

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

онкология, гематология
и радиология, **2017**

№

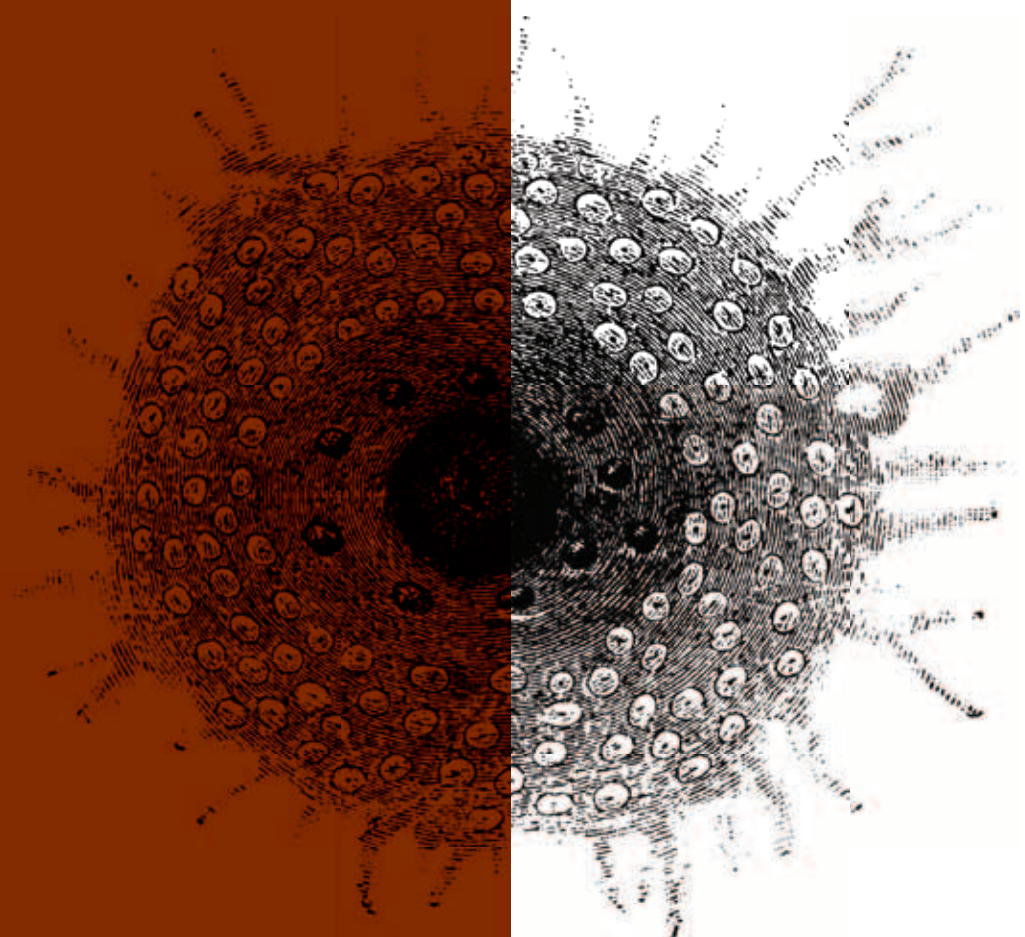
36

Спецвыпуск
«Меланома»



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



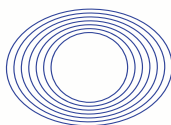
14-16 НОЯБРЯ 2017

XXI

**РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС**

МОСКВА / КРОКУС ЭКСПО
WWW.ROSONCOWEB.RU

XXI ВЕК – ВЕК ИННОВАЦИЙ



ФГБУ РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН



АОР

Ассоциация
Онкологов
России

Эффективная
фармакотерапия. 36/2017.
Онкология, гематология
и радиология. Спецвыпуск
«Меланома»

ISSN 2307-3586

Главный редактор
член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь
докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН
докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА
докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ
докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА
докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ
докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС
докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН
докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН
докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ
докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ
докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ
докт. мед. наук, проф. В.Р. ХАЙРУТДИНОВ
докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет

А.М. ГАРИН (раздел «Онкология»),
И.Л. ДАВЫДКИН (раздел «Гематология»),
Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА,
Н.С. БЕСОВА, М.Б. БЫЧКОВ, С.Л. ГУТОРОВ,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ,
В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

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

Генеральный директор А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта
«Онкология, гематология и радиология»

А. КОЧЕТКОВА (a.kochetkova@medforum-agency.ru)

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Н. НИКАШИН
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 10 000 экз.

Выходит 6 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс
по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

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

Содержание

Люди. События. Даты

- С.А. ПРОЦЕНКО:
«Сегодня мы имеем возможность лечить пациентов с меланомой
и наблюдать хороший длительный эффект» 4

Меланома кожи

- К.С. КОРЧАГИНА, С.В. ГАМАЮНОВ, Л.А. ВОРОПАЕВА
Клинические аспекты классификации меланомы кожи 6
- К.В. ОРЛОВА, Л.В. ДЕМИДОВ
Новое в терапии меланомы кожи: обзор материалов конференций 2017 г. 14
- К.В. ОРЛОВА, В.В. НАЗАРОВА, Н.Н. ПЕТЕНКО, Л.В. ДЕМИДОВ
Возможности персонализированной терапии пациентов
с меланомой кожи и мутацией с-KIT 20
- А.В. НОВИК
Современная иммунотерапия меланомы кожи 26
- И.А. БАЛДУЕВА, А.В. НОВИК, М.Л. ГЕЛЬФОНД, Т.Л. НЕХАЕВА,
С.А. ПРОЦЕНКО, А.Б. ДАНИЛОВА, Н.П. ПИПИА, А.И. СЕМЕНОВА,
Н.В. ЕМЕЛЬЯНОВА, М.В. КОРИНЕНКО, Т.А. ДАНИЛОВА, Д.Х. ЛАТИПОВА,
О.А. ГАЛИУЛЛИНА, Г.М. ТЕЛЕТАЕВА, Е.М. АНОХИНА, З.С. КОТОВА,
Н.А. АВДОНКИНА, А.М. БЕЛЯЕВ
Дендритно-клеточная иммунотерапия в сочетании с фотодинамической
терапией и циклофосфамидом у больных диссеминированной меланомой
кожи, резистентных к стандартным методам лечения 32

Диссеминированные онкологические заболевания

- С.А. ПРОЦЕНКО, Е.М. АНОХИНА, А.В. НОВИК, А.И. СЕМЕНОВА
Опыт лечения пациентов с иммуноопосредованными нежелательными
явлениями на фоне применения ингибиторов контрольных точек 42

Плоскоклеточный рак кожи

- Ш.Х. ГАНЦЕВ, О.Н. ЛИПАТОВ, К.Ш. ГАНЦЕВ, Ш.Р. КЗЫРГАЛИН,
Д.С. ТУРСУМЕТОВ
Плоскоклеточный рак кожи: возможности хирургического лечения 50

Увеальная меланома

- В.В. НАЗАРОВА, К.В. ОРЛОВА, И.А. УТЯШЕВ,
Б.М. МЕДВЕДЕВА, Л.В. ДЕМИДОВ
Опыт использования комбинации HDAC-ингибитора
и анти-PD1-моноклонального антитела при метастатической
увеальной меланоме 54

Effective Pharmacotherapy. 2017.
Issue 36. Oncology, Hematology
& Radiology. Special Issue
'Melanoma'

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

A.M. GARIN (Section Oncology),

I.L. DAVYDKIN (Section Hematology),

B.Ya. ALEXEYEV,

Ye.V. ARTAMONOVA,

N.S. BESOVA,

M.B. BYCHKOV,

S.L. GUTOV,

A.A. MESHCHERYAKOV,

I.G. RUSAKOV,

V.F. SEMIGLAZOV,

A.G. TURKINA

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

A. KOCHETKOVA

(a.kochetkova@medforum-agency.ru)

Contents

People. Events. Dates

- S.A. PROTSENKO: 'Today We Have the Opportunity to Treat Patients with Melanoma and Observe Positive Long Lasting Effect' 4

Skin Melanoma

- K.S. KORCHAGINA, S.V. GAMAYUNOV, L.A. VOROPAYEVA
Clinical Aspects of Classification of Skin Melanoma 6
- K.V. ORLOVA, L.V. DEMIDOV
New in the Treatment of Cutaneous Melanoma:
Review of Conference Proceedings, 2017 14
- K.V. ORLOVA, V.V. NAZAROVA, N.N. PETENKO, L.V. DEMIDOV
Possibilities of Personalized Therapy for Patients with Skin Melanoma
and c-KIT Mutation 20
- A.V. NOVIK
Modern Immunotherapy of Skin Melanoma 26
- I.A. BALDUYEVA, A.V. NOVIK, M.L. GELFOND, T.L. NEKHAYEVA,
S.A. PROTSENKO, A.B. DANILOVA, N.P. PIPIA, A.I. SEMYONOVA,
N.V. YEMELYANOVA, M.V. KORINENKO, T.A. DANILOVA, D.Kh. LATIPOVA,
O.A. GALIULLINA, G.M. TELETAYEVA, Ye.M. ANOKHINA, Z.S. KOTOVA,
N.A. AVDONKINA, A.M. BELYAYEV
Dendritic-Cell Immunotherapy in Combination with Photodynamic
Therapy and Cyclophosphamide in Patients with Metastatic Melanoma,
Resistant to Standard Methods of Treatment 32

Disseminated Oncological Diseases

- S.A. PROTSENKO, Ye.M. ANOKHINA, A.V. NOVIK, A.I. SEMYONOVA
Experience in the Treatment of Patients with Immune-Mediated
Undesirable Events with Application of Checkpoint Inhibitors 42

Squamous Cell Carcinoma

- Sh.H. GANTSEV, O.N. LIPATOV, K.Sh. GANTSEV, Sh.R. KZYRGALIN,
D.S. TURSUMETOV
Squamous Cell Carcinoma of the Skin: Possibilities of Surgical Treatment 50

Uveal Melanoma

- V.V. NAZAROVA, K.V. ORLOVA, I.A. UTYSHEV,
B.M. MEDVEDEVA, L.V. DEMIDOV
The Experience of the Application of HDAC Inhibitor and Anti-PD1-Monoclonal
Antibody Combinations for Metastatic Uveal Melanoma 54

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



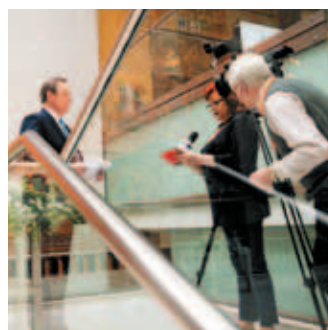
XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

9–12 апреля 2018 года



РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ
chelovekilekarstvo.ru

- ◆ Предварительная регистрация на сайте chelovekilekarstvo.ru
- ◆ Регистрация во время проведения конгресса – в холле первого этажа конгресс-центра
- ◆ Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна



ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 1 марта 2018 г.
- ◆ Правила подачи тезисов в личном кабинете на сайте chelovekilekarstvo.ru

II СЪЕЗД
МОЛОДЫХ
ТЕРАПЕВТОВ

- ◆ Выступление с докладом, посвященным результатам собственных исследований
- ◆ Выступление с докладом, посвященным описанию клинических наблюдений орфанных заболеваний
- ◆ Конкурс молодых ученых
- ◆ Конкурс студенческих работ
- ◆ Олимпиада по терапии



Общие вопросы info@chelovekilekarstvo.ru
Участие в Съезде молодых терапевтов smt@chelovekilekarstvo.ru
Заявки на участие в выставке stend@chelovekilekarstvo.ru
Информационное партнерство press@chelovekilekarstvo.ru
109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 4, оф. 202. Тел./факс: +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru



С.А. ПРОЦЕНКО: «Сегодня мы имеем возможность лечить пациентов с меланомой и наблюдать хороший длительный эффект»

Лечение метастатической меланомы всегда представляло серьезную проблему, в том числе из-за ограниченного спектра терапевтических возможностей. Новые подходы к лечению, появившиеся в последнее десятилетие, позволили достичь хороших результатов. Сегодня в арсенале врача имеются не только таргетные препараты, но и лекарственные средства, способные контролировать иммунный ответ. Именно с ними связан революционный прорыв в лечении больных меланомой. О современных возможностях иммунотерапии меланомы наш корреспондент беседует с врачом-онкологом, заведующей отделением химиотерапии и инновационных технологий Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова, членом правления Ассоциации специалистов по проблемам меланомы, д.м.н. Светланой Анатольевной ПРОЦЕНКО.



– Меланома – одна из наиболее опасных злокачественных опухолей. Светлана Анатольевна, как оптимизировать выбор терапии и получить максимальный лечебный эффект?

– Терапевтический подход должен быть персонализированный. При назначении терапии следует учитывать состояние пациента, сопутствующую патологию, распространенность опухолевого процесса, генетический статус. При наличии BRAF-мутации возможно проведение таргетной терапии, направленной против генетических нарушений в организме, обуславливающих метастатическую болезнь. Иными словами, таргетная терапия – это ключ к замку: при наличии мутации препарат будет воздействовать на молекулярную мишень, в отсутствие мутации можно использовать иммуноонкологические препараты. В нашей стране зарегистрированы ипилимумаб, пембролизумаб, ниволумаб. Непосредственно на опухоль они не воздействуют, но влияют на иммунитет – вызывают иммунный ответ, стимулирующий организм на борьбу с опухолью. Эти препараты используют при меланоме.

В настоящее время в нашей стране рекомендована только монотерапия. Между тем результаты ряда исследований демонстрируют преимущества комбинации препаратов. К сожалению, они не всегда доступны. В повседневной клинической практике мы используем цитостатики. Их эффективность невелика, но своей актуальности они не утрачивают, поскольку у ряда пациентов наблюдается ответ на химиотерапию.

– Проводятся ли в вашем институте исследования новых препаратов?

– Клинические исследования проводятся и в Санкт-Петербурге, и в Москве, и в других городах нашей страны. Ряд международных исследований был посвящен вопросам таргетной терапии и иммунотерапии. В целом мы пролечили в Российской Федерации ипилимумабом около 300 пациентов с метастатической меланомой и получили хорошие результаты. Появление моноклональных антител, обуславливающих противоопухолевый ответ, можно назвать революцией в лечении онкологических заболеваний. Что касается иммунотерапии, в нашем институте еще в 1996 г. было открыто

отделение биотерапии, сотрудники которого занимаются клеточными технологиями, разрабатывают методы с использованием вакцин.

– Каковы принципы индивидуализации терапии злокачественных опухолей?

– Необходимо учитывать множество различных факторов, тип опухоли, гистологическую верификацию, мутационный статус. Одно и то же заболевание у больных может протекать по-разному. Имеют значение распространенность опухолевого процесса, темп роста опухоли, вовлечение различных органов в метастатический процесс, наличие мутации, а также наличие препаратов, воздействующих на нее. Индивидуализация лечения – многофакторный процесс. Если говорить о выборе терапии на основании молекулярно-генетического тестирования, решающее значение имеет наличие определенных мутаций. Например, при меланоме это BRAF-, NRAS-, c-KIT-мутации.

– Каким пациентам с меланомой кожи показаны блокаторы PD1, действие которых основано на активации противоопухолевого иммунитета?



Актуальное интервью

– В принципе ингибиторы PD1 показаны всем больным. Возможности иммуноонкологических препаратов связаны с распространением опухолевого процесса. В настоящее время они не используются в профилактических целях. Показания для назначения ингибиторов PD1 – неоперабельная или метастатическая меланома. Кроме того, нужно помнить, что такие препараты не действуют сразу, они не относятся к средствам скорой помощи. Для реализации иммунного ответа требуется время. Врач, назначая лечение данными лекарственными средствами, должен предупредить пациента, что ответ может быть отсроченный. При быстро растущей опухоли иммунный ответ может не реализоваться.

– Но шанс есть?

– Безусловно. Даже у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами, в частности поражением висцеральных органов, повышенным уровнем лактатдегидрогеназы, нуждающихся в терапии, есть шанс ответить на нее. Конечно, ответ на терапию у них может быть ниже, чем у тех, кто находится в удовлетворительном состоянии и у кого меньше очагов поражения.

– Каковы особенности профиля безопасности иммуноонкологических препаратов?

– Профиль безопасности этих препаратов существенно отличается от такового цитостатиков. Цитостатики влияют на пролиферацию, быстрорастущие клетки. В свою очередь иммуноонкологические препараты представляют собой белок, циркулирующий в крови и вызывающий иммунный ответ. Не случайно сразу после введения таких препаратов реакция практически отсутствует. Как правило, иммуноопосредованные реакции развиваются позднее – через несколько недель. Обычно это кожные проявления, изменения со стороны желудочно-кишечного тракта – колиты, диарея, эндокринопатии и гепатотоксичность различной степени. Частота развития подобных

явлений на фоне применения ипилимумаба выше, чем при использовании ингибиторов PD1 – пембролизумаба и ниволумаба. Последние менее токсичны. Назначая эти препараты, врач должен предупредить пациента об их потенциальных побочных эффектах. Больной, получающий иммуноонкологические препараты, должен находиться под постоянным наблюдением врача.

– Какие направления для проведения научных исследований в области онкологии Вы считаете наиболее перспективными?

– Сегодня самое перспективное направление – иммуноонкология. Большинство клинических исследований проводится именно в этой области. Цитостатики практически не изучаются, новые препараты не появляются. Однако списывать их со счетов рано. Герминогенные опухоли, лимфопролиферативные заболевания высокочувствительны к химиотерапии. Пациентов можно вылечить. Главное – четко выполнять рекомендации.

Интересные результаты показало проведенное в Великобритании эпидемиологическое исследование. У пациентов со злокачественными опухолями в течение длительного периода оценивали выживаемость. Как оказалось, в течение последних 40 лет выживаемость пациентов со злокачественными опухолями увеличилась в два раза. Десятилетний рубеж перешагнули 50% пациентов. Конечно, определенную роль в увеличении медианы выживаемости сыграли своевременная диагностика, раннее выявление заболеваний. Но и появление новых препаратов внесло свою лепту. Иммуноонкологические препараты сегодня применяются у больных, которые ранее считались инкурабельными. Речь, в частности, идет о пациентах с меланомой, раком легкого, раком почки.

– Как усовершенствовать подходы к лечению меланомы кожи в нашей стране?

– Думаю, лечение меланомы – не только медицинская проблема.

Чтобы пациентам стали доступны новые методы лечения, необходимо прежде всего участие государства. Дело в том, что стоимость инновационных лекарственных препаратов достаточно высока. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, ни одно государство не способно полностью компенсировать расходы на лечение. Решить эту задачу можно только общими усилиями. Конечно, роль ранней диагностики переоценить сложно. Кроме того, врачи должны быть осведомлены о новых возможностях лечения онкологических заболеваний. В то же время необходимо повышать грамотность населения в вопросах, касающихся факторов, способствующих развитию онкологических заболеваний, и первых проявлений, требующих разъяснений и помощи специалиста. Необходимо помнить, что профилактика дешевле и эффективнее лечения. Говоря о меланоме, не могу не отметить, что один из факторов риска ее развития – злоупотребление соляриями, избыточная инсоляция.

– Чем, на Ваш взгляд, обусловлено повышенное внимание к проблеме меланомы?

– Меланома не входит в число лидирующих заболеваний. Тем не менее отмечается прирост заболеваемости, причем среди молодого трудоспособного населения. В этой возрастной категории, к сожалению, регистрируется и максимальная смертность. Раньше отсутствовали препараты для лечения меланомы. Использовали в основном синтезированный еще в 1975 г. дакарбазин, который считался золотым стандартом. Применялись несколько цитостатиков, ограниченный ряд других средств фактически с одинаковой эффективностью. Наконец в 2011 г. появились новые препараты – ипилимумаб и вемурафениб. Именно с ними связан прорыв в лечении меланомы. Сегодня мы имеем возможность лечить пациентов с метастатической меланомой и наблюдать хороший длительный эффект. ☺

ОНКОЛОГИЯ



¹ Республиканский
клинический
онкологический
диспансер
Министерства
здравоохранения
Чувашской Республики
² Чувашский
государственный
университет
им. И.Н. Ульянова
³ Приволжский
федеральный
медицинский
исследовательский
центр

Клинические аспекты классификации меланомы кожи

К.С. Корчагина¹, С.В. Гамаюнов¹⁻³, Л.А. Воропаева^{1,2}

Адрес для переписки: Ксения Сергеевна Корчагина, ksenija-korchagina@rambler.ru

В статье рассмотрены основные клинические аспекты классификации меланомы кожи, в том числе параметры, влияющие на стадирование, прогностические и предиктивные факторы, а также изменения в классификации TNM 8-го издания. Особое внимание уделено современным представлениям о генетических нарушениях при меланоме и стратегиям таргетной терапии.

Ключевые слова: меланома кожи, классификация, генетические мутации при меланоме, предиктивные и прогностические факторы

Меланома – злокачественная опухоль, возникающая из трансформированных меланоцитов. Эти пигментпродуцирующие клетки имеют нейроэктодермальное происхождение и в процессе эмбриогенеза мигрируют из нервного гребешка в эпидермис и другие сайты, включая менингеальные, слизистые оболочки и сетчатку глаза.

Несмотря на то что меланома может развиваться в любой ткани, где в норме присутствуют меланоциты, кожная локализация остается наиболее распространенной – до 90% всех случаев заболевания [1].

Уровень заболеваемости в мире варьируется от 37 на 100 000 в Австралии до 0,2 на 100 000

в Южной и Центральной Азии. Это напрямую связано с уровнем инсоляции как ведущим фактором развития меланомы. Кроме того, имеет значение фототип кожи по Фитцпатрику, преобладающий среди населения [1].

К сожалению, в отличие от многих солидных опухолей заболеваемость меланомой растет. Так, в США, Великобритании, Швеции и Норвегии число случаев меланомы увеличилось более чем на 3% за последние несколько лет. По оценкам ряда авторов, такая тенденция сохранится по крайней мере до 2022 г. [2].

Прогноз заболевания зависит главным образом от стадии на момент постановки диагноза. При увеличении толщины опухоли по Бреслоу возрастает

риск регионарных и отдаленных метастазов.

До недавнего времени приемлемо эффективной терапии для пациентов с метастатической меланомой не существовало. Фундаментальные открытия в области изучения генетических нарушений при меланоме привели к значительному увеличению продолжительности жизни больных с продвинутыми стадиями. Это делает молекулярную классификацию меланомы не только интересной с точки зрения научных изысканий, но и практически значимой при выборе индивидуализированной терапии.

Морфологическая классификация

Согласно морфологической классификации Всемирной организации здравоохранения, выделяют следующие гистологические типы первичной меланомы кожи: поверхностно распространяющуюся, узловую, меланому типа злокачественного лентиго, акрально-лентигинозную, невоядную, меланому у детей, десмопластическую, меланому, возникающую на фоне гигантского врожденного невуса, меланому, развивающуюся на фоне голубо-



го невуса, персистирующую [3]. Среди всех подтипов наиболее распространены узловая и поверхностно распространяющаяся – до 85% всех случаев меланомы. В целом прогностической значимости между гистологическими подгруппами не отмечается, значение имеет скорее присутствующая каждой из них толщина опухоли [4]. Так, показатель по Бреслоу узловой меланомы выше такового поверхностно распространяющейся меланомы. В то же время прогноз злокачественного лентиго не лучше, чем у других гистотипов при их стратификации по толщине. Интересна связь морфологических особенностей строения меланомы и драйверной мутации [5]. Десмопластической меланоме присущи особенности морфологической и иммуногистохимической диагностики. Способность опухолевых клеток к пери- и интраневральному распространению обуславливает частые местные рецидивы после хирургического лечения [6].

Меланома детского возраста крайне редка, частота ее возникновения в возрасте до 15 лет около 1/1 000 000, или 1,2% всех случаев злокачественных опухолей в этой группе [7].

К акральным относят меланомы, развивающиеся на ладонях, подошвах, и подногтевые меланомы. На их долю приходится около 3% общего числа меланом. Этот тип наиболее выражен у чернокожих пациентов. Считается, что акральная локализация связана с неудовлетворительным прогнозом. Однако это скорее обусловлено не столько морфофенотипическими особенностями, сколько поздней диагностикой [8].

Злокачественное лентиго и злокачественная лентиго-меланома развиваются на коже, подвергающейся хроническому солнечному облучению, что предопределяет их преимущественную локализацию на лице, шее, голове. Кроме того, заболевания чаще наблюдаются у пациентов старшей возрастной группы [9].

Факторы, влияющие на стадию заболевания

Толщина по Бреслоу

Толщина первичной опухоли была введена как прогностический фактор Александром Бреслоу еще в 1970 г. Впоследствии ее значение было подтверждено в исследованиях [10].

Увеличение толщины означает рост метастатического риска и коррелирует со снижением выживаемости.

Установлено, что с увеличением толщины опухоли значительно уменьшается пяти- и десятилетняя выживаемость [4].

Толщину опухоли измеряют только при микроскопическом исследовании, с использованием микрометра. Измерение проводят от вершины рогового слоя или основания язвенного дефекта до самой глубокой точки инвазии опухолевых клеток. При этом не учитываются распространение вдоль придатков кожи, участки регресса и сателлиты. В тех случаях, когда проведена панч- или поверхностная шейв-биопсия, разрешается суммирование двух максимальных размеров в биопсийном и операционном материале с обязательным указанием в морфологическом заключении. Если иссечение проведено не на всю толщу образования, рекомендуется указывать толщину по Бреслоу с формулировкой «не менее».

Изъязвление

Изъязвление – второй крайне важный параметр, на основании которого Т-критерий разделяют на подгруппы «а» и «б». При многофакторном анализе установлено, что наличие изъязвления соотносится с более высоким риском развития метастазов и значительно худшим прогнозом [4]. Отмечается положительная корреляция между изъязвлением и толщиной опухоли [11].

Истинное изъязвление подразумевает комбинацию признаков: полнослойное повреждение эпидермиса (включая шиповатый слой и базальную мембрану),

реактивные изменения (отложения фибрина, инфильтрация нейтрофилами, истончение или реактивная гиперплазия окружающего эпидермиса).

При оценке этого параметра важно учитывать анамнестические данные о наличии травмы или предшествующей биопсии образования.

Некоторые авторы рекомендуют указывать степень изъязвления в виде диаметра в миллиметрах или процентах к общему объему поражения. По данным С.М. Balch и соавт., пятилетняя выживаемость у пациентов с поверхностью изъязвления менее 6 мм составляет 44% (5% в группе с диаметром более 6 мм) ($p < 0,001$) [12].

Митотическая активность

Пролиферативная активность первичной меланомы, определяемая по митотическому индексу, – сильный и независимый прогностический фактор выживаемости [13]. Не случайно в 7-м издании Международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (tumor, nodus, metastasis) митотический индекс первичной опухоли вошел в число обязательно определяемых показателей. Статистической проверке подверглось множество пограничных значений митотического индекса. Наибольшая корреляция с выживаемостью установлена для пограничного значения $1/\text{мм}^2$.

Согласно базе данных по меланоме (Melanoma Staging Database) Американского объединенного онкологического комитета (American Joint Committee on Cancer, AJCC), существует выраженная корреляция между увеличением митотического индекса и снижением выживаемости ($p < 0,0001$). При многофакторном анализе у 10 233 пациентов с клинически локализованной меланомой митотический индекс был вторым наиболее сильным прогностическим фактором выживаемости после толщины опухоли ($p < 0,0001$).

ОНКОЛОГИЯ



Хотя меланомы толщиной до 1 мм относят к группе с хорошим прогнозом, в зависимости от вторичных характеристик (митотический индекс и изъязвление опухоли) десятилетняя выживаемость колеблется от 85 до 99%. При многофакторном анализе 4861 случая T1-меланом толщина опухоли, митотический индекс и изъязвление были наиболее сильными прогностическими факторами выживаемости. При включении в анализ этих показателей уровень инвазии по Кларку больше не имел статистической значимости. В 7-й редакции TNM показатель митотической активности используется наряду с изъязвлением для разделения тонких меланом T1 на подгруппы «а» и «б» [14].

Митотическая активность определяется как число митозов на 1 мм², что составляет примерно четыре поля зрения при большом увеличении микроскопа. Подсчет начинают с поиска «горячего пятна», то есть участка дермы с максимальным количеством митозов. Далее последовательно доводят площадь измерения до 1 мм. Если «горячее пятно» не обнаружено, подсчет начинают с любого репрезентативного участка.

Сателлиты, транзитные метастазы

Сателлиты и транзитные метастазы представляют собой скопления в лимфатических сосудах опухолевых клеток меланомы диаметром более 0,05 мм, четко отграниченные от основного инвазивного компонента меланомы нормальной дермой или клетчаткой и расположенные на расстоянии не менее 0,3 мм от первичной опухоли. Структуры, удовлетворяющие названным критериям, расположенные на расстоянии до 2 см от опухолевого узла, относят к сателлитам, более 2 см, но расположенные до регионарных лимфатических узлов, – к транзитным метастазам. Сателлиты и/или транзитные метастазы служат фактором неблагоприятного прогноза, прежде всего за счет риска локорегионарного рецидива, и стадируются как N2c или N3

в зависимости от наличия или отсутствия поражения регионарных лимфатических узлов.

Все остальные кожные метастазы, не подпадающие под указанные критерии, относятся к отдаленным и стадируются как M1.

Факторы, влияющие на прогноз

Согласно данным AJCC, прогностические параметры обязательно отражаются в гистологическом заключении.

Уровень инвазии по Кларку

Выделяют пять анатомических уровней инвазии по Кларку в соответствии с наибольшей степенью инвазии опухолевых клеток. Согласно AJCC7, митотическая активность по сути заменяет уровень Кларка в качестве параметра, влияющего на стадию T1 в отсутствие изъязвления [4].

Исключение составляют случаи, когда изъязвление отсутствует и пролиферативная активность не может быть измерена. Уровень инвазии по Кларку 4 или 5 в такой ситуации позволяет отнести меланому к T1b.

Фаза роста

Радиальная фаза роста может иметь *in situ*, или инвазивный компонент (так называемая микроинвазивная меланома). Основными признаками перехода в вертикальную фазу роста являются уровень инвазии по Кларку 3 и более, преобладание гнезд в дерме по сравнению с эпидермисом, отсутствие признаков «созревания», редукция лимфоцитарной инфильтрации по сравнению с фазой радиального роста, меньшая пигментация и больший атипизм клеток. Вертикальная фаза роста всегда инвазивная и имеет более высокий потенциал метастазирования [15].

Узловые меланомы не имеют фазы радиального роста [16].

Лимфоцитарная инфильтрация

По данным многочисленных исследований, наличие опухолевых инфильтрирующих лимфоцитов

связано с более благоприятным прогнозом [17, 18]. Кроме того, выраженная лимфоцитарная инфильтрация ассоциирована с менее частым обнаружением позитивных сигнальных лимфатических узлов [19]. По степени и расположению лимфоцитарного инфильтрата в опухоли выделяют:

- ✓ brisk – лимфоциты диффузно инфильтрируют всю опухоль, разбивая ее на группы или отдельные клетки (непрерывная инфильтрация всего периферического края);
- ✓ non-brisk – лимфоциты инфильтрируют опухоль только фокально (прерывистая/неполная инфильтрация периферического края);
- ✓ absent – лимфоциты присутствуют, но не инфильтрируют опухоль (отсутствие лимфоцитарной инфильтрации).

