за 25 недель лечения, относительно эффекта терапии BCD-100 в режиме 1 мг/кг один раз в две недели в предположении, что отсутствие данных об ответе по любой причине, а также прием запрещенной терапии являются признаком недостаточного эффекта терапии (такие субъекты расценены как неотвечники). Таким образом, в настоящем исследовании была предусмотрена композитная стратегия учета следующих интеркуррентных событий для первичного эстиманда: выбывание из исследования по любой причине, прием запрещенной терапии.

В подтверждающей части КИ MIRACULUM наблюдалась ЧОО 20/58 (34,48%) в популяции PP (per protocol, пациенты, прошедшие как минимум одно плановое контрольное исследование компьютерной томографии) и 20/61 (32,79%) в популяции mITT.

Для доказательства гипотезы неменьшей эффективности требовалось, чтобы минимум 91 пациент продемонстрировал неменьшую эффективность с границей неменьшей эффективности -0,2 для нижнего предела доверительного интервала (ДИ) при разности рисков с 80%-ной мощностью и односторонним уровнем значимости 0,05 (с использованием частоты ответа для популяции PP из подтверждающей части исследования MIRACULUM как ожидаемой ЧОО при расчете размера выборки). Принимая во внимание возможный процент выбывания пациентов 17%, в исследование запланировано включить не менее 110 участников.

Первичный анализ проводился с использованием программы SAS PROC GENMOD. Односторонний стратифицированный 95%-ный ДИ правдоподобной вероятности для разницы рисков, определяемый как доля пациентов с объективным ответом между сравниваемыми схемами терапии, был получен с использованием оценки параметров терапии на основе модели, подходящей для альтернативной гипотезы. Значение p для неменьшей эффективности было рассчитано с использованием статистики отклонений, которая представляет собой удвоенную разницу в значениях логарифмического правдоподобия между двумя моделями. Отсутствующие по какой-либо причине данные для первичной конечной точки были учтены в анализе с использованием подстановки недостающих данных при отсутствии ответа.

Основной анализ эффективности и безопасности проводился для популяции mITT (пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата). В популяцию для оценки ФК после однократного введения вошли все получившие инфузию препарата пациенты, у которых отсутствовали не более трех доступных образцов крови после первого введения. Популяция для анализа ФК после многократного введения включала всех пациентов, у которых отсутствовали не более трех образцов



крови после пятого введения препарата. Популяция для анализа C_{trough} включала пациентов, которые получили хотя бы одно введение, у них имелись хотя бы одно доступное значение концентрации перед первым введением и хотя бы одно значение концентрации перед любым последующим введением. В популяцию для оценки иммуногенности вошли все включенные в исследование пациенты, получившие хотя бы одно введение исследуемого препарата, с доступными (поддающимися оценке) образцами сыворотки крови, взятыми до введения исследуемого препарата и хотя бы при одном последующем визите.

Статистический анализ проводился с помощью SAS версии 9.4 (SAS Institute Inc, Кэри, Северная Каролина).

Результаты

Исследуемая популяция

КИ FLAT было начато 13 мая 2022 г., 114 пациентов из 14 центров РФ получали Пролго 250 мг Q3W (группа Пролго 250 мг, рис. 1). 61 пациент из КИ

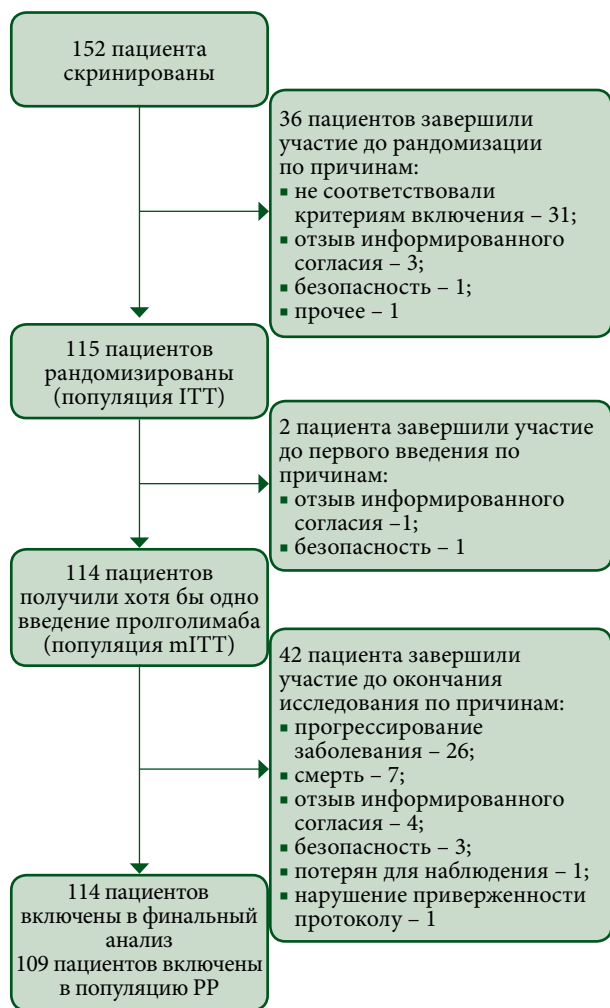


Рис. 1. CONSORT-диаграмма клинического исследования FLAT

MIRACULUM, получавший Пролго 1 мг/кг Q2W, составил контрольную группу (популяция mITT в фазе III, группа Пролго 1 мг/кг).

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов в целом были сбалансированы между группами (табл. 1). Все пациенты в обеих группах получали Пролго в качестве терапии первой линии. Количество пациентов с меланомой нежных локализаций (меланомой слизистых оболочек или увеальной меланомой) в группе Пролго 250 мг – 4/114 (3,5%), в группе Пролго 1 мг/кг – 1/61 (1,6%). Медиана наблюдения – 5,6 месяца в группе Пролго 250 мг, 4,6 месяца в группе Пролго 1 мг/кг для анализа безопасности и 12,9 месяца для анализа эффективности.

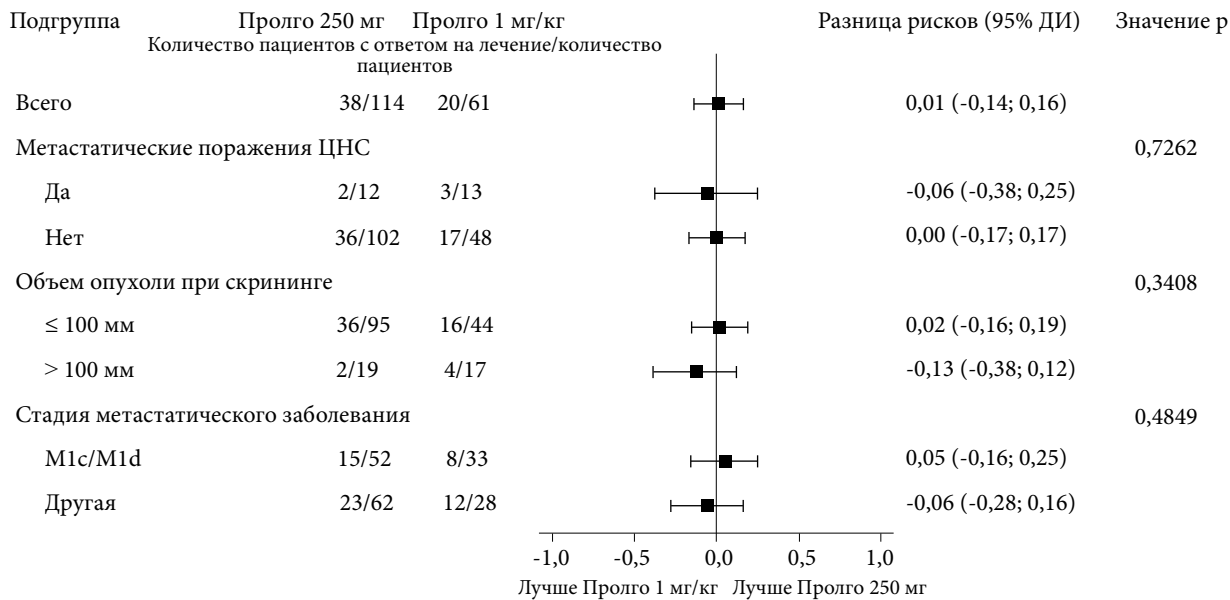
Эффективность

По данным независимой централизованной оценки, у 38 из 114 (33,3%) пациентов в группе Пролго 250 мг наблюдался ответ на лечение в соответствии с критериями RECIST 1.1 по сравнению с 20 из 61 (32,8%) в группе Пролго 1 мг/кг (разница рисков (RR) 0,00,

Таблица 1. Демографические характеристики и характеристики заболевания пациентов на исходном уровне (популяция mITT)

Показатель	Пролго 250 мг (n = 114)	Пролго 1 мг/кг (n = 61)
Средний возраст (диапазон), лет	63 (32–89)	58 (29–83)
Мужской пол, n (%)	53 (46,5)	24 (39,3)
Стадия метастазирования, классификация AJCC ¹ , 8-е издание, n (%):		
M0 ²	6 (5,3)	0
M1 ³	2 (1,8)	0
M1a	37 (32,5)	11 (18,0)
M1b	17 (14,9)	17 (27,9)
M1c	39 (34,2)	20 (32,8)
M1d	13 (11,4)	13 (21,3)
Метастазы в головной мозг, n (%)	12 (10,5)	13 (21,3)
Исходно повышенный уровень ЛДГ ⁴ , n (%)	26 (22,8)	18 (29,5)
Объем опухоли при скрининге, n (%): ⁵		
≤ 100 мм	95 (83,3)	44 (72,1)
> 100 мм	19 (16,7)	17 (27,9)
Статус гена BRAF, n (%):		
BRAF дикого типа	48 (42,1)	9 (14,8)
мутация BRAF	31 (27,2)	18 (29,5)
анализ не проводился	35 (30,7)	34 (55,7)

Примечание. ¹ American Joint Commission on Cancer – Американский объединенный комитет по злокачественным опухолям, ² нерезектабельная стадия III, ³ дальнейшая классификация стадии метастазирования не предусмотрена (меланома слизистых оболочек), ⁴ лактатдегидрогеназа, ⁵ сумма диаметров целевых очагов.