Регрессия

При меланоме феномен регрессии встречается в шесть раз чаще, чем при других солидных опухолях [20]. Точка в споре о прогностическом значении этого параметра до сих пор не поставлена. Одни авторы регрессию в тонких меланоме связывают, как правило, с метастазированием [21], другие подобной корреляции не обнаруживают [22].

Данные последних исследований показывают, что в основе регрессии лежит активация иммунных механизмов защиты. Кроме того, наличие регрессии обусловлено уменьшением риска поражения позитивных лимфатических узлов [23].

Морфологически регрессия проявляется в виде вариабельного разрушения клеток меланомы с частичным или почти полным отсутствием опухолевых клеток в дерме, вариабельного лимфоцитарного инфильтрата, фиброза в дерме, меланофагоцитоза, отека и вертикально ориентированных эктатических кровеносных сосудов [24].

Полный регресс опухоли стадируется как T0.



Лимфоваскулярная инфильтрация и нейротропизм

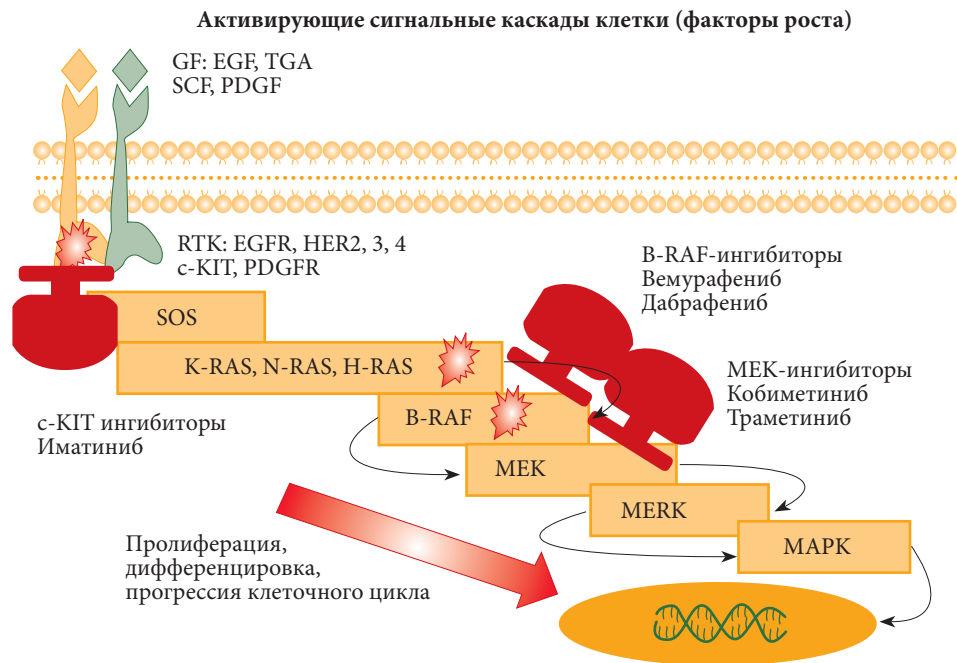
Лимфоваскулярная инвазия определяется наличием клеток меланомы в просвете лимфатических или кровеносных сосудов. В первичной меланоме она связана с более высоким риском метастазов в лимфатических узлах, а также сателлитов и транзитных метастазов [25], хотя это подтверждается не всеми авторами. В исследовании F. Tas и K. Erturk с участием 705 пациентов показано влияние лимфоваскулярной инвазии на безрецидивную и общую выживаемость [26]. Определение нейротропизма включает наличие клеток меланомы вокруг нервных волокон (периневральная инвазия) или внутри волокон (интраневральная инвазия). Периневральная инвазия/нейротропизм коррелирует с более высокой частотой рецидивов [27].

Изменения в 8-й редакции TNM

С 2018 г. вступит в силу 8-я редакция TNM [28].

T (tumor)

Основные изменения коснулись разделения категории T1 на подгруппы «а» и «б». В настоящей классификации митотическая активность больше не влияет на стадирование, однако остается важным прогностическим параметром и указывается для всех инвазивных меланом. Вместо данного параметра, наряду с изъязвлением, введен показатель по Бреслоу с пороговым значением 0,8 мм. К T1a относятся меланомы с толщиной по Бреслоу менее 0,8 мм без изъязвления, к T1b – с толщиной от 0,8 мм до 1 мм и изъязвлением независимо от толщины меланомы. Изменения коснулись и непосредственно порядка измерения. Значение толщины рекомендовано указывать с точностью до 0,1 знака после запятой. Измерение до 0,01 мм имеет низкую воспроизводимость. Исключением может быть меланома толщиной менее 1 мм.



Ключевые мутации при меланоме кожи и точки приложения таргетных препаратов

N (nodus)

Термины «макрометастазы» и «микрометастазы», характеризующие состояние зон регионарного лимфооттока, в новой редакции заменены на «клинически выявляемые» и «клинически недетектируемые» и обнаруженные при биопсии сигнального лимфатического узла.

Метастазы, определяемые только по результатам биопсии сигнального лимфатического узла, стадируются на N1a, N2a, N3a в зависимости от количества пораженных узлов. Клинически определяемые метастазы стадируются на N1b, N2b, N3b также в зависимости от количества пораженных узлов. Особое внимание уделено сателлитам и транзитным метастазам. При их наличии имеют место стадии N1c, N2c, N3c в зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов.

При подгрупповом анализе выживаемости пациентов со стадией III заболевания с учетом одновременно категорий T и N выделена новая подгруппа IIID (T4bN3a/b/cM0) с самым неблагоприятным прогнозом.

M (metastasis)

При определении M-критерия значение имеют локализация отдаленных метастазов и уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

M1a – поражение кожи и мягких тканей, включая мышцы, M1b – поражение легких, M1c – поражение других висцеральных органов, кроме центральной нервной системы (ЦНС).

В новой редакции в отдельную группу M1d выделены пациенты с метастатическим поражением ЦНС как самую прогностически неблагоприятную. Уровень ЛДГ указывается и влияет на субкатегории при любом анатомическом сайте метастатического поражения M1a/b/c/d (0/I).

Молекулярно-генетическая классификация меланомы кожи

Современный уровень знаний в области молекулярной биологии меланомы и связанные с этим успехи таргетной терапии диктуют необходимость разделения меланомы кожи на молекулярно-генетические подтипы. С практической точки зрения целесообразно выделять меланому кожи с мутациями BRAF V600,



Таблица 1. Частота встречаемости активирующих мутаций при меланоме, % [29]

Локализация меланомы	BRAF	NRAS	KIT
Кожа без хронического солнечного повреждения	> 50	20	0
Кожа с хроническим солнечным повреждением	10	10	2
Акральная меланома	15	15	15
Меланома слизистых оболочек	5	15	20
Увеальная меланома	25%GNAQ	55%GNA11	

Таблица 2. Характер мутаций в гене BRAF, % [29, 31 и собственные данные]

BRAF-мутации	Частота в мире	Частота в России (n = 629)	Частота в Чувашии (n = 27)
Все BRAF-мутации	47	60,6	71 (17)
V600E	70–80	89,3	88
V600K	5–20	8,3	0
V600R	1–3	0,8	0
V600D	< 1	1,6	6 (V600 insT)
V600M	< 1		
Не – V600	2		

RAS и KIT. Данные мутации определяют активацию MAP-киназного каскада, отвечающего за пролиферацию и прогрессию клеточного цикла, и лежат в основе современной таргетной терапии (рисунок). Частота встречаемости различных мутаций зависит от локализации меланомы и характера ультрафиолетового воздействия (табл. 1) [29]. Мутации в гене BRAF являются наиболее частыми активирующими мутациями у пациентов с меланомой кожи (более 50%) и могут обнаруживаться как в первичном очаге, так и в метастазах [29, 30]. По данным Российской скрининговой программы, мутация BRAF встречается с частотой 60,6% (627 мутаций из 1035 исследований), чаще у молодых пациентов (до 50 лет – 72,9%, старше 50 лет – 57,1%; $p = 0,00003$). В возрастной группе 30–39 лет частота мутации BRAF достигает 81% [31]. Подавляющее большинство мутаций в гене BRAF определяются в кодоне V600 (табл. 2) [29]. Это, с одной стороны, существенно облегчает диагностику, с другой – предопределяет сходные конформационные изменения белка, приводящие к активации сигнального каскада, и позволя-

ет разработать единый подход к таргетной терапии. В исследовании BRIM3 отмечалась сопоставимая эффективность таргетной терапии при мутациях BRAF V600E/K [32]. Эффективность ингибиторов BRAF при других типах мутаций требует дальнейшего изучения ввиду незначительного числа наблюдений. Оптимальной стратегией таргетной терапии меланомы кожи при наличии мутаций BRAF V600E/K на сегодняшний день считается комбинация ингибиторов BRAF и MEK (дабрафениб + траметиниб или вемурафениб + кобиметиниб) [33, 34]. Мутация в гене NRAS является второй по частоте у пациентов с меланомой кожи и составляет от 10 до 20% в зависимости от локализации и уровня инсоляции (табл. 1) [29]. Данная мутация также характеризуется наличием «горячих точек» (hot-spot) (85% мутаций локализируются в 61-м кодоне, еще 15% – в 12-м и 13-м кодонах) и сопряжена с агрессивным течением и неудовлетворительным прогнозом [35]. Основными стратегиями таргетной терапии при мутациях NRAS являются использование ингибиторов MEK (биниметиниб, NEMO trial) [36] и комбинаций ингибиторов

MEK и CDK4 (биниметиниб + рибоциклиб) [37], однако эти подходы нуждаются в дальнейшем изучении.

Мутация в гене рецепторной тирозинкиназы с-KIT может играть ключевую роль в патогенезе до 20% меланом слизистой локализации и до 15% – акральной [29]. До 73% мутаций составляют пять hot-spot-мутаций в кодонах 6, 11, 13, 17 и 18, и частота объективного ответа на ингибиторы с-KIT (иматиниб, нилотиниб) может достигать 16–29% [38].

Наиболее фундаментальной является генетическая классификация меланомы кожи, разработанная коллективом авторов в рамках Cancer Genom Atlas Network (TCGA) [39]. На основании полногеномного изучения ДНК и экспрессионного анализа РНК, микро-РНК и протеинов 333 опухолевых образцов меланомы от 331 пациента (67 первичных и 266 метастатических меланом) было выделено четыре генетических подтипа в зависимости от ведущих повреждений генома: BRAF-мутированная, RAS-мутированная, NF1-мутированная и трижды негативная (triple-wild-type) меланома. Интересно, что мутационная нагрузка при меланоме выше, чем при других типах опухолей, изученных ранее по программе TCGA. До 76% мутаций в первичных меланомах и 84% мутаций в метастатических меланомах связаны с ультрафиолетовым воздействием.

BRAF-подтип считается самым распространенным (52%) и характеризуется hot-spot-мутациями в гене BRAF (V600E, V600K, V600R, K601) и более молодым возрастом пациентов.

Второй по распространенности RAS-подтип (28%) характеризуется hot-spot-мутациями (Q61, G12, G13) и гиперэкспрессией АКТ3-сигналинга.

Для NF1-подтипа (14%) свойственны мутации в гене нейрофиброматоза 1-го типа и альтернативные (not-hot-spot) мутации в гене BRAF. Большая часть мутаций NF1 относится к мутациям «по-



Таблица 3. Клинические аспекты генетической классификации меланомы кожи [39]

Подтип	BRAF – 52%	RAS – 28%	NF1 – 14%	Triple Wild – 6%
Мутации	BRAF V600 E/K/R, K601	(N/H/K RAS) Q61, G12, G13	NF1 LoF BRAF not-hot-spot	KIT mut/amp PDGFRa VEGFR2 GNA11, GNAQ
Особенности	Более молодые пациенты	–	Более пожилые пациенты	Меньше связь с ультрафиолетовым повреждением
Лимфоидная инфильтрация	30%	25%	25%	40%
Таргетная терапия	МАРК-ингибиторы (BRAF + MEK)	МАРК-ингибиторы (MEK)	–	РТК-ингибиторы (иматиниб, nilотиниб, сунитиниб, дазатиниб)
	Ингибиторы CDK	Ингибиторы CDK	–	Ингибиторы CDK
	PI3K/Akt/mTOR-ингибиторы	PI3K/Akt/mTOR-ингибиторы	PI3K/Akt/mTOR-ингибиторы	PI3K/Akt/mTOR-ингибиторы
Иммунотерапия	Ингибиторы контрольных точек, интерлейкин 2, интерферон альфа-2b			

тери функции» (loss-of-function) и приводит к альтернативной активации MAP-киназного каскада. Для данного подтипа характерны более старший возраст пациентов и большая мутационная нагрузка.

Triple-wild-type – самый редкий подтип (6%). При таком подтипе имеют место мутации и ам-

плификации гена KIT, PDGFRa, VEGFR1, GNA11 и GNAQ. Данный подтип имеет низкие показатели сигнатур, ассоциированных с ультрафиолетовой компонентой (30% против >90% для остальных трех типов), и высокую частоту изменения копийности генов и сложных комплексных перестроек.

Следует отметить, что частота гиперэкспрессии иммунных сигнатур и лимфоидной инфильтрации сопоставима при всех генетических подтипах и служит основным благоприятным прогностическим фактором.

Клиническое значение генетической классификации меланомы кожи отражено в табл. 3 [39]. ☺

Литература

1. Ali Z., Yousof N., Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis // EJC Suppl. 2013. Vol. 11. № 2. P. 81–91.
2. Whiteman D.C., Green A.C., Olsen C.M. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031 // J. Invest. Dermatol. 2016. Vol. 136. № 6. P. 1161–1171.
3. LeBoit P.E., Weedon D., Sarasin A. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of skin tumors. Lyon, France: IARC Press, 2006.
4. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 36. P. 6199–6206.
5. Scolyer R.A., Long G.V., Thompson J.F. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care // Mol. Oncol. 2011. Vol. 5. № 2. P. 124–136.
6. Murali R., Shaw H.M., Lai K. et al. Prognostic factors in cutaneous desmoplastic melanoma: a study of 252 patients // Cancer. 2010. Vol. 116. № 17. P. 4130–4138.
7. Paradela S., Fonseca E., Pita-Fernández S. et al. Prognostic factors for melanoma in children and adolescents: a clinicopathologic, single-center study of 137 patients // Cancer. 2010. Vol. 116. № 18. P. 4334–4344.
8. Bradford P.T., Goldstein A.M., McMaster M.L., Tucker M.A. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986–2005 // Arch. Dermatol. 2009. Vol. 145. № 4. P. 427–434.
9. Juhász M.L., Marmur E.S. Reviewing challenges in the diagnosis and treatment of lentigo maligna and lentigo-maligna melanoma // Rare Cancers Ther. 2015. Vol. 3. P. 133–145.
10. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma // Ann. Surg. 1970. Vol. 172. № 5. P. 902–908.
11. McGovern V.J., Shaw H.M., Milton G.W., McCarthy W.H. Ulceration and prognosis in cutaneous malignant melanoma // Histopathology. 1982. Vol. 6. № 4. P. 399–407.
12. Balch C.M., Wilkerson J.A., Murad T.M. et al. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma // Cancer. 1980. Vol. 45. № 12. P. 3012–3017.
13. Mandalà M., Galli F., Cattaneo L. et al. Mitotic rate correlates with sentinel lymph node status and outcome in cutaneous melanoma greater than 1 millimeter in thickness: a multi-institutional study of 1524 cases // J. Am. Acad. Dermatol. 2017. Vol. 76. № 2. P. 264–273.e2.
14. Thompson J.F., Soong S.J., Balch C.M. et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma



- staging database // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 16. P. 2199–2205.
15. *Elder D.E.* Melanoma progression // *Pathology.* 2016. Vol. 48. № 2. P. 147–154.
 16. *Balch C.M., Murad T.M., Soong S.J. et al.* A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods // *Ann. Surg.* 1978. Vol. 188. № 6. P. 732–742.
 17. *Azimi F., Scolyer R.A., Rumcheva P.* Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 21. P. 2678–2683.
 18. *Taylor R.C., Patel A., Panageas K.S. et al.* Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 7. P. 869–875.
 19. *Schatton T., Scolyer R.A., Thompson J.F., Mihm M.C.Jr.* Tumor-infiltrating lymphocytes and their significance in melanoma prognosis // *Methods Mol. Biol.* 2014. Vol. 1102. P. 287–324.
 20. *Cervinkova M., Kucerova P., Cizkova J.* Spontaneous regression of malignant melanoma – is it based on the interplay between host immune system and melanoma antigens? // *Anticancer Drugs.* 2017. Vol. 28. № 8. P. 819–830.
 21. *Payette M.J., Katz M., Grant-Kels J.M.* Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report // *Clin. Dermatol.* 2009. Vol. 27. № 1. P. 53–74.
 22. *Ribero S., Osella-Abate S., Sanlorenzo M. et al.* Favourable prognostic role of regression of primary melanoma in AJCC stage I–II patients // *Br. J. Dermatol.* 2013. Vol. 169. № 6. P. 1240–1245.
 23. *Ribero S., Moscarella E., Ferrara G. et al.* Regression in cutaneous melanoma: a comprehensive review from diagnosis to prognosis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016. Vol. 30. № 12. P. 2030–2037.
 24. *Zettersten E., Shaikh L., Ramirez R., Kashani-Sabet M.* Prognostic factors in primary cutaneous melanoma // *Surg. Clin. North Am.* 2003. Vol. 83. № 1. P. 61–75.
 25. *Wilmott J., Haydu L., Bagot M. et al.* Angiotropism is an independent predictor of microscopic satellites in primary cutaneous melanoma // *Histopathology.* 2012. Vol. 61. № 5. P. 889–898.
 26. *Tas F., Erturk K.* Histological lymphovascular invasion is associated with nodal involvement, recurrence, and survival in patients with cutaneous malignant melanoma // *Int. J. Dermatol.* 2017. Vol. 56. № 2. P. 166–170.
 27. *Frydenlund N., Mahalingam M.* Desmoplastic melanoma, neurotropism, and neurotrophin receptors – what we know and what we do not // *Adv. Anat. Pathol.* 2015. Vol. 22. № 4. P. 227–241.
 28. *Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R. et al.* Melanoma of the skin. Chapter in *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed., 2017.
 29. *Sosman J.A.* Translating BRAF mutations into effective therapy for patients with melanoma. Educational Book. ASCO, 2011. P. 367–372.
 30. *Garnett M.J., Marais R.* Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene // *Cancer Cell.* 2004. Vol. 6. № 4. P. 313–319.
 31. *Frank G.A., Zavalishina L.E., Kekeeva T.V. et al.* First Russian nationwide molecular epidemiological study for melanoma: results of BRAF mutation analysis // *Arkh. Patol.* 2014. Vol. 76. № 3. P. 65–73.
 32. *Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al.* Vemurafenib: phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with V600E BRAF-mutated melanoma // *J. Clin. Oncol.* (ASCO Annual Meeting Abstracts) 2011.
 33. *Flaherty K.T., Infante J.R., Daud A. et al.* Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 18. P. 1694–1703.
 34. *McArthur G.A., Ribas A.* Targeting oncogenic drivers and the immune system in melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 4. P. 499–506.
 35. *Johnson D.B., Puzanov I.* Treatment of NRAS-mutant melanoma // *Curr. Treat. Options Oncol.* 2015. Vol. 16 (4). № 15.
 36. *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. Vol. 18. № 4. P. 435–445.
 37. *Hamilton E., Infante J.R.* Targeting CDK4/6 in patients with cancer // *Cancer Treat. Rev.* 2016. Vol. 45. P. 129–138.
 38. *Carvajal R.D., Antonescu C.R., Wolchok J.D. et al.* KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma // *JAMA.* 2011. Vol. 305. № 22. P. 2327–2334.
 39. *Cancer Genome Atlas Network.* Genomic classification of cutaneous melanoma // *Cell.* 2015. Vol. 161. № 7. P. 1681–1696.

Clinical Aspects of Classification of Skin Melanoma

K.S. Korchagina¹, S.V. Gamayunov¹⁻³, L.A. Voropayeva^{1,2}

¹ Republican Clinical Oncologic Dispensary of Ministry of Health of the Chuvash Republic

² I.N. Ulyanov Chuvash State University

³ Privolzhskiy Federal Medical Research Center

Contact person: Kseniya Sergeevna Korchagina, ksenija-korchagina@rambler.ru

The article describes the main clinical aspects of the classification of skin melanoma, including the parameters influencing the staging, prognostic and predictive factors as well as changes in the TNM classification of the 8th edition. Special attention is paid to modern conceptions of genetic disorders in melanoma and targeted therapy strategies.

Key words: skin melanoma, classification, genetic mutations in melanoma, predictive and prognostic factors



4-Я ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ МНИОИ ИМ. П.А. ГЕРЦЕНА

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

24–25 ноября 2017 года в Москве пройдет 4-я Всероссийская научно–практическая конференция «Анестезиология и интенсивная терапия в онкологии. Современные тенденции, проблемы и перспективы». К участию приглашаются врачи анестезиологи–реаниматологи, онкологи, хирурги, врачи функциональной диагностики и все заинтересованные специалисты.

ПРОГРАММНЫЕ ВОПРОСЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- Особенности периоперационного ведения онкологических больных
- Технологии ускоренного восстановления в онкохирургии
- Инфекция в онкохирургии
- Проблемы обезболивания в онкологии
- Обеспечение специальных методов лечения в онкологии
- Обеспечение онкологических пациентов высокого риска

Участие в конференции для врачей бесплатное.
На сайте открыта предварительная регистрация.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ: REONCO.RU

КОНТАКТЫ

ПО ВОПРОСАМ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

Дмитрий Плешков, тел. +7(926)610–91–79, pleshkov@reonco.ru

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ И СПОНСОРСТВА:

Ольга Салтыкова, тел. +7(916)378–83–37, saltykova@reonco.ru

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР



АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
В ОБЛАСТИ ФАРМАКОЛОГИИ, БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

fbm.org.ru  /PharmBioMed



Новое в терапии меланомы кожи: обзор материалов конференций 2017 г.

К.В. Орлова, Л.В. Демидов

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

Заболеваемость меланомой кожи неуклонно растет. Если в 2013 г. в России было зарегистрировано 8974 новых случая, то в 2015 г. – 9384^{1,2}. В лечении метастатической меланомы кожи произошли существенные изменения. В частности, и за рубежом, и в России появляются и регистрируются новые препараты, способные увеличивать общую продолжительность жизни пациентов с таким заболеванием. В то же время алгоритм адъювантной терапии больных меланомой кожи высокого риска долгое время остается неизменным. В статье приведены актуальные данные, касающиеся адъювантной терапии меланомы кожи высокого риска и лечения метастатической меланомы кожи, представленные на конгрессах 2017 г.

Ключевые слова: меланома кожи, метастатическая меланома кожи, адъювантная терапия

Адъювантная терапия

Основной задачей адъювантной терапии является снижение риска прогрессирования заболевания и летального исхода у пациентов, перенесших радикальное хирургическое лечение. Долгое время адъювантная терапия меланомы кожи (МК) высокого риска на основе препаратов рекомбинантного интерферона (ИФН) альфа оставалась единственным методом, позволявшим увеличивать медиану выжива-

емости без прогрессирования (ВВП).

Арсенал лекарственных средств при метастатической МК (мМК) расширился за счет BRAF- и MEK-ингибиторов (таргетная терапия), а также анти-CTLA4- и анти-PD1-моноклональных антител (иммуноонкологическая терапия). Препараты таргетной и иммуноонкологической терапии способны увеличивать общую выживаемость (ОВ). Не случайно эти два терапевтических направления рассмат-

риваются в качестве возможных опций для адъювантного лечения больных МК высокого риска.

Первые результаты исследования **BRIM8** были представлены на ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO). В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании пациенты с полностью удаленной меланомой кожи высокого риска с мутацией BRAF V600 в качестве адъювантной терапии получали вемурафениб. 498 участников исследования были рандомизированы на две группы. В первую вошли 314 пациентов со стадиями IС, IIA и IIВ, во вторую – 184 пациента со стадией IIС. Пациенты обеих групп в соотношении 1:1 были разделены для получения вемурафениба или плацебо. Терапию вемурафенибом/плацебо пациенты получали в течение 52 недель (год лечения) либо до прогрессирования заболевания (если таковое случилось раньше) или непереносимости терапии. Авторы сделали следующие выводы:

- терапия вемурафенибом в течение года имеет преимущество

¹ Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015.

² Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016.



(снижение риска на 46%) перед плацебо в отношении ВБП у пациентов с удаленной МК с мутацией BRAF V600 (стадии ПС–ПІВ) ($p=0,001$);

- у пациентов с МК стадии ПС с мутацией BRAF V600 адъювантная терапия вемурафенибом увеличивает медиану ВБП по сравнению с плацебо (23,1 против 15,4 месяца), оказывает биологический эффект, но статистически незначимо снижает риск прогрессирования (95%-ный доверительный интервал (ДИ); относительный риск (ОР) 0,8; $p=0,2598$);
- вемурафениб характеризуется переносимостью и управляемым профилем безопасности, аналогичным установленному в ходе предыдущих клинических исследований.

Наблюдение продолжается, данные общей выживаемости будут представлены позднее [1].

В рандомизированном двойном слепом исследовании **COMBI-AD** сравнивали комбинацию дабрафениба и траметиниба с плацебо в качестве адъювантной терапии у пациентов с полностью удаленной меланомой кожи высокого риска с мутацией BRAF V600. 870 участников исследования были рандомизированы на группу дабрафениба 150 мг внутрь два раза в день и траметиниба 2 мг внутрь ежедневно и группу плацебо. Лечение продолжалось 12 месяцев или до признаков прогрессирования (если таковое случалось раньше), непереносимости терапии или отказа от нее пациента. Основной целью исследования была оценка безрецидивной выживаемости (БРВ), вторичной – оценка общей выживаемости и токсичности. На момент проведения анализа минимальный срок наблюдения за больными составил 2,5 года. По мнению авторов, комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом достоверно снижает риск прогрессирования заболевания на 53% (95% ДИ; ОР 0,47; $p<0,001$). В группе дабрафениба и траметиниба 12-месячная БРВ составила 88%, 24-месячная – 67%, 36-месяч-

ная – 58%, в группе плацебо – 56, 44 и 39% соответственно. Медиана БРВ не была достигнута в группе комбинированной терапии, в группе плацебо она составила 16,6 месяца. В группе дабрафениба и траметиниба 12-месячная ОВ составила 97%, 24-месячная – 91%, 36-месячная – 86%, в группе плацебо – 94, 83 и 77% соответственно (95% ДИ; ОР 0,574; $p=0,0006$). Показано, что по сравнению с плацебо дабрафениб и траметиниб достоверно снижают риск рецидива заболевания у пациентов с МК стадии ПІ с мутацией BRAF V600E/K (ОР БРВ 0,47; 95% ДИ 0,39–0,58; $p<0,001$) после хирургического лечения. Причем такое преимущество в БРВ наблюдалось во всех подгруппах пациентов [2, 3]. В рандомизированном двойном слепом исследовании ПІ фазы **CA209-238/CheckMate-238** пациенты высокого риска после радикального хирургического лечения меланомы стадии ПІВ/ПІС или IV получали иммуноонкологическую терапию (ипилимумаб vs ниволумаб). 906 пациентов были поровну рандомизированы на две группы:

- ниволумаба 3 мг/кг внутривенно каждые две недели и ипилимумаба/плацебо внутривенно четыре введения каждые три недели и далее каждые 12 недель с 24-й недели;
- ипилимумаба 10 мг/кг внутривенно каждые три недели четыре введения, далее каждые 12 недель с 24-й недели и ниволумаба/плацебо внутривенно каждые две недели.

Минимальный срок наблюдения составил 18 месяцев. Распределение пациентов по стадиям было следующим: 34% больных имели стадию ПІВ, 47% – ПІС, 19% – стадию IV. Среднее количество введений ниволумаба – 24 (от 1 до 26), ипилимумаба – 4 (от 1 до 7). При этом запланированное годовое лечение завершили 61% пациентов. На момент анализа медиана ВБП не достигнута. 12- и 18-месячная БРВ в группе ниволумаба составила 70,5 и 66,4% соответственно, в группе ипилимумаба – 60,8 и 52,7%. При этом относительный риск прогрессирования или летального исхода

снизился на 35% (ОР 0,65; $p<0,001$). Эффективность ниволумаба и ипилимумаба была выше у пациентов с экспрессией PD-L1 (уровень экспрессии $\geq 5\%$). По сравнению с ипилимумабом ниволумаб снижал относительный риск прогрессирования заболевания и летального исхода у пациентов со стадией ПІ и IV на 35 и 30% соответственно. Кроме того, по сравнению с ипилимумабом ниволумаб уменьшал относительный риск прогрессирования и летального исхода у больных с наличием и отсутствием мутации гена BRAF на 28 и 42% соответственно. Нежелательные явления отмечались у 96,9% пациентов группы ниволумаба и 98,5% – группы ипилимумаба. Частота нежелательных явлений 3–4-й степени составила 14,4% в группе ниволумаба и 45,9% в группе ипилимумаба. Из-за токсичности досрочно прекратили лечение 9,7% пациентов группы ниволумаба и 42,6% – группы ипилимумаба. Таким образом, несмотря на короткий период наблюдения, у больных меланомой стадий ПІ/IV после радикального хирургического удаления ниволумаб в качестве адъювантной терапии был эффективнее ипилимумаба [4–6].

Как видим, новые препараты (ингибиторы BRAF/MEK и анти-PD1) исследовались у пациентов с различными стадиями и подстадиями. Например, монотерапия ингибитором BRAF вемурафенибом может быть эффективна у пациентов со стадией ПС заболевания. Комбинированная терапия анти-BRAF дабрафенибом и анти-MEK траметинибом эффективна у пациентов с заболеванием ПІ стадии и наличием BRAF V600E/K-мутации независимо от подстадии. Обратите внимание: анти-PD1 ниволумаб эффективен у пациентов не только с ПІ стадией заболевания, но и с IV стадией после радикального хирургического удаления метастатических образований. Ранее в подгруппе пациентов со стадией IV и полностью хирургически удаленными метастатическими образованиями эффективность адъювантной терапии не была доказана. Как правило, эти пациенты находились под динами-



Таблица 1. Сводные данные эффективности комбинированных режимов на основании исследований III фазы

Показатель	coBRIM [7] Кобиметиниб + вемурафениб vs плацебо + вемурафениб	COMBI-d [8, 9] Дабрафениб + траметиниб vs дабрафениб + плацебо	COMBI-v [10] Дабрафениб + траметиниб vs вемурафениб
Исходно ЛДГ > ВГН, %	46 vs 43 (данные на 16.01.2015)	36 vs 33 (данные на 12.01.2015)	34 vs 32 (март 2015 г.)
ЧОО, %	70 vs 50 (данные на 16.01.2015)	69 vs 53 (данные на 12.01.2015)	66 vs 53 (март 2015 г.)
Медиана ВВП, мес.	12 vs 7 (данные на 16.01.2015)	11 vs 9 (данные на 12.01.2015)	12,1 vs 7,3 (март 2015 г.)
Медиана ОВ, мес.	22,5 vs 17,4 (данные на 28.08.2015)	25 vs 19 (данные на 12.01.2015)	26,1 vs 17,8 (март 2015 г.)
Одногодичная ОВ, %	75 vs 64 (данные на 28.08.2015)	74 vs 68 (данные на 12.01.2015)	73 vs 64 (март 2015 г.)
Двухлетняя ОВ, %	48 vs 38 (данные на 28.08.2015)	51 vs 42 (данные на 15.02.2016)	53 vs 39 (март 2015 г.)
Трехлетняя ОВ, %	37,4 vs 31,1 (данные на 20.06.2016)	44 vs 32 (данные на 15.02.2016)	45 vs 31 (июль 2016 г.)

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ВГН – верхняя граница нормы.

ческим наблюдением без лечения. В ряде случаев они могли получать адъювантную терапию препаратами ИФН в отсутствие убедительных данных о его эффективности в данной подгруппе.

Лечение метастатической меланомы кожи

Таргетная терапия

Необходимость проведения молекулярно-генетического исследования статуса гена BRAF для решения вопроса о тактике лечения пациентов с мМК сомнений не вызывает. При наличии мутации BRAF V600 возможно проведение таргетной терапии: монотерапии ингибитором BRAF (вемурафениб или дабрафениб) или комбинацией ингибиторов BRAF и MEK (дабрафениб плюс траметиниб и вемурафениб плюс кобиметиниб).

Наиболее интересные с точки зрения эффективности результаты были получены при использовании комбинированных режимов терапии: дабрафениб и траметиниб либо вемурафениб и кобиметиниб. В таблице 1 приведена информация о трех основных исследованиях III фазы: coBRIM (вемурафениб + кобиметиниб vs вемурафениб + плацебо), COMBI-d (дабрафениб + траметиниб vs дабрафениб), COMBI-v (дабрафениб + траметиниб vs вемурафениб) [7–10].

В исследовании COMBI-v 704 пациента были поровну рандомизированы в две группы – группу комбинированного режима дабрафениба и траметиниба (COMBI) и группу монотерапии вемурафенибом (v). Первичной целью данного исследования была оценка ВВП, вторичной – оценка частоты объективного

ответа (ЧОО), длительности ответа (ДО), а также безопасности.

В исследование COMBI-d было включено 423 пациента: 212 составили группу дабрафениба (d), 211 – группу COMBI. Первичной целью была оценка ВВП исследователями, вторичной – оценка ОВ, ЧОО, ДО, безопасности.

В исследовании coBRIM участвовали 495 пациентов. В группу вемурафениба и плацебо вошли 248 пациентов, в группу вемурафениба и кобиметиниба – 247. Первичной целью исследования стала оценка ВВП исследователями, вторичной – оценка независимым комитетом ОВ, ЧОО, ДО, ВВП, а также безопасности и качества жизни.

Результаты, приведенные в табл. 1, не являются прямым сравнением, а лишь отражают данные, полученные в каждом исследовании.

Результаты исследований послужили основанием для регистрации комбинированных режимов таргетной терапии в мире. В России также все указанные комбинированные режимы зарегистрированы и доступны для применения. Эти режимы признаны оптимальными для лечения пациентов с BRAF-мутацией и включены в рекомендации 2016 г. Российского общества клинической онкологии по лечению меланомы (табл. 2) [11].

Эффективность таргетной терапии подтверждена и в ходе исследований II фазы с более длительным периодом наблюдения за пациентами, а также у пациентов с неблагоприятным прогнозом – метастазами в головном мозге. На конгрессе ASCO в 2017 г. была представлена обновленная информация о пятилетней ОВ пациен-

Таблица 2. Режимы таргетной терапии для пациентов с BRAF-мутацией

Схема	Препарат	Доза	Способ применения	Дни приема	Продолжительность применения
Монотерапия	Вемурафениб	960 мг 2 раза в сутки	Per os	Ежедневно	Длительно
Монотерапия	Дабрафениб	150 мг 2 раза в сутки	Per os	Ежедневно	Длительно
Комбинированная терапия	Вемурафениб	960 мг 2 раза в сутки	Per os	Ежедневно	Длительно
	Кобиметиниб	60 мг 1 раз в сутки утром	Per os	С 1-го по 21-й день, 7 дней перерыв	Длительно
Комбинированная терапия	Дабрафениб	150 мг 2 раза в сутки	Per os	Ежедневно	Длительно
	Траметиниб	2 мг 1 раз в сутки утром	Per os	Ежедневно	Длительно



Примечание. ЧООи – частота объективного ответа интракраниально. КРОи – контроль роста опухоли интракраниально.

Промежуточные результаты исследования COMBI-MB

тов с метастатической меланомой с мутацией BRAF V600, получавших комбинацию дабрафениба и траметиниба в открытом исследовании II фазы. Медиана наблюдения составила 66,5 месяца [12]. 54 пациента первой группы получали комбинацию дабрафениба 150 мг два раза в сутки *per os* и траметиниба 2 мг однократно *per os*. Из них 22 (41%) пациента имели исходно повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), у 28 (52%) больных метастазы наблюдались в трех и более органах. При этом пятилетняя ОВ у всех пациентов данной группы составила 28% (95% ДИ 17–41). В группе пациентов с исходно нормальным уровнем ЛДГ и при наличии метастазов в трех и менее органах пятилетняя ОВ достигла 51% (95% ДИ 27–71). После прогрессирования заболевания на фоне применения комбинации дабрафениба и траметиниба 29 (54%) пациентов получили последующую терапию (химиотерапия, лучевая терапия, таргетная терапия, хирургическое вмешательство, биологическая терапия, иммунотерапия), причем девять пациентов принимали анти-PD1/PDL-1. На сегодняшний день это единственное исследование комбинированной терапии с таким длительным периодом наблюдения. Результаты исследования показали, что часть пациентов

может получить долговременную пользу от комбинированной таргетной терапии при удовлетворительной переносимости. Кроме того, на конгрессе ASCO были представлены промежуточные результаты исследования II фазы комбинации дабрафениба и траметиниба у пациентов с мМК с мутацией BRAF V600 и метастазами в головном мозге – **COMBI-MB**. Это первые результаты исследования II фазы по оценке комбинации ингибитора BRAF и MEK у пациентов с метастазами в головном мозге (рисунок). ЧОО интракраниально составила 58% (95% ДИ 46–69) у пациентов когорты А, первичная конечная точка была достигнута. Медиана продолжительности объективного ответа (например, 6,5 месяца в когорте А) была в целом меньше, чем у пациентов без метастазов в головном мозге (12–14 месяцев) [8, 13, 14]. Результаты исследования еще раз подтвердили эффективность комбинированной таргетной терапии даже у наиболее неблагоприятной категории пациентов с метастазами в головном мозге.

Иммуноонкологическая терапия
Иммуноонкологическая терапия для лечения мМК сегодня представлена несколькими препаратами: анти-CTLA4 – полностью человеческим моноклональным

IgG1-антителом ипилимумабом, анти-PD1 – человеческим моноклональным IgG4-антителом ниволумабом и пембролизумабом (табл. 3). Результаты, приведенные в табл. 3, не являются прямым сравнением, они отражают данные каждого исследования в отдельности. К настоящему моменту накоплен солидный опыт применения ипилимумаба как за рубежом, так и в России. В объединенный анализ данных вошли 4846 пациентов, получавших ипилимумаб в рамках клинических исследований и программ расширенного доступа [15]. Согласно полученным данным, трехлетняя общая выживаемость больных, получавших ипилимумаб, достигла 20% и после трех лет наблюдения кривая ОВ вышла на плато. На текущий момент показатель десятилетней ОВ составляет 17%. В клиническом исследовании ниволумаба I фазы участвовали пациенты с мМК, которые ранее получали системную терапию (допускалось до пяти линий лечения, но не терапия ипилимумабом). 107 пациентов принимали ниволумаб в различных дозах (0,1, 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг). В таблице 3 приведены данные для режима 3 мг/кг, который и был выбран в исследованиях фаз II и III. Годичная ОВ среди пациентов, получавших ниволумаб 3 мг/кг, составила 64,7%. Впослед-

ОНКОЛОГИЯ



Таблица 3. Сводные данные эффективности иммуноонкологической терапии у пациентов с метастатической меланомой кожи

Показатель	Ипилимумаб 3 и 10 мг/кг (n = 4846) [15]	Ниволумаб (фаза I) 3 мг/кг [16]	Ниволумаб (фаза III) 3 мг/кг [17]	Пембролизумаб (фаза I) 2–10 мг/кг [18–20]	Пембролизумаб (фаза III) 10 мг/кг [21, 22]
ЧОО, %	10–19	41	44,6	34	42
Медиана ОВ, мес.	10,1	20,3	–	23,8	–
Годичная ОВ, %	46	64,7	74	66	74
Двухлетняя ОВ, %	24	47,1	59	49	55
Трехлетняя ОВ, %	21	41,2	–	40	50 при 33,9 месяца
Четырехлетняя ОВ, %	20	35,3	–	37	–
Десятилетняя ОВ, %	17	–	–	–	–

ствии 24-, 36- и 48-месячная ОВ снизилась до 47,1, 41,2 и 35,3% соответственно, после чего вышла на плато. Медиана ОВ у пациентов, получавших 3 мг/кг, достигла 20,3 месяца по сравнению со всеми 107 пациентами, у которых этот показатель составил 17,3 месяца. При этом пятилетняя ОВ у всех пациентов составила 34% и вышла на плато на 48-м месяце [16].

В исследование **CheckMate-067** было включено 945 пациентов, которые ранее не получали системную терапию по поводу мМК. Все пациенты были случайным образом распределены в соотношении 1:1:1 на три группы:

- 1) ниволумаба 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг каждые три недели четыре дозы с последующим введением ниволумаба 3 мг/кг каждые две недели;
- 2) ниволумаба 3 мг/кг каждые две недели + плацебо;
- 3) ипилимумаба 3 мг/кг каждые три недели четыре дозы + плацебо.

Лечение проводили до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. При минимальном периоде наблюдения (28 месяцев) медиана ОВ была достигнута только для ипилимумаба (третья группа) – 20,0 месяца (ОР: ниволумаб + ипилимумаб vs ипилимумаб 0,55; $p < 0,0001$; ниволумаб vs ипилимумаб 0,63; $p < 0,0001$). При этом двухлетняя ОВ составила 64, 59 и 45% в первой, второй и третьей группе соответственно [17].

В исследовании I фазы **KEYNOTE-001** пациенты, ранее получавшие системное лечение по поводу мМК (также ранее до-

пускалась терапия ипилимумабом), были рандомизированы на три группы:

- 1) пембролизумаба 2 мг/кг каждые три недели;
- 2) пембролизумаба 10 мг/кг каждые три недели;
- 3) пембролизумаба 10 мг/кг каждые две недели.

Из 655 пациентов, включенных в исследование, 342 ранее получали ипилимумаб (IPI-T), 313 не получали его (IPI-N). ЧОО составила 34% (29% для IPI-T, 38% для IPI-N), включая 6% полных ответов. Показатель двухлетней ОВ достиг 50% (46% для IPI-T, 53% для IPI-N) [18]. Согласно обновленным результатам 2016 г., показатель трехлетней ОВ составил 40% [19]. В 2017 г. С. Robert представила данные четырехлетней ОВ – 37,3% для всех пациентов, включенных в исследование, а также 48% – для пациентов, ранее не получавших терапии [20].

В исследовании III фазы (**KEYNOTE-006**) участвовали 834 пациента, которые случайным образом в соотношении 1:1:1 были распределены на группы:

- 1) пембролизумаба 10 мг/кг каждые три недели в течение двух лет;
- 2) пембролизумаба 10 мг/кг каждые две недели;
- 3) ипилимумаба 3 мг/кг каждые три недели четыре введения.

На момент проведения анализа (декабрь 2015 г.) медиана продолжительности наблюдения составила 22,9 месяца, зарегистрировано 383 летальных исхода. На фоне применения пембролизумаба медиана ОВ не была достигнута, в то время как при использовании ипилимума-

ба она составила 16,0 месяца. Двухлетняя ОВ достигла 55% для пембролизумаба и 43% для ипилимумаба [21]. Обновленные результаты были представлены на конгрессе ASCO в 2017 г. На момент проведения анализа (3 ноября 2016 г.) медиана наблюдения за пациентами составила 33,9 (32,1–37,6) месяца. 33-месячная ОВ достигнута у 556 (50%) пациентов группы пембролизумаба и 278 (39%) – группы ипилимумаба, 33-месячная ВВП – в 31 и 14% случаев соответственно. ЧОО в группе пембролизумаба составила 42%, в группе ипилимумаба – 16% [22].

Заключение

Последние годы ознаменовались появлением новых эффективных препаратов для лечения меланомы кожи, которые пришли на смену химиотерапии. Сегодня изменения коснулись лечения не только пациентов с распространенными формами заболевания, но и больных с высоким риском после радикальных хирургических вмешательств.

В настоящее время проводится множество исследований, появляются новые данные, которые обновляются ежегодно или несколько раз в год.

Препараты, рассмотренные в данной статье и зарегистрированные в России, могут быть использованы для лечения пациентов с меланомой кожи. Надо признать, что высокая стоимость подобного лечения является ограничивающим фактором. Но мы надеемся, что решающим фактором при выборе варианта терапии для пациентов с меланомой станет высокая эффективность. ☺



Литература

- Lewis K. BRIM8: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of adjuvant vemurafenib in patients (pts) with completely resected, BRAFV600+ melanoma at high risk for recurrence. ESMO, 2017. Abstr. LBA7_PR.
- Hauschild A. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. ESMO, 2017. Abstr. LBA6_PR.
- Long G.V., Hauschild A., Santinami M. et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. NEJM, 2017.
- Weber J., Mandala M., Del Vecchio M. et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. NEJM, 2017.
- Weber J. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. ESMO, 2017. Abstr. LBA8_PR.
- Weber J. Adjuvant nivolumab: new standard of care for melanoma? ESMO, 2017.
- Ascierto P.A., McArthur G.A., Dréno B. et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. № 9. P. 1248–1260.
- Long G.V., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D. et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study // Ann. Oncol. 2017. Vol. 28. № 7. P. 1631–1639.
- Flaherty K. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. ASCO, 2016.
- Robert C., Karaszewska B., Schachter J. et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/k-mutant cutaneous melanoma // Ann. Oncol. 2016. Abstr. LBA40.
- Демидов Л.В., Гладков О.А., Зинькевич М.В. и др. Практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. 2016. № 4. Спецвыпуск 2. С. 176–185.
- Long G.V. Five-year overall survival (OS) update from a phase II, open-label trial of dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma (MM). ASCO, 2017. Abstr. 9505.
- Davies M.A. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. ASCO, 2017. Abstr. 9506.
- Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H. et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // Lancet. 2015. Vol. 386. P. 444–451.
- Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C. et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 17. P. 1889–1894.
- AACR 2016: 5-year survival rates for patients with metastatic melanoma treated with nivolumab much higher than historical rates. Abstr. CT001.
- larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Overall survival results from a phase III trial of nivolumab combined with ipilimumab in treatment-naive patients with advanced melanoma (CheckMate-067): press conference. AACR Annual Meeting, 2017. Abstr. CT075.
- Daud A., Ribas A. Long-term efficacy of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in a pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE-001 // J. Clin. Oncol. 2015.
- Robert C., Ribas A. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001 // J. Clin. Oncol. 2016. Abstr. 9503.
- Robert C. Long-term outcomes in patients (pts) with advanced melanoma treated with pembrolizumab (pembro): 4-year overall survival (OS) results from KEYNOTE-001. 7th European Post-Chicago Melanoma/Skin Cancer Meeting, 2017. Abstr. 8.
- Schachter J., Ribas A. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival analysis of KEYNOTE-006 // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. Abstr. 9504.
- Robert C., Long G.V., Schachter J. et al. Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatment // J. Clin. Oncol. 2017. Abstr. 9504.

New in the Treatment of Cutaneous Melanoma: Review of Conference Proceedings, 2017

K.V. Orlova, L.V. Demidov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

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

The incidence of melanoma has been constantly increasing. If in 2013 in Russia, there were registered 8974 new case, that in 2015 – 9384. In the treatment of metastatic melanoma the significant changes have taken place. In particular, both abroad and in Russia new drugs have been appeared and registered which can increase the overall life expectancy of patients with this disease. At the same time, the algorithm for the adjuvant treatment of patients with high risk melanoma remains unchanged for a long time. This article provides the current data on adjuvant therapy of high risk melanoma and treatment of metastatic melanoma presented at congresses in 2017.

Key words: cutaneous melanoma, metastatic melanoma, adjuvant therapy

ОНКОЛОГИЯ



Возможности персонализированной терапии пациентов с меланомой кожи и мутацией с-KIT

К.В. Орлова, В.В. Назарова, Н.Н. Петенко, Л.В. Демидов

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

Метастатическая меланома характеризуется неблагоприятным прогнозом. Стандартная химиотерапия принципиально не влияет на общую продолжительность жизни пациентов. Эффективность однокомпонентных режимов (монокимиотерапии) не превышает 10–15%. Увеличить эффективность терапии и общую продолжительность жизни больных метастатической меланомой можно за счет индивидуализации лекарственного лечения – определения молекулярно-генетических изменений в опухоли и назначения терапии на основании полученных результатов. В статье проанализированы подходы к персонализированной лекарственной терапии пациентов с метастатической меланомой и мутацией с-KIT. В рамках статьи вопросы эффективности иммуноонкологической терапии у данной категории пациентов не рассматриваются.

Ключевые слова: меланома кожи, акральная меланома, мутация с-KIT, иматиниб

Введение

Меланома кожи – опухоль нейроэктодермального происхождения, возникающая в результате злокачественной трансформации меланоцитов, расположенных преимущественно в коже. Однако встречаются и более редкие локализации – слизистые оболочки и увеальный тракт. В большинстве стран Евросоюза, а также

в США и Австралии отмечается неуклонный рост заболеваемости меланомой кожи. Аналогичная тенденция наблюдается и в России. Так, по данным В.В. Старинского и соавт., в 2013 г. в нашей стране было зарегистрировано 8974 новых случая меланомы кожи, в 2015 г. – 9384. Причем доля больных, у которых заболевание выявлено на III–IV стадии,

составляет около 20–25% [1–2]. Таким образом, у каждого четвертого пациента с вновь выявленной меланомой кожи имеют место метастатическая или местнораспространенная неоперабельная форма и неблагоприятный прогноз течения заболевания.

Достижения в области молекулярно-генетических исследований позволили охарактеризовать молекулярные механизмы, лежащие в основе многих злокачественных новообразований, и найти новые подходы к терапии и диагностике.

Меланома – молекулярно-гетерогенное заболевание с различными молекулярно-генетическими изменениями, зависящими от клинических и биологических факторов. Так, для меланомы, расположенной на участках кожи, не подверженных воздействию солнечных лучей, характерно наличие мутации в гене BRAF. Наиболее распространенной мутацией в гене BRAF (около 90%) при меланоме кожи считается мутация V600E – замена аминокислоты валина глутамином в 600-м кодоне. Как следствие – увеличение киназной активности фермента



Таблица 1. Результаты исследований II фазы иматиниба при метастатической меланоме с мутацией KIT

Авторы исследования	Количество пациентов, абс.	Подтип меланомы	Количество пациентов, абс. (%)	Доза иматиниба	ЧОО, абс. (%)	ЧКБ, абс. (%)	Медиана ВВП, мес.	Медиана ОВ, мес.
Guo J., Si L., Kong Y. et al. [8]	43	Слизистая	11 (26)	400 мг 1 раз в сутки (с увеличением до 400 мг 2 раза в сутки при прогрессировании заболевания)	10 (23)	23 (55)	3,5	14
		Акральная	21 (49)		–	–	–	–
		Кожа с ХПВСЛ	5 (12)		–	–	–	–
		Кожа без ХПВСЛ	4 (9)		–	–	–	–
		Без ВПО	2 (5)		–	–	–	–
Carvajal R.D., Antonescu C.R., Wolchok J.D. et al. [9]	25	Слизистая	13 (46)	400 мг 2 раза в сутки	4 (16)	–	2,8	10,6
		Акральная	10 (36)		–	–	–	–
		Кожа с ХПВСЛ	5 (18)		–	–	–	–
Hodi F.S., Corless C.L., Giobbie-Hurder A. et al. [10]	24	Слизистая	17 (71)	400 мг 1 раз в сутки (с увеличением до 400 мг 2 раза в сутки при прогрессировании заболевания)	7 (29)	12 (50)	3,7	12,5
		Акральная	6 (25)					
		Кожа с ХПВСЛ	1 (4)					

ХПВСЛ – хроническое повреждение от воздействия солнечных лучей, ЧОО – частота объективного ответа, ЧКБ – частота контроля болезни, ВВП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, ВПО – выявленный первичный очаг.

BRAF по отношению к нижестоящей киназе MEK во внутриклеточном пути передачи сигнала [3]. Помимо V600E в гене BRAF встречаются и другие виды мутаций (V600K, V600R, V600D), которые также повышают киназную активность фермента. Существует ряд препаратов, блокирующих данный путь и значительно увеличивающих общую продолжительность жизни пациентов с метастатической BRAF V600-позитивной меланомой. Речь идет об ингибиторах BRAF вемурафенибе и дабрафенибе, ингибиторах MEK траметинибе и кобиметинибе, а также их комбинации (вемурафениб + кобиметиниб, дабрафениб + траметиниб).

При меланоме, локализованной на слизистой оболочке, а также при акральных формах и меланоме кожи, возникшей на фоне хронического повреждения от воздействия солнечных лучей, J.A. Curtin и соавт. впервые описали активирующие мутации в тирозинкиназном рецепторе KIT [4–6]. Авторы исследовали 102 первичные меланомы. В 38 случаях имела место меланома слизистой локализации, в 28 –

Таблица 2. Перечень клинических исследований*

Исследуемый препарат/режим	Номер исследования	Статус
Нилотиниб vs DTIC (только пациенты с мутацией KIT, стадия IV)	NCT01028222	Набор закрыт, ожидаются результаты
Иматиниб (мутация/амплификация KIT, стадия IV)	NCT00470470	Набор закрыт, ожидаются результаты
Иматиниб (мутация/амплификация KIT, стадия IV)	NCT00424515	Исследование продолжается, набор закрыт
Нилотиниб (мутация/амплификация KIT, стадия IV)	NCT01168050	Нет информации
Дазатиниб (стадия IV)	NCT01092728	Набор закрыт, ожидаются результаты
Сунитиниб (только пациенты с мутацией KIT, стадия IV)	NCT00631618	Набор закрыт, результаты опубликованы в 2012 г. [11]

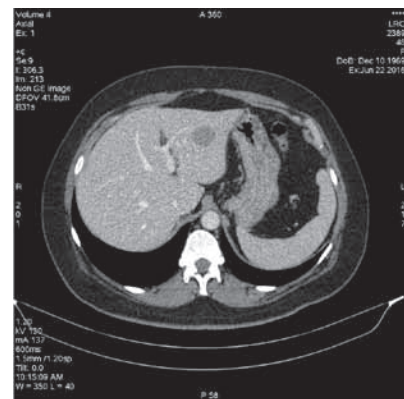
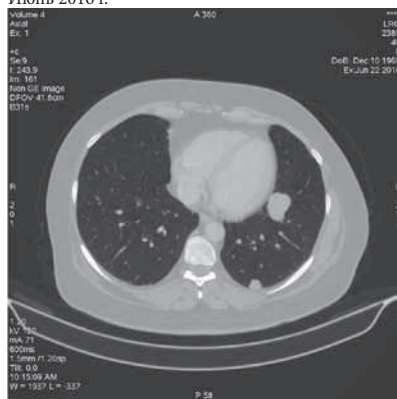
* Данные базы ClinicalTrial (clinicaltrial.gov).

акральной, в 18 – меланома кожи с хроническим повреждением от воздействия солнечных лучей, в 18 – без такового [4]. Мутации и/или увеличение числа копий в гене KIT были выявлены в 39% случаев при меланоме слизистой локализации, в 36% – при акральной меланоме и в 28% – при меланоме кожи с хроническим повреждением от воздействия солнечных лучей. Вместе с тем при меланоме кожи без такого повреждения подобных изменений не зарегистрировано.

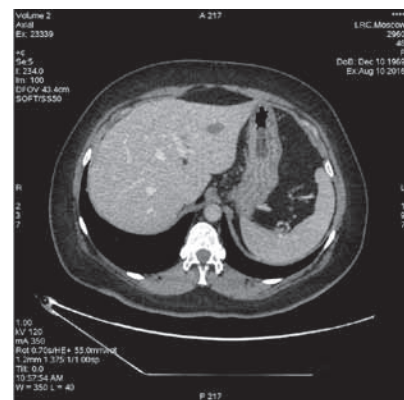
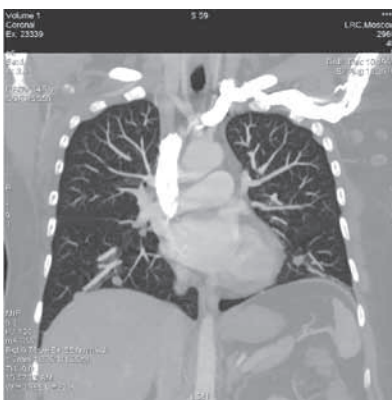
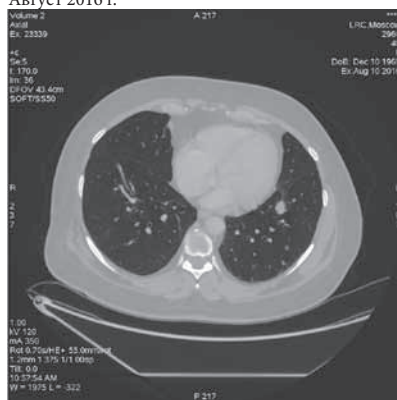
Рецептор KIT представляет собой трансмембранный белок, состоящий из внеклеточных и внутриклеточных доменов. Большинство мутаций гена KIT расположены в 11-м экзоне, кодирующем домен, находящийся рядом с мембраной, и в 13-м экзоне, кодирующем киназный домен



Июнь 2016 г.



Август 2016 г.



Динамика уменьшения метастатических очагов, по данным компьютерной томографии

Исследование эффективности ингибиторов КИТ при меланоме

Одним из основных исследуемых препаратов был иматиниб. Обобщенные результаты исследований II фазы представлены в табл. 1 [7–10]. Так, в исследовании II фазы с участием 43 пациентов с мутацией или амплификацией КИТ в 23% случаев зарегистрирован объективный ответ (полный или частичный) [8]. В другом исследовании длительный ответ имел место у 16% пациентов (когорта из 51 пациента с мутацией или амплификацией гена КИТ) [9]. Причем в указанных исследованиях мутации в 11-м и 13-м экзонах гена КИТ (особенно мутация L576P в 11-м экзоне) были связаны с наилучшей частотой ответа. В данной популяции пациентов изучали также сунитиниб и нилотиниб. В таблице 2 указаны исследования и препараты, эффективность которых изучали у пациентов с метастатической

меланомой с мутацией/амплификацией гена КИТ.

Нилотиниб, ингибитор тирозинкиназы, применяемый при рефрактерном к иматинибу хроническом миелолейкозе, является еще одним перспективным препаратом у больных метастатической меланомой с мутацией КИТ. Результаты исследования с участием 90 пациентов, посвященного оценке эффективности сунитиниба, были опубликованы в 2012 г. Мутации в гене КИТ отмечались в 11% случаев. У десяти пациентов можно было оценить эффективность терапии. Был зарегистрирован один полный ответ длительностью 15 месяцев, два частичных ответа длительностью один и семь месяцев соответственно. Только у одного пациента зафиксировано прогрессирование заболевания. Из шести пациентов с амплификацией и гиперэкспрессией гена КИТ лишь у одного зарегистрирован частичный ответ [11].

На конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology) в 2016 г. K. Kalinsky представил результаты II фазы исследования дазатиниба у пациентов с метастатической меланомой слизистой и акральной локализации (ECOG-ACRIN Cancer Research Group). Это исследование проводилось в два этапа. Первый предполагал участие пациентов с мутацией и без мутации гена КИТ с меланомой слизистой и акральной локализации, а также меланомой кожи с хроническим повреждением от воздействия солнечных лучей (n = 57). На этом этапе перед исследователями стояла основная задача – оценить частоту объективного ответа среди всех пациентов.

В ходе исследования все пациенты получали дазатиниб 70 мг перорально два раза в сутки. Частота объективного ответа у пациентов без мутации в гене



Согласно результатам исследований, дазатиниб может быть использован у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене KIT. Тем не менее препаратом первого выбора остается иматиниб

зации меланомы данной пациентке было рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования на наличие мутации в гене KIT. Результаты исследования показали наличие активирующей мутации в 9-м экзоне гена KIT (NM_001093772) типа с.1427 G>T p.Ser476Ile. В июле 2016 г. была начата терапия иматинибом 400 мг перорально два раза в сутки. В августе 2016 г. зарегистрирован частичный ответ в виде уменьшения метастазов в легких и печени более чем на 30% (рисунок). При очередном обследовании в октябре 2016 г. частичный ответ был подтвержден: одни метастатические образования уменьшались, другие оставались стабильными. Переносимость терапии была удовлетворительной: отеки 1-й степени (СТС v4.0). В январе 2017 г. при очередном контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения имевшихся очагов, а также появления нового очага в мягких тканях правой верхней конечности. В настоящее время пациентка получает химиотерапию по схеме «паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин AUC 5». Благодаря персонализированному подходу и молекулярному тестированию, несмотря на исходно неблагоприятный прогноз течения заболевания, у данной пациентки период от выявления метастатической формы меланомы до июня 2017 г. превысил 17 месяцев. Пациентка продолжает вести активный образ жизни, работает, получает противоопухолевую терапию.

KIT составила 5,9%. По завершении первого этапа исследования стало очевидно, что во втором этапе должны участвовать только пациенты с мутацией в гене KIT (n = 30). Набор пациентов в исследование продолжался с 2011 по 2015 г. В январе 2016 г. у 16/24 пациентов отмечалось прогрессирование заболевания (медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 4,0 месяца, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,3–25,0), 14/24 больных умерли (медиана общей выживаемости (ОВ) – 12,3 месяца, 95% ДИ 4,5–29,7). У десяти пациентов, которые были живы на момент проведения анализа, медиана ОВ составила 15,2 месяца (0,5–36,1). Из 17 участников второго этапа, информация о которых была доступна на момент анализа (январь 2016 г.), у четырех (23,5%) зарегистрирован частичный ответ, у шести (35%) – стабилизация болезни, у пяти (29,5%) – прогрессирование. Информация о двух пациентах оказалась недоступной.

На конгрессе в июне 2016 г. были представлены обновленные данные о том, что частота развития частичного ответа на лечение у пациентов с мутацией в гене KIT (18,0%) была выше, чем у пациентов без мутации (5,9%). При этом 20% частичных ответов наблюдалось среди пациентов с мутацией в 11-м или 13-м экзоне. К. Kalinsky сделал вывод, что дазатиниб может быть использован у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене KIT. Однако препаратом первого выбора остается иматиниб [12].

Клинический случай

В отделение биотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина обратилась пациентка 1969 г.р. Из анамнеза известно, что в сентябре 2015 г. ей было выполнено хирургическое лечение в объеме подмышечной лимфаденэктомии, экзартикуляции большого пальца правой кисти по поводу меланомы кожи большого пальца правой кисти, транзиторных метастазов в области основания пальца, метастатического поражения лимфатических узлов подмышечной области, стадия IIIС. С октября по декабрь 2015 г. пациентка получала адъювантную иммунотерапию препаратами интерферона альфа-2b 3 млн МЕ подкожно три раза в неделю. Прогрессирование заболевания выявлено в декабре 2015 г. (метастазы в легких и печени). С декабря 2015 г. по июнь 2016 г. проведено шесть курсов химиотерапии дакарбазином. Максимальный эффект – стабилизация болезни. После шести курсов зафиксировано прогрессирование заболевания: рост имевшихся и появление новых метастатических образований.