Примечание. ЦНС – центральная нервная система; ДИ – доверительный интервал.

Рис. 2. Лесовидная диаграмма с указанием частоты объективного ответа согласно критериям RECIST 1.1. Анализ по подгруппам. Популяция mITT

95% ДИ 0,12 – не достигнута (НД), $p = 0,0082$) (табл. 2), что отвечало критерию наименьшей эффективности. Результаты для ЧОО были одинаковыми в заранее определенных подгруппах (рис. 2).

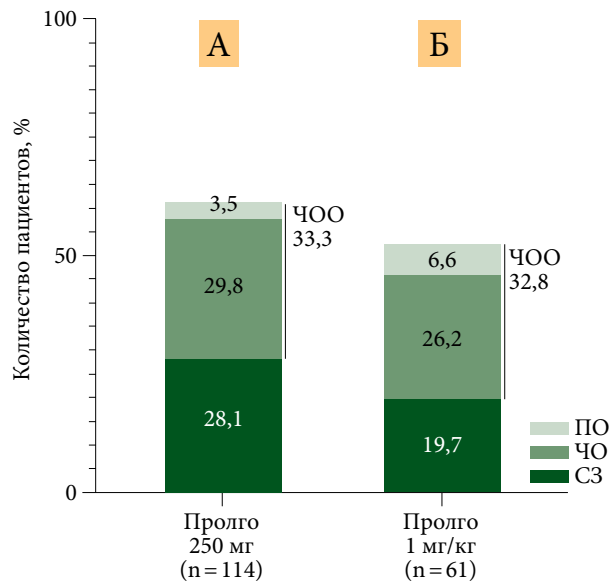
Среднее время достижения объективного ответа в группе Пролго 250 мг (PP 1,906, 95% ДИ 1,873–2,103) и группе Пролго 1 мг/кг (PP 2,070, 95% ДИ 1,873–3,680) было одинаковым. Медиана продолжительности ответа на терапию не была достигнута в группе Пролго 250 мг (95% ДИ 3,745–НД) и составила 9,429 месяца (95% ДИ 4,862–НД) для группы Пролго 1 мг/кг. Глубина ответа на лечение определялась как изменение размера таргетных очагов по сравнению с исходным уровнем на момент наилучшего общего ответа (рис. 3).

Ответ на терапию в соответствии с критериями irRECIST был зарегистрирован у 41 из 114 (36,0%) пациентов в группе Пролго 250 мг и у 26 из 61 (42,6%) пациентов в группе Пролго 1 мг/кг (табл. 2).

Фармакокинетика и иммуногенность

В настоящем анализе фармакокинетические данные, полученные при режиме дозирования с фиксированной дозой, сравнивались с ранее не опубликованными данными, полученными при использовании двух режимов дозирования на основе массы тела в КИ MIRACULUM (1 мг/кг Q2W и 3 мг/кг Q3W).

На рис. 4 показано, что в общей популяции для оценки C_{trough} значения C_{trough} при применении фиксированной дозы были стабильно выше, чем при режиме дозирования на основе массы тела. При фиксированной дозе определялась адекватная экспозиция для всех подгрупп по массе тела, так как максимальное и минимальное средние геометрические значения



Примечание. ЧОО – частота объективного ответа; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания.

Рис. 3. Изменение размера таргетных очагов по сравнению с исходным уровнем на момент наилучшего общего ответа. А – результаты исследования FLAT; Б – результаты исследования MIRACULUM. Популяция mITT

C_{trough} для Пролго в дозе 250 мг были выше, чем для Пролго в дозе 1 мг/кг Q2W и 3 мг/кг Q3W (дополнительный материал, табл. S1).

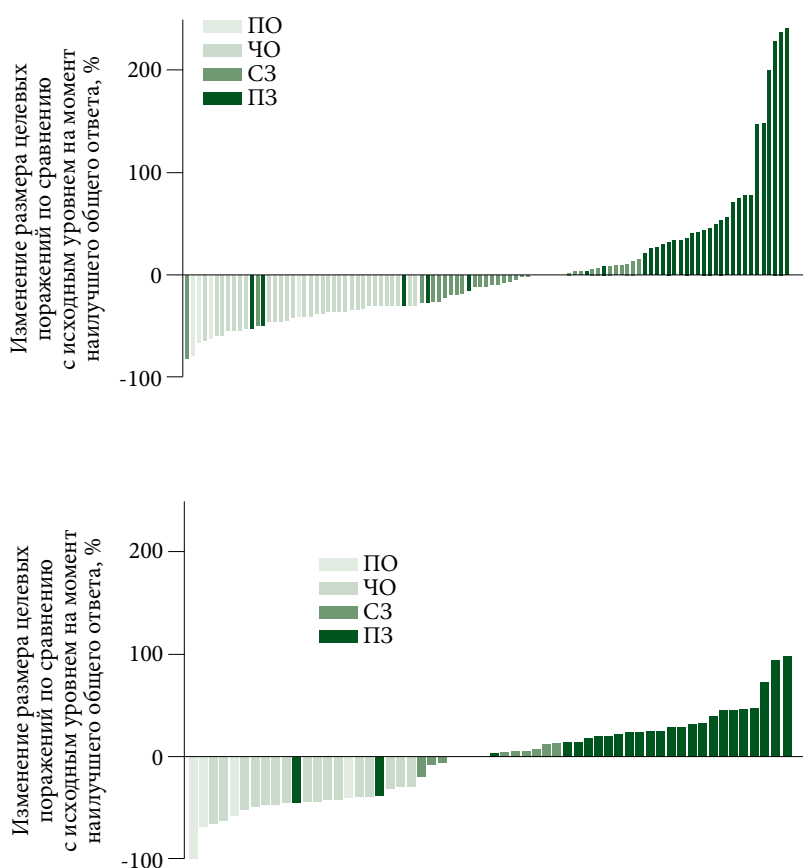
Ни у одного из пациентов, вошедших в популяцию оценки иммуногенности ($n = 95$), не было выявлено связывающих антител к пролголимабу.



Таблица 2. Наилучший ответ в популяции mITT согласно критериям RECIST 1.1 по данным независимого центрального пересмотра

Показатель	Пролго 250 мг (n = 114) n (%)	Пролго 1 мг/кг (n = 61) n (%)	Разница рисков (95% ДИ) ³
Полный ответ	4 (3,5)	4 (6,6)	
Частичный ответ	34 (29,8)	16 (26,2)	
Стабилизация заболевания	32 (28,1)	12 (19,7)	
Прогрессия заболевания	33 (28,9)	26 (42,6)	
Не подлежит оценке	11 (9,6)	3 (4,9)	
Частота достижения контроля над заболеванием ¹ (95% ДИ) ²	64 (56,1) (46,5–65,4)	32 (52,5) (39,3–65,4)	0,03 (-0,10–НД) ⁷ , p = 0,0033 ⁴
Частота объективного ответа (95% ДИ) ²	38 (33,3) (24,8–42,8)	20 (32,8) (21,3–46,0)	0,00 (-0,12–НД), p = 0,0082 ⁴
Медиана времени до достижения объективного ответа, месяцы (95% ДИ) ⁵	1,906 (1,873– 2,103)	2,070 (1,873–3,680)	
Медиана длительности ответа, месяцы (95% ДИ) ^{5,6}	НД (3,745–НД)	9,429 (4,862–НД)	

Примечание. ¹ Определяется как стабилизация заболевания в течение пяти или более недель плюс частота объективного ответа; ² доверительный интервал согласно методу Клоппера – Пирсона; ³ односторонний стратифицированный доверительный интервал по модели с фиксированными эффектами (статистика отклонений); ⁴ тестовая статистика оценена через логарифмическую функцию правдоподобия; ⁵ оценка по методу Каплана – Мейера, n = 38 для группы Пролго 250 мг, n = 20 для группы Пролго 1 мг/кг; ⁶ количество пациентов с явлением: n = 5 для группы Пролго 250 мг, n = 6 для группы Пролго 1 мг/кг; ⁷ НД – не достигнута.



Примечание. Прямая линия посередине представляет собой медиану, края – 25-й и 75-й перцентили, а усы – самые крайние точки. ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания; ПЗ – прогрессирование заболевания.