С учетом результатов исследований и акральной локали-

Пациентам с местнораспространенной неоперабельной или метастатической меланомой кожи с мутацией в гене KIT может быть назначен иматиниб 800 мг в сутки (400 мг два раза в день). Лечение проводят до прогрессирования заболевания или признаков непереносимости терапии

ОНКОЛОГИЯ



Заключение

При метастатической меланоме кожи с мутацией в гене BRAF широко применяются ингибиторы BRAF и MEK. Однако в отсутствие мутации в гене BRAF, а также при меланоме слизистой и акральной локализации следует рекомендовать молекулярное тестирование для выявления мутаций KIT. Это поможет решить вопрос о назначении лекарственной терапии иматинибом или другими препаратами, блокирующими KIT. Результаты исследований подтверждают наличие определен-

ной чувствительности к ингибированию гена KIT (наиболее чувствительны к терапии иматинибом пациенты с мутацией в 11-м и 13-м экзонах) в небольшой субпопуляции пациентов. Наличие только гиперэкспрессии или амплификации c-KIT не связано с ответом на терапию.

В отсутствие мутации в гене BRAF важно определение мутации в гене KIT для планирования лекарственной терапии в случае метастатической меланомы. Наличие мутации

в свою очередь позволяет индивидуализировать лечение. Сказанное нашло отражение в практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии. Так, пациентам с местнораспространенной неоперабельной или метастатической меланомой кожи с мутацией в гене KIT может быть назначен иматиниб 800 мг/сут (400 мг два раза в день). Лечение проводят до прогрессирования заболевания или признаков непереносимости терапии [13]. ☺

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016.
3. Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer // Nature. 2002. Vol. 417. № 6892. P. 949–954.
4. Curtin J.A., Busam K., Pinkel D., Bastian B.C. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 26. P. 4340–4346.
5. Smalley K.S., Sondak V.K., Weber J.S. c-KIT signaling as the driving oncogenic event in sub-groups of melanomas // Histol. Histopathol. 2009. Vol. 24. № 5. P. 643–650.
6. Garrido M.C., Bastian B.C. KIT as a therapeutic target in melanoma // J. Invest. Dermatol. 2010. Vol. 130. № 1. P. 20–27.
7. Lyle M., Long G.V. Diagnosis and treatment of KIT-mutant metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 26. P. 3176–3181.
8. Guo J., Si L., Kong Y. et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. № 21. P. 2904–2909.
9. Carvajal R.D., Antonescu C.R., Wolchok J.D. et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma // JAMA. 2011. Vol. 305. № 22. P. 2327–2334.
10. Hodi F.S., Corless C.L., Giobbie-Hurder A. et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 26. P. 3182–3190.
11. Minor D.R., Kashani-Sabet M., Garrido M. et al. Sunitinib therapy for melanoma patients with KIT mutations // Clin. Cancer Res. 2012. Vol. 18. № 5. P. 1457–1463.
12. Kalinsky K., Lee S., Rubin K.M. et al. A phase 2 trial of dasatinib in patients with locally advanced or stage IV mucosal, acral, or vulvovaginal melanoma: a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2607) // Cancer. 2017. Vol. 123. № 14. P. 2688–2697.
13. Демидов Л.В., Гладков О.А., Зинькевич М.В. и др. Практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. 2016. № 4. Спецвыпуск 2. С. 176–185.

Possibilities of Personalized Therapy for Patients with Skin Melanoma and c-KIT Mutation

K.V. Orlova, V.V. Nazarova, N.N. Petenko, L.V. Demidov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

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

Metastatic melanoma is characterized by a poor prognosis of the disease. Standard chemotherapy had no fundamentally effect on overall survival of patients. Efficiency of one-component regimens (monochemotherapy) does not exceed 10–15%. A promising direction of increasing the effectiveness of therapy and overall survival of patients with metastatic melanoma includes the individualization of drug treatment, with the determination of the molecular-genetic changes in the tumor and the treatment based on these results. This article discusses the questions of personalized drug therapy for patients with metastatic melanoma and c-KIT mutation. This article does not address the effectiveness of immuno-oncology therapy in these patients.

Key words: cutaneous melanoma, acral melanoma, c-KIT mutation, imatinib



Общественная организация
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России



II Всероссийская конференция
с международным участием

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: макро- и микрососудистые осложнения

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ БАЗИРУЕТСЯ
НА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОМ
ПОДХОДЕ К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ
МИКРОСОСУДИСТЫХ И МАКРОСОСУДИСТЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ, НЕЙРОПАТИИ, КАРДИОПАТИИ
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА:

1. Государственный регистр больных сахарным диабетом и данные о распространенности хронических (микро/макрососудистых) осложнений.
2. Диабетическая ретинопатия и другие заболевания органа зрения при сахарном диабете.
3. Диабетическая нефропатия: прогнозирование, диагностика, лечение, профилактика.
4. Дистальная и автономная нейропатия: инновации в диагностике и лечении.
5. Синдром диабетической стопы: консервативное, хирургическое лечение, клеточные технологии в лечении ран.
6. Периферические ангиопатии: современные возможности восстановления кровотока.
7. Сахарный диабет и сердечно-сосудистая система.
8. Нарушение костного метаболизма как осложнения сахарного диабета.
9. Ожирение как фактор риска множественных осложнений сахарного диабета.
10. Структурированные программы индивидуального и группового обучения больных диабетом как метод долгосрочного удержания гликемического контроля.
11. Многоцентровые рандомизированные исследования по сердечно-сосудистым исходам при сахарном диабете.
12. Обновление международных и национальных рекомендаций по лечению диабета и его осложнений.

Темы конференции представляют интерес как для эндокринологов, нефрологов, кардиологов, офтальмологов, хирургов, так и для врачей смежных специальностей - терапевтов, семейных врачей, врачей функциональной диагностики.

Формы организации работы конференции: пленарные лекции, симпозиумы, круглые столы и научно-практические школы для врачей, мастер-классы с демонстрацией сложных клинических случаев и с использованием новейших информационных технологий.

Работу конференции сопровождает выставка ведущих отечественных и зарубежных фирм, производящих лекарственные средства, изделия медицинского назначения, медицинскую литературу и периодические специализированные издания.

**ДАТА
ПРОВЕДЕНИЯ:**
4-5 ноября 2017 г.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:
г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, дом 11, корпус 3
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

реклама

**БУДЕМ РАДЫ ВИДЕТЬ ВАС УЧАСТНИКАМИ II ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: МАКРО- И МИКРОСОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ»!**



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

Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский
университет

Современная иммуноterapia меланомы кожи

А.В. Новик

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

В последние годы иммуноterapia меланомы кожи претерпела существенные изменения. Именно иммуноterapia сегодня составляет основу системного подхода к лечению меланомы. Основными препаратами признаны интерферон альфа в адъювантном режиме и ингибиторы PD1 (ниволумаб и пембролизумаб) при метастатическом процессе. Ипилимумаб наиболее эффективен после ранее проведенной иммунотерапии. Применение интерлейкина 2, несмотря на его доказанную эффективность, ограничено высокой токсичностью. Лечение этим препаратом проводится исключительно в специализированных центрах. Другие цитокины при метастатическом процессе менее эффективны, кроме интерферона альфа. Их использование вне рамок клинических исследований нецелесообразно. В статье проанализированы современные методы иммунотерапии меланомы, а также эффективность зарегистрированных методик лечения.

Ключевые слова: меланома кожи, иммуноterapia, ингибиторы PD1, интерлейкин 2

Введение

Меланома всегда считалась иммуногенной опухолью. Подтверждение тому – результаты клинических наблюдений (например, случаи самопроизвольного регресса или длительные эффекты от применения различных иммунотерапевтических средств), а также экспериментальные данные о значительной

мутационной нагрузке в опухоли [1] и экспрессии множества иммуногенных антигенов, в частности из группы раково-тестикулярных [2]. С 2011 г. начался новый этап в развитии иммунотерапии меланомы благодаря внедрению в клиническую практику нового класса препаратов – ингибиторов CTLA4. Они впервые за несколько десятилетий

не только продемонстрировали способность увеличивать продолжительность жизни пациентов, но и обозначили вопрос о возможности излечения части больных даже на четвертой стадии заболевания, подтвердив тем самым высокий потенциал иммунотерапевтических подходов. Появление новых препаратов и расширение знаний об иммунной системе заставили по-иному взглянуть на классификацию методов иммунотерапии.

Процесс иммунного ответа на опухолевые антигены включает несколько стадий и начинается с распознавания и презентации антигена. Далее происходит активация адаптивного и врожденного иммунного ответа посредством выброса цитокинов и формирования иммунологического синапса между клетками иммунной системы. Активированные клетки мигрируют в ткани и элиминируют чужеродный или мутированный антиген с помощью клеточных механизмов (через формирование иммунологического синапса между клеткой-мишенью и иммунокомпетентной клеткой) в сочетании с гуморальными



ми механизмами (продукция противоопухолевых антител) с последующим разрушением клетки-мишени за счет антителозависимой или комплементзависимой цитотоксичности. В настоящее время существует несколько способов воздействия на любой этап данного процесса, но все они приводят к активации иммунной системы в целом. В связи с этим нами предложена классификация методов иммунотерапии, основанная на первичном объекте воздействия метода [3].

В современной иммунотерапии меланомы кожи можно выделить следующие подходы (курсивом выделены препараты или технологии, зарегистрированные на территории РФ у больных с меланомой кожи).

1. Методы усиления презентации антигена.

2. Методы модуляции активности иммунологического синапса (МИС):

а) *ингибиторы тормозных сигналов (immune checkpoint inhibitors):*

✓ *ингибиторы CTLA4;*

✓ *ингибиторы PD1;*

✓ *ингибиторы PD-L1;*

б) стимуляторы активирующих сигналов.

3. Методы воздействия на кинетику иммунных процессов.

4. Адоптивная терапия:

а) клеточная;

б) гуморальная.

5. Методы устранения иммуносупрессирующих факторов.

6. Методы воздействия на опухоль с последующей активацией/индукцией иммунного ответа.

К первой группе методов могут быть отнесены различные вакцины. Данные методы изучаются давно, однако их разработка продолжается. В рутинной практике подобные технологии широко не применяются, несмотря на регистрацию в России некоторых из них.

МИС представляют наиболее интересную группу, поскольку именно ингибиторы тормозных сигналов (immune checkpoint

inhibitors) вывели иммунотерапию на новый уровень. В мировую клиническую практику с разными показаниями внедрены уже шесть препаратов названной группы. Вместе с тем успех первых препаратов замедлил изучение последующих представителей данного класса при меланоме, поскольку задал очень высокую планку клинической эффективности. Лишь три из них зарегистрированы в России: ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб. Клинические исследования представителей второй подгруппы данной группы – стимуляторов активирующих сигналов только начинаются.

Методы воздействия на кинетику иммунных процессов представлены прежде всего цитокинами. Это наиболее изученный и широко применяемый класс иммунотерапевтических средств при меланоме. В России зарегистрированы различные препараты интерферона (ИФН) альфа. Зарегистрированы рекомбинантный фактор некроза опухоли (ФНО) тимозин и ИФН-гамма, но только как иммуномодуляторы в комплексном лечении меланомы.

Адоптивная клеточная терапия представляет собой совокупность методов, объединенных одной идеей – искусственного создания или выделения и экспансии клона или клонов цитотоксических Т-лимфоцитов или НК-клеток для обеспечения противоопухолевого иммунного ответа, нередко при условии полного временного подавления иммунной системы пациента. Эта группа методов характеризуется высокой сложностью исполнения и требует больших усилий, как технологических, так и клинических. Вследствие этого, а также в силу высокой вариативности технологий между отдельными центрами названные методы мало изучены и остаются экспериментальными подходами.

Устранение иммуносупрессирующих факторов является важ-

ной задачей в процессе лечения больного с меланомой в целом и при использовании различных методов иммунотерапии в частности. Методики эфферентной терапии, разработанные для этих целей, оказались умеренно эффективными, хотя и позволили достичь определенных клинических эффектов при диссеминированном процессе [4]. Воздействие на VEGF, не только участвующий в процессе ангиогенеза, но и выполняющий иммуносупрессивные функции, также не показало достаточной активности при меланоме [5].

К последней группе методов можно отнести множество способов физического воздействия на опухолевые очаги с последующей индукцией обскопального эффекта, который проявляется регрессом очагов вне зоны воздействия. Это методы фотодинамической терапии, электрохимиотерапии и др. Отдельно следует выделить такое направление иммунотерапевтических подходов, как виротерапия, при которой индукция противоопухолевого иммунного ответа играет ключевую роль в достижении эффекта от лечения. На данный момент в США и Европе зарегистрирован только один препарат данной группы – талимоген лагерпаревек, продемонстрировавший эффективность у больных диссеминированной меланомой кожи [6]. К сожалению, в России он до сих пор не зарегистрирован.

Оценить все методы современной иммунотерапии меланомы в рамках одной статьи не представляется возможным, поэтому остановимся на наиболее изученных и зарегистрированных.

Ингибиторы PD1

На территории РФ зарегистрированы два препарата данного класса: ниволумаб и пембролизумаб. Ниволумаб применяется каждые две недели в дозах 3 мг/кг внутривенно либо 240 мг [7], пембролизумаб – каждые три недели в дозах 2 мг/кг внутривенно либо

ОНКОЛОГИЯ



Основные показатели эффективности МИС у больных меланомой кожи

Показатель	Ипилимумаб [9–11]	Ниволумаб [12–15]	Пембролизумаб [16, 17]
Объективный ответ, % 95%-ный доверительный интервал (ДИ)	12 ¹ 9–16	43,7 38,1–49,3	46 19–32
Клиническая эффективность, % 95% ДИ	28,5 21,1–36,8	54,4 48,9–59,9	54,4 47–61
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	2,8	6,9	3,7
Трехлетняя выживаемость без прогрессирования, % 95% ДИ	6,45 ¹ 1,74–13,85	–	–
Медиана общей выживаемости	11,5 ¹	15,74	13,4
Трехлетняя общая выживаемость, % 95% ДИ	23,2 ¹ 18,9–27,7	–	–
Медиана длительности ответа, мес.	15,9	24	
Сравнительная эффективность Относительный риск смерти ²	0,72 ^{ХТ}	0,42 ^{ХТ} 0,63 ^{ИР}	0,74 ^{ХТ} 0,69 ^{ИР}

¹ Для группы 3 мг/кг.

² $p < 0,05$ для всех показателей.

^{ХТ} – относительный риск по сравнению с химиотерапией, ^{ИР} – относительный риск по сравнению с ипилимумабом.

200 мг [8]. В сходных клинических исследованиях эффективность препаратов в первой линии терапии сравнивали с таковой химиотерапии и ипилимумаба (таблица) [9–17].

Как видно из таблицы, клиническая эффективность ниволумаба и пембролизумаба отмечалась более чем в половине случаев и существенно превосходила эффективность ипилимумаба. Так, частота объективных ответов на фоне применения ниволумаба в 3,4 раза превышала таковую при использовании ипилимумаба [12]. Сказанное распространяется и на показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Кроме того, во всех исследованиях профиль безопасности ниволумаба и пембролизумаба превышал таковой ипилимумаба. Именно эти препараты сегодня считаются стандартами первой линии терапии у больных диссеминированной меланомой, особенно в отсутствие мутации в гене BRAF. Применение препаратов во второй линии терапии может оказаться не таким эффективным. Например, в исследовании

J.S. Weber и соавт. [18] эффективность ниволумаба, назначенного после ипилимумаба, хотя и превосходила эффективность химиотерапии, была ниже, чем в первой линии (объективный ответ – 38%). Применение ипилимумаба перед ингибиторами PD1 снижало эффективность последнего в прогностической модели, предложенной A. Nosrati и соавт. [19].

Общепризнанных предиктивных факторов применения анти-PD1-препаратов не существует. Высокая опухолевая нагрузка и высокий уровень лактатдегидрогеназы не могут считаться таковыми, поскольку служат универсальными факторами неудовлетворительного прогноза и не позволяют выбрать режим лечения на основании их комбинации. Экспрессия PD1 в опухоли связана с уровнем эффективности данного вида терапии, но не с наличием подобного эффекта [20]. Кроме того, существенные различия в методике определения экспрессии PD1 затрудняют применение маркера для принятия решения о назначении терапии.

Ингибиторы CTLA4

Из двух известных ингибиторов CTLA4 только ипилимумаб зарегистрирован в России для лечения меланомы кожи в дозе 3 мг/кг один раз в три недели в количестве четырех введений (с возможностью повторного применения в случае эффективности терапии). Казалось бы, более эффективные препараты со схожим механизмом действия и меньшей токсичностью должны вытеснить данное лекарственное средство из клинической практики. Однако ипилимумаб удерживает позиции в качестве иммунотерапевтического средства второй линии и препарата комбинированной терапии. Ипилимумаб – один из немногих препаратов, на фоне применения которого удается добиться выраженного длительного эффекта после четырех введений (12 недель лечения). Повторное применение такой терапии у больных, ранее ответивших на лечение, эффективнее, чем первое. В итальянском исследовании у 55% пациентов при повторном применении ипилимумаба был достигнут контроль над заболеванием, медиана общей выживаемости составила 21 месяц [21]. Результаты почти в два раза превосходят исходные показатели. Безусловно, это может быть обусловлено отбором больных, в основном отвечающих на иммунотерапию, и отсевом пациентов с быстро прогрессирующими опухолями. Однако накопительный эффект от иммунотерапии с каждой последующей линией также должен приниматься во внимание. Наш опыт в программе расширенного доступа свидетельствует об увеличении эффективности лечения с каждой предшествующей линией иммунотерапии [22], особенно когда линия представлена вакциной на основе дендритных клеток.

В многофакторном анализе линия иммунотерапии служила независимым прогностическим фактором. Аналогичные резуль-



таты получены в израильском исследовании [23].

Таким образом, ипилимумаб остается важным средством второй линии иммунотерапии и активно используется в комбинированном лечении при диссеминированном процессе.

Другой важной нишей применения ипилимумаба является адъювантная терапия. Исследование EORTC 18071 показало снижение относительного риска смерти на 18% и относительного риска прогрессирования на 14% [24]. Это было достигнуто за счет использования высоких доз препарата, повлекших за собой значительное число летальных осложнений. Фактически на десять предотвращенных смертей от меланомы приходилась одна смерть непосредственно от лечения.

В исследовании E1609, первые результаты которого были опубликованы недавно, сравнивали эффективность разных доз ипилимумаба и адъювантной терапии ИФН [25]. Показано отсутствие преимуществ при назначении ипилимумаба в высоких дозах перед стандартными дозами при более высокой токсичности первых. Так, количество летальных осложнений при высоких дозах увеличилось в четыре раза, а число осложнений 3–4-й степени – в 1,5–2 раза. Отсутствие результатов сравнения терапии ипилимумаба и ИФН не позволяет однозначно говорить о его преимуществах в адъювантном режиме.

Цитокины

Адъювантная терапия ИФН является наиболее частым и наиболее спорным показанием для применения у больных меланомой. Исследования, проводимые свыше 30 лет, не смогли (и, вероятно, не смогут) решить вопрос о наличии или отсутствии эффекта от применения цитокина в адъювантном режиме. Результаты одного из соответствующих крупнейших метаанализов [26] свидетельствуют об умеренном

эффекте от применения адъювантной терапии ИФН: снижение риска прогрессирования на 17% (сопоставимо с ранее приведенными результатами для ипилимумаба), риска смерти – на 9%. Оптимальный режим так и не был найден ни в рандомизированных клинических исследованиях, ни при метаанализах. Интересно, что в цитируемом анализе именно режим низких доз (3 млн МЕ три раза в неделю в течение года) сохранял статистически значимое снижение риска смерти. Высокодозный режим (20 млн МЕ/м² в 1–5-й дни еженедельно в течение четырех недель, далее 10 млн МЕ/м² три раза в неделю в течение 11 месяцев) не дал таких результатов. Вместе с тем лишь он продемонстрировал несомненный эффект в ряде рандомизированных клинических исследований. Предположение о дозозависимом характере эффективности ИФН позволяет рекомендовать оба режима с большим или меньшим приоритетом для практического применения в зависимости от величины риска прогрессирования [27].

Применение ИФН при диссеминированной меланоме хотя и имеет долгую историю, но все-таки изучено менее подробно. Рандомизированных исследований, посвященных сравнению эффективности монотерапии ИФН и химиотерапии, не проводилось. В исследованиях II фазы активность препарата при меланоме составляла 6–27% (в среднем 12,6% для ИФН-альфа-2а и 16,3% для ИФН-альфа-2б). Одновременное применение ИФН и химиотерапии способствовало значительному росту частоты объективных ответов за счет повышения токсичности лечения, но не приводило к увеличению общей выживаемости [28].

Таким образом, применение ИФН обосновано при адъювантной терапии. При метастатическом процессе ИФН можно использовать лишь в отсутствие альтернативных методов

лечения. Причем комбинация с химиотерапией при необходимости достижения более высокого непосредственного эффекта в опытных центрах может быть оправдана.

Еще три цитокина зарегистрированы в России в качестве иммуномодуляторов в комплексном лечении диссеминированной меланомы: ФНО-тимозин альфа-1 рекомбинантный, ИФН-гамма человеческий рекомбинантный и интерлейкин 2. В системной терапии первые два препарата не продемонстрировали выдающихся результатов у больных меланомой. Так, по данным разных исследований, эффективность ИФН-гамма составляет от 0 до 13% [29]. При этом низкие дозы не менее эффективны, чем высокие, и могут вызывать длительный ответ у ряда пациентов. Добавление ИФН-гамма к химиотерапии способно увеличивать эффективность последней [30]. Полномасштабных исследований не проводилось. ФНО-тимозин альфа-1 рекомбинантный в виде системной монотерапии не показал значительного эффекта у больных меланомой. Эффективность препарата, использованного в качестве компонента химиоиммунотерапии, была сопоставима с эффективностью прочих схем в отдельных одноцентровых исследованиях [31].

Интерлейкин 2 является первым препаратом, показавшим возможность излечения диссеминированной меланомы кожи у небольшого числа больных. Препарат применяется в двух принципиально разных режимах – низких и высоких дозах. Препарат в низких дозах более эффективен (эффект у 16% больных, полный регресс у 6%) [32]. Интересно, что у пациентов, преодолевших трехлетний рубеж, отмечался крайне низкий риск прогрессирования процесса. У 90% больных с полным регрессом прогрессирования не отмечалось при наблюдении до 20 лет. На сегодняшний день это наиболее длительный из опубликованных сроков наблюдения за больными

ОНКОЛОГИЯ



ми. При терапии ипилимумабом низкий риск прогрессирования также отмечается после трех лет без рецидива, что может свидетельствовать о некоторой биологической закономерности. Вместе с тем крайне высокая токсичность высокодозных режимов интерлейкина 2, требующая лечения в палатах интенсивной терапии и опыта такого лечения, существенно ограничивает их применение. Фактически данные режимы используются лишь у 30% больных с наилучшим общим состоянием и отсутствием серьезной сопутствующей патологии. Включение интерлейкина 2 в схему химиоиммунотерапии позволяет увеличить частоту объективных ответов и, вероятно, общую выживаемость больных [33]. Прямых сравнений химиоиммунотерапии с интерлейкином 2 или его высоких доз с МИС не проводилось. Однако при сопоставлении результатов опубликованных исследований

можно отметить не только более высокие показатели объективного ответа при использовании ниволумаба или пембролизумаба даже по сравнению с химиоиммунотерапией, но и большую частоту длительного эффекта от такого лечения. Так, при использовании высоких доз интерлейкина 2 плато выживаемости достигается у 5% больных [32]. На фоне применения ипилимумаба подобный феномен наблюдается в 20% случаев [9], а при использовании PD1-ингибиторов – в 40% [13].

Заключение

Иммунотерапия, составляющая основу системного лечения меланомы, продемонстрировала эффективность как при местнораспространенном процессе после хирургического лечения, так и при метастатическом процессе. ИФН в адьювантном режиме и ингибиторы PD1 (ниволумаб и пембролизумаб) при метаста-

тическом процессе признаны основными препаратами. Ипилимумаб наиболее эффективен во второй и последующих линиях иммунотерапии. Именно указанные виды лечения являются приоритетными при выборе метода иммунотерапии в соответствующей клинической ситуации. Остальные методы могут применяться лишь в отсутствие приоритетных методов.

Применение интерлейкина 2, несмотря на его доказанную эффективность, ограничено высокой токсичностью лечения. Терапия с использованием интерлейкина 2 должна проводиться исключительно в центрах, имеющих солидный опыт проведения подобного лечения. Использование других цитокинов при метастатическом процессе еще менее эффективно, за исключением ИФН, и вне рамок клинических исследований не рекомендовано. ☺

Литература

- Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. Signatures of mutational processes in human cancer // *Nature*. 2013. Vol. 500. № 7463. P. 415–421.
- Salmaninejad A., Zamani M.R., Pourvahedi M. et al. Cancer/testis antigens: expression, regulation, tumor invasion, and use in immunotherapy of cancers // *Immunol. Invest*. 2016. Vol. 45. № 7. P. 619–640.
- Новик А.В., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л. Принципы применения современной иммунотерапии в онкологии // *Клеточные технологии – практическому здравоохранению* 2016. Сборник научных работ. Екатеринбург, 2016.
- Латинова Д.Х., Проценко С.А., Новик А.В. и др. Место эфферентной терапии в лечении солидных опухолей // *Вопросы онкологии*. 2015. № 2. С. 174–179.
- Corrie P.G., Marshall A., Dunn J.A. et al. Adjuvant bevacizumab in patients with melanoma at high risk of recurrence (AVAST-M): preplanned interim results from a multicentre, open-label, randomised controlled phase 3 study // *Lancet Oncol*. 2014. Vol. 15. № 6. P. 620–630.
- Andtbacka R.H., Kaufman H.L., Collichio F. et al. Talmogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma // *J. Clin. Oncol*. 2015. Vol. 33. № 25. P. 2780–2788.
- Zhao X., Suryawanshi S., Hruska M. et al. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors // *Ann. Oncol*. 2017. Vol. 28. № 8. P. 2002–2008.
- Freshwater T., Kondic A., Ahamadi M. et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications // *J. Immunother. Cancer*. 2017. Vol. 5. ID43.
- Ascierto P.A., Del Vecchio M., Robert C. et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. 2017. Vol. 18. № 5. P. 611–622.
- Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med*. 2010. Vol. 363. № 8. P. 711–723.
- Robert C., Thomas L., Bondarenko I. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 364. № 26. P. 2517–2526.
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma // *N. Engl. J. Med*. 2015. Vol. 373. № 1. P. 23–34.
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Overall survival results from a phase III trial of nivolumab combined with ipilimumab in treatment-naïve patients with advanced melanoma (CheckMate-067) // *Proceedings from the 2017 American Association for Cancer Research Annual Meeting*. Washington, 2017 (Abstract CT075).
- Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F. et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab // *J. Clin. Oncol*. 2014. Vol. 32. № 10. P. 1020–1030.
- Robert C., Long G.V., Brady B. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation // *N. Engl. J. Med*. 2015. Vol. 372. № 4. P. 320–330.



16. Ribas A., Puzanov I., Dummer R. et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 8. P. 908–918.
17. Robert C., Schachter J., Long G.V. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. № 26. P. 2521–2532.
18. Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (Check-Mate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 4. P. 375–384.
19. Nosrati A., Tsai K.K., Goldinger S.M. et al. Evaluation of clinicopathological factors in PD-1 response: derivation and validation of a prediction scale for response to PD-1 monotherapy // *Br. J. Cancer.* 2017. Vol. 116. № 9. P. 1141–1147.
20. Gandini S., Massi D., Mandalà M. PD-L1 expression in cancer patients receiving anti PD-1/PD-L1 antibodies: A systematic review and meta-analysis // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2016. Vol. 100. P. 88–98.
21. Chiarion-Sileni V., Pigozzo J., Ascierto P. et al. Ipilimumab retreatment in patients with pretreated advanced melanoma: the expanded access programme in Italy // *Br. J. Cancer.* 2014. Vol. 110. № 7. P. 1721–1726.
22. Novik A.V., Protsenko S.A., Semenova A.I. et al. Prognostic factors for ipilimumab (ipi) therapy in the expanded access program (eap) // 11th EADO Congress and 8th World meeting of interdisciplinary melanoma/skin cancer centers abstract book. Posters. 2015.53.
23. Lotem M., Merims S., Frank S. et al. Adjuvant autologous melanoma vaccine for macroscopic stage III disease: survival, biomarkers, and improved response to CTLA-4 blockade // *J. Immunol. Res.* 2016.
24. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J. et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. № 19. P. 1845–1855.
25. Ahmad A.T., Lee S.J., Hodi S. et al. A phase III randomized study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon alfa-2b for resected high-risk melanoma (U.S. Intergroup E1609): Preliminary safety and efficacy of ipilimumab arms // *J. Clin. Oncol.* 2017. Abstr. 9500.
26. Mocellin S., Lens M.B., Pasquali S. et al. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 6. CD008955.
27. Демидов Л.В., Гладков О.А., Зинькевич М.В. и др. Практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению меланомы кожи // Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В.М. Моисеенко. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2016. С. 176–185.
28. Sasse A.D., Sasse E.C., Clark L.G. et al. Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 1. CD005413.
29. Propper D.J., Chao D., Braybrooke J.P. et al. Low-dose IFN-gamma induces tumor MHC expression in metastatic malignant melanoma // *Clin. Cancer Res.* 2003. Vol. 9. № 1. P. 84–92.
30. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Славина Е.Г. и др. Ингарон (интерферон гамма) в сочетании с химиотерапией в лечении онкологических больных // *Фарматека.* 2006. № 11. С. 38–42.
31. Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Абрамов М.Е. и др. Новый иммуномодулятор Рефнот в лечении онкологических больных // *Фарматека.* 2013. № 8 (261). С. 71–74.
32. Slingluff C.L.Jr., Flaherty K., Rosenberg S.A. Cutaneous melanoma // *Cancer: principles and practice of oncology* / ed. by V.T. DeVita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2011. С. 1643–1691.
33. Bedikian A.Y., Johnson M.M., Warneke C.L. et al. Systemic therapy for unresectable metastatic melanoma: impact of biochemotherapy on long-term survival // *J. Immunotoxicol.* 2008. Vol. 5. № 2. P. 201–207.

Modern Immunotherapy of Skin Melanoma

A.V. Novik

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

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

Immunotherapy of skin melanoma has undergone significant PD1-inhibitors changes recently. It is the backbone of systematic melanoma therapy today. IFN-α in the adjuvant therapy setting and (nivolumab and pembrolizumab) in metastatic process are the most widely used drugs. Ipilimumab provide the highest effect size in case of previously conducted immunotherapy. Usage of interleukin 2, despite of its proven efficacy, is limited by its high toxicity. This treatment should be performed only in specialized centers. Other cytokines, with exception of IFN-α, are less effective in metastatic setting. They shouldn't be used outside the clinical trials. This article is a review of the current methods in the melanoma immunotherapy and brief efficacy analysis of the registered modalities.

Key words: melanoma, immunotherapy, PD1-inhibitors, interleukin 2

ОНКОЛОГИЯ



Дендритно-клеточная иммунотерапия в сочетании с фотодинамической терапией и циклофосфамидом у больных диссеминированной меланомой кожи, резистентных к стандартным методам лечения

И.А. Балдуева, А.В. Новик, М.Л. Гельфонд, Т.Л. Нехаева, С.А. Проценко, А.Б. Данилова, Н.П. Пипиа, А.И. Семенова, Н.В. Емельянова, М.В. Кориненко, Т.А. Данилова, Д.Х. Латипова, О.А. Галиуллина, Г.М. Телетаева, Е.М. Анохина, З.С. Котова, Н.А. Авдонкина, А.М. Беляев

Адрес для переписки: Ирина Александровна Балдуева, biahome@mail.ru

В статье представлены результаты клинического и иммунологического исследования активной специфической иммунотерапии аутологичными незрелыми костномозговыми дендритными клетками (ДК) в сочетании с фотодинамической терапией (ФДТ) и циклофосфамидом у больных диссеминированной меланомой, резистентных к стандартным методам лечения. В исследование были включены 27 пациентов, получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова с 2007 по 2016 г. Все больные получили аутологичную дендритно-клеточную вакцину (АДКВ) в режиме 21-дневных циклов. Каждый цикл включал четыре этапа:

- 1) приготовление вакцины из костномозговых предшественников ДК с иммунофенотипом $CD34^+/CD14^+/CD1a^+/CD83^+/CD80^{+/+}/CD86^{+/+}/HLA-DR^+$;
- 2) элиминация Т-лимфоцитов с иммуносупрессирующими свойствами путем однократного внутримышечного введения всем пациентам циклофосфамида в дозе 300 мг за три дня до начала проведения специфической иммунотерапии;
- 3) сеанс фотодинамической терапии;
- 4) пятикратное введение АДКВ в предварительно облученные опухолевые очаги (расчетная доза ДК – 1×10^6 /кг массы тела пациента).

Клиническую и иммунологическую эффективность иммунотерапии ДК-ФДТ оценивали у всех больных. 14 (52%) пациентов получили один-два цикла иммунотерапии ДК-ФДТ, 13 (48%) – три цикла и более. Полный регресс не зафиксирован. Частичный регресс наблюдался в двух (7,4%) случаях, стабилизация опухолевого процесса – в восьми (29,6%), прогрессирование заболевания – в 17 (63%). В процессе лечения нежелательные явления 4–5-й степени не были зарегистрированы. У 4% пациентов отмечались лейкоцитоз или лихорадка 3-й степени, у 54% больных – нежелательные явления 1–2-й степени. В периферической крови пациентов с положительной клинической динамикой обнаружено снижение иммунорегуляторного индекса за счет преобладания цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) ($p < 0,05$). Кроме того, установлена тенденция к увеличению абсолютного содержания активированных Т-хелперов, ЦТЛ и снижению содержания регуляторных Т-лимфоцитов. Использование иммуномодулирующих эффектов ФДТ и циклофосфамида в сочетании с АДКВ в режиме 21-дневных циклов позволило достичь медианы общей выживаемости 8,4 месяца у больных с исчерпанными возможностями стандартного лечения.

Ключевые слова: вакцина, дендритные клетки, иммунотерапия, фотодинамическая терапия, диссеминированная меланома



Введение

Современные достижения в изучении роли дендритных клеток (ДК) в индукции противоопухолевого иммунного ответа путем презентации опухоль-ассоциированных антигенов позволяют рассматривать их в качестве привлекательной мишени для терапевтического воздействия. Согласно данным последних исследований, иммунотерапевтический комплекс (пептид-МНС) на поверхностной мембране ДК распознается Т-клетками в результате агрегации рецепторов с образованием центрального супрамолекулярного активационного комплекса в зрелом иммунологическом синапсе. Индукция адаптивных иммунных ответов требует прямого взаимодействия «высокопрофессиональных» ДК с «наивными» Т-лимфоцитами.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) уже давно используется для лечения неопластических поражений, при этом остается объектом исследований в целях повышения эффективности и расширения возможностей применения [1–3]. В отличие от радиотерапии и химиотерапии действие ФДТ на опухолевую клетку выражается в цитотоксических внеядерных повреждениях белковых компонентов опухолевых клеток, индуцированных фотоокислительными реакциями, запуске каскадных реакций, приводящих к ускоренной гибели клеток и увеличению числа апоптотических и некротических клеток, выходу в микроокружение мембраносвязанных и растворимых факторов, молекулярных паттернов, таких как DAMPs, привлекающих и активирующих клетки иммунной системы [4]. Кроме того, в предклинических исследованиях применение ФДТ способствовало не только образованию апоптотических и некротических опухолевых клеток, но и модификации микроокружения злокачественного новообразования за счет высвобождения провоспалительных цитокинов,

таких как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины (ИЛ) 1 и 6 [5]. В этом контексте введение в опухолевый очаг, подвергшийся фотодинамическому воздействию, ДК, представляющих собой «высокопрофессиональные» антигенпрезентирующие клетки, способствует модуляции противоопухолевого иммунного ответа, изменяя соотношение сил в системе «опухоль – организм хозяина» в пользу последнего. Так реализуется фактор успешной противоопухолевой иммунотерапии, который зависит от способа введения дендритно-клеточной вакцины (ДКВ) и определяет качественные характеристики иммунного ответа [6–10].

Исследования М. Korbelik и соавт. (2006, 2007 гг.) [3, 11] продемонстрировали эффективность вакцинации культурой клеток плоскоклеточного рака SCCVII, подвергнутой фотодинамическому воздействию с целью индукции апоптоза, у мышей СЗН/HeN. Такая иммунотерапия вакциной, содержащей 40–50% апоптотических и 10% некротических опухолевых клеток, способствовала активации цитотоксических Т-лимфоцитов и регрессу опухоли. Кроме того, повторная имплантация живых цельных опухолевых клеток иммунизированным таким образом животным не была успешной. На модели аденокарциномы мыши С-26 инъекция незрелых ДК после фотодинамического воздействия на опухолевый очаг приводила к активации CD8⁺-цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток. Был достигнут полный регресс у большинства экспериментальных животных.

В работах В.М. Моисеенко и соавт. (2009 г.) [12], И.А. Балдуевой и соавт. (2011 г.) [13] описан клинический эффект введения незрелых костномозговых ДК в опухолевые очаги, доступные для ФДТ, у пациентов с диссеминированной меланомой кожи, резистентных к химиотерапии и иммунотерапии в 40% случаев:

у двух из пяти больных отмечались стабилизация заболевания, частичный или полный регресс отдельных метастатических очагов. Данная методика была стандартизована и зарегистрирована в качестве медицинской технологии [14].

Таким образом, ДК, полученные из костномозговых предшественников и сенсibilизированные фотомодифицированными опухолевыми клетками в иммуногенной апоптотической и/или некротической форме непосредственно в опухолевом очаге, могут считаться перспективными кандидатами для активной специфической иммунотерапии у пациентов с диссеминированной меланомой кожи, резистентных к стандартному лекарственному лечению.

Материал и методы

В исследовании проанализированы результаты лечения 27 больных (семь (25,9%) мужчин и 20 (74,1%) женщин), получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова с 2007 по 2017 г. Средний возраст пациентов составил 48,9 года (от 25 до 74 лет). Обязательным условием участия в исследовании было подписание добровольного информированного согласия. Критерии включения: возраст старше 18 лет, общее удовлетворительное состояние (ECOG < 3), верифицированный гистологически диагноз метастатической формы меланомы, наличие доступных для ДК-ФДТ опухолевых очагов. Критерии не включения: метастатические поражения центральной нервной системы с неврологической симптоматикой, аутоиммунный процесс в активной фазе, наличие острого или обострение хронического инфекционного заболевания, нарушение функции печени, почек, костного мозга, беременность или лактация. 14 (52%) больных получили от одного до двух циклов иммунотерапии ДК-ФДТ, 13 (48%) – три цикла и более.

ОНКОЛОГИЯ



Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, получавших иммунотерапию ДК-ФДТ, абс. (%)

Характеристика		1–2 цикла	3 цикла и более	p	Всего
Всего больных		14 (52)	13 (48)	–	27 (100)
Количество циклов терапии		21 (27)	57 (73)	0,001	78 (100)
Медиана длительности наблюдения, мес.		4,1	9,6	–	4,8
Количество цензурированных наблюдений (выживаемость без прогрессирования)		1 (7,1)	2 (15,4)	0,49	3 (11,1)
Количество цензурированных наблюдений (общая выживаемость)		4 (28,6)	4 (30,8)	0,88	8 (29,6)
Пол	мужчины	3 (21,4)	4 (30,8)	0,58	7 (25,9)
	женщины	11 (78,6)	9 (69,2)		20 (74,1)
Возраст, лет	средний диапазон	47,6	50,2	0,61	48,9
		25–74	28–64		25–74
Стадия М	0	1 (7,1)	0 (0)	0,5	1 (3,7)
	1*	1 (7,1)	1 (7,7)		2 (7,4)
	1a	1 (7,1)	1 (7,7)		2 (7,4)
	1b	0 (0)	2 (15,4)		2 (7,4)
	1c	11 (78,5)	9 (61,5)		20 (74,1)
Локализация метастазов	кожа и мягкие ткани	13 (92,9)	10 (76,9)	0,23	23 (85,2)
	отдаленные лимфатические узлы	8 (51,7)	9 (69,2)	0,51	17 (63)
	печень	3 (21,4)	3 (23,1)	0,91	6 (22,2)
	легкие	5 (35,6)	7 (53,8)	0,34	12 (44,4)
	надпочечник	3 (21,4)	2 (15,4)	0,69	5 (18,5)
	кости	1 (7,1)	1 (7,7)	0,95	2 (7,4)
	головной мозг	2 (14,3)	3 (23,1)	0,55	5 (18,5)
Линия терапии	1	2 (14,3)	5 (38,5)	0,36	7 (25,9)
	2	1 (7,1)	2 (15,4)		3 (11,1)
	3	5 (35,7)	2 (15,4)		7 (25,9)
	4	5 (35,7)	3 (23,1)		8 (29,6)
	≥ 5	1 (7,1)	1 (7,7)		2 (7,4)
Линия иммунотерапии	1	2 (14,3)	5 (38,5)	0,28	7 (25,9)
	2	1 (7,1)	2 (15,4)		3 (11,1)
	3	5 (35,7)	2 (15,4)		7 (25,9)
	≥ 4	6 (42,8)	4 (30,8)		10 (37)
Вид предшествующего лечения	лучевая терапия	5 (36)	1 (8)	0,25	6 (22)
	хирургическое лечение	14 (100)	11 (85)		25 (93)
	иммунотерапия:	10 (7)	7 (7)		17 (14)
	■ интерферон альфа	7 (1)	0 (5)		7 (6)
	■ ДК-вакцина	1 (6)	0 (0)		1 (6)
	■ ингибиторы CTLA4	71 (50)	54 (54)		63 (52)
	■ ингибиторы PD1	50 (7)	0 (38)		26 (22)
	■ прочее	7 (43)	0 (0)		4 (22)
	BRAF-ингибиторы	3 (21)	1 (8)		4 (15)
	химиотерапия:	12 (9)	7 (5)		19 (14)
■ дакарбазин	3 (1)	0 (1)	3 (2)		
■ полихимиотерапия	86 (64)	54 (38)	70 (52)		
■ химиоиммунотерапия	21 (7)	0 (8)	11 (7)		

* Выделение подстадии не представляется возможным.

Клиническая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Все участники исследования ранее получали лекарственное лечение. Предшествующее хирургическое вмешательство перенесли 25 (93%) пациентов, лучевую терапию – шесть (22%). Иммунотерапию получили 17 (63%) больных, в том числе:

- 1) цитокинотерапию, преимущественно интерферон альфа – 14 (52%) пациентов;
 - 2) ингибиторы контрольных точек: CTLA4 (ипилимумаб или тремелимумаб) – шесть (22%) больных, PD1-ингибиторы (ниволумаб – один (4%) больной);
 - 3) иммуномодулятор Рефнол или Ингарон;
 - 4) BRAF-ингибиторы – четыре (15%) пациента до начала терапии (вемурафениб или дабрафениб – трое больных, комбинацию дабрафениба и траметиниба – один пациент).
- Химиотерапия проведена 19 (70%) больным, преимущественно в виде монотерапии дакарбазином (14 (52%) пациентов). Полихимиотерапию и химиоиммунотерапию (комбинацию интерферона альфа и полихимиотерапию на основе алкилирующих агентов) получили пять (19%) больных.

На момент начала иммунотерапии ДК-ФДТ у 20 (74%) больных выявлены висцеральные метастазы либо повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (стадия M1c), у двух (7,4%) – метастазы в легких (стадия M1b), у трех (11,1%) – изолированное поражение кожи и/или метастазы в лимфатических узлах (M0 (неоперабельные) или стадия M1a). У двух больных при наличии изолированного поражения кожи и периферических лимфатических узлов подстадия M не установлена из-за отсутствия информации об уровне ЛДГ.

В соответствии с выбранными методами оценки безопасности и эффективности терапии, все пациенты до начала терапии и регулярно в течение всего периода лечения проходили комплексное обследо-



вание (стандартные клинические, лабораторные, рентгенологические и ультразвуковые методы).

Технология приготовления вакцины на основе костномозговых ДК предусматривала мобилизацию миелоидных предшественников ДК из костного мозга в периферическую кровь с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (5 мкг/кг массы тела подкожно в течение четырех-пяти дней), операции афереза, дифференцировку миелоидных предшественников в незрелые ДК в течение пяти дней. Использовали безсывороточную сбалансированную питательную среду CellGro DC (CellGenix, Германия), ростовые факторы и факторы дифференцировки: гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (72 нг/мл, «Фармсинтез», Россия) и ИЛ-4 (20 нг/мл, CellGenix, Германия), которые вносили на первый и третий день культивирования. При соблюдении указанных условий удавалось получить $2-5 \times 10^9$ и более клеток с жизнеспособностью не менее 98% и иммунофенотипом CD34⁺/CD14⁺/CD1a⁺/CD83⁻/CD80⁻/CD86⁻/HLA DR⁺.

Процесс созревания/дифференцировки вакцинных ДК оценивали по экспрессии ими дифференцировочных антигенов иммуноцитохимически и методом проточной цитометрии.

Технология применения ДК-ФДТ заключалась в следующем. При введении в ФДТ-облученный опухолевый очаг ДК ресуспендировались в 1,0–4,5 мл 0,9%-ного раствора NaCl, содержавшего альбумин человека (конечная концентрация 2%). Разовую дозу ДК ($1,0 \times 10^6$ клеток/кг массы тела больного ($7-10 \times 10^7$ клеток)) вводили по периферии ФДТ-модифицированного опухолевого очага – в общей сложности в девять точек по 0,5 мл. В очаг вводили не менее 1 мл вакцинного препарата на 1 см опухолевого очага.

Остальные ДК помещали в криосреду (90% аутологичной плазмы и 10% диметилсульфоксида) (Sigma, США) и индивидуальные

маркированные криопробирки (NuncCryoTube, США). Подготовленные таким образом образцы немедленно подвергали криоконсервации с помощью программного замораживателя Ice-Cube 14S (Австрия) с контролируемой скоростью охлаждения $-1 \text{ }^\circ\text{C}/\text{мин}$ в диапазоне от $+4$ до $-4 \text{ }^\circ\text{C}$ и $-5 \text{ }^\circ\text{C}/\text{мин}$ в диапазоне от -40 до $-12 \text{ }^\circ\text{C}$. После этого образцы помещали в жидкий азот ($-196 \text{ }^\circ\text{C}$), где хранили до использования.

Иммунотерапия ДКВ осуществлялась в режиме 21-дневных циклов. В нулевой день пациенты получали 300 мг циклофосфида внутримышечно с целью элиминации Т-лимфоцитов с иммуносупрессирующей активностью. На четвертый день 21-дневного цикла вводили соли хлорина в дозе 1 мг/кг массы тела, облучали опухолевой очаг красным светом с длиной волны 662 нм в дозе 400 Дж через два часа после введения фотосенсибилизатора. Через шесть часов свежие или размороженные ДК вводили в ФДТ-облученный опухолевый очаг. Введение продолжали ежедневно с четвертого по восьмой день 21-дневного цикла иммунотерапии ДК-ФДТ.

Токсичность оценивали по шкале NCI CTC AE v.3, эффективность лечения – по критериям RECIST. Выживаемость без прогрессирования определяли как период времени от первого введения лекарственных средств в первом цикле (начало лечения) до выявления признаков прогрессирования заболевания, общую выживаемость – от начала лечения до смерти больного от любой причины. В отсутствие данных о прогрессировании на момент смерти наблюдение оставалось неполным (цензурированным).

Иммунологические показатели оценивали перед каждым циклом иммунотерапии с использованием современных технологий:

- ✓ иммуноцитохимии;
- ✓ проточной цитометрии;
- ✓ ELISpot-анализа;
- ✓ иммуноферментного анализа;
- ✓ определения реакции гиперчувствительности замедленного

типа через 24 и 48 часов после внутривенной инъекции пула стандартизированных раково-тестикулярных антигенов собственного производства.

Иммуногистохимические исследования включали:

- оценку эффективности фотодинамического воздействия в опухолевых очагах на основе результатов иммуногистохимического анализа биопсийного материала;
- изучение отдаленных метастатических очагов, не подвергавшихся воздействию ДК-ФДТ-вакцины, доступных для забора гистологического материала, с применением CD95 (маркеры ранних стадий апоптоза), моноклональных антител к каспазе-3, общему лейкоцитарному антигену, рецептору цитотоксических Т-лимфоцитов CD8 (Novocastra, UK).

Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета программ SPSS 18. Для анализа использовали описательные статистики, точный критерий Фишера, метод Каплана – Мейера и метод пропорциональных рисков Кокса.

Результаты и обсуждение

Основными критериями включения пациентов в исследование были распространенный опухолевый процесс, низкая ожидаемая эффективность зарегистрированного в РФ лекарственного лечения и низкая ожидаемая продолжительность жизни. Вместе с тем понимание вероятности увеличения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, повышение эффективности системы организации медицинской помощи на основе обеспечения доступности для населения эффективных технологий оказания медицинской помощи (Государственная программа развития здравоохранения, Концепция-2020) позволили провести клиническую и иммунологическую оценку перспективной технологии у данной категории больных.

Онкология



Таблица 2. Клиническая эффективность иммунотерапии ДК-ФДТ у больных диссеминированной меланомой с исчерпанными возможностями лекарственного лечения, абс. (%)

Показатель	1–2 цикла	3 цикла и более	p	Всего
Полный регресс	0	0	0,018	0
Частичный регресс	1 (7,1)	1 (7,7)		2 (7,4)
Объективный ответ	1 (7,1)	1 (7,7)		2 (7,4)
Стабилизация	1 (7,1)	7 (53,8)		8 (29,6)
Клинический эффект	2 (14,3)	8 (61,5)		10 (37)
Прогрессирование	12 (85,7)	5 (38,5)		17 (63)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	1,8	4	0,001	2,5
95%-ный доверительный интервал	0,4–3,3	2,7–5,3		1,7–3,3
Однолетняя выживаемость без прогрессирования	0	9	40	5
Медиана общей выживаемости, мес.	4,8	10,9	0,036	8,4
95%-ный доверительный интервал	3,3–6,3	1,3–20,6		4,2–20,6
Однолетняя общая выживаемость	26	47		37

Применение иммунотерапии ДК-ФДК способствовало достижению клинического эффекта у 37% больных и объективного ответа у 7,4% пациентов. Клиническая эффективность иммунотерапии ДК-ФДТ отражена в табл. 2.

Как видим, в целом по двум группам больных (пациенты первой группы получали один-два цикла иммунотерапии, пациенты вто-

рой – три цикла и более) медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,5 месяца (1,7 и 4,0 месяца соответственно; $p = 0,001$). Медиана общей выживаемости для всех больных и по группам составила 8,4, 4,83 и 10,6 месяца соответственно ($p = 0,034$) (рис. 1 и 2). На наш взгляд, важно, что именно количество циклов терапии, а не на-

личие или отсутствие эффекта от лечения и его качество служили независимым благоприятным фактором прогноза общей выживаемости в многофакторном анализе. Каждый следующий цикл терапии снижал относительный риск смерти на 30% в модели пропорциональных рисков Кокса ($p = 0,006$).

Необходимо отметить, что массивное предшествующее лечение пациентов предполагало наличие у них более резистентных форм заболевания.

Среди нежелательных явлений иммунотерапии ДК-ФДТ чаще регистрировали гриппоподобный синдром 1–2-й степени – 54% случаев. У 4% больных отмечались лейкоцитоз или лихорадка 3-й степени, болезненность в месте введения, которая купировалась слабыми опиатами. Ни в одном случае не зафиксировано нежелательных явлений 4–5-й степени, связанных с терапией и требовавших ее отмены. В большинстве случаев иммунотерапия ДК-ФДТ переносилась удовлетворительно.

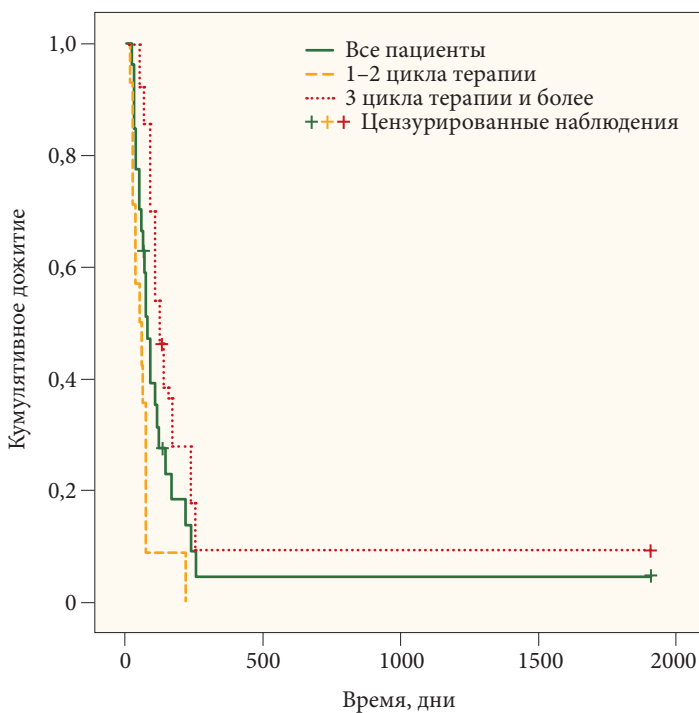


Рис. 1. Кривые выживаемости без прогрессирования опухолевого процесса у больных диссеминированной меланомой, получавших иммунотерапию ДК-ФДТ

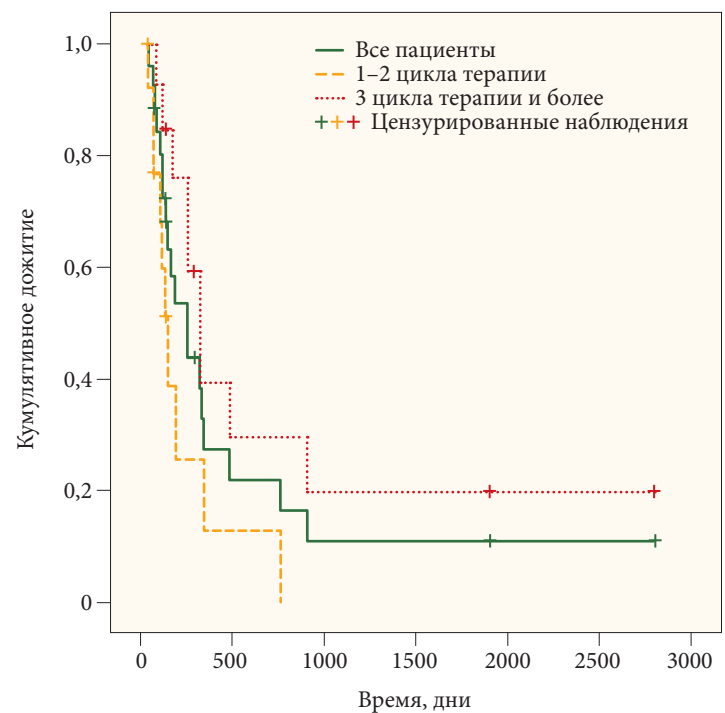


Рис. 2. Кривая общей выживаемости больных диссеминированной меланомой, получавших иммунотерапию ДК-ФДТ



Наблюдение за пациентами, получавшими иммунотерапию ДК-ФДТ, продолжалось по завершении курса лечения.

Особый интерес представляют данные о больных, достигших частичного регресса. Так, пациентка (А., 55 лет) с диагнозом «меланома кожи спины» получила хирургическое лечение в 2009 г. В 2011 г. проведено хирургическое удаление метастатически измененных левых аксиллярных лимфоузлов. Дальнейшее прогрессирование процесса произошло спустя четыре месяца на фоне адъювантной терапии интерфероном альфа с метастатическим поражением костей и мягких тканей левой аксиллярной области. Несмотря на то что специфическому воздействию были подвергнуты только доступные для ДК-ФДТ опухолевые очаги, частичный регресс зарегистрирован в том числе в пораженном участке позвоночника, что свидетельствовало о системном характере проведенной терапии. Всего больная получила четыре цикла иммунотерапии ДК-ФДТ, после чего была проведена неполная циторедуктивная операция в объеме метастазэктомии и продолжена вакцинация на основе зрелых аутологичных ДК, нагруженных раково-тестикулярными антигенами. С мая 2012 г. по март 2015 г. пациентке проведено 20 введений аутологичной ДКВ. На этом фоне отмечался полный регресс патологических изменений. Эффект сохраняется до настоящего времени. Продолжительность жизни другой пациентки (К., 54 лет) после трех циклов ДК-ФДТ превысила семь лет, хотя прогрессирование опухолевого процесса отмечалось уже через три месяца после начала лечения. Мониторинг изменений в опухолевых очагах, следующих за фотодинамическим воздействием, показал появление клеток, вступающих в апоптоз, о чем свидетельствовало наличие экспрессии каспазы-3 и CD95, «рецептора смерти» FAS/APO-1 (рис. 3).

На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют сведения

об аналогичных клинических исследованиях с использованием незрелых костномозговых ДК. Однако полученные нами данные о клинической эффективности иммунотерапии ДК-ФДТ полностью согласуются с результатами работ, основанных на применении дендритно-клеточных технологий с использованием полиэпитопных антигенов и зрелых ДК.

В клиническом исследовании II фазы С. Oshita и соавт. (2012 г.) [15] эффективности аутологичных ДКВ, активированных коктейлем из пяти синтетических антигенов меланомы (gp100, MAGE A1-3, MART 1, тирозиназы), частота объективных ответов составила 4% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0–15), клинический эффект был достигнут у 29% (95% ДИ 11–47) больных. Анализ выживаемости показал значительное преимущество в группе вакцинированных: 16,6 против 7,3 месяца в контрольной группе.

Е. Ellbaek и соавт. (2012 г.) [16] также оценивали результаты клинического исследования II фазы. Объективные ответы не были зарегистрированы, однако стабилизация процесса отмечалась у 56% пациентов с метастатической меланомой. При этом у половины из этих больных зафиксирована продолжительная стабилизация (7,0–13,5 месяца). Медиана общей выживаемости составила 9,4 месяца.

Р. Trepiakas и соавт. (2010 г.) [17] представили результаты клинических исследований I/II фаз, в которых пациенты с диссеминированной меланомой получали иммунотерапию аутологичными зрелыми ДК, нагруженными комплексом опухолевых антигенов (p53, сурвивин и др.). Стабилизация заболевания зафиксирована у 24% пациентов, медиана общей выживаемости составила девять месяцев. При этом у больных со стабилизацией процесса она была существенно выше (18,4 месяца). Аналогичные результаты были получены А. Ribas и соавт. (2010 г.): у 27% больных с помощью иммунотерапии удалось добиться кон-

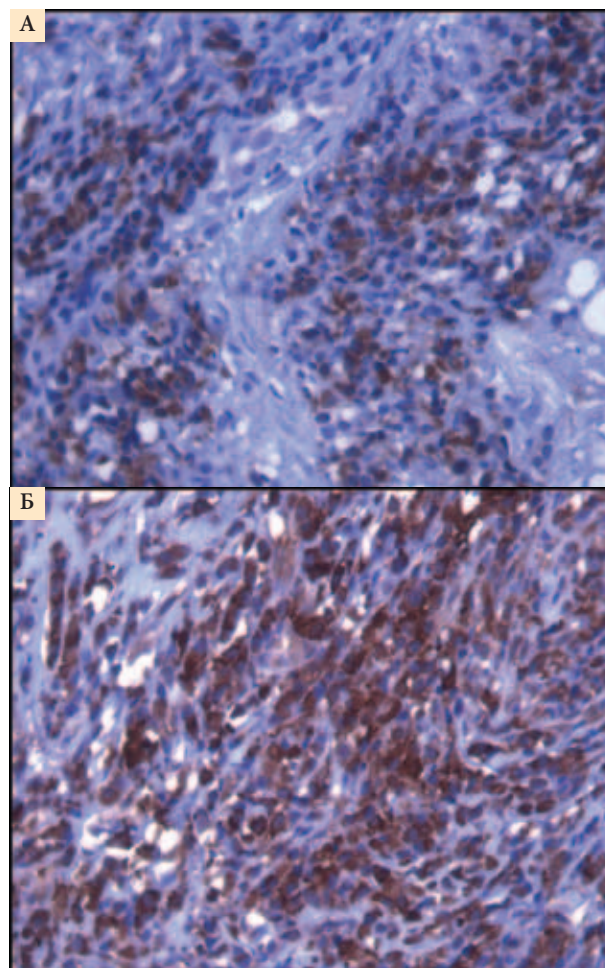


Рис. 3. Выявление маркеров апоптоза в клетках опухолевого очага после сеанса ФДТ у больной К. 54 лет (А – иммуногистохимическое выявление каспазы-3, Б – CD95, 400-кратное увеличение)

троля роста опухоли [18]. В этом исследовании для нагрузки ДК использовали лизат из аллогенных опухолевых клеток трех линий меланомы. В одном (3%) из 33 случаев достигнут полный ответ, в двух (6%) – частичный, в шести (18%) – стабилизация процесса продолжительностью свыше восьми недель. Наши данные свидетельствуют о схожей эффективности подобных вакцин. У пациентов с диссеминированной меланомой, получавших ДКВ на основе зрелых ДК, нагруженных раково-тестикулярными антигенами, частота объективного ответа составила 4%, клиническая эффективность – 38% при медиане общей выживаемости 11,5 месяца [19].