Рис. 4. Минимальная концентрация прололимаба (мкг/мл). Популяция для ФК-анализа C_{trough}

Безопасность

Режим дозирования Пролго с фиксированной дозой имел благоприятный профиль безопасности: не было зафиксировано ни одного связанного с терапией летального исхода. НЯ любой степени тяжести были зарегистрированы у 85/114 (74,6%) пациентов, у 21 из 114 (18,4%) пациентов наблюдалось минимум одно НЯ ≥ 3 -й степени, у 60 из 114 пациентов (52,6%) наблюдалось минимум одно НЯ, связанное с исследуемой терапией. Профили безопасности для режимов Пролго 250 мг Q3W и Пролго 1 мг/кг Q2W были сопоставимы (табл. 3). НЯ, связанные с терапией, возникали с одинаковой частотой при применении фиксированной дозы и при режиме 1 мг/кг, однако частота иоНЯ была ниже в группе Пролго 250 мг. Прекращение терапии по причине НЯ потребовалось двум пациентам из 114 (1,8%) в группе Пролго 250 мг и трем пациентам из 61 (4,9%) в группе Пролго 1 мг/кг. Частота и профиль НЯ были сопоставимыми в обеих группах (дополнительный материал, табл. S2 и S3). Наиболее частые НЯ ($> 5\%$ пациентов в обеих группах) указаны в приложении.

Обсуждение

В настоящее исследование были включены пациенты с нерезектабельной или метастатической меланомой, которые ранее не получали терапию по поводу данного заболевания, а также терапию анти-CTLA4- и/или анти-PD-1/PD-L1/PDL-2-препаратами или таргетную терапию. Популяция пациентов была подобрана так, что она полностью соответствовала третьему этапу исследования BCD-100-2/MIRACULUM (ретроспективный контроль).

Использование ретроспективного контроля для демонстрации наименьшей эффективности обусловлено возможностью объективной оценки и контроля показателей, влияющих на количество пациентов



Таблица 3. Параметры безопасности. Популяция mITT

Показатель	Пролго 250 мг (n = 114) n (%)	Пролго 1 мг/кг (n = 61) n (%)
Доля пациентов с НЯ	85 (74,6)	47 (77,0)
Доля пациентов с тяжелыми НЯ (степень ≥ 3)	21 (18,4)	14 (23,0)
Доля пациентов с серьезными НЯ	6 (5,3)	6 (9,8)
Доля пациентов с НЯ любой степени тяжести	60 (52,6)	34 (55,7)
Доля пациентов с иоНЯ	25 (21,9)	20 (32,8)
Доля пациентов с тяжелыми иоНЯ (степень ≥ 3)	0	4 (6,6)
Доля пациентов, которым потребовалось прекращение терапии по причине НЯ	2 (1,8)	3 (4,9)
Доля пациентов, которым потребовалось прекращение терапии по причине иоНЯ	0	1 (1,6)

с ответом на лечение, которые не зависят непосредственно от эффективности препарата. Такими факторами являются популяция пациентов, определяемая критериями включения, предшествующая и сопутствующая терапия, методы и сроки оценки эффективности, место проведения исследования, а также такие показатели, как исходный размер опухоли, общее состояние пациента, сопутствующие заболевания и наличие метастазов в центральную нервную систему.

Первичной конечной точкой исследования является ЧОО, определяемая как полный или частичный ответ в соответствии с критериями RECIST 1.1 на 25-й неделе лечения согласно оценке независимого центрального пересмотра. Для данного исследования была выбрана эта конечная точка в силу объективности оценки эффективности противоопухолевых препаратов. ЧОО является наиболее чувствительным параметром, который используется в исследованиях эффективности противоопухолевых препаратов. В отличие от других стандартных параметров для клинических исследований в онкологии, таких как ВВП и ОВ, ЧОО характеризует прямое воздействие препарата на опухоль. В качестве вторичных конечных точек эффективности, включающих ЧОО в соответствии с критериями irRECIST, анализировались параметры выживаемости. Факторы риска, влияющие на развитие объективного ответа на лечение пролголимабом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой, могут быть определены по результатам уже завершившегося клинического исследования MIRACULUM и учтены при статистическом анализе данных для сравнения эффективности лечения по результатам настоящего исследования с эффективностью лечения в КИ MIRACULUM. Таким образом, хотя в КИ FLAT применялся ретроспективный контроль, доступность результатов КИ MIRACULUM в сочетании с объективностью оценки первичной конечной точки позволяет полноценно сравнить эффективность двух схем лечения пролголимабом: 250 мг Q3W по сравнению с 1 мг/кг Q2W.

С этой же целью КИ FLAT проводилось только в тех исследовательских центрах, которые участвовали в КИ MIRACULUM. Критерии отбора в КИ FLAT были такими же, как и в исследовании

MIRACULUM. Таким образом, результаты исследования BCD-100-2/MIRACULUM можно было использовать в качестве ретроспективного контроля, чтобы продемонстрировать неменьшую эффективность применения пролголимаба в дозе 250 мг Q3W по сравнению с дозой 1 мг/кг Q2W с точки зрения общего ответа на лечение.

Популяция III фазы в КИ MIRACULUM включала 1/61 (1,6%) пациента с меланомой нежных локализаций (меланомы слизистых оболочек или увеальная меланомы). Пациенты с меланомой нежных локализаций менее чувствительны к анти-PD-1-препаратам, таким как пролголимаб. В связи с этим и для обеспечения адекватного сравнения режимов дозирования пролголимаба 1 мг/кг Q2W и 250 мг Q3W в исследовании BCD-100-8/FLAT набор пациентов с меланомой нежных локализаций был ограничен с целью обеспечения сопоставимого количества таких пациентов: 4/114 пациентов (3,5%).

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что дизайн КИ FLAT дает возможность объективно сравнить эффективность двух схем лечения пролголимабом.

Данные о ФК препарата, представленные в этой статье, демонстрируют несколько более высокие значения фармакокинетических параметров при применении пролголимаба в фиксированной дозе 250 мг Q3W по сравнению с дозой 1 мг/кг один раз в две недели (первоначально одобренная доза для пролголимаба) и сопоставимые значения с режимом 3 мг/кг Q3W.

Результаты математического моделирования эффективности пролголимаба по показателю ЧОО в соответствии с критериями RECIST 1.1 для указанных режимов применения пролголимаба 1 мг/кг Q2W и 3 мг/кг Q3W показали, что эффективность лечения пролголимабом не является дозозависимой. Результаты, полученные в настоящем исследовании, указывают на сопоставимую эффективность при дозировании в зависимости от массы тела и при применении фиксированной дозы (см. табл. 2, рис. 2) независимо от демографических характеристик и характеристик заболевания пациента (см. табл. 1). Все пациенты, включая пациентов с высокой/низкой массой тела, достигли одинакового C_{trough} независимо от режима терапии (дополнительный материал, табл. S1).



Профиль безопасности соответствовал данным, полученным в ходе других исследований пролголимаба. Частота и тяжесть НЯ были сопоставимы при обоих режимах дозирования (дополнительный материал, табл. S2, S3). Более низкая частота возникновения иоНЯ, которая наблюдалась в группе, получавшей дозу 250 мг, может быть объяснена улучшением навыков ведения пациентов, получающих иммунотерапию, с учетом времени, прошедшего между двумя исследованиями (MIRACULUM и FLAT).

Таким образом, несмотря на то что параметры ФК пролголимаба при применении дозы 250 мг Q3W были несильно выше, чем при дозе 1 мг/кг Q2W, это не оказало влияния ни на эффективность, ни на безопасность.

По сравнению с одобренными режимами лечения пролголимабом в дозе 1 мг/кг Q2W и 3 мг/кг Q3W у фиксированной дозы есть определенные преимущества: на данный момент пролголимаб доступен во флаконах 50 или 200 мг. При применении режима дозирования на основе массы тела содержимое флакона обычно вводят не полностью, а оставшийся лекарственный продукт утилизируют в соответствии с инструкциями на этикетке. В обычной клинической практике его технически возможно использовать для другого пациента, что создает проблемы с качеством и, следовательно, потенциальные проблемы в отношении безопасности,

так как лекарственный препарат представляет собой источник инфекции при использовании его ненадлежащим образом вне КИ. Таким образом, при режиме дозирования пролголимаба с фиксированной дозой эффективно используется весь флакон препарата целиком и устраняется необходимость утилизировать неиспользованный препарат. Кроме того, снижается риск непреднамеренного введения неправильной дозы.

Снижение частоты введений пролголимаба удобно для врачей и пациентов, что снижает нагрузку на систему здравоохранения: сокращается частота обращений в медицинское учреждение для проведения инфузий. Например, при введении препарата один раз в две недели пациентам приходится посещать медицинское учреждение 26 раз в год, а при введении препарата один раз в три недели – всего 17 раз. Это, в свою очередь, приводит к сокращению расходов учреждений здравоохранения.

В настоящее время применение пролголимаба в дозе 250 мг Q3W одобрено для пациентов с меланомой и НМРЛ в Российской Федерации, а клинические результаты демонстрируют одинаковую эффективность и безопасность применения при этих показателях доз 1 мг/кг Q2W, 250 мг Q3W, 3 мг/кг Q3W, проанализированных в исследованиях эффективности и безопасности пролголимаба [8, 11]. ☺

Финансирование

Клиническое исследование компании АО «Биокад».