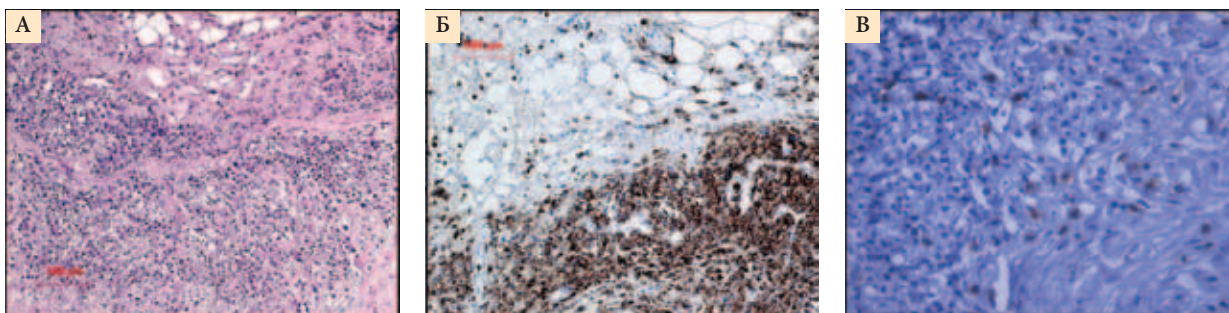


Рис. 4. Инфильтрация лимфоцитами опухолевого очага больной К. 54 лет после двух циклов иммунотерапии ДК-ФДТ (А – окрашивание гематоксилин-эозином, Б – иммуногистохимическое окрашивание на общий лейкоцитарный антиген (200-кратное увеличение), В – выявление CD8+ Т-лимфоцитов (400-кратное увеличение))

Из этого ряда выпадает исследование R.O. Dillman и соавт. (2016 г.) [20]. Авторы использовали облученные аутологичные опухолевые клетки для нагрузки ДК у пациентов с метастатической формой меланомы. 24% больных имели четвертую стадию заболевания, при этом медиана общей выживаемости достигла 18,8 месяца. Пятилетняя выживаемость составила 54% при медиане наблюдения 4,5 года. Во всех приведенных исследованиях зафиксирована высокая безо-

пасность применения аутологичных ДКВ. Среди нежелательных явлений чаще отмечались местное покраснение и зуд. В редких случаях имели место лихорадка и гриппоподобный синдром. Ни в одном случае названные нежелательные явления не потребовали отмены терапии.

В настоящее время намечился существенный прорыв в лечении диссеминированной меланомы благодаря новым лекарственным препаратам – ингибиторам им-

мунологического синапса. Так, эффективность ингибиторов PD1 при использовании во второй и последующих линиях терапии приближается к 26–32%. Медиана общей выживаемости превышает 24 месяца [21–23]. Однако возможность терапии ингибиторами контрольных точек не делает менее значимой описываемую нами технологию с принципиально иным механизмом действия. Этот механизм выражается в стимулировании образования выраженной лимфоидной инфильтрации с наличием значительного количества CD8+ Т-лимфоцитов в отдаленных, не подвергнутых облучению опухолевых очагах (рис. 4). Именно такая лимфоидная инфильтрация является необходимым условием для достижения эффекта ингибиторов PD1 [17].

Вероятность отсроченного эффекта вакцинотерапии и его влияние на результат последующего лечения подтверждаются в работе R. Ridolfi и соавт. (2010 г.) [21]. 24 пациента с метастатической меланомой получали ДКВ, активированную лизатом аутологичных опухолевых клеток. 11 больных впоследствии получили химиотерапию. Эффективность подобной комбинации составила 63,6%, при этом у двух пациентов отмечался полный ответ, у пяти – частичный. Медиана общей выживаемости составила 34 месяца (16–61 месяца). Анализ результатов лабораторного иммунологического обследования показал различную динамику иммунологических показателей

Таблица 3. Анализ субпопуляций лимфоцитов периферической крови больных диссеминированной меланомой в процессе иммунотерапии ДК-ФДТ

Измеряемый показатель (× 10 ⁹ кл/л)	Клинический эффект (n = 7)					Прогрессирование заболевания (n = 10)				
	1	2	3	4	6	1	2	3	4	6
CD3 ⁺ CD19 ⁻	1,31 ± 0,318	1,28 ± 0,236	1,07 ± 0,286	1,22 ± 0,236	0,91 ± 0,139	1,40 ± 0,417	1,26 ± 0,095	1,04 ± 0,160	1,05 ± 0,150	0,68 ± 0,075
CD3 ⁺ CD19 ⁺	0,19 ± 0,047	0,23 ± 0,045	0,15 ± 0,038	0,17 ± 0,055	0,19 ± 0,075	0,17 ± 0,068	0,09 ± 0,025	0,11 ± 0,031	0,10 ± 0,040	0,09 ± 0,020
CD3 ⁺ CD4 ⁺	0,97 ± 0,167	0,77 ± 0,131	0,68 ± 0,176	0,80 ± 0,118	0,64 ± 0,158	0,83 ± 0,257	0,81 ± 0,144	0,54 ± 0,084	0,57 ± 0,075	0,53 ± 0,015
CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA-DR ⁺	0,15 ± 0,029	0,09 ± 0,025	0,05 ± 0,014	0,107 ± 0,015	0,06 ± 0,016	0,15 ± 0,026	0,15 ± 0,034	0,12 ± 0,028	0,08 ± 0,060	0,04 ± 0,029
CD3 ⁺ CD8 ⁺	0,60 ± 0,087	0,55 ± 0,141	0,81 ± 0,425*	0,547 ± 0,120	0,40 ± 0,053	0,60 ± 0,118	0,51 ± 0,070	0,52 ± 0,099*	0,43 ± 0,065	0,41 ± 0,070
CD3 ⁺ CD8 ⁺ HLA-DR ⁺	0,14 ± 0,048	0,07 ± 0,041	0,09 ± 0,012	0,110 ± 0,010	0,07 ± 0,013	0,27 ± 0,123	0,20 ± 0,058	0,18 ± 0,079	0,08 ± 0,043	0,06 ± 0,003
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	1,06 ± 0,021*	0,04 ± 0,019	0,19 ± 0,157	0,026 ± 0,010	0,05 ± 0,032	0,21 ± 0,095*	0,17 ± 0,046	0,21 ± 0,060	0,11 ± 0,045	0,13 ± 0,005
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	0,35 ± 0,054*	0,39 ± 0,085	0,35 ± 0,134	0,251 ± 0,076	0,26 ± 0,099	0,51 ± 0,998*	0,34 ± 0,101	0,29 ± 0,089	0,09 ± 0,010	0,13 ± 0,005
CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{low}	0,06 ± 0,003	0,05 ± 0,024	0,03 ± 0,005	0,041 ± 0,009	0,04 ± 0,002	0,04 ± 0,011	0,04 ± 0,006	0,03 ± 0,005	0,03 ± 0,015	0,03 ± 0,008
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺	0,03 ± 0,005	0,03 ± 0,004	0,02 ± 0,003	0,012 ± 0,002	0,03 ± 0,014	0,04 ± 0,014	0,02 ± 0,007	0,02 ± 0,009	0,020	0,02 ± 0,004
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,034 ± 0,005*	0,03 ± 0,004*	0,02 ± 0,003*	0,012 ± 0,002*	0,03 ± 0,014*	1,93 ± 0,600*	2,08 ± 0,486*	1,47 ± 0,209*	1,35 ± 0,050*	1,35 ± 0,250*

* 0,0001 < p < 0,05.



у больных с положительным клиническим эффектом (частичный регресс или стабилизация процесса) и прогрессированием заболевания, получивших два и более цикла иммунотерапии. В процессе лечения выявлены отличия в количественном содержании Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺) и цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) (CD3⁺CD8⁺) у пациентов с клиническим эффектом и прогрессированием заболевания, что выразилось в изменении иммунорегуляторного индекса (ИРИ) (табл. 3, рис. 5). У больных с клиническим эффектом ИРИ на протяжении нескольких циклов вакцинотерапии был достоверно ниже, чем у пациентов с прогрессированием заболевания, что свидетельствовало о преобладании субпопуляции ЦТЛ у больных с положительной клинической динамикой. При этом у пациентов с клиническим эффектом на протяжении трех циклов вакцинотерапии абсолютное содержание активированных ЦТЛ (CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺) было существенно выше, чем у больных с прогрессированием заболевания. Впоследствии этот показатель снизился, что скорее всего было обусловлено вероятной миграцией активированных ЦТЛ в тканевые структуры опухоли (рис. 6). В нашем исследовании получены убедительные данные о корреляции между изменением абсолютного содержания в периферической крови активированных Т-хелперов, экспрессирующих на своей поверхности антигены HLA-DR (CD3⁺CD4⁺HLA-DR⁺), и эффективностью проводимого лечения. Количество этих клеток увеличивалось у пациентов с клиническим эффектом к завершению иммунотерапии ДК-ФДТ и снижалось у больных с прогрессированием заболевания (рис. 7). Кроме того, наблюдалось достоверное увеличение абсолютного содержания NKT-клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), в том числе у больных с прогрессированием заболевания до начала лечения. В ходе иммунотерапии ДК-ФДТ их количество снижалось и сохра-

нялось на определенном уровне, причем у больных с клиническим эффектом их содержание было более низким (табл. 3). З.Г. Кадагидзе и соавт. (2011 г.) [24] указали на неоднородность популяции NKT-клеток: наличие клеток I типа с противоопухолевой активностью и клеток II типа, оказывающих иммуносупрессорное действие. Данные клинических наблюдений позволяют рассматривать увеличение количества этих клеток как неблагоприятный прогностический фактор. В настоящее время единого мнения о роли NKT-клеток в противоопухолевом иммунитете нет. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение субпопуляционных маркеров NKT-лимфоцитов для выявления корреляции с эффективностью проводимого лечения. Что касается естественных киллерных клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), их абсолютное количество у пациентов с клиническим эффектом достоверно не изменялось в процессе иммунотерапии ДК-ФДТ. У больных с прогрессированием заболевания их число было достоверно выше до начала лечения и в ходе терапии существенно снижалось. Учитывая, что NK-клетки играют важную роль в индукции противоопухолевого иммунного ответа, можно считать тенденцию снижения численности этой популяции клеток у больных с прогрессированием заболевания как неблагоприятную [25]. О влиянии вводимой дозы циклофосфамида в обеих группах пациентов говорит низкая численность субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов, определяемых триадой антигенов CD4⁺CD25^{bright}CD127^{low}, количество которых не превышало референсных значений. У пациентов с клиническим эффектом наблюдалась более выраженная тенденция к снижению абсолютного содержания этих клеток иммунной системы в периферической крови. Таким образом, отсутствие нежелательных явлений 3–5-й степени свидетельствует о безопаснос-

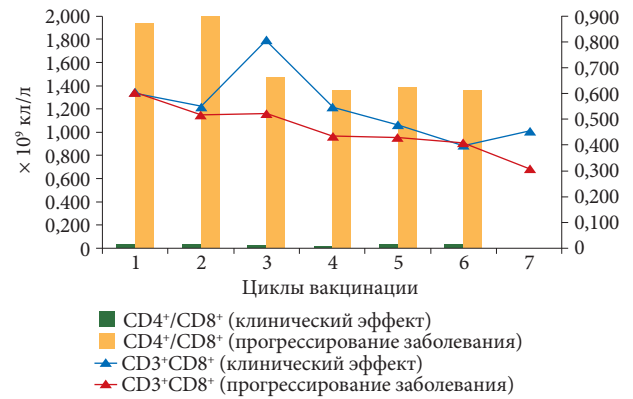


Рис. 5. Динамика количественного содержания ЦТЛ в периферической крови больных диссеминированной меланомой с различным клиническим эффектом и регуляторного индекса, выражающегося в отношении количества CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов (различия достоверны, 0,0001 < p < 0,02)

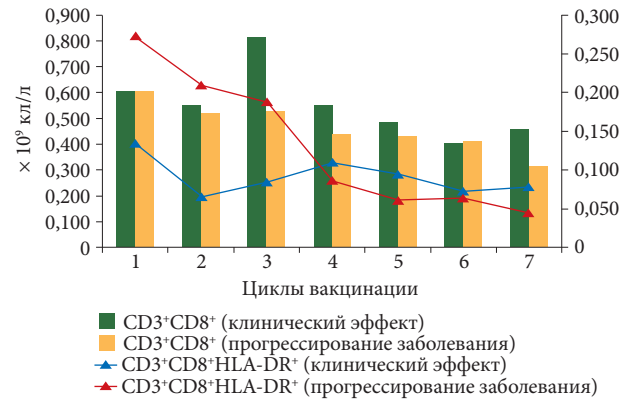


Рис. 6. Динамика абсолютного содержания цитотоксических Т-лимфоцитов и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (HLA-DR⁺) в периферической крови больных диссеминированной меланомой с различным клиническим эффектом в процессе иммунотерапии ДК-ФДТ

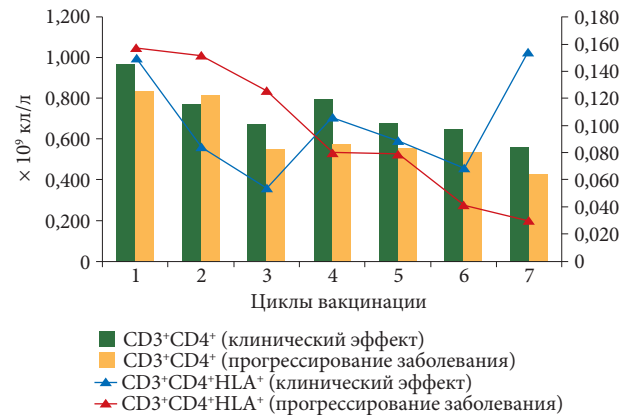


Рис. 7. Динамика абсолютного содержания Т-хелперов и активированных Т-хелперов (HLA-DR⁺) в периферической крови больных диссеминированной меланомой с различным клиническим эффектом в процессе иммунотерапии ДК-ФДТ



ти применения иммунотерапии ДК-ФДТ у больных с диссеминированной меланомой кожи. Неоднозначной на первый взгляд кажется направленность изменений клинических и иммунологических параметров. Однако в целом можно говорить об усилении опухолеспецифического иммунного ответа и его корреляции с клинической эффективностью.

Прогрессу в терапии пациентов с диссеминированной меланомой будут способствовать дальнейшие исследования молекулярно-генетических особенностей формирования противоопухолевого иммунного ответа у таких больных.

Выводы

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы.

Во-первых, у больных диссеминированной меланомой активная специфическая иммунотерапия на основе аутологичных незрелых ДК, полученных из костномозговых предшественников, в сочетании с ФДТ и низкими дозами циклофосфамида представляется действенным методом лечения и оказывает клинически значимый противоопухолевый эффект. В нашем исследовании он выразался в виде частичного регресса у 7,4% больных, стабилизации опухолевого процесса у 37% пациентов.

Во-вторых, иммунотерапия ДК-ФДТ безопасна и хорошо переносится больными. Наиболее частым нежелательным явлением на фоне проводимого лечения был гриппоподобный синдром 1–2-й степени в 54% случаев. Ни у одного пациента не зарегистрировано нежела-

тельных явлений 4–5-й степени. Всего у 4% больных выявлены лейкоцитоз или лихорадка 3-й степени, а также болезненность в месте введения, потребовавшая обезболивания слабыми опиатами.

В-третьих, введение циклофосфамида с иммуномодулирующей целью перед каждым 21-дневным циклом иммунотерапии аутологичными незрелыми ДК, полученными из костномозговых предшественников, в дополнение к иммуномодулирующему действию ФДТ способствует повышению эффективности лечебных мероприятий. Клинического эффекта удалось достичь в 37% случаев (95% ДИ 14–61). Медиана общей выживаемости у больных с диссеминированным процессом и исчерпанными возможностями стандартного лечения достигла 8,4 месяца. ☺

Литература

1. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W. et al. Photodynamic therapy // J. Natl. Cancer Inst. 1998. Vol. 90. № 12. P. 889–905.
2. Huang Z. A review of progress in clinical photodynamic therapy // Technol. Cancer Res. Treat. 2005. Vol. 4. № 3. P. 283–293.
3. Kucinska M., Murias M., Nowak-Sliwinska P. Beyond mouse cancer models: Three-dimensional human-relevant in vitro and non-mammalian in vivo models for photodynamic therapy // Mutat. Res. 2017. Vol. 773. P. 242–262.
4. Showalter A., Limaye A., Oyer J.L. et al. Cytokines in immunogenic cell death: Applications for cancer immunotherapy // Cytokine. 2017. Vol. 97. P. 123–132.
5. Saji H., Song W., Furumoto K. et al. Systemic antitumor effect of intratumoral injection of dendritic cells in combination with local photodynamic therapy // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12. № 8. P. 2568–2574.
6. Bora C.R., Martinez L. Clinical development in dendritic cell based immunotherapy // J. Stem Cell Res. Ther. 2016. Vol. 1. № 2.
7. Dillman R.O., McClay E.F., Barth N.M. et al. Dendritic versus tumor cell presentation of autologous tumor antigens for active specific immunotherapy in metastatic melanoma: impact on long-term survival by extent of disease at the time of treatment // Cancer Biother. Radiopharm. 2015. Vol. 30. № 5. P. 187–194.
8. Lesterhuis W.J., de Vries I.J., Schreiber G. et al. Route of administration modulates the induction of dendritic cell vaccine-induced antigen-specific T cells in advanced melanoma patients // Clin. Cancer Res. 2011. Vol. 17. № 17. P. 5725–5735.
9. Radomski M., Zeh H.J., Edington H.D. et al. Prolonged intralymphatic delivery of dendritic cells through implantable lymphatic ports in patients with advanced cancer // J. Immunother. Cancer. 2016. Vol. 4. ID24.
10. Zheng Y., Yin G., Le V. et al. Photodynamic-therapy activates immune response by disrupting immunity homeostasis of tumor cells, which generates vaccine for cancer therapy // Int. J. Biol. Sci. 2016. Vol. 12. № 1. P. 120–132.
11. Korbelik M., Stott B., Sun J. Photodynamic therapy-generated vaccines: relevance of tumour cell death expression // Br. J. Cancer. 2007. Vol. 97. № 10. P. 1381–1387.
12. Моисеенко В.М., Гельфонд М.Л., Балдуева И.А. и др. Лечение диссеминированной меланомы вакциной на основе дендритных клеток, активированных опухолевыми клетками в состоянии фотоиндуцированного фотодитазином апоптоза // Российский биотерапевтический журнал. 2009. Т. 8. № 2. С. 37–38.
13. Балдуева И.А., Моисеенко В.М., Гельфонд М.Л. и др. Разработка вакцины на основе костномозговых предшественников дендритных клеток (ДК), сенсibilизированных фотомодифицированной опухолью, для лечения больных с диссеминированной меланомой кожи // Медицинская иммунология. 2011. Т. 13. № 4–5. С. 447.
14. Моисеенко В.М., Балдуева И.А., Гельфонд М.Л. и др. Иммунотерапия костномозговыми предшественниками дендритных клеток, сенсibilизированных фотомодифицированными опухолевыми клетками in vivo, больных с диссеминированными солидными опухолями. Медицинская технология. СПб., 2011.
15. Oshita C., Takikawa M., Kume A. et al. Dendritic cell-based vaccination in metastatic melanoma patients: phase II clinical trial // Oncol. Rep. 2012. Vol. 28. № 4. P. 1131–1138.
16. Ellebaek E., Engell-Noerregaard L., Iversen T.Z. et al. Metastatic melanoma patients treated with dendritic cell vaccination, Interleukin-2 and metronomic cyclophosphamide: results from a phase II trial // Cancer Immunol. Immunother. 2012. Vol. 61. № 10. P. 1791–1804.



17. Trepiakas R., Berntsen A., Hadrup S.R. et al. Vaccination with autologous dendritic cells pulsed with multiple tumor antigens for treatment of patients with malignant melanoma: results from a phase I/II trial // *Cytotherapy*. 2010. Vol. 12. № 6. P. 721–734.
18. Ribas A., Camacho L.H., Lee S.M. et al. Multicenter phase II study of matured dendritic cells pulsed with melanoma cell line lysates in patients with advanced melanoma // *J. Transl. Med.* 2010. Vol. 8. ID89.
19. Балдуйева И.А., Новик А.В., Нехаева Т.Л. и др. Успехи и перспективы клеточной иммунотерапии метастатической меланомы // *Злокачественные опухоли*. 2015. № 4–2. С. 16–19.
20. Dillman R.O., Nistor G.I., Cornforth A.N. Dendritic cell vaccines for melanoma: past, present and future // *Melanoma Management*. 2016. Vol. 3. № 4. P. 273–289.
21. Ridolfi L., Petrini M., Fiammenghi L. et al. Unexpected high response rate to traditional therapy after dendritic cell-based vaccine in advanced melanoma: update of clinical outcome and subgroup analysis // *Clin. Dev. Immunol.* 2010.
22. Weber J.S., Kudchadkar R.R., Gibney G.T. et al. Phase I/II trial of PD-1 antibody nivolumab with peptide vaccine in patients naive to or that failed ipilimumab // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 15. Abstr. 9011.
23. Weber J.S., Kudchadkar R.R., Gibney G.T. et al. Updated survival, toxicity, and biomarkers of nivolumab with/without peptide vaccine in patients naive to, or progressed on, ipilimumab (IPI) // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 15. Abstr. 3009.
24. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Славина Е.Г. НКТ-клетки и противоопухолевый иммунитет // *Российский биотерапевтический журнал*. 2011. Т. 10. № 3. С. 9–16.
25. Борунова А.А., Чкадуа Г.З., Заботина Т.Н., Кадагидзе З.Г. Изучение популяции CD16+ лимфоцитов у онкологических больных на фоне вакцинотерапии // *Медицинская иммунология*. 2006. Т. 8. № 2–3. С. 334.

Dendritic-Cell Immunotherapy in Combination with Photodynamic Therapy and Cyclophosphamide in Patients with Metastatic Melanoma, Resistant to Standard Methods of Treatment

I.A. Balduyeva, A.V. Novik, M.L. Gelfond, T.L. Nekhayeva, S.A. Protsenko, A.B. Danilova, N.P. Pipia, A.I. Semyonova, N.V. Yemelyanova, M.V. Korinenko, T.A. Danilova, D.Kh. Latipova, O.A. Galiullina, G.M. Teletayeva, E.M. Anokhina, Z.S. Kotova, N.A. Avdonkina, A.M. Belyaev

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Irina Aleksandrovna Balduyeva, biahome@mail.ru

The article presents the results of clinical and immunological studies of active specific immunotherapy with autologous immature bone marrow dendritic cells (DC) in combination with photodynamic therapy (PDT) and cyclophosphamide in patients with metastatic melanoma, resistant to standard therapies. The study included 27 patients who received treatment at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology from 2007 to 2016. All patients received the autologous dendritic cell vaccine (ADKV) in 21-day cycles. Each cycle consisted of four stages:

- 1) preparation of vaccine from bone marrow precursors of DC with the immunophenotype CD34⁺/CD14⁺/CD1a⁺/CD83⁺/CD80⁺/CD86⁺/HLA-DR⁺;
- 2) elimination of T-lymphocytes with immunosuppressive properties by a single intramuscular injection in all patients of cyclophosphamide at a dose of 300 mg three days before the specific immunotherapy beginning;
- 3) the session of photodynamic therapy;
- 4) five times the introduction ADCV in the previously irradiated tumor (estimated dose of DC – 1×10^6 /kg of body weight of the patient).

Clinical and immunological efficacy of DC immunotherapy-photodynamic therapy was evaluated in all patients. 14 (52%) patients received one or two cycles of immunotherapy DC-PDT, 13 (48%) – three and more. Complete regression was not fixed. Partial regression was observed in two (7.4 percent) cases, stabilization of tumor process – in eight (29.6%) cases, disease progression in 17 (63%). In the treatment undesirable manifestations of 4–5-th degree has not been registered. 4% of patients had leukocytosis or fever of 3rd degree, 54% of patients – adverse events of 1–2-th degrees. In the peripheral blood of patients with a positive clinical dynamics decrease of immunoregulatory index observed due to the predominance of cytotoxic T-lymphocytes (CTL) ($p < 0.05$). In addition, it was registered the tendency to the increase of the absolute content of activated T-helper cells, CTLs, and the decrease in the content of regulatory T-lymphocytes. The use of immunomodulatory effects of photodynamic therapy and cyclophosphamide in combination with ADCV in the regime of 21-day cycles allowed to achieve the median overall survival of 8.4 months in patients with exhausted possibilities of standard treatment.

Key words: vaccine, dendritic cells, immunotherapy, photodynamic therapy, disseminated melanoma

ОНКОЛОГИЯ



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

Опыт лечения пациентов с иммуноопосредованными нежелательными явлениями на фоне применения ингибиторов контрольных точек

С.А. Проценко, Е.М. Анохина, А.В. Новик, А.И. Семенова

Адрес для переписки: Светлана Анатольевна Проценко, s.protsenko@list.ru

Появление новых иммуноонкологических препаратов открыло новые возможности в лечении пациентов с диссеминированными онкологическими заболеваниями. Внедренные в клиническую практику, ингибиторы контрольных точек продемонстрировали высокую эффективность и приемлемую токсичность. Однако новый спектр токсичности, отличающийся от привычных осложнений на фоне лечения цитостатиками, потребовал разработки и апробации специальных алгоритмов купирования иммуноопосредованных нежелательных явлений. В статье представлены клинические случаи применения ингибиторов контрольных точек, а также международные алгоритмы коррекции иммуноопосредованных нежелательных явлений.

Ключевые слова: иммуноонкологические препараты, иммуноопосредованные нежелательные явления, ингибиторы контрольных точек

Введение

Взгляд на иммунотерапию кардинально изменился, когда результаты исследований активирующего влияния на развитие Т-клеточного ответа блокады рецептора CTLA4, начавшиеся в 1995 г., в 2011 г. получили подтверждение в клинической практике [1]. На смену прежнему подходу, предполагавшему сти-

мулирование иммунного ответа, пришел новый, предусматривающий в первую очередь устранение факторов, угнетающих развитие иммунного ответа, – так называемых блокаторов иммунного ответа. Арсенал лекарственных средств при метастатической меланоме кожи расширился за счет ипилимумаба – блокатора рецептора CTLA4. Это первый препа-

рат, продемонстрировавший способность увеличивать медиану общей выживаемости больных меланомой, воздействуя исключительно на иммунную систему [2]. В результате дальнейшего изучения противоопухолевого иммунного ответа первые препараты из группы ингибиторов PD1 пембролизумаб и ниволумаб были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения больных диссеминированной меланомой кожи в сентябре и декабре 2014 г. соответственно.

В настоящее время новый класс иммуноонкологических препаратов подразделяется на три группы – антитела к антигену цитотоксических Т-лимфоцитов CTLA4 (ипилимумаб), блокаторы рецептора программируемой клеточной гибели PD1 (ниволумаб, пембролизумаб), блокаторы лиганда-1 белка программируемой гибели PD-L1 (авелумаб, дурвалумаб, атезолизумаб).

Важнейшей отличительной особенностью нового направления считается его универсальность. Подтверждение тому – эффек-



тивность препаратов при различных злокачественных опухолях. Первоначально эффективность препаратов была доказана у пациентов с нерезектабельными меланомой и немелкоклеточным раком легкого, впоследствии – у больных раком почки, плоскоклеточным раком головы и шеи, раком мочевого пузыря. Не исключено, что скоро этот перечень расширится за счет других злокачественных опухолей [3].

Ипилимумаб представляет собой моноклональное антитело иммуноглобулина класса G1 к четвертому антигену цитотоксических лимфоцитов (CTLA4) [4]. CTLA4 (также известный как CD152) – мембранный рецептор, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов и конкурирует с рецептором CD28 за связывание с антигеном CD80. В результате взаимодействия CD28 и CD80 происходит активация Т-лимфоцита. CTLA4 имеет более высокую аффинность к CD80. Их связывание приводит к остановке иммунного ответа и гибели лимфоцита. В экспериментальных исследованиях, которые проводились с 1987 г., показана высокая значимость данного антигена в качестве мишени для иммунотерапии [5]. В ряде клинических исследований у 20–30% больных диссеминированной меланомой на фоне применения ипилимумаба отмечались длительный объективный ответ и стабилизация, увеличивались медианы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [6]. Физиологическая роль сигнального пути PD1 заключается в предотвращении развития чрезмерно сильного иммунного ответа. При активации рецептора PD1 его специфическими лигандами (PD-L1, PD-L2) запускаются процессы апоптоза цитотоксических лимфоцитов. Гиперэкспрессия PD-L1 в опухоли служит одним из ключевых механизмов феномена ускользания опухоли от иммунного контроля [7]. Несмотря на доказанную эффективность, терапия ингибиторами

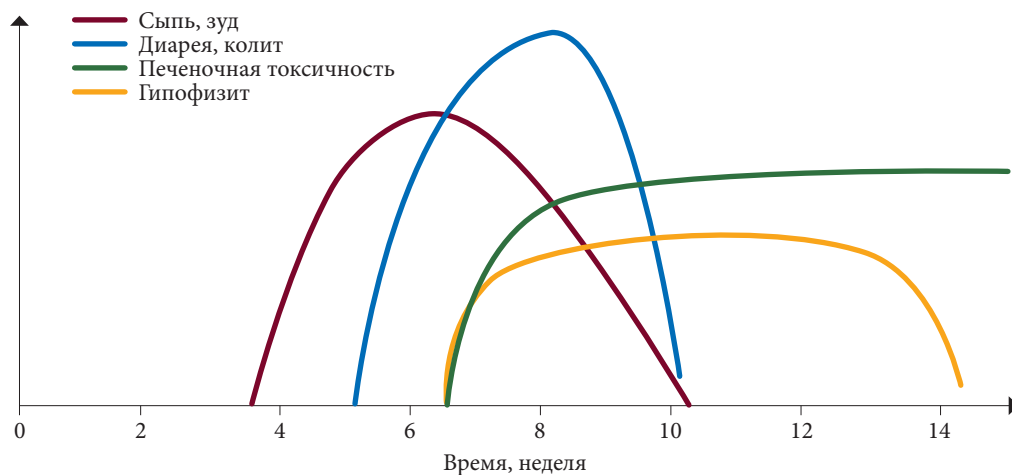


Рис. 1. Время наступления иммуноопосредованных нежелательных явлений от начала терапии [14]

контрольных точек сопровождается развитием иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ). Анти-CTLA4- и анти-PD1-моноклональные антитела характеризуются аналогичным спектром токсических эффектов. Развитие нежелательных явлений на фоне применения иммуноонкологических препаратов тесно связано с подавлением процессов, обычно отвечающих за торможение аутоагрессии иммунной системы. Аутоиммунное воспаление возникает в различных органах-мишенях: коже, желудочно-кишечном тракте, печени, почках, гипофизе, щитовидной железе, легких, органе зрения, нервной системе и др. [8–11].

Так, в исследовании A. Bertrand у 72% больных диссеминированной меланомой кожи, получавших терапию ипилимумабом, наблюдались иоНЯ, 24% из них тяжелой степени. Летальный исход имел место менее чем в 1% случаев [12]. Средний период до наступления нежелательных явлений 2–4-й степени составил 6,86 недели от начала лечения. Обратите внимание: этот показатель варьируется, иоНЯ могут возникнуть спустя несколько месяцев после окончания лечения [13]. Наиболее частыми осложнениями терапии анти-PD1-моноклональными антителами являются слабость, кожная токсичность в виде сыпи и зуда, кашель, диа-

рея, снижение аппетита, обстипация, артралгия (рис. 1) [14, 15].

Побочные эффекты 3–4-й степени при использовании ниволумаба и пембролизумаба зарегистрированы в 5–10% случаев, комбинации ниволумаба и ипилимумаба – в 54–55% [16].

В отличие от терапии ипилимумабом лечение ингибиторами PD1 редко сопровождается развитием осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. При использовании препаратов этой группы в 1–5% случаев развиваются пневмониты. В литературе описаны летальные исходы, обусловленные пневмонитами 3–4-й степени [17].

Алгоритм лечения

В настоящее время разработаны международные и российские пошаговые рекомендации по выявлению и купированию иоНЯ [18, 19]. Жизнеугрожающие иоНЯ могут развиваться и спустя месяцы после завершения лечения. Поэтому больные, принимающие иммуноонкологические препараты, требуют пристального наблюдения не только во время терапии, но и по ее окончании.

В основе алгоритма лечения пациентов, у которых на фоне терапии возникли иоНЯ, лежат несколько принципов.

1. Использование ступенчатой терапии при любых иоНЯ. Начальная ступень выбирается исходя из



тяжести иоНЯ, переход на более высокие ступени осуществляется при неэффективности проводимой терапии. Переход на более низкую ступень не предусмотрен, лечение отменяется постепенно при условии значительного улучшения симптомов иоНЯ.

Осложнения 1–2-й степени на фоне применения ингибиторов контрольных точек обычно (за исключением иммуноопосредованных пневмонитов) не требуют прекращения иммунотерапии и отмены системных глюкокортикостероидов (ГКС). При осложнениях 2-й степени на фоне проводимой симптоматической терапии в отсутствие улучшения в течение 7–10 дней принимается решение о назначении преднизолона 1 мг/кг веса пациента до купирования нежелательных явлений или уменьшения степени их тяжести до легкой. При осложнениях выраженной степени терапия иммуноонкологическими препаратами приостанавливается или прекращается, назначаются высокие дозы преднизолона (1–2 мг/кг веса пациента).

2. Во время лечения пациентов с иоНЯ могут использоваться любые ГКС в дозах, эквивалентных преднизолону.

3. Дозы ингибиторов контрольных точек зависят от развития иоНЯ. Терапия либо продолжается в прежних дозах, либо отменяется (при выраженных иоНЯ или их недостаточном контроле).

4. Обязательно проведение противоязвенной терапии, коррекции электролитного состава крови в целях профилактики осложнений системного применения ГКС.

5. Длительная терапия ГКС, направленная на купирование иоНЯ, способна приводить к развитию нежелательных ятрогенных осложнений, в частности стероидного диабета, и требует коррекции и наблюдения эндокринолога во время лечения и после его окончания.

6. Перед началом системной терапии ГКС необходимо исключить инфекционную этиологию осложнений.

7. При 3–4-й степени тяжести иоНЯ и длительной (свыше трех недель) терапии ГКС целесообразно назначение противомикробных препаратов для профилактики оппортунистических инфекций.

8. В случае выраженной степени тяжести аутоиммунных осложнений при неэффективности терапии ГКС в высоких дозах в течение 3–5 дней и при условии исключения перфорации кишечника, перитонита, внутреннего кровотечения и активного инфекционного процесса назначаются иммунодепрессанты (инфликсимаб, микофенолат мофетил).

9. Пациенты, получающие ГКС внутривенно, могут быть переведены на пероральный прием в эквивалентной дозе в начале периода постепенной отмены препарата или по достижении стойкого клинического улучшения. При переводе пациентов на эквивалентную дозу пероральных ГКС следует учитывать более низкую биодоступность последних.

10. При перерыве в лечении из-за иоНЯ терапия возобновляется только после снижения степени их выраженности до первой или полного купирования. При возобновлении иммунотерапии системными ГКС их доза к моменту начала терапии не должна превышать 10 мг/сут (эквивалентно преднизолону). Ускорять

процесс снижения дозы ГКС для более быстрого начала терапии недопустимо.

Кроме того, при наиболее частых иоНЯ предпочтение следует отдавать специальным алгоритмам, если, конечно, таковые разработаны.

Клиническая практика

Рассмотрим на конкретных примерах алгоритм лечения больных диссеминированными меланомой кожи и раком почки, у которых на фоне приема ипилимумаба и ниволумаба возникли иоНЯ. Все пациенты получали терапию в рамках программ расширенного доступа к указанным препаратам.

Клинический случай 1

Пациент С., 76 лет. 12 января 2009 г. выполнено широкое иссечение образования передней брюшной стенки. Верифицирована узловая пигментная меланома, pT4aN0M0.

13 января 2010 г. выявлены метастазы в аксиллярных лимфатических узлах справа.

8 февраля 2010 г. проведено оперативное лечение в объеме правосторонней аксиллярной лимфаденэктомии.

Результаты контрольного обследования 18 декабря 2014 г. показали прогрессирование процесса: метастаз в правом надпочечнике, повышение уровня лактатдегидрогеназы. Выявлена мутация BRAF V600E.

1 февраля 2015 г. начата терапия вемурафенибом. Из-за кожной токсичности 3-й степени, которая не поддавалась коррекции после максимальной редукции дозы препарата, лечение было прекращено.

При обследовании в декабре 2015 г. зафиксированы новые единичные метастазы в легких, метастаз в надключичном лимфатическом узле справа, увеличение размеров метастаза в правом надпочечнике.

23 декабря начата терапия ипилимумабом. Выполнено два введения препарата. Третье пришлось отложить из-за появления сыпи 3-й степени (рис. 2).



Рис. 2. Явления сыпи 3-й степени тяжести на фоне терапии ипилимумабом



С 4 по 10 февраля 2016 г. проведена терапия преднизолоном 1 мг/кг.

18 февраля выполнено третье введение ипилимумаба.

С 19 февраля отмечалось появление диареи до десяти эпизодов в сутки, о чем пациент своевременно не сообщил лечащему врачу.

24 февраля больной был госпитализирован с серьезными иоНЯ – эрозивно-язвенным колитом 4-й степени (рис. 3).

Инфузионная терапия преднизолоном 2 мг/кг/сут (120 мг), согласно алгоритму купирования иммуноопосредованных осложнений, терапия октреотидом, кишечными антисептиками, антибактериальная терапия, гидратация, строгая диета с ограничением лактозы, жиров и клетчатки желаемого результата не дали. Отмечалось снижение массы тела на 15 кг.

5 марта, спустя сутки после введения инфликсимаба 5 мг/кг, отмечался клинический эффект в виде уменьшения количества эпизодов диареи. К 9 марта степень выраженности диареи снизилась до второй.

10 марта больного выписали из стационара в удовлетворительном состоянии.

До 23 марта сохранялись слабость, выраженные колебания уровня глюкозы на фоне продолжения терапии преднизолоном 120 мг/сут парентерально.

25 марта осуществлена одномоментная редукция дозы преднизолона до 50 мг/сут. Впоследствии дозу препарата постепенно снижали. Диарея была купирована, общее состояние улучшилось. Пациенту разрешили расширить диету.

Двусторонняя полисегментарная пневмония как проявление оппортунистической инфекции, зафиксированная 6 апреля, была купирована комбинированной антибактериальной терапией в течение недели.

Данные колоноскопии от 10 мая показали признаки поверхностного колита. К июню 2016 г.

вес стабилизировался, симптомы иоНЯ отсутствовали, при колоноскопии – нормализация картины.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости от 31 марта 2016 г. (по сравнению с исследованием от 16 декабря 2015 г.) – частичный регресс метастазов в правом надпочечнике, в надключичном лимфатическом узле справа (рис. 4). Стабилизация процесса сохранялась до сентября 2017 г.

Клинический случай 2

Пациентка Е., 26 лет, в 2013 г. обнаружила небольшое плоское пигментное образование в левой височной области на границе волосистой части головы. В апреле 2014 г. выполнено иссечение образования левой височной области, которое верифицировано как меланома, pT1N0M0.

В октябре появилось подкожное образование около 10 мм в проекции околоушной области слева. В декабре выполнено иссечение образования, гистологически подтвержден метастаз меланомы кожи.

9 декабря проведена экстирпация левой околоушной слюнной железы с препарированием ветвей лицевого нерва. Выявлены метастазы в лимфатических узлах околоушной области.

12 января 2015 г. начата иммунотерапия интерфероном альфа 3 МЕ три раза в неделю.

В сентябре зафиксированы прогрессирование процесса: метастазы в легких, мягких тканях левой ягодичной области, брюшине маточно-прямокишечного кармана, рецидив в области ложа левой околоушной железы.

8 декабря начата терапия ипилимумабом 3 мг/кг. После первого введения отмечалась диарея 3-й степени. Осложнение купировано преднизолоном 1 мг/кг в течение семи дней.

29 декабря выполнено второе введение ипилимумаба.

5 января 2016 г. лечение осложнилось выраженной астенией, гас-

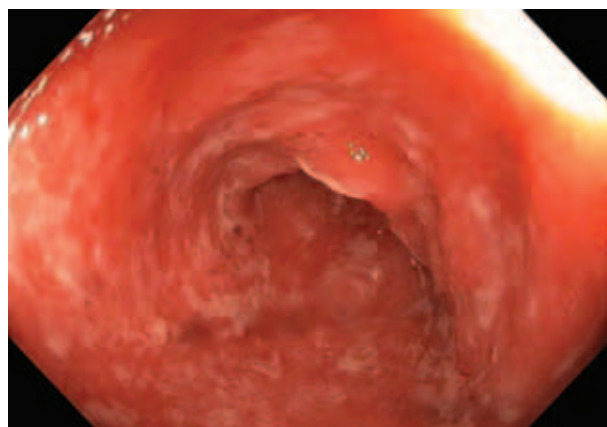


Рис. 3. Данные фиброколоноскопии: эрозивно-язвенный колит 4-й степени тяжести на фоне терапии ипилимумабом



Рис. 4. Частичный регресс метастаза в правом надпочечнике на фоне терапии ипилимумабом

троэнтероколитом 4-й степени тяжести.

12 января больная была госпитализирована для проведения инфузионной терапии преднизоло-

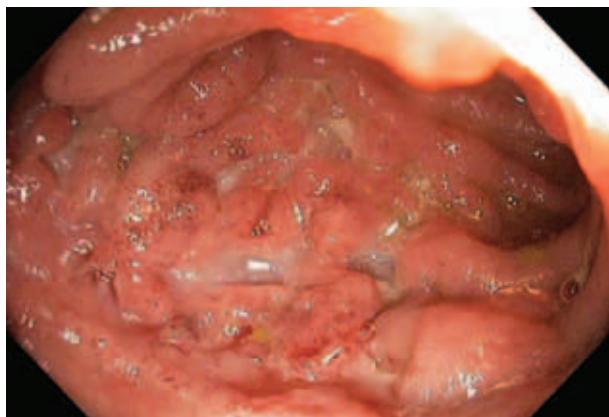


Рис. 5. Терминальный илеит 4-й степени тяжести на фоне терапии ипилимумабом



Рис. 6. Кожная токсичность 3-й степени тяжести на фоне терапии ипилимумабом

ном 2 мг/кг, согласно алгоритму купирования иоНЯ. Применялась терапия кишечными антисептиками, антибактериальная терапия. Данные колоноскопии от 19 января: терминальный язвенный илеит, выраженные явления колита (рис. 5). Терапия ГКС оказалась неэффективной. 19 января выполнено введение инфликсимаба 5 мг/кг с клиническим эффектом.

С 21 января проводилась редукция дозы преднизолона с последующим медленным снижением по 2,5 мг через день до полного купирования иоНЯ. Терапия ипилимумабом была прекращена. Результаты колоноскопии толстой кишки от 14 марта показали выраженную положительную динамику, остаточные явления поверхностного колита.

Клинический случай 3

Пациент М., 61 год, диагноз меланомы кожи спины, pT2N0M0. До начала терапии ипилимумабом проведено два оперативных вмешательства в декабре 2013 г. и феврале 2014 г.

В январе 2015 г. зафиксировано прогрессирование заболевания: метастазы в паратрахеальных лимфатических узлах.

При анализе данных молекулярно-генетического исследования выявлена мутация NRAS Q61L. Проведено четыре цикла химиотерапии дакарбазином, терапия интерфероном альфа 6 МЕ. На фоне лечения возникли головные боли 2-й степени, тошнота 2-й степени, астения 2-й степени, миалгия 2-й степени.

В августе отмечалось прогрессирование заболевания.

3 сентября была начата терапия ипилимумабом.

21 сентября после первого введения препарата в области передней грудной стенки, на верхних конечностях, передней брюшной стенке, в паховой и подколенных областях появилась мелкопятнистая кожная сыпь 3-й степени (рис. 6А и 6Б).

Согласно алгоритмам лечения иоНЯ, терапия ипилимумабом была приостановлена и начат прием преднизолона 1 мг/кг, внутрь, ежедневно, до полного купирования симптомов.

7 октября терапия ипилимумабом была возобновлена. Выполнено еще два введения.

19 ноября с больным госпитализировали из симптомами фебрильной лихорадки, сухим кашлем.

Данные рентгенографии органов грудной клетки от 17 нояб-

ря: усиление легочного рисунка в прикорневых и базальных отделах легких, более выраженное в S10 правого легкого, расширение тени средостения. Комбинированная инфузионная антибактериальная и противогрибковая терапия в течение трех суток эффекта не дала. Диагностированный иммуноопосредованный пневмонит 3-й степени потребовал прекращения терапии ипилимумабом (рис. 7).

С 23 ноября по 27 декабря проводилась инфузионная терапия преднизолоном 2 мг/кг, согласно алгоритмам лечения иоНЯ, до полного купирования симптомов с последующим медленным снижением дозы препарата.

Данные контрольного обследования от 21 января: прогрессирование процесса в легких (RECIST и irRC).

В феврале 2016 г. пациент получил травму – компрессионный перелом позвоночника Th8 и Th11, после чего проходил длительную реабилитацию.

Осенью 2016 г. пациента включили в программу расширенного доступа к препарату ниволумаб.

С 2 ноября 2016 г. по сентябрь 2017 г. выполнено 19 введений ниволумаба. На фоне терапии отмечался частичный регресс. Нежелательных явлений не зарегистрировано.

Клинический случай 4

Пациент В., 57 лет, диагноз светлоклеточного рака правой почки. 28 марта 2014 г. выполнена правосторонняя нефрэктомия.

10 июля выявлены множественные метастазы в легких, внутригрудных лимфатических узлах.

1 сентября проведена метастазэктомия правого легкого с нормотермической химиоперфузией мелфаланом. Пациент получал вакцинотерапию аутологичными дендритными клетками в адьювантном режиме до марта 2015 г. В марте выявлено прогрессирование метастатического процесса в легких и лимфатических узлах средостения.



На фоне терапии пазопанибом, начатой 14 апреля, достигнут максимальный эффект в виде стабилизации процесса.

В январе 2016 г. выявлены прогрессирующие в костях, увеличение размеров метастазов в лимфатических узлах.

29 марта начата терапия ниволумабом в рамках программы расширенного доступа. Достигнута стабилизация, которая сохраняется по настоящее время.

В июне 2016 г. больной отмечал появление болей в мелких суставах кистей и стоп и чувстваскованности и болей в мышцах нижних конечностей, которые впоследствии прогрессировали. Ревматическая природа явлений исключалась.

В мае 2017 г. из-за выраженного болевого синдрома и снижения качества жизни пациента на фоне явлений реактивного деформирующего артрита 2-й степени и миозита 1–2-й степени тяжести было назначено системное лечение ГКС (рис. 8).

Пациент получал преднизолон 60 мг/сут две недели. Впоследствии доза была снижена до 10 мг/сут. На фоне терапии преднизолоном отмечался быстрый эффект купирования нежелательных явлений в виде значительного уменьшения скованности и болей в мышцах нижних конечностей. Отек и болезненность мелких суставов кистей и стоп регрессировали к июню 2017 г.

Обсуждение

Анализ клинических случаев 1 и 2 демонстрирует связь между поздним началом терапии и более выраженной степенью иоНЯ.

Успех терапии осложнений обеспечивает своевременное назначение ГКС в высоких дозах и иммунодепрессантов. От лечащего врача-онколога требуется наличие не только опыта терапии препаратами данной группы, но и знаний методов коррекции иоНЯ. Ранняя диагностика и адекватное лечение нежелательных явлений имеют решающее значение для сведения

к минимуму вероятности развития жизнеугрожающих состояний. Не последнюю роль играет и взаимодействие между пациентом и лечащим врачом, понимание основополагающих моментов лечебного процесса и динамического наблюдения [20].

Особое место занимает выявление в анамнезе иоНЯ при проведении предыдущих линий иммунотерапии. Выраженные осложнения на фоне иммунологического лечения в прошлом как проявления общей реактивности организма могут быть предвестниками развития серьезных и жизнеугрожающих иоНЯ при использовании ингибиторов контрольных точек. Результаты ряда исследований подтверждают безопасность терапии анти-PD1-ингибиторами у пациентов, у которых на фоне предыдущей терапии ипилимумабом имели место иоНЯ. В клиническом случае 3 продемонстрирована непрямая зависимость между иоНЯ и разными иммуноонкологическими препаратами [21].

В клиническом случае 4 показано, что алгоритмы купирования иоНЯ могут быть модифицированы в исключительных ситуациях, когда на фоне терапии ниволумабом требуют системной терапии ГКС с целью повышения качества жизни больного.

Для купирования иоНЯ необходимо продолжительное, последовательное и методичное лечение. В свою очередь продолжительное системное применение ГКС при иоНЯ не влияет на эффективность терапии ингибиторами контрольных точек, но способно привести к развитию ятрогенных осложнений, требующих специфического или симптоматического лечения.

Лечение осложнений, возникших на фоне применения ингибиторов контрольных точек, требует мультидисциплинарного подхода с привлечением врачей смежных специальностей, имеющих опыт терапии аутоиммунных заболеваний и иммуноопосредо-

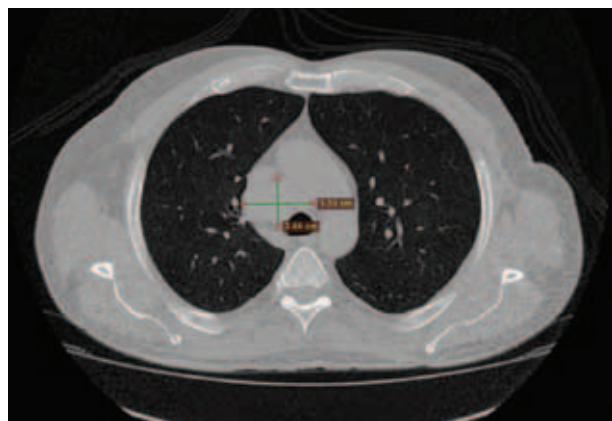


Рис. 7. Иммуноопосредованный пневмонит 3-й степени тяжести на фоне терапии ипилимумабом



Рис. 8. Реактивный деформирующий артрит 2-й степени тяжести на фоне терапии ниволумабом

ванных осложнений. Речь идет об эндокринологах, офтальмологах, пульмонологах, гепатологах, гастроэнтерологах, неврологах, ревматологах.

В настоящее время появляются работы, устанавливающие связь между эффективностью терапии и степенью тяжести иоНЯ. Дальнейшее изучение подобной корреляции представляется крайне актуальным, поскольку информация о достоверных предиктивных факторах эффективности терапии ингибиторами блокаторов контрольных точек отсутствует.

Заключение

Алгоритмы купирования иоНЯ, применяемые в клинической практике, доказали свою эффективность. Адекватность доз препаратов, своевременность начала терапии и ее продолжительность являются залогом успешного купирования иоНЯ. ☺



Литература

1. *Krummel M.F., Allison J.P.* CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation // *J. Exp. Med.* 1995. Vol. 182. № 2. P. 459–465.
2. *Robert C., Thomas L., Bondarenko I. et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 26. P. 2517–2526.
3. *Burgess M.A., Bolejack V., Van Tine B.A. et al.* Multicenter phase II study of pembrolizumab (P) in advanced soft tissue (STS) and bone sarcomas (BS): Final results of SARC028 and biomarker analyses // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. Suppl. Abstr. 11008.
4. *Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 8. P. 711–723.
5. *Postow M.A., Harding J., Wolchok J.D.* Targeting immune checkpoints: releasing the restraints on anti-tumor immunity for patients with melanoma // *Cancer J.* 2012. Vol. 18. № 2. P. 153–159.
6. *O'Day S.J., Maio M., Chiarion-Sileni V. et al.* Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. № 8. P. 1712–1717.
7. *Patel S.P., Kurzrock R.* PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy // *Mol. Cancer Ther.* 2015. Vol. 14. № 4. P. 847–856.
8. *Amos S.M., Duong C.P., Westwood J.A. et al.* Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer // *Blood.* 2011. Vol. 118. № 3. P. 499–509.
9. *Phan G.Q., Yang J.C., Sherry R.M. et al.* Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100. № 14. P. 8372–8377.
10. *Lin T.S., Donohue K.A., Byrd J.C. et al.* Consolidation therapy with subcutaneous alemtuzumab after fludarabine and rituximab induction therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: final analysis of CALGB 10101 // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 29. P. 4500–4506.
11. *Robinson M.R., Chan C.C., Yang J.C. et al.* Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma: a new cause of uveitis // *J. Immunother.* 2004. Vol. 27. № 6. P. 478–479.
12. *Bertrand A., Kostine M., Barnette T. et al.* Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis // *BMC Med.* 2015. Vol. 13. ID211.
13. *Weber J.S., Dummer R., de Pril V. et al.* Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma // *Cancer.* 2013. Vol. 119. № 9. P. 1675–1682.
14. *Weber J.S., Köhler K.C., Hauschild A.* Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 21. P. 2691–2697.
15. *Villadolid J., Amin A.* Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities // *Transl. Lung Cancer Res.* 2015. Vol. 4. № 5. P. 560–575.
16. *Hofmann L., Forscher A., Loquai C. et al.* Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy // *Eur. J. Cancer.* 2016. Vol. 60. P. 190–209.
17. *Robert C., Ribas A., Wolchok J.D. et al.* Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial // *Lancet.* 2014. Vol. 384. № 9948. P. 1109–1117.
18. *Харкевич Г.Ю., Орлова К.В.* Иммуноопосредованные нежелательные явления ингибиторов блокаторов иммунного ответа // *Практическая онкология.* 2016. Т. 17. № 2. С. 110–118.
19. *Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М. и др.* Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. RUSSCO. 2017.
20. *Davies M., Duffield E.A.* Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events // *Immunotargets Ther.* 2017. Vol. 6. P. 51–71.
21. *Menzies A.M., Johnson D.B., Ramanujam S. et al.* Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab // *Ann. Oncol.* 2017. Vol. 28. № 2. P. 368–376.

Experience in the Treatment of Patients with Immune-Mediated Undesirable Events with Application of Checkpoint Inhibitors

S.A. Protsenko, Ye.M. Anokhina, A.V. Novik, A.I. Semyonova

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Svetlana Anatolyevna Protsenko, s.protsenko@list.ru

The emergence of new immune-oncological drugs has opened up new opportunities in the treatment of patients with disseminated cancer. Being introduced in the clinical practice, checkpoint inhibitors have shown high efficacy and acceptable toxicity. However, the new spectrum of toxicity, different from the usual complications due to treatment with cytostatics, required the development and testing of special algorithms of immune-mediated undesirable events stopping. The article provides the clinical applications of the checkpoint inhibitors and international algorithms of immune-mediated undesirable events correction.

Key words: immune-oncological drugs, immune-mediated undesirable events, inhibitors of checkpoint



НАЦИОНАЛЬНОЕ
ОБЩЕСТВО ПО
ИЗУЧЕНИЮ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
И ЗАБОЛЕВАНИЯ
МИОКАРДА



Научно-практическая конференция СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ЗАБОЛЕВАНИЯ МИОКАРДА

Здание Правительства Москвы,
Москва, ул. Новый Арбат, д. 36

2 ноября 2017

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495)699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru



MedQ+

реклама

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



- Только **НОВИНКИ**
- Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

реклама

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



Плоскоклеточный рак кожи: возможности хирургического лечения

Ш.Х. Ганцев, О.Н. Липатов, К.Ш. Ганцев,
Ш.Р. Кзыргалин, Д.С. Турсуметов

Адрес для переписки: Шамиль Ханафиевич Ганцев, prfg@mail.ru

В статье представлен анализ данных хирургических подходов к лечению немеланомного рака кожи. На основании собственных исследований в области микроархитектоники кожи обоснованы и предложены пути совершенствования хирургических методов лечения первичной опухоли.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак кожи, первичная опухоль, хирургическое лечение

Введение

Плоскоклеточный рак кожи (ПРК), будучи опухолью наружной локализации, беспокоит онкологическое сообщество не меньше, чем опухоли, относящиеся к категории висцеральных новообразований. Нередко из-за видимой простоты хирургического лечения ПРК прибегают к упрощенным лечебным манипуляциям, что не может не сказаться на отдаленных результатах. В России в 2015 г. было зарегистрировано 73 365 случаев немеланомных новообразований кожи. В частности, в Приволжском федеральном округе (ПФО) показатели следующие: в Самарской области – 2962 случая, Татарстане – 1695, Нижегородской области – 1684, Башкортостане – 1298 случаев. По данным сводной статистики, за последние десять лет показатели смертности в РФ от рака указанной локализации варьировались от 1,09 до 1,16 на 100 000 [1]. Согласно статистическим данным по ПФО за 2015 г., от ПРК в Татарстане умерло

52 пациента, в Нижегородской области – 38, Башкортостане – 30, Самарской области – 21 больной. По сравнению с названными территориями ПФО в Самарской области, несмотря на самое большое количество выявленных случаев ПРК, уровень смертности самый низкий. Вопросы диагностики заболевания на ранних стадиях остаются актуальными и сегодня. Так, в 2016 г. в Башкортостане заболевание IV стадии впервые выявлено у 13 (1,1%) больных, в Татарстане – у 10 (0,57%). Отдаленные результаты лечения ПРК в Республике Башкортостан можно считать неудовлетворительными: пятилетняя выживаемость при ПРК в 2010 г. составила 44,9%, в 2014 г. – 46,7%, в 2016 г. – 46,8%. Прогресс в этом направлении незначительный. В Республике Татарстан в 2016 г. данный показатель составил 48,3%. Для сравнения: пятилетняя выживаемость при ПРК в США – 88%, Австралии и Новой Зеландии – 85%, Европе – 70–75%, развивающихся странах – менее 50%.

Как показывает анализ ряда статистических данных, распространенность ПРК весьма значительна и сопоставима с распространенностью других заболеваний, таких как рак легкого и рак молочной железы. Показатели смертности в масштабе Российской Федерации не критичны. Особого внимания заслуживает уровень пятилетней выживаемости при немеланомном раке кожи. Если детально разобраться в причинах, которые негативно отражаются на отдаленных результатах, скорее всего удастся повлиять на снижение уровня преждевременной смертности при некоторых формах онкологических заболеваний.

Цель исследования

Целью данного исследования стало изучение причин, связанных с анатомическим строением кожи и гиподермы, способных влиять на риск метастазирования рака кожи, а также разработка на основании анатомических особенностей гиподермы стандарта хирургической операции для использования в рутинной практике и роботизированной технологии хирургического вмешательства при новообразованиях кожи.

Материал и методы

Работа проводилась с 2005 г. в Научно-исследовательском институте онкологии Башкирского государственного медицинского университета и Башкирском клиническом он-



кологическом диспансере. Гипотеза исследования предусматривала анатомический и клинический разделы. Анатомические исследования были реализованы в патологоанатомическом отделении диспансера, клинические – в специализированных отделениях клиники.

В ходе анатомических исследований изучали структуры, расположенные между собственно дермой, глубокой фасцией и апоневрозом. Для изучения забирали трупный материал – кожу, подкожную клетчатку и глубокую фасцию из различных участков (передняя брюшная стенка, конечности и др.). Размеры исследуемых комплексов составляли 4×2 см, толщина варьировалась от 2 до 7 см. Для удаления жира и обнажения тонких структур зоны интереса использовали оригинальную методику с применением ультразвукового аппарата LySonix 3000® с PulseSelect™ (США). Система данного аппарата включает генератор, который производит электрический сигнал частотой 22,5 кГц, устройство, передающее сигнал на рабочую часть зонда. В основании зонда установлен пьезоэлектрический кристалл, преобразовывающий электрическую энергию в механическую вибрацию той же частоты, которая передается на рабочую часть зонда, оснащенного центральным каналом для удаления фрагментированных тканей, жировой эмульсии и др. [2, 3].

Клинический раздел особенностей хирургических операций при ПРК предусматривал анализ данных амбулаторных карт и историй болезни стационарных больных (200 документов). Кроме того, для определения наиболее частых объемов операций проводилось анкетирование 30 слушателей курсов Института дополнительного профессионального образования Башкирского государственного медицинского университета.

Результаты

Анатомический раздел

В целом кожа рассматривается как совокупность достаточно однородных слоев эпидермиса, дермы, подкожно-жировой клетчатки и фасций. Каждый из этих слоев имеет сложную многокомпонент-

ную структуру. С точки зрения онкологии большой интерес представляет архитектура сосудистого компонента гиподермы как структур, обуславливающих метастазирование опухоли и дальнейший прогноз заболевания. В классической анатомии детального описания топики сосудов нет. Принято считать, что сосудисто-нервный пучок в гиподерме проходит между скоплениями жира, а эластические и коллагеновые сплетения, или «канаты», располагаются в толще жировых скоплений и выполняют механические и динамические функции. Роль связок, или соединительнотканых «канатов», состоит в поддержке кожи и обеспечении ее мобильности. В то же время иннервация и кровообращение – обязательный компонент жизнеобеспечения самой кожи и подлежащих тканей. На основании базовых анатомических данных оценить в полной мере роль структур гиподермы в распространении рака кожи не представляется возможным. На наш взгляд, это важный этап метастатического процесса при новообразованиях кожи. В исследовании мы применили новые методы, позволяющие без повреждения ультраструктур изучить анатомию гиподермы. Примененный нами метод ультразвукового препарирования помог детально изучить закономерности расположения сосудов в коже и подкожной клетчатке вплоть до глубокой фасции и апоневроза. Благодаря липодеструкции с последующей эвакуацией разрушенных тканей мы смогли подробно рассмотреть строение соединительнотканых структур кожи и гиподермы. Был выделен связочный аппарат кожи, состоящий из тяжей, которые не поддавались разрушению ультразвуком (рис. 1 и 2).