Литература

1. Maritz C., Broutin S., Chaput N., et al. Immune checkpoint-targeted antibodies: a room for dose and schedule optimization? *J. Hematol. Oncol.* 2022; 15 (1): 6.
2. Hendrikx J., Haanen J., Voest E.E., et al. Fixed dosing of monoclonal antibodies in oncology. *Oncologist.* 2017; 22 (10): 1212–1221.
3. Chatelut E., Le Louedec F., Milano G., et al. Setting the dose of checkpoint inhibitors: the role of clinical pharmacology. *Clin. Pharmacokinet.* 2020; 59 (3): 287–296.
4. Sheng J., Srivastava S., Sanghavi K., et al. Clinical pharmacology considerations for the development of immune checkpoint inhibitors. *J. Clin. Pharmacol.* 2017; 57 (Suppl 10): S26–S42.
5. Centanni M., Moes D., Troconiz I.F., et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of immune checkpoint inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.* 2019; 58 (7): 835–857.
6. Zak K.M., Grudnik P., Magiera K., et al. Structural biology of the immune checkpoint receptor PD-1 and its ligands PD-L1/PD-L2. *Structure.* 2017; 25 (8): 1163–1174.
7. Fu J., Wang F., Dong L.H., et al. Receptor occupancy measurement of anti-PD-1 antibody drugs in support of clinical trials. *Bioanalysis.* 2019; 11 (14): 1347–1358.
8. Laktionov K.K., Smolin A.V., Dvorkin M.V., et al. Efficacy and safety of prolgolimab in the 1st line of combination therapy for non-squamous NSCLC according to the results of the phase 3 clinical trial BCD-100-3/DOMAJOR. XXVII Russian Oncological Congress. Abstracts of poster reports and accepted for publication, series Journal "Malignant Tumors" 2023; Special issue:131–132.
9. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur. J. Cancer.* 2021; 149: 222–232.
10. Samoylenko I.V., Demidov L.V., Moiseenko F.V., et al. Efficacy and safety of nurulimab + prolgolimab with continued prolgolimab therapy compared to prolgolimab alone as first-line therapy in patients with unresectable or metastatic melanoma: final results of the phase II OBERTON clinical study. *J. Mod. Oncol.* 2023; 25 (3): 313–324.
11. Tjulandin S., Fedyanin M., Demidov L., et al. Final results of phase II trial (MIRACULUM) of the novel PD-1 inhibitor prolgolimab in patients with advanced melanoma. *Ann. Oncol.* 2019; 30: xi44.
12. Tyulyandin S., Demidov L., Moiseyenko V., et al. BCD-100-first Russian PD-1 inhibitor. *J. Mod. Oncol.* 2017; 19 (3): 5–12.



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 линии терапии пациентов с метастатической меланомой кожи^{2,3}

Высокие показатели эффективности в минимальной дозировке 1 мг/кг 1 раз в 2 недели⁴

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. Tjulandin 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. Tjulandin S, Demidov L et al. Novel PD-1 inhibitor prolgozimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. European Journal of Cancer. Vol. 149, P222-232, MAY 01, 2021.
4. 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

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

Forte (лат.) — шанс

BIOCAD



13. Lala M., Li T.R., de Alwis D.P., et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur. J. Cancer.* 2020; 131: 68–75.
14. Freshwater T., de Greef R., Kondic A., et al. Assessment of pembrolizumab (MK-3475) dosing strategy based on population pharmacokinetics and exposure-response models. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 2015; 42: 233.
15. Long G.V., Tykodi S.S., Schneider J.G., et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann. Oncol.* 2018; 29 (11): 2208–13.
16. Budha N., Wu C.Y., Tang Z., et al. Model-based population pharmacokinetic analysis of tislelizumab in patients with advanced tumors. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2023; 12 (1): 95–109.
17. Migden M.R., Paccaly A.J., Papadopoulos K.P., et al. Pharmacokinetic (PK) analysis of weight-based and fixed dose cemiplimab in patients (pts) with advanced malignancies. *Ann. Oncol.* 2019.

A Fixed Dose of Prolgolimab 250 mg Once Every 3 Weeks for Patients with Metastatic Melanoma. Results of the Phase III FLAT Clinical Trial

L.V. Demidov, PhD¹, G.Yu. Harkevich, PhD¹, N.N. Petenko, PhD¹, V.M. Moiseenko, PhD², S.A. Protsenko, PhD³, T.Yu. Semiglazova, PhD³, A.V. Zimina⁴, N.V. Kovalenko⁵, N.V. Fadeeva, PhD⁶, D.V. Kirtbaya⁷, I.O. Belogortsev⁸, D.A. Tantsyrev⁹, S.V. Odintsova, PhD¹⁰, A.I. Nesterova, PhD¹¹, K.A. Vorontsova, PhD¹², Yu.Yu. Makarycheva¹³, Yu.N. Linkova, PhD¹⁴, A.V. Zinkina-Orikhan¹⁴, A.A. Silyutina, PhD¹⁴, I.V. Sorokina, PhD^{12,14}, D.O. Lyaptseva, PhD¹⁴, V.S. Chistyakov, PhD¹⁴, A.A. Lutsky, PhD¹⁴

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

² St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)

³ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

⁴ Omsk Clinical Oncological Dispensary

⁵ Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary

⁶ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine

⁷ Krasnodar Oncological dispensary No. 2

⁸ Leningrad Regional Clinical Hospital

⁹ Altai Regional Oncological Dispensary

¹⁰ JSC Modern Medical Technologies, St. Petersburg

¹¹ M.Z. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary

¹² A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center

¹³ Samara Regional Clinical Oncological Dispensary

¹⁴ JSC BIOCAD, St. Petersburg

Contact person: Irina V. Sorokina, sorokinaiv@biocad.ru

Prolgolimab is the first Russian PD-1 inhibitor approved for the treatment of patients with inoperable or metastatic melanoma, as well as advanced non-squamous cell lung cancer. The drug was approved in two dosage regimens calculated for body weight: 1 mg/kg once every 2 weeks and 3 mg/kg once every 3 weeks, however, the use of prolgolimab in a fixed dose seems more promising.

Methods. A multicenter, incomparable, open-label phase III study of efficacy, pharmacokinetics and safety was conducted to assess the comparability of the dosage regimen of prolgolimab 1 mg/kg once every 2 weeks and a fixed dose of 250 mg once every 3 weeks in patients who had not previously received treatment for inoperable or metastatic melanoma (BCD-100-8/FLAT, NCT05783882). The main purpose of the study: to prove the equally effective use of prolgolimab at a dose of 250 mg once every 3 weeks compared with prolgolimab at a dose of 1 mg/kg once every 2 weeks for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma in terms of the frequency of objective response according to the criteria RECIST 1.1. Patients from the clinical study MIRACULUM (BCD-100-2/ MIRACULUM, NCT03269565) was a retrospective control group.

Results. 114 patients received prolgolimab at a dose of 250 mg once every 3 weeks and 61 patients received prolgolimab (Prolgo) at a dose of 1 mg/kg once every 2 weeks (retrospective control). CSR was achieved in 33.3% (95% confidence interval (CI) 24.8–42.8) of patients in the 250 mg Prolgo group compared with 32.8% (95% CI 21.3–46.0) of patients in the 1 mg/kg Prolgo group. The risk difference was 0.00, 95% CI (-0.12 – not achieved (ND)), $p = 0.0082$. Both therapeutic regimens had a favorable and comparable safety profile. When using a fixed dose of 250 mg once every 3 weeks, higher values of pharmacokinetic parameters were demonstrated compared to the 1 mg/kg regimen. None of the patients were found to have binding antibodies to prolgolimab.

Conclusion. The selected dosage regimen of prolgolimab with a fixed dose of 250 mg once every 3 weeks has efficacy and safety indicators comparable to the dosage regimen of 1 mg/kg once every 2 weeks.

Keywords: prolgolimab, melanoma, immunotherapy, anti-PD-1, immune response checkpoint inhibitors



Дополнительный материал

Таблица S1. C_{trough} на 13-й и 25-й неделях в группах с разной массой тела. Описательная статистика (мкг/мл).
Популяция для ФК анализа C_{trough}

Группа Статистика	1 мг/кг один раз в 2 недели (n = 52)	3 мг/кг один раз в 3 недели (n = 42)	250 мг один раз в 3 недели (n = 107)
C_{trough} , 13-я неделя			
≤ 65 кг			
n	18	6	11
Среднее значение	23,70	38,31	83,41
Геом. среднее	15,27	26,77	72,98
Медиана	18,03	23,00	76,69
Минимум	0,0	10,1	38,6
Максимум	74,1	114,3	159,4
Q1	10,69	15,35	44,54
Q3	32,66	40,73	118,71
CO	19,12	39,29	44,92
КВ (%)	80,7	102,6	53,9
> 65 кг, < 85 кг			
n	20	16	47
Среднее значение	21,76	30,29	79,09
Геом. среднее	18,91	23,80	54,51
Медиана	19,06	26,81	53,72
Минимум	7,2	7,6	0,0
Максимум	59,9	83,3	385,5
Q1	12,98	14,89	38,65
Q3	25,58	41,16	93,58
CO	12,86	21,89	71,37
КВ (%)	59,1	72,3	90,2
≥ 85 кг			
n	6	20	36
Среднее значение	32,47	36,06	80,19
Геом. среднее	21,22	27,88	57,28
Медиана	17,56	28,40	55,12
Минимум	6,8	6,4	6,8
Максимум	86,1	129,8	421,0
Q1	10,34	14,83	34,78
Q3	48,50	38,00	92,75
CO	32,15	30,18	82,75
КВ (%)	99,0	83,7	103,2
C_{trough} , 25-я неделя			
≤ 65 кг			
n	12	2	9
Среднее значение	36,40	54,59	117,15
Геом. среднее	33,47	52,58	86,92
Медиана	42,39	54,59	62,06
Минимум	11,4	39,9	22,6
Максимум	52,0	69,3	301,3
Q1	24,20	47,26	52,22
Q3	46,82	61,92	152,77
CO	13,59	20,74	95,65
КВ (%)	37,3	38,0	81,6
> 65 кг, < 85 кг			
n	13	10	35
Среднее значение	26,57	27,19	121,30
Геом. среднее	16,69	20,11	86,84
Медиана	19,13	19,62	95,21
Минимум	0,0	4,6	8,1
Максимум	64,5	57,9	444,3
Q1	13,63	11,82	46,77
Q3	39,35	44,69	158,30
CO	20,03	19,47	97,60
КВ (%)	75,4	71,6	80,5
≥ 85 кг			
n	3	13	30
Среднее значение	38,90	49,42	125,67
Геом. среднее	32,14	37,82	89,19
Медиана	46,12	51,98	82,19
Минимум	12,4	7,3	16,0
Максимум	58,2	111,1	374,4
Q1	29,25	23,91	48,45
Q3	52,17	72,08	164,52
CO	23,76	32,02	110,28
КВ (%)	61,1	64,8	87,7



Таблица S2. Доля пациентов с нежелательными явлениями любой степени тяжести, зарегистрированными у более чем 5% пациентов в группе Пролго 250 мг. Популяция mITT (начало)

КСО ПТ Степень тяжести	Пролго 250 мг/кг (n = 114) n (%)
Лабораторные и инструментальные данные	40 (35,1)
Степень 1	18 (15,8)
Степень 2	16 (14,0)
Степень 3	5 (4,4)
Степень 4	1 (0,9)
Повышенная аспаратаминотрансфераза	14 (12,3)
Степень 1	8 (7,0)
Степень 2	5 (4,4)
Степень 4	1 (0,9)
Повышенная аланинаминотрансфераза	13 (11,4)
Степень 1	6 (5,3)
Степень 2	4 (3,5)
Степень 3	3 (2,6)
Повышенная щелочная фосфатаза крови	12 (10,5)
Степень 1	9 (7,9)
Степень 2	2 (1,8)
Степень 3	1 (0,9)
Повышенная амилаза	10 (8,8)
Степень 1	5 (4,4)
Степень 2	4 (3,5)
Степень 3	1 (0,9)
Повышенная мочевины крови	10 (8,8)
Степень 1	10 (8,8)
Снижение массы тела	10 (8,8)
Степень 1	7 (6,1)
Степень 2	3 (2,6)
Повышенная лактатдегидрогеназа крови	8 (7,0)
Степень 1	8 (7,0)
Повышенный креатинин крови	6 (5,3)
Степень 1	5 (4,4)
Степень 2	1 (0,9)
Повышенная мочевая кислота крови	6 (5,3)
Степень 1	6 (5,3)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	33 (28,9)
Степень 1	9 (7,9)
Степень 2	20 (17,5)
Степень 3	3 (2,6)
Степень 4	1 (0,9)
Анемия	17 (14,9)
Степень 1	5 (4,4)
Степень 2	11 (9,6)
Степень 3	1 (0,9)
Лимфопения	8 (7,0)
Степень 1	1 (0,9)
Степень 2	6 (5,3)
Степень 3	1 (0,9)
Тромбоцитопения	6 (5,3)
Степень 1	4 (3,5)
Степень 2	1 (0,9)
Степень 3	1 (0,9)



Таблица S2. Доля пациентов с нежелательными явлениями любой степени тяжести, зарегистрированными у более чем 5% пациентов в группе Пролго 250 мг. Популяция mITT (окончание)

КСО ПТ Степень тяжести	Пролго 250 мг/кг (n = 114) n (%)
Нарушения питания и обмена веществ	25 (21,9)
Степень 1	15 (13,2)
Степень 2	8 (7,0)
Степень 3	1 (0,9)
Степень 4	1 (0,9)
Гипергликемия	12 (10,5)
Степень 1	7 (6,1)
Степень 2	4 (3,5)
Степень 3	1 (0,9)
Снижение аппетита	12 (10,5)
Степень 1	9 (7,9)
Степень 2	3 (2,6)
Нарушения со стороны эндокринной системы	25 (21,9)
Степень 1	9 (7,9)
Степень 2	16 (14,0)
Гипотиреоз	7 (6,1)
Степень 1	3 (2,6)
Степень 2	4 (3,5)
Системные нарушения и осложнения в месте введения	16 (14,0)
Степень 1	5 (4,4)
Степень 2	4 (3,5)
Степень 3	6 (5,3)
Степень 5	1 (0,9)
Астения	13 (11,4)
Степень 1	4 (3,5)
Степень 2	3 (2,6)
Степень 3	6 (5,3)
Нарушения со стороны сердца	12 (10,5)
Степень 1	11 (9,6)
Степень 2	1 (0,9)
Инфекции и инвазии	11 (9,6)
Степень 1	4 (3,5)
Степень 2	6 (5,3)
Степень 3	1 (0,9)
Нарушения со стороны пищеварительной системы	10 (8,8)
Степень 1	5 (4,4)
Степень 2	3 (2,6)
Степень 3	1 (0,9)
Степень 4	1 (0,9)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	9 (7,9)
Степень 1	4 (3,5)
Степень 2	5 (4,4)
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	7 (6,1)
Степень 1	3 (2,6)
Степень 2	3 (2,6)
Степень 3	1 (0,9)
Нарушения со стороны нервной системы	7 (6,1)
Степень 1	3 (2,6)
Степень 2	3 (2,6)
Степень 5	1 (0,9)
Головокружение	6 (5,3)
Степень 1	5 (4,4)
Степень 2	1 (0,9)

Примечание. ПТ – предпочтительный термин; КСО – класс систем органов. ПТ и КСО кодируются с использованием MedDRA версии 25.1.



Таблица S3. Доля пациентов с нежелательными явлениями любой степени тяжести, зарегистрированными у более чем 5% пациентов в группе Пролго 1 мг/кг. Популяция mITT

КСО ПТ Степень тяжести	BCD-100 1 мг/кг (n = 61) n (%)
Лабораторные и инструментальные данные	15 (24,59)
Степень 1	12 (19,67)
Степень 2	4 (6,56)
Повышенная температура тела	5 (8,20)
Степень 1	3 (4,92)
Степень 2	2 (3,28)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	12 (19,67)
Степень 1	6 (9,84)
Степень 2	5 (8,20)
Степень 3	1 (1,64)
Анемия	7 (11,48)
Степень 1	3 (4,92)
Степень 2	4 (6,56)
Нарушения со стороны эндокринной системы	9 (14,75)
Степень 1	5 (8,20)
Степень 2	4 (6,56)
Гипертиреоз	7 (11,48)
Степень 1	4 (6,56)
Степень 2	3 (4,92)
Нарушения со стороны сосудистой системы	7 (11,48)
Степень 2	5 (8,20)
Степень 3	2 (3,28)
Гипертония	4 (6,56)
Степень 2	2 (3,28)
Степень 3	2 (3,28)
Системные нарушения и осложнения в месте введения	6 (9,84)
Степень 1	4 (6,56)
Степень 2	1 (1,64)
Степень 3	1 (1,64)
Степень 5	1 (1,64)
Астения	4 (6,56)
Степень 1	3 (4,92)
Степень 3	1 (1,64)

Примечание. ПТ – предпочтительный термин; КСО – класс систем органов. ПТ и КСО кодируются с использованием MedDRA версии 25.1.



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



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



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

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



news@nop2030.ru



¹ Республиканский
клинический
онкологический
диспансер Минздрава
Республики
Башкортостан

² Башкирский
государственный
медицинский
университет

³ Институт
иммунологии
и физиологии
Уральского отделения
РАН

⁴ Областная детская
клиническая больница,
Екатеринбург

⁵ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

⁶ Институт
иммунологии
Федерального медико-
биологического
агентства

Стратегия усиления специфического противоопухолевого иммунитета у больных с меланомой

А.В. Султанбаев, к.м.н.^{1,2}, Ш.И. Мусин, к.м.н.^{1,2}, К.В. Меньшиков, к.м.н.^{1,2},
Н.И. Султанбаева¹, И.А. Тузанкина, д.м.н.^{3,4}, Д.А. Кудлай, д.м.н.^{5,6}

Адрес для переписки: Александр Валерьевич Султанбаев, rkodrb@yandex.ru

Для цитирования: Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В. и др. Стратегия усиления специфического противоопухолевого иммунитета у больных с меланомой. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 116–121.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-116-121

В онкологии особый интерес представляет изучение иммунного статуса больных. Определение эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) и κ-делеционного элемента рецептора В-клеток (KREC) позволяет оценить состояние гуморального и клеточного иммунитета. При меланоме эффективность применения препаратов контроля иммунных точек зависит от формирования специфического противоопухолевого иммунитета.

Количественные показатели эксцизионных колец рекомбинации – отражение формирования различного репертуара Т-клеточных рецепторов, которые являются неотъемлемым компонентом в формировании специфического иммунитета. Понимание изменения количественных значений TREC у больных с меланомой на фоне терапии различными препаратами может улучшить отбор пациентов для назначения иммунотерапии.

Цель исследования – оценка состояния клеточного иммунитета на фоне адъювантной терапии меланомы методом определения количественных показателей TREC.

Материал и методы. В исследование вошли 82 пациента с меланомой. Среди больных с меланомой доля пациентов мужского пола составила 36,5% (30/82), женского – 63,5% (52/82). Медиана возраста в группе пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) – 63 года [Q1–Q3: 52,8–75].

Результаты. Исследование подтвердило, что у онкологических больных снижение количества TREC в крови свидетельствует о наличии иммунодефицита. На фоне таргетной терапии (дабрафениб + траметиниб) и терапии интерфероном отмечается достоверно значимое увеличение уровня эксцизионных колец Т-клеточного рецептора, что указывает на рост вероятности формирования специфического противоопухолевого иммунитета.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют, что применение интерферона α-2β и комбинации дабрафениб + траметиниб приводит к достоверному увеличению репертуара Т-клеточных рецепторов, что является отражением усиления специфического иммунитета. Представленные данные указывают на возможность использования метода определения уровня TREC для прогнозирования риска прогрессии ЗНО и эффективности назначенной терапии.

Ключевые слова: канцерогенез, меланوما, противоопухолевый иммунитет, дабрафениб, пембролизумаб, интерферон, TREC, KREC



Введение

В лечении злокачественных новообразований (ЗНО) назначение ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) у одних пациентов позволяет достичь полного ответа с длительной ремиссией заболевания, а у других пациентов на первых курсах иммунотерапии наблюдается прогрессия заболевания [1–3]. Формирование устойчивого специфического противоопухолевого иммунитета характеризуется наличием комплементарной связи Т-клеточных рецепторов (TCR) с антигенами злокачественных клеток. Таким образом, в формировании специфического противоопухолевого иммунитета важная роль отводится TCR [4].

Применение ИКТИ, нацеленных на CTLA-4 и PD-1/PD-L1, у большинства пациентов с меланомой позволяет добиться длительного контроля над заболеванием [5]. Применение иммунных препаратов позволяет достичь определенного ответа на терапию, но при дрейфе антигенов наблюдается потеря комплементарной связи с иммунокомпетентными клетками, что часто обусловлено дефицитом Т-клеточных рецепторов. Следовательно, причиной резистентности ЗНО к ИКТИ является первичное или вторичное иммунодефицитное состояние [6]. Соответственно, в онкологии используются различные варианты преодоления резистентности к ИКТИ: одной из стратегий повышения эффективности иммунных препаратов является их применение в комбинации с лучевой терапией или с химиотерапией [7], когда за счет повышения разнообразия антигенов повышается вероятность формирования комплементарных связей с TCR. Таким образом, применение комбинированных методов лечения приводит к более высокой частоте ответа, но при этом платой за полученный результат является более высокая частота нежелательных явлений 3–4-й степени [8, 9].

У больных с ЗНО, в том числе и с меланомой, иммунодефицитные состояния разной степени можно выявить, определив уровень эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) и κ-делеционного элемента (KREC) [10]. При этом у онкобольных при применении различных схем противоопухолевой лекарственной терапии наблюдается ремодуляция иммунной системы, что отражается на изменении лабораторных данных [6].

Про применяемые противоопухолевые препараты известно: интерфероны I типа и интерферон-альфа (ИФН-α) стимулируют иммунную систему [11, 12], что отражается в успехах лечения пациентов с меланомой. ИФН-α был одобрен и включен в клинические рекомендации для адъювантной терапии меланомы IIВ/С стадии.

Ранее было доказано, что ИФН-α эффективен в модуляции иммунного ответа и может усиливать клинический ответ на блокаду PD-1-рецептора. Результаты ретроспективного анализа пациентов с меланомой, получавших терапию ИФН-α с последующим назначением пембролизумаба, продемонстрировали улучшение результатов контроля заболевания при операбельной меланоме III/IV стадии [12]. У определенной группы пациентов с меланомой при отсутствии ожидаемого

эффекта от терапии ИКТИ возникает потребность в стимуляции иммунной системы, что требует разработки новых комбинаций лекарственной терапии [13]. Результаты исследования фазы Ib/II KEYNOTE-020 при распространенной меланоме показали эффективность пембролизумаба в комбинации с интерфероном ИФН-α-2b [12]. Разработка различных схем терапии, способствующих стимуляции иммунной системы, требует дальнейшего исследования и разработки количественных методов оценки эффективности иммунотерапии. Рандомизированное исследование III фазы, в котором оценивали эффективность применения спартализумаба в сочетании с дабрафенибом и траметинибом при метастатической меланоме с мутацией BRAF V600, продемонстрировало улучшение выживаемости без прогрессирования и объективного ответа у пациентов, находящихся на дабрафенибе с траметинибом, но данное исследование не достигло первичной конечной точки [13].

Таким образом, даже несмотря на то что теперь у нас есть гораздо лучшее представление о важности улучшить противоопухолевую эффективность ИКТИ, нам еще предстоит выявить предикторы чувствительности к ним и научиться модулировать иммунную систему для повышения результатов иммунотерапии рака.

В настоящем исследовании оценена динамика изменения иммунной системы у пациентов с операбельной меланомой на адъювантной терапии.

Цель исследования – оценка состояния клеточного иммунитета на фоне адъювантной терапии меланомы путем определения количественных показателей TREC.

Материал и методы

Этическим комитетом Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Башкортостан 21 июля 2022 г. утвержден протокол ИО-001 одноцентрового нерандомизированного открытого клинического исследования «Определение TREC и KREC у пациентов с ЗНО различных локализаций». В соответствии с критериями включения в группу исследования вошли пациенты с меланомой кожи. Проводился анализ показателей TREC и KREC. Пациенты с ЗНО, согласно плану протокола, были распределены на две подгруппы. В первую подгруппу вошли первичные пациенты с меланомой, которым ранее не проводились специальные методы лечения, а с момента первичной постановки диагноза после радикального хирургического лечения в последующем назначалась адъювантная терапия. Во вторую подгруппу вошли пациенты с локальным рецидивом, которым после повторной радикальной операции назначалась адъювантная терапия. В обеих подгруппах пациентов забор крови осуществлялся до применения специальных методов лечения. Стратификация пациентов проводилась с учетом основных факторов, влияющих на иммунный статус и течение заболевания: возраст, распространенность заболевания, наличие драйверных мутаций и схема лечения. Пациенты перед обследованием проходили скрининг в соответствии с критериями включения:



- 1) пациенты указанных локализаций в соответствии с группами и планом лечения;
- 2) возраст 18 лет и старше;
- 3) функциональный статус по ECOG 0–1 балл;
- 4) информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании по данному протоколу.

Таблица 1. Распределение пациентов по характеру манифестации заболевания

Манифестация меланомы	Количество пациентов	
	абс.	%
Первичное заболевание	67	81,7
Рецидив	15	18,3
Всего	82	100

Таблица 2. Характеристика пациентов по локализации первичного очага

Локализация	Количество пациентов	
	абс.	%
Голова и шея	6	7,3
Туловище	35	41,5
Верхняя конечность	17	20,7
Нижняя конечность	23	28,1
Слизистые	1	1,2
Всего	82	100

Таблица 3. Характеристика пациентов по стадии заболевания

Стадия	Количество пациентов	
	абс.	%
IB	36	44,0
IC	10	12,2
IIIB	6	7,3
IIIC	22	26,8
IIID	8	9,7
Всего	82	100

Таблица 4. Распределение пациентов по результатам молекулярно-генетического исследования

Мутация в гене BRAF	Количество пациентов	
	абс.	%
Отрицательно	52	63,4
Положительно	30	36,6
Всего	82	100

Забор венозной крови в вакуумную пробирку осуществлялся до хирургического метода лечения. В последующем забор крови выполняли в динамике каждые три месяца на фоне адъювантной терапии по стандартной технологии из кубитальной вены: взятие крови осуществлялось из вены натошак, при минимальной физической активности непосредственно перед взятием (в течение 15 минут), в положении пациента сидя или лежа. Кровь должна была поступать свободным током непосредственно в вакуумную пробирку с ЭДТА (фиолетовые крышки). После взятия крови пробирку в соответствии с инструкцией плавно переворачивали несколько раз для перемешивания с антикоагулянтом.

Для выделения ДНК из клинического материала использовался комплект реагентов «РИБО-преп». Комплект реагентов «РИБО-преп» предназначен для выделения тотальной РНК/ДНК из клинического материала (плазмы периферической крови, ликвора, амниотической жидкости, мазков из носа, зева, слюны) для последующего анализа методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Количественный анализ TREC и KREC проводили с использованием набора реагентов «ИММУНО-БИТ» (АВВ-тест, Россия) методом ПЦР в реальном времени. Анализатор: амплификатор Real-time CFX96, Bio-Rad Laboratories, США. Детектирующий амплификатор: ДТ-96, ДНК-Технология, Россия. Аналитическая чувствительность тест-системы – 1×10^3 копий/мл. Аналитическая специфичность тест-системы – 100%. Нормальность распределения количественных показателей определяли с помощью критерия Шапиро – Уилка, Колмогорова – Смирнова, анализ количественных показателей количественных данных – U-критерия Манна – Уитни, поправку на множественность сравнений – с помощью поправки Бонферрони.

Результаты

В группу исследования вошли 82 пациента. Анализ выполнен среди 67 первичных пациентов с меланомой, которым ранее не проводились специальные методы лечения, и 15 пациентов с рецидивом меланомы. Доля пациентов мужского пола составила 36,5% (30/82), женского – 63,5% (50/82). Медиана возраста в группе пациентов с меланомой составила 57 лет [Q1–Q3: 47,5–67]. Распределение пациентов по характеру манифестации заболевания представлена в табл. 1.

Среди включенных в исследование пациентов основную долю составили первичные – 81,7%, с рецидивом – 18,3%. Распределение пациентов по локализации меланомы представлено в табл. 2.

Распределение пациентов по стадиям ЗНО согласно международной классификации TNM-8 представлено в табл. 3.

Перед определением тактики лечения блоки микропрепаратов направлялись на молекулярно-генетическое исследование опухоли с целью выявления мутации в гене BRAF. Распределение пациентов по наличию мутации в гене BRAF представлено в табл. 4.



По данным послеоперационных результатов стандартизации пациенты с учетом наличия мутаций в гене *BRAF* были направлены на адъювантную терапию. Пациентам с меланомой кожи IB и IIC стадии в адъювантном режиме назначалась анти-PD1-терапия препаратом пембролизумаб суммарно до 12 месяцев или ИФН- α в дозе 5 млн ЕД подкожно с частотой три раза в неделю сроком до 12 месяцев. Пациентам с меланомой кожи IIIA–IIID стадии в адъювантном режиме назначалась анти-PD-1-терапия препаратом пембролизумаб в дозе 200 мг с частотой один раз в три недели суммарно до 12 месяцев. При наличии мутации в гене *BRAF* назначались ингибиторы *BRAF*/*MEK* – препараты дабрафениб в дозе 150 мг внутрь с частотой два раза в сутки в комбинации с препаратом траметиниб 2 мг внутрь с частотой один раз в сутки в течение 12 месяцев.

Из данных, представленных в табл. 4, следует, что по результатам молекулярно-генетического тестирования в данном исследовании основную долю составили пациенты с *BRAF*-негативным статусом. При определении уровня показателей TREC и KREC пациенты распределялись по разным возрастным группам: 18–24 года; 25–44 года; 45–60 лет; 60 лет и старше. Распределение пациентов по возрастным группам представлено в табл. 5.

Основную долю пациентов, включенных в исследование, составили больные старше 60 лет, – 61%.

По результатам определения уровня TREC и KREC у пациентов с меланомой с увеличением возраста было отмечено уменьшение концентрации TREC. По уровню концентрации KREC в различных возрастных группах достоверно значимых отклонений выявлено не было.

Среди пациентов проводилась оценка уровня TREC до радикального лечения и в послеоперационном периоде через три месяца. Результаты определения уровня TREC среди первичных и рецидивных пациентов до операции (TREC1), а также через три месяца после начала адъювантной терапии (TREC2) представлены в табл. 6.

При сравнении показателей TREC у первичных и повторных пациентов статистически значимых различий установлено не было ($p = 0,45$, $p = 0,32$), но при этом необходимо отметить более низкое содержание уровня TREC1 у пациентов с рецидивом, что указывает на более низкую вероятность формирования специфического противоопухолевого иммунитета. Весьма интересными оказались результаты на фоне адъювантной терапии, когда отмечается увеличение медианы уровня TREC2, что отражает рост потенциала формирования специфического противоопухолевого иммунитета.

Показатели медианы TREC1 и TREC2 (первичные и повторные пациенты) на адъювантной терапии продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий ($p = 0,098$ и $p = 0,068$ соответственно), что, возможно, обусловлено малым количеством проанализированных пациентов. Результаты про-

Таблица 5. Распределение пациентов по возрастным группам

Возраст, лет	Количество пациентов	
	абс.	%
18–24	0	0
25–44	10	12,2
45–60	22	26,8
Старше 60	50	61,0
Всего	82	100

Таблица 6. Показатели уровня эксцизионных колец T-клеточного рецептора у первичных и рецидивных пациентов до терапии и через три месяца после начала адъювантной терапии

Показатель	Первичные (67)		Рецидивные (15)		p
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
TREC1/105 PBMC	7,56	2,1–19,3	4,49	0,9–38,6	0,45
TREC2/105 PBMC	13,1	1,3–51,4	24,9	11,7–93,9	0,32

Таблица 7. Динамика изменения уровня TREC при разных схемах адъювантной терапии

Показатель	Интерферон α -2b (n = 30)		<i>BRAF</i> -ингибиторы + <i>MEK</i> -ингибиторы (n = 20)		Ингибиторы контроля иммунных точек (n = 32)	
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3
TREC1 /105 PBMC	2,46	1,3–8,05	2,28	2,08–17,94	6,74	0,98–27,28
TREC2 /105 PBMC	11,18	3,03–26,29	7,69	5,11–61,27	7,37	1,17–57,96

веденного анализа вызывают интерес к препаратам, вызывающим ремодуляцию иммунной системы и, как следствие, повышающим репертуар TCR и вероятность формирования специфического противоопухолевого иммунитета [11, 12].

Назначенные в адъюванте противоопухолевые препараты продемонстрировали разнонаправленную динамику изменения TREC через три месяца. Показатели TREC в зависимости от схемы адъювантной терапии представлены в табл. 7.

Показатели медианы TREC1 и TREC2 между пациентами, получавшими различные варианты адъювантной терапии, в разные точки контроля статистически не отличались. Но на фоне терапии ИФН- α -2b и таргетными препаратами (дабрафениб + траметиниб) отмечается значительное увеличение медианы содержания эксцизионных колец рекомбинации TCR, что отражает повышение TCR и, как следствие, повышение вероятности формирования специфического противоопухолевого иммунитета. На фоне терапии ИКТИ достоверно значимых различий между TREC1



Таблица 8. Показатели уровня эксцизионных колец T-клеточного рецептора в динамике у пациентов с прогрессией и без прогрессии заболевания

Показатель	Без прогрессирования (n = 54; 65,8%)		С прогрессированием (n = 28; 33,3%)		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
TREC1/105 PBMC	7,99	2,29–22,74	3,36	0,9–10,92	0,05
TREC2/105 PBMC	9,13	1,17–56,52	13,6	6,7–38,46	0,39

и TREC2 не отмечено. В группе пациентов, получающих терапию ИФН- α -2b и BRAF-ингибитором в комбинации с MEK-ингибиторами наблюдается достоверно значимое увеличение уровня TREC2 по сравнению с TREC1 ($p < 0,05$).

На фоне терапии увеличение уровня TREC демонстрирует увеличение вероятности формирования специфического противоопухолевого иммунитета к неоантигенам опухолевой ткани, что подтверждает обоснованность проведения ряда клинических исследований [12, 13].

На фоне адъювантной терапии у 28 (34,2%) из 82 пациентов в течении шести месяцев от начала адъювантной терапии зарегистрирована прогрессия заболевания. Динамика изменения концентрации TREC у пациентов с прогрессией и без прогрессии представлена в табл. 8.

Отмечена более низкая медиана концентрации TREC у пациентов с прогрессированием заболевания, получающих адъювантную терапию. В динамике на фоне адъювантной терапии во всех группах пациентов отмечается рост уровня TREC.

Обсуждение

Изменение иммунного профиля пациентов является неотъемлемой частью онкогенеза. Многие виды ЗНО приводят к супрессии естественной противоопухолевой активности иммунной системы. Одним из методов, позволяющих охарактеризовать T- и B-лимфоцитарный иммунодефицит, может оказаться количественная оценка TREC и KREC.

Из полученных нами результатов следует, что у онкологических больных снижение количества TREC в крови может свидетельствовать об иммунодефиците. На сегодняшний день известно, что назначение интерферона и таргетных препаратов демонстрирует ремодуляцию иммунной системы [11–13] и способствует повышению эффективно-

сти ИКТИ при последующем применении. Данная методика исследования вызывает интерес во всех сферах медицины, в которых проводятся исследования по анализу концентрации TREC и KREC на фоне различных иммунодефицитов. Полученные нами данные свидетельствуют об иммунодефиците у онкобольных, которые отражаются в значимых изменениях TREC при меланоме по сравнению с данными здоровых лиц, установленными при изучении референсных значений в различных возрастных группах [14].

В данной работе впервые представлены результаты исследования уровня TREC у онкобольных и определена его прогностическая значимость. Дальнейшее развитие иммуноонкологии позволит учитывать изменения показателей TREC и KREC в динамике и использовать прогностическое значение этих изменений для результатов лечения и показателей выживаемости. Полученные результаты демонстрируют эффективность ремодуляции иммунной системы при назначении ИФН- α -2b и таргетной терапии (дабрафениб + траметиниб). На фоне терапии ИФН- α -2b и таргетной терапии (дабрафениб + траметиниб) впервые отмечено достоверно значимое увеличение уровня TREC, что указывает на рост вероятности формирования специфического противоопухолевого иммунитета.

Современные подходы лечения ЗНО требуют более глубокого понимания иммунологических взаимоотношений между опухолью и организмом в целом. Данное исследование приближает понимание происходящих иммунологических изменений у пациентов при назначении различных схем противоопухолевой лекарственной терапии и патогенетическое обоснование их использования для активации противоопухолевого иммунитета.

Заключение

Полученные результаты подтверждают мнение о том, что при ЗНО происходит системное повреждение иммунной системы. Определение уровня TREC на фоне адъювантной терапии продемонстрировало эффективность применения комбинации дабрафениб + траметиниб и ИФН- α -2b, которая отражается в достоверном увеличении антигенного репертуара T-клеточных рецепторов. Представленные данные указывают на возможность использования метода определения уровня TREC для прогнозирования риска прогрессии и оценки эффективности ИКТИ при различных ЗНО. ☺

Литература

1. Bagchi S., Yuan R., Engleman E.G., et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance. *Ann. Rev. Pathol.* 2021; 16: 223–249.
2. Nayak L., Iwamoto F.M., LaCasce A., et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood.* 2017; 129 (23): 3071–3073.
3. Le D.T., Uram J.N., Wang H., et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (26): 2509–2520.



- Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018; 359 (6382): 1350–1355.
- Ott P.A., Hodi F.S., Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (19): 5300–5309.
- Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В. и др. Роль хромосомных V (D) J рекомбинаций лимфоцитов в формировании противоопухолевого иммунитета и эффективности применения иммунотерапии. *Молекулярная медицина*. 2023; 21 (4): 11–19.
- Chowdhury P.S., Chamoto K., Honjo T., et al. Combination therapy strategies for improving PD-1 blockade efficacy: a new era in cancer immunotherapy. *J. Intern. Med.* 2018; 283 (2): 110–120.
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (1): 23–34.
- Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (14): 1345–1356.
- Sultanbaev A.V., Musin S., Menshikov K., et al. 99P Quantitative indicators of TREC and KREC excision rings in malignant neoplasms. *ESMO Open*. 2023; 8 (1): 100957.
- Alspach E., Lussier D.M., Schreiber R.D. Interferon γ and its important roles in promoting and inhibiting spontaneous and therapeutic cancer immunity. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2019; 11 (3): a028480.
- Jia D.-D., Niu Y., Zhu H., et al. Prior therapy with pegylated-interferon alfa-2b Improves the efficacy of adjuvant pembrolizumab in resectable advanced melanoma. *Front. Oncol.* 2021; 11: 675873.
- Dummer R., Long G.V., Robert C., et al. Randomized phase III trial evaluating spartalizumab plus dabrafenib and trametinib for BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2022; 40 (13): 1428–1438.
- Давыдова Н.В., Продеус А.П., Образцов И.В. и др. Референсные значения концентрации TREC и KREC у взрослых. *Врач*. 2021; 32 (6): 21–28.

Strategy for Enhancing Specific Antitumor Immunity in Patients with Melanoma

A.V. Sultanbaev, PhD^{1,2}, Sh.I. Musin¹, PhD^{1,2}, K.V. Menshikov^{1,2}, PhD^{1,2}, N.I. Sultanbaeva¹, I.A. Tuzankina, PhD^{3,4}, D.A. Kudlay, PhD^{5,6}

¹ Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa

² Bashkir State Medical University

³ Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

⁴ Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

⁶ Institute of Immunology of the Federal Medical and Biological Agency

Contact person: Alexander V. Sultanbaev, rkodrb@yandex.ru

In oncology the study of the immune status of patients is of particular interest. The determination of the excision rings of the T-cell receptor (TREC) and the K-deletion element of the B-cell receptor (KREC) makes it possible to assess the state of humoral and cellular immunity. In melanoma, the effectiveness of the use of immune point control drugs depends on the formation of specific antitumor immunity. Quantitative indicators of excisional recombination rings reflect the formation of a different repertoire of T-cell receptors, which are an integral component in the formation of specific immunity. Understanding changes in the quantitative values of TREC in patients with melanoma on the background of therapy with various drugs can improve the selection of patients for immunotherapy.

The purpose of the study. Assessment of the state of cellular immunity against the background of adjuvant therapy of melanoma by the method of determining quantitative TREC indicators.

Material and methods. The study included 82 patients with melanoma. Among patients with melanoma, the proportion of male patients was 36.5% (30/82), female – 63.5% (52/82). The median age in the group of patients with malignant neoplasms was 63 years [Q1–Q3: 52.8–75].

Results. The study confirmed that in cancer patients, a decrease in the amount of TREC in the blood indicates the presence of immunodeficiency. Against the background of targeted therapy (dabrafenib + trametinib) and interferon therapy, there is a significantly significant increase in the level of excision rings of the T-cell receptor, which indicates an increase in the likelihood of the formation of specific antitumor immunity.

Conclusion. The results obtained demonstrate that the use of interferon α -2 β and the combination of dabrafenib + trametinib leads to a significant increase in the repertoire of T-cell receptors, which is a reflection of the strengthening of specific immunity. The presented data indicate the possibility of using the TREC level determination method to predict the risk of progression of malignant neoplasms and the effectiveness of prescribed therapy.

Keywords: carcinogenesis, melanoma, antitumor immunity, dabrafenib, pembrolizumab, interferon, TREC, KREC



Тезисы^{*}

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

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

¹ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»

² Клинический онкологический диспансер, Омск

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

⁴ Областная клиническая онкологическая больница, Ярославль

⁵ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер

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

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

⁸ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины

⁹ Группа компаний «МЕДСИ»

¹⁰ Онкологический научный центр, Санкт-Петербург

¹¹ Клинический госпиталь на Яузе, Москва

¹² АО «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург

¹³ Костромской клинический онкологический диспансер

¹⁴ Онкологический диспансер № 2, Сочи

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

¹⁶ ООО «Новая Клиника», Пятигорск

¹⁷ АО «Биокад»

* Тезисы публикуются в авторской редакции.



Конференция «Меланома и опухоли кожи – 2024»

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

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

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

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

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

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



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

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

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

² АО «Современные медицинские технологии»

³ Минский городской клинический онкологический центр

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

⁵ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер

⁶ Алтайский краевой онкологический диспансер

⁷ Клинический онкологический диспансер Омской области

⁸ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины

⁹ Медицинский центр «Евромедсервис», Москва

¹⁰ Минский городской клинический онкологический центр

¹¹ Городская клиническая онкологическая больница № 1, Москва

¹² ООО «Арс Медика Центр»

¹³ Нижегородский областной клинический онкологический диспансер

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

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

¹⁶ ООО «Онкологический научный центр», Санкт-Петербург

¹⁷ Костромской клинический онкологический диспансер

¹⁸ Общество с ограниченной ответственностью «Новая Клиника»

¹⁹ Областная клиническая больница Калининградской области

²⁰ Самарский областной клинический онкологический диспансер

²¹ АО «Биокад»



Конференция «Меланома и опухоли кожи – 2024»

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

⁴ ООО «Генная Хирургия», Москва

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

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

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

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

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



Конференция «Меланома и опухоли кожи – 2024»

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

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

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

² Городская клиническая онкологическая больница № 1, Москва

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

⁴ Московская городская онкологическая больница № 62

⁵ Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

⁶ ООО «РисерчЛаб»

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

⁸ Группа компаний «МЕДСИ»

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

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

¹¹ АО «Р-Фарм»

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

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

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

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



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

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

Гетерогенность метастатических увеальных меланом и особенности микроокружения

Шаманова А.Ю., Казачков Е.Л.

Южно-Уральский государственный медицинский университет

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

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

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

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

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



Конференция «Меланома и опухоли кожи – 2024»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

Диагностика и лечение меланомы кожи

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

Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

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

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

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

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



Конференция «Меланома и опухоли кожи – 2024»

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

Актуальные вопросы хирургического лечения больных первичной меланомой

Плохов В.Н.

Клиническая больница № 2 «МЕДСИ» в Боткинском проезде

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

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

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

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

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

Беленькая Я.В.

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

Для аноректальной меланомы отсутствует единая валидированная система стадирования.

Цель исследования – определение оптимального метода стадирования для аноректальной меланомы.



Конференция «Меланома и опухоли кожи – 2024»

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

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

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

XV МЕЖДУНАРОДНЫЙ
КОНГРЕСС

НЕВСКИЙ РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

12-13
апреля
2024



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

Cosmos Saint-Petersburg
Pribaltiyskaya Hotel

spb.ra.ru

Мы видим то, что лечим!



Комбинированные подходы в лечении метастатической уvealной меланомы

Магомедова З.Р.¹, Назарова В.В.^{1, 2}

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

3 - 7 ИЮЛЯ 2024 ГОДА X ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2024»

Убежден, что Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» будет способствовать обмену опытом и технологиями среди специалистов из России и зарубежных стран, станет стимулом для будущего прорыва в лечении злокачественных новообразований*.



*Михаил Альбертович Мурашко,
Министр здравоохранения
Российской Федерации*

**Обращение к участникам
IX Петербургского международного
онкологического форума «Белые ночи 2023»*

FORUM-ONCO.RU | EVENT@FORUM-ONCO.RU
ТЕЛ.: +7 (812) 439-95-82



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)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников



Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru



ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

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





НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



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



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

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