Нам удалось установить, что на 1 см² приходится $3,4 \pm 0,8$ тяжа (на препаратах передней брюшной стенки), в которых при механической деформации можно обнаружить более тонкие структуры (от семи до десяти). Причем строго вертикально направлены до 2/3 соединительнотканых тяжей. Остальные направлены диагонально или горизонтально. Необходимо

отметить, что эти тяжи в большинстве имеют плоское строение. Очень важны количественные особенности соединительнотканых компонентов в клетчатке кожи



Рис. 1. Препарат кожи после сонолитодеструкции и удаления жира из гиподермы (визуализируется соединительнотканый связочный аппарат)

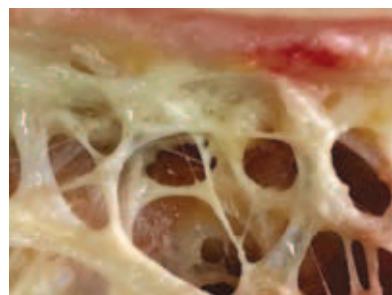


Рис. 2. Гиподерма после удаления жирового компонента (в поле зрения соединительнотканые тяжи с проходящими в них сосудами, коллатеральные сосуды, лимфатические капилляры)

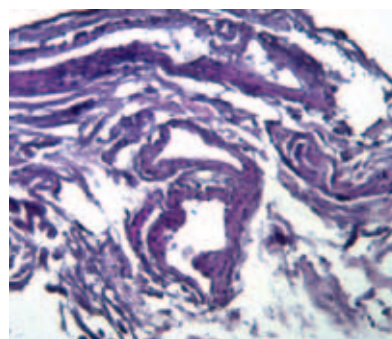


Рис. 3. Гистологический срез соединительнотканного тяжа (визуализируются поперечные срезы сосудов, окраска гематоксилином и эозином, 100-кратное увеличение)

ОНКОЛОГИЯ

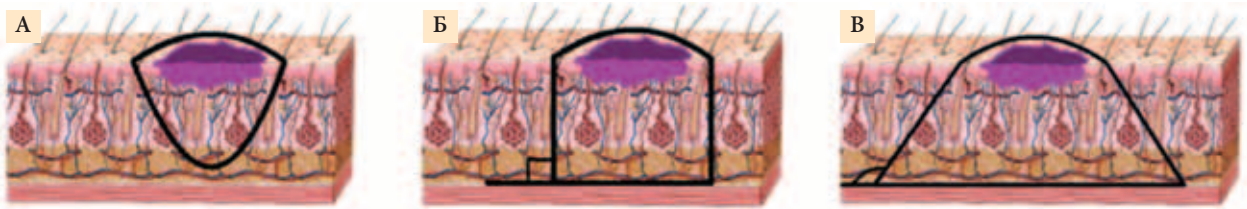


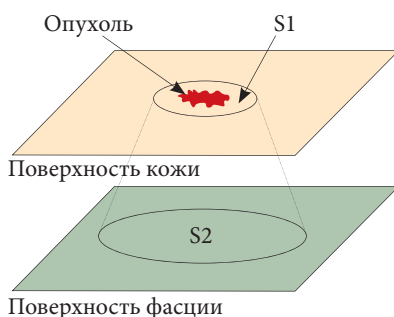
Рис. 4. Объем хирургического вмешательства при раке кожи (А – амбулаторный тип, Б – стандартный тип, В – расширенный тип)

и клетчаточных пространствах других областей.

В ранее проведенных исследованиях [4–6] нами было установлено, что ультразвуковое препарирование также позволяет сохранить сосуды. При этом препарирование гиподермы данным методом выявило отдельно расположенные сосуды, горизонтально и диагонально направленные относительно поверхности кожи. Магистральные сосуды в толще гиподермы обычно направлены вертикально.

При гистологическом исследовании в связках, расположенных в гиподерме, обнаружены артериальные и венозные кровеносные сосуды различного калибра с выраженной сетью коллатералей (рис. 3).

Итогом анатомических исследований является констатация наличия в гиподерме мощной сосудисто-депонирующей анатомической конструкции, которая может быть задействована в патологических процессах, связанных с генерализацией рака и др. Большинство сосудов в гиподерме заключены в соединительнотканые оболочки, но связаны между собой коллатеральями.



Коэффициент радикализма $K = S2/S1$, $K > 1$

Рис. 5. Коэффициент радикализма (патент РФ № 2367365)

Клинический раздел

На основании анализа первичных медицинских документов было установлено, что отступы от видимых границ опухоли, как правило, колебались в диапазоне 1–2 см. Наряду с отступом важна глубина иссечения опухоли и подлежащих тканей. Исходя из протоколов операций мы констатировали две разновидности хирургической техники при ПРК. В основе первой лежит плоскостное иссечение, когда глубина удаляемых тканей не достигает глубокой фасции. Этот тип вмешательства распространен в условиях амбулаторной хирургии, но может выполняться и в стационарных условиях. Подобный тип операции не считается эталоном с точки зрения онкологического радикализма, поскольку удаленными остаются часть клетчатки и фасциальные структуры. Второй тип – стандартный: разрез проникает через все слои кожи, включая глубоководную фасцию. При этом иссекается достаточный блок тканей, включающий кожу, подкожную клетчатку, фасции. Такой объем гарантирует успех операции в большинстве случаев.

К дальнейшему совершенствованию названной операции нас подтолкнули сведения об особенностях строения соединительнотканых структур, расположенных в клетчатке. Удаление только фасций нельзя считать абсолютным показателем радикализма. Нужно изменить объемы удаляемых тканей, поскольку начинает действовать принцип расходящегося сегментарного кровотока и лимфатического оттока. Это треугольник с вершиной в центре опухоли. Исходя из этого удаление в одинаковом объеме поверхностной и глубокой фасций не следует рассматривать как радикальное. Таким образом, появляется третий вид операции: разрезы кожи и мягких тканей выполняются не под прямым углом, а под углом более

120° (рис. 4). В этом случае объем иссеченной кожи будет меньше объема иссеченных фасций и жировой ткани с проходящими в них сосудами. На основании данной методики хирургического вмешательства нами выведен коэффициент радикализма (рис. 5). Простой пересчет размеров иссекаемых тканей свидетельствует о том, что, если коэффициент выше единицы, операция выполнена в радикальном объеме, если меньше – операция к радикальным не относится [7]. Отметим, что в рамках данной статьи мы не рассматриваем мультиорганные и комбинированные хирургические операции при IV стадии.

Не менее важен еще один компонент операции – лекарственная блокада кровотока и лимфообращения (рис. 6). Для этой цели мы используем раствор Кляйна (Normal saline solution 1000 ml, 1% lidocaine 50 ml, 1:1000 epinephrine 1 ml, 8,4% sodium bicarbonate 12,5 ml). Расход раствора на одну операцию не превышает 50–100 мл. Суть процедуры заключается в следующем. После инъектирования шприцем раствора Кляйна вокруг опухоли и в глубину гиподермы создается некая лекарственная оболочка (лекарственная капсуляция) с основанием на уровне глубокой фасции. После 5–7-минутной экспозиции разрезы и иссечение опухоли и подлежащих тканей становятся абсолютно бескровными, что демонстрирует полный блок микроциркуляции [8], а это один из компонентов абластики.

Обсуждение

ПРК, несмотря на наружную локализацию и высокий процент ранних случаев диагностики, негативно влияет на показатели преждевременной смерти в течение пяти лет после проведенного лечения. Понятно, что не исключены некие статистические казусы, когда в случае летального



исхода от других заболеваний в качестве причины смерти указывают онкологические диагнозы. Даже не принимая такие ситуации во внимание, на определенных территориях пятилетняя выживаемость при ПРК не может считаться удовлетворительной. Лечение опухолевой патологии предусматривает, как правило, удаление первичного опухолевого очага, воздействие на региональные группы лимфатических узлов и пути лимфатического оттока, а также на отдаленные метастазы. Так сложилось, что основное внимание при ПРК уделяют отступам от видимой границы неоплазии, недооценивая объем удаляемой гиподермы. Наши данные демонстрируют достаточно сложное устройство этой области, характеризующееся высокой плотностью сосудов, а этот факт обуславливает риск раннего и масштабного метастазирования, причем не только лимфогенного, но и венозного. Согласно полученным данным, «стартовой площадкой» для метастатического процесса ПРК является не

только глубокая фасция, но и более поверхностные анатомические образования: связочный аппарат кожи, сосудисто-лимфатические комплексы гиподермы. Именно эти анатомические образования и должны подлежать радикальному удалению. Научное онкологическое сообщество стоит на пороге роботизации ряда операций при наиболее распространенных и доступных для этой технологии заболеваниях. ПРК однозначно можно рассматривать как вариант для роботизированной хирургии. С этой точки зрения сегодня необходимо рассматривать следующие этапы: блокада лимфо- и кровообращения, отступ от края опухоли, наклон и глубина иссечения гиподермы до уровня глубокой фасции с расчетом коэффициента радикализма, соединение краев раны. Это ориентировочный алгоритм, который при практической реализации будет значительно расширен.

Выводы

На основании полученных данных мы сделали следующие выводы.

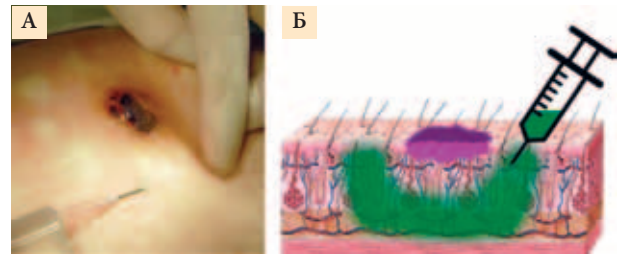


Рис. 6. «Арест» крово- и лимфообращения раствором Кляйна в области хирургического вмешательства (А – интраоперационное фото, Б – схема)

Во-первых, пятилетнюю выживаемость при ПРК нельзя считать удовлетворительной. Пятилетний рубеж ПРК преодолевают менее 50% больных.

Во-вторых, повышение радикализма операции при ПРК заключается не только в отступе от видимых границ опухоли, но и в объеме удаляемой клетчатки, сосудов и фасций, которые имеют свои особенности.

В-третьих, ПРК – оптимальная модель для практической реализации роботизированных технологий в онкологии. 🤖

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.
- Ганцев Ш.Х., Леонтьева О.С., Хуснутдинов Ш.М. и др. Способ анатомического препарирования сосудисто-нервного пучка и лимфатического аппарата на свежих трупах. Патент на изобретение № 2343837 от 18.04.2007.
- Ганцев Ш.Х., Ишмуратова Р.Ш. Способ стадирования рака in vitro. Патент на изобретение № 2333776 от 18.04.2007.
- Ганцев Ш.Х., Рахматуллина И.Р., Ишмуратова Р.Ш. и др. Новые хирургические технологии для уточнения закономерностей лимфогенного метастазирования при раке // Уральский медицинский журнал. 2010. № 6. С. 95–98.
- Ганцев Ш.Х., Horstmann R., Галеев М.Г. и др. Анализ результатов стадирования рака молочной железы по критерию pN ex vivo с использованием новых технологий // Креативная хирургия и онкология. 2011. № 2. С. 4–9.
- Ганцев Ш.Х., Юсупов А.С. Плоскоклеточный рак кожи // Практическая онкология. 2012. Т. 13. № 2 (50). С. 80–91.
- Ганцев Ш.Х., Ишмуратова Р.Ш., Султанбаев А.В. и др. Способ определения радикальности операции при раке кожи. Патент на изобретение № 2465587 от 29.07.2011.
- Ганцев Ш.Х., Ишмуратова Р.Ш., Леонтьева О.С. и др. Способ профилактики метастазирования рака. Патент на изобретение № 2332206 от 27.04.2007.

Squamous Cell Carcinoma of the Skin: Possibilities of Surgical Treatment

Sh.H. Gantsev, O.N. Lipatov, K.Sh. Gantsev, Sh.R. Kzyrgalin, D.S. Tursumetov

Research Institute of Oncology, Bashkir State Medical University

Contact person: Shamil Khanafievich Gantsev, prfg@mail.ru

The article presents an analysis of the data of surgical approaches in the treatment of non-melanoma skin cancer. There are ways of improving surgical methods of treatment of primary tumor based on own research in the field of microarchitectonics of the skin.

Key words: squamous cell carcinoma of the skin, primary tumor, surgical treatment



Опыт использования комбинации HDAC-ингибитора и анти-PD1-моноклонального антитела при метастатической увеальной меланоме

В.В. Назарова, К.В. Орлова, И.А. Утяшев, Б.М. Медведева, Л.В. Демидов

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

Единых общепризнанных стандартов лечения метастатической увеальной меланомы до сих пор не разработано. Неудовлетворительные результаты терапии пациентов, отсутствие доступных клинических исследований в России значительно ухудшают прогноз заболевания. При диссеминированной меланоме кожи активно используют ингибиторы иммунного ответа (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб). К сожалению, при метастатической увеальной меланоме монотерапия данными препаратами не продемонстрировала высокой эффективности. Перспективным направлением считается использование препаратов, способных повысить иммуногенность опухоли и сделать ее «видимой» для иммуноонкологических препаратов. В статье приведен клинический пример использования комбинации двух препаратов с целью улучшения результатов лечения пациентки с метастатической увеальной меланомой.

Ключевые слова: увеальная меланома, анти-PD1-моноклональное тело, HDAC-ингибиторы, вориностат, ниволумаб

Введение

Увеальная меланома – опухоль нейроэктодермального происхождения, возникающая из меланоцитов сосудистой (увеальной) оболочки глаза. Чаще опухоль локализуется в хориоидее (около 80% всех случаев увеальных меланом) [1]. Со-

гласно данным, у 50% пациентов независимо от метода лечения первичной опухоли (энуклеация глаза, лучевая терапия) диагностируется метастатическая болезнь [2]. Как известно, однолетняя выживаемость больных с отдаленными метастазами составляет

15%, а медиана выживаемости колеблется от 4 до 15 месяцев [3–5]. Это обусловлено биологией самой опухоли, а также различными вариантами лечения метастатической формы: от локального лечения метастазов в печени до использования химиотерапевтических препаратов с низкой на сегодняшний день эффективностью.

Несмотря на активное применение ингибиторов BRAF и MEK, блокаторов иммунного ответа (анти-CTLA4-, анти-PD-моноклональных антител) при диссеминированной меланоме кожи, данные подходы не нашли обоснования при метастатической увеальной меланоме. С одной стороны, это связано с тем, что при меланоме хориоидеи практически не встречаются мутации в гене BRAF [6] и возможности таргетной терапии соответственно ограничены, с другой – скромные результаты лечения блокаторами иммунного ответа могут быть обусловлены низкой иммуногенностью опухоли [7].

В настоящее время активно изучается группа препаратов под названием HDAC (histone



deacetylases, гистоновые деацетилазы), специфические ингибиторы (HDACi). Ожидаются результаты исследования данной группы препаратов при метастатической увеальной меланоме. Описан интересный феномен ингибиторов HDAC в клинических исследованиях *in vitro*: HDAC-ингибиторы оказывают положительные эффекты на экспрессию раково-тестикулярных антигенов в опухолях у человека [8]. Таким образом повышается иммуногенность опухоли.

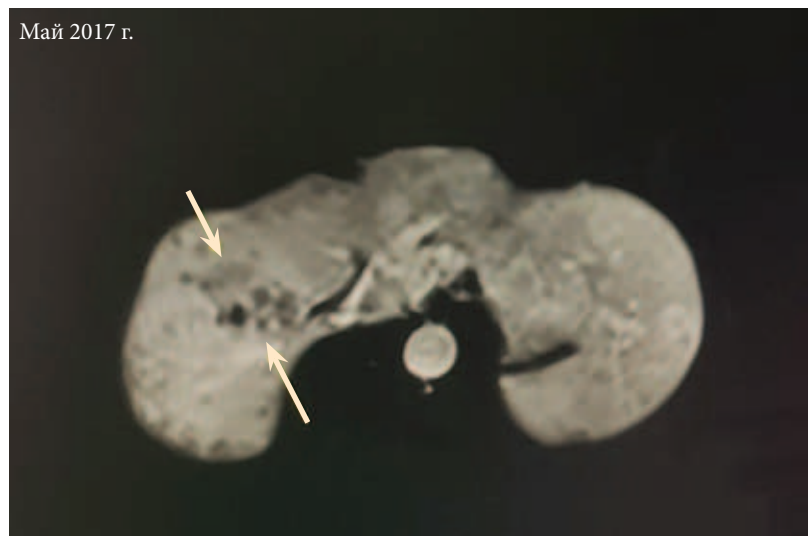
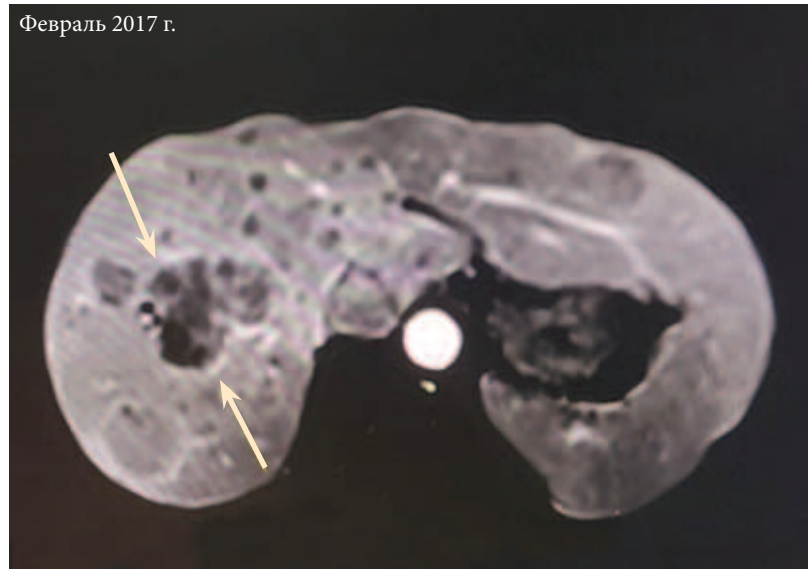
В исследовании L.A. Kottschade и соавт. на фоне применения анти-PD1-моноклонального антитела у семи пациентов с метастатической увеальной меланомой, ранее получавших системную терапию, был достигнут один полный и один частичный ответ [8, 9]. С учетом того что это одни из наилучших показателей частоты объективных ответов при системном лечении метастатической увеальной меланомы на сегодня, было принято решение комбинировать ингибитор HDAC с анти-PD1 с целью повышения иммуногенности опухоли и достижения наилучшего ответа на лечение. В России зарегистрирован HDAC-ингибитор препарат вориностат (Золинза®) для лечения Т-клеточной лимфомы кожи.

Клинический случай

У пациентки К., 1970 г.р., в августе 2012 г. была диагностирована меланома хориоидеи левого глаза. В сентябре 2012 г. проведена лучевая терапия (брахитерапия) на ложе опухоли. В апреле 2014 г. из-за роста опухоли выполнена энуклеация левого глаза. В августе 2016 г. пациентка с жалобами на боль в эпигастрии и правом подреберье обратилась к гастроэнтерологу. Эффективность назначенной консервативной терапии оказалась незначительной, болевой синдром сохранялся. При дополнительном обследовании

Динамика уменьшения метастатических очагов в печени

Сегмент	Дата исследования			
	16.11.2016	11.01.2017	28.02.2017	04.05.2017
S8	5,4 см	5,3 см	5,5 см	5,2 см
S3	2,5 см	2,3 см	2,6 см	2,0 см
S1	4,5 см	4,4 см	5,1 см	3,8 см



Магнитно-резонансная томография брюшной полости: динамика уменьшения метастатических очагов

в ноябре 2016 г. обнаружены множественные метастазы в печени. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 48 месяцев. Пациентка обратилась в отделение биотерапии опухолей Национального медицинского

исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. С ноября 2016 г. по январь 2017 г. проведено два курса химиотерапии: гемцитабин 1000 мг/м² и третиосульфид 3500 мг/м² внутривенно, капельно в 1-й и 8-й дни каждого 28-дневного цикла.

ОНКОЛОГИЯ



По результатам магнитно-резонансной томографии брюшной полости с внутривенным контрастированием диагностирована стабилизация процесса (таблица). С января по февраль 2017 г. выполнено еще два курса химиотерапии по указанной выше схеме. Отмечалось клиническое прогрессирование – возобновление болевого синдрома в правом подреберье (2-я степень (СТС v 4.0)). По данным обследования – незначительный рост контрольных очагов в печени (таблица). Было принято решение о назначении препарата Золинза® в дозе 400 мг/сут в течение 14 дней, курс лечения – 28 дней. В перерыве между

первым и вторым циклом проведена иммунотерапия ниволумабом 2 мг/кг каждые две недели. Эффективность оценивали в мае 2017 г. Клинически зафиксировано отсутствие болевого синдрома (на основании критериев RECIST 1.1). Размеры опухоли уменьшились на 20% (таблица, рисунок).

Несмотря на химиорезистентность опухоли, изначально наличие неблагоприятных факторов прогноза (выживаемость без прогрессирования менее трех лет, болевой синдром в правом подреберье, по данным МРТ – увеличение печени в размерах), использование нестандартного подхода – комбинации HDAC-ингибитора и анти-PD1-инги-

битора позволило достичь клинического и радиологического ответа на лечение, улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность. В настоящее время пациентка продолжает лечение по данной схеме при сохранном качестве жизни и отсутствии жалоб.

Заключение

Как известно, метастатическая uvealная меланома считается неизлечимой болезнью. Однако использование нестандартных подходов, а также изучение новых комбинаций препаратов может повлиять на увеличение продолжительности жизни пациентов и сохранение ее качества. ☺

Литература

1. *Damato B.E., Foulds W.S.* Tumour-associated retinal pigment epitheliopathy // *Eye (Lond.)*. 1990. Vol. 4. Pt. 2. P. 382–387.
2. *Hawkins B.S.* Collaborative ocular melanoma study randomized trial of I-125 brachytherapy // *Clin. Trials*. 2011. Vol. 8. № 5. P. 661–673.
3. *Collaborative Ocular Melanoma Study Group.* The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28 // *Arch. Ophthalmol.* 2006. Vol. 124. № 12. P. 1684–1693.
4. *Augsburger J.J., Corrêa Z.M., Shaikh A.H.* Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma // *Am. J. Ophthalmol.* 2009. Vol. 148. № 1. P. 119–127.
5. *Postow M.A., Kuk D., Bogatch K. et al.* Assessment of overall survival from time of metastasis in mucosal, uveal, and
6. *cutaneous melanoma // J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. Suppl. Abstr. 9074.
6. *Zuidervaart W., van Nieuwpoort F., Stark M. et al.* Activation of the MAPK pathway is a common event in uveal melanomas although it rarely occurs through mutation of BRAF or RAS // *Br. J. Cancer.* 2005. Vol. 92. № 11. P. 2032–2038.
7. *Oliva M., Rullan A.J., Piulats J.M.* Uveal melanoma as a target for immune-therapy // *Ann. Transl. Med.* 2016. Vol. 4. № 9. P. 172.
8. *Kottschade L.A., McWilliams R.R., Markovic S. et al.* The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2015. Suppl. Abstr. 9010.
9. *Wischnewski F., Pantel K., Schwarzenbach H.* Promoter demethylation and histone acetylation mediate gene expression of MAGE-A1, -A2, -A3, and -A12 in human cancer cells // *Mol. Cancer Res.* 2006. Vol. 4. № 5. P. 339–349.

The Experience of the Application of HDAC Inhibitor and Anti-PD1-Monoclonal Antibody Combinations for Metastatic Uveal Melanoma

V.V. Nazarova, K.V. Orlova, I.A. Utyashev, B.M. Medvedeva, L.V. Demidov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Valeriya Vitalyevna Nazarova, jezerovel@gmail.com

Until now, there are no universally recognized standards for the treatment of metastatic uveal melanoma. Unsatisfactory results of therapy of patients with metastatic uveal melanoma, the lack of available clinical studies in the Russian Federation significantly poor the prognosis of the disease. In the treatment of metastatic skin melanoma, immune response inhibitors (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) are actively used. Unfortunately, with metastatic uveal melanoma, monotherapy with these drugs has not demonstrated high efficacy. A promising area is the possibility to increase the immunogenicity of the tumor and make it 'visible' for immune-oncological drugs.

Key words: uveal melanoma, anti-PD1-monoclonal antibody, HDAC-inhibitors, vorinostat, nivolumab



МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА И ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

современное состояние и ближайшие перспективы

7 ДЕКАБРЯ 2017, МОСКВА

Ключевые темы

Лучевая терапия и ядерная медицина в онкологии. Клинические аспекты
Научные и организационные проблемы создания и эффективного использования
высокотехнологичных онкорadiологических центров
Новые технологии и гарантия качества в радиационной терапии
Новые технологии и гарантия качества в ядерной медицине. Онкологические аспекты
Радиофармпрепараты в диагностике и терапии онкологических заболеваний
Химиотерапия и комбинированное химиолучевое лечение
Брахитерапия и радионуклидная терапия
Протонная и ионная терапия
Подготовка и повышение квалификации медицинских физиков и врачей в области
радиационной онкологии и ядерной медицины

реклама

Организаторы

Федеральное медико-биологическое агентство
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом»
Кафедра онкологии, радиационной медицины и медицинской физики
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России

При поддержке

НИЯУ МИФИ
Ассоциации медицинских физиков России
Ассоциации онкологов России
Онкологического сообщества молекулярной визуализации
Общества ядерной медицины

Контакты

Дарья Старикова
Тел: +7 (495) 646-01-55 доб. 187
Моб.: +7 (929) 517-47-80
E-mail: dstarikova@ctogroup.ru
www.nuclear-med.ru

ПРЕВОСХОДЯ ОЖИДАНИЯ

ТАФИНЛАР® + МЕКИНИСТ®: 45% - БЕСПРЕЦЕДЕНТНАЯ
3-ЛЕТНЯЯ ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ
В 1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ
И МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ
С МУТАЦИЕЙ BRAF V600

- Двойная блокада патологического сигнального пути²⁻⁵
- Увеличение медианы выживаемости без прогрессирования в 1,5 раза по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF¹
- Увеличение 2-летней общей выживаемости до 53% и 3-летней до 45%^{8,10}
- Увеличение частоты объективных ответов до 64% по сравнению с 51% ответов на монотерапии^{1,6,8}
- Снижение частоты дерматологических осложнений, улучшение качества жизни по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF⁷

ГОДЫ

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ПРИМЕЧАНИЕ: Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по применению. При одновременном назначении дабрафениба с траметинибом ознакомьтесь с соответствующими инструкциями. ТАФИНЛАР® Дабрафениб, капсулы 50 мг, 75 мг. Регистрационный номер: ЛП-002274. МЕКИНИСТ® Траметиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,5 мг, 2,0 мг. Регистрационный номер: ЛП-002945. **ПОКАЗАНИЯ:** Нерезектабельная или метастатическая меланома: Тафинлар® и Мекинист® в монотерапии* и/или их комбинация для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600. *Препарат Мекинист® не эффективен в монотерапии у пациентов с прогрессированием на фоне предшествующей терапии ингибиторами BRAF. Распространенный немелкоклеточный рак легкого: препарат Тафинлар® в комбинации с препаратом Мекинист® показан для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена BRAF V600. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Взрослые: Тафинлар®: Рекомендуемая доза при применении в монотерапии или в комбинации с траметинибом составляет 150 мг 2 р/д. Мекинист®: Рекомендуемая доза при применении в виде монотерапии или в комбинации с дабрафенибом составляет 2 мг 1 р/д. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет. Только для препарата Тафинлар®: Повышенная чувствительность к дабрафенибу или другим компонентам, входящих в состав препарата. Противопоказано применение у пациентов с меланомой или немелкоклеточным раком легкого с «диким» типом гена BRAF в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. Только для препарата Мекинист®: Оклюзия вен сетчатки (ОВС). Повышенная чувствительность к траметинибу или другим компонентам препарата. **СПЕЦИАЛЬНЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** Лихорадка, возникающая на фоне терапии, может сопровождаться выраженной дрожью, обезвоживанием и артериальной гипотензией. Требуется мониторинг уровня креатинина сыворотки и функции почек при тяжелой лихорадке и непосредственно после ее разрешения. Кровотечение: отмечались геморрагические явления, в том числе, обширные кровоизлияния как при монотерапии, так и при комбинированном лечении. Только для препарата Тафинлар®: Плоскоклеточный рак кожи и первичная меланома: осмотр кожи до начала лечения, в период лечения и через 6 месяцев после его прекращения или до начала другой противоопухолевой терапии. Внекожные вторичные/рецидивирующие злокачественные новообразования: контроль в соответствии с клинической необходимостью в течение 6 месяцев после прекращения лечения дабрафенибом или до начала другой противоопухолевой терапии. Панкреатит: боль в животе неясного генеза требует проведения обследования, включая измерение активности сывороточной амилазы и липазы. Увеит: контроль офтальмологических симптомов в период лечения. Только для препарата Мекинист®: Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ)/дисфункция левого желудочка: Всем пациентам должна проводиться оценка ФВЛЖ до начала и в период проведения лечения. Ухудшение зрения: Не рекомендуется применение у пациентов с окклюзией вен сетчатки (ОВС) в анамнезе. Необходима консультация офтальмолога перед началом лечения и периодически во время его проведения. При выявлении патологии сетчатки следует немедленно прекратить

лечение и обратиться к специалисту. При выявлении ОВС лечение необходимо отменить. Тромбоз глубоких вен (ТГВ)/Тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА): При возникновении ТГВ или ТЭЛА следует немедленно обратиться в соответствующее лечебное учреждение. Колит и перфорация органов желудочно-кишечного тракта: Следует с осторожностью проводить лечение препаратом Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом у пациентов с факторами риска развития перфорации органов желудочно-кишечного тракта. При появлении симптомов колита или перфорации органов желудочно-кишечного тракта пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью. **РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ:** Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом: Необходимо использовать эффективные методы контрацепции в период лечения и в течение 4 недель после прекращения терапии дабрафенибом и, по меньшей мере, в течение 4 месяцев после применения последней дозы траметиниба. Дабрафениб может снижать эффективность гормональных контрацептивов, следует пользоваться альтернативными методами контрацепции. Тафинлар®: Существует риск необратимого нарушения сперматогенеза. Мекинист®: Может оказывать неблагоприятное влияние. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Монотерапия дабрафенибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой. Очень часто: папиллома, снижение аппетита, головная боль, кашель, тошнота, рвота, диарея, проявления со стороны кожи (сыпь, гиперкератоз), alopecia, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, астения, озноб, утомляемость, лихорадка. Монотерапия траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: Очень часто: артериальная гипертензия, кровотечение, кашель, одышка, диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, сухость во рту, сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, кожный зуд, alopecia, утомляемость, периферические отеки, лихорадка. Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: Очень часто: назофарингит, снижение аппетита, головная боль, головокружение, артериальная гипертензия, кровотечение, кашель, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, сухость кожи, зуд, сыпь, акнеформный дерматит, артралгия, миалгия, боль в конечностях, утомляемость, периферический отек, лихорадка, озноб, астения. Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого: Очень часто: нейтропения, анемия, головная боль, головокружение, кровотечение, артериальная гипотензия, одышка, кашель, тошнота, рвота, диарея, ухудшение аппетита, запор, сухость кожных покровов, сыпь, зуд, артралгия, миалгия, лихорадка, астения, периферические отеки, повышенная утомляемость, озноб, увеличение активности ЩФ (щелочной фосфатазы), уменьшение массы тела. Полный список нежелательных реакций указан в полных инструкциях по применению. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Только для препарата Тафинлар®: Требуется осторожность при одновременном применении с мощными ингибиторами или индукторами CYP2C8 или CYP3A4, с препаратами, изменяющими pH желудка. Дабрафениб может индуцировать CYP3A4, CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT и P-гликопротеин. Только для препарата Мекинист®: Лекарственные взаимодействия неизвестны.

1. Robert C., Karaszewska B., Schachter J. et al. *New Engl J Med*, 2015. V. 372, № 1. P. 30–39. 2. Nazarian R. et al. *Nature*, 2010. V. 468, № 7326. P. 973–979. 3. Johannessen C.M. et al. *Nature*, 2010. V. 468, № 7326. P. 902–903. 4. Villanueva J. *Cancer Cell*, 2010. V. 18, № 6. P. 683–695. 5. Wagle N. et al. *J Clin Oncol*, 2011. V. 29, № 22. P. 3085–3096. 6. Schadendorf D. et al. *Eur J Cancer*, 2015. V. 51, № 7. P. 833–840. 7. Grob J.J. et al. *Lancet Oncol*, 2015. V. 16, № 13. P. 1389–1398. 8. Robert. Oral presentation LBA40, ESMO 2016. 9. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. 10. Robert C. et al. *Ann Oncol*, 2015;26 (suppl 6) [abstract 3301].

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий