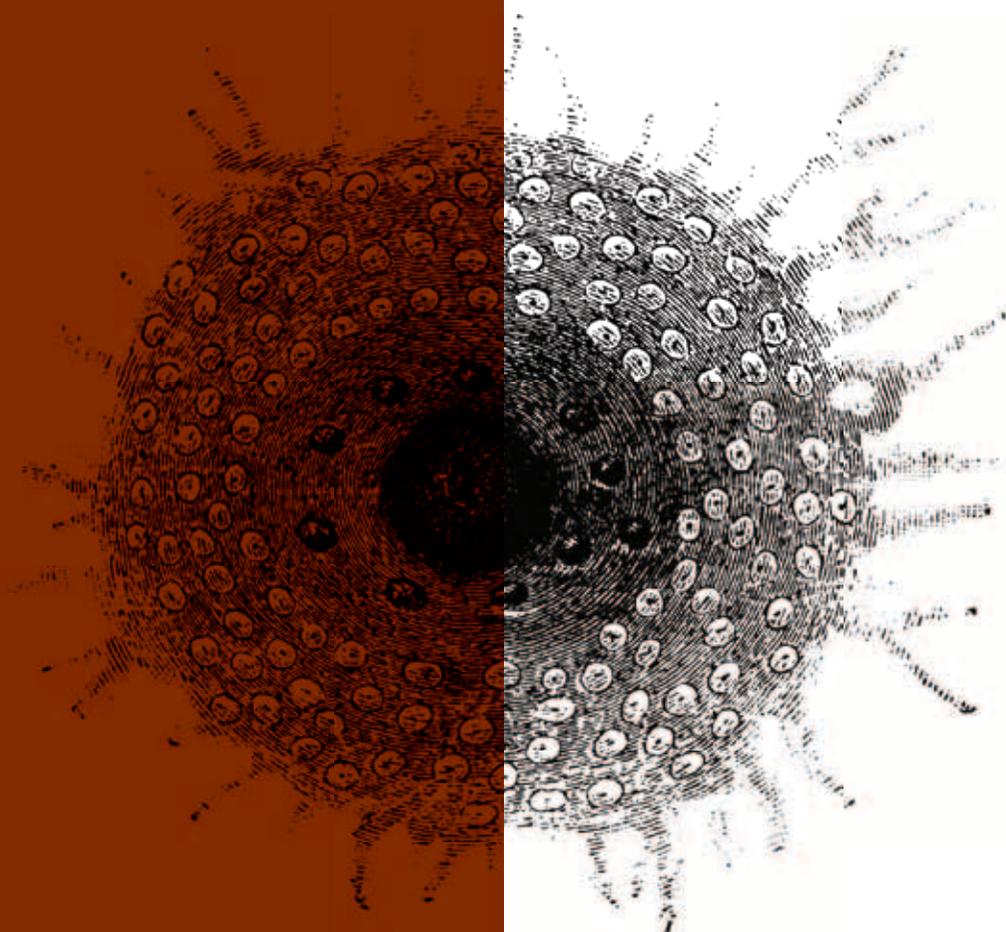


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

онкология, гематология
и радиология, **2016**



№

39

Спецвыпуск
«Меланома»

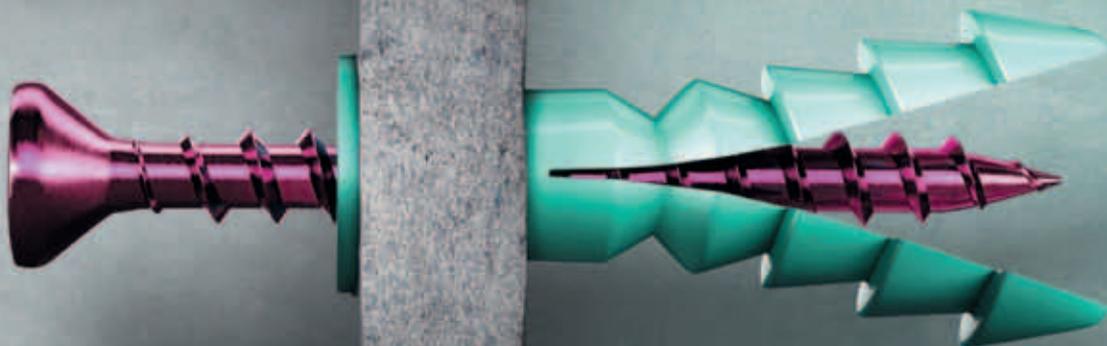


umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

ВМЕСТЕ

СИЛЬНЕЕ



У пациентов с BRAF+ метастатической меланомой комбинация препаратов Котеллик™ и Зелбораф® увеличивает общую выживаемость до 3 лет¹

2016-1421_центрора-2016

* 35,9 мес у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ и без метастазов в печень
1. G. McArthur. EADO 2016; 01/09/2016. Symposium, Melanoma Therapy Drugs and Trials Current Status I - Kinase inhibitors.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Котеллик™. Показания к применению: Неоперабельная или метастатическая меланомы с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов в комбинации с вемурафенибом. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к кобиметинибу и к другим компонентам препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). Одновременный прием с мощными и умеренными индукторами изофермента CYP3A и мощными ингибиторами изофермента CYP3A. Тяжелые нарушения функции почек. **С осторожностью:** Одновременный прием с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A. Недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** У пациентов с поздними стадиями меланомы с BRAF V600 мутацией при применении препарата Котеллик™ в комбинации с вемурафенибом медиана времени до появления первых нежелательных явлений \approx 3 степени составила 0, 6 месяцев. **Следующие нежелательные реакции, зарегистрированные при применении препарата Котеллик™ в комбинации с вемурафенибом, возникли у >10% пациентов:** *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* анемия. *Нарушения со стороны органа зрения:* серьезная ретинопатия (включая явления хориоретинопатии и отслойки сетчатки, как показатель серьезной ретинопатии), снижение остроты зрения. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, тошнота, рвота, стоматит. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* пирексия, озноб. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* фоточувствительность (включает реакции фоточувствительности, солнечные ожоги, солнечный дерматит, актинический эластоз), сыпь, макуло-папулезная сыпь, аннеиформный дерматит, гиперкератоз. *Нарушения со стороны сосудов:* повышение артериального давления, носовотечение. *Лабораторные и инструментальные данные:* повышение активности креатининфосфокиназы (КФК), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гипокальциемия, гипоальбуминемия, гиперкальциемия, гипокальциемия, повышение концентрации креатинина, лимфопения, тромбоцитопения, повышение концентрации билирубина. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-003464 от 17.02.2016 г. **Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Котеллик™.**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Зелбораф®. Показания к применению: Неоперабельная или метастатическая меланомы с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к вемурафенибу и к другим компонентам препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). Не поддающиеся коррекции нарушения водно-электролитного баланса (в том числе баланса магния), синдром удлиненного интервала QT, прием лекарственных препаратов, способствующих удлинению интервала QT, скорректированный интервал QT (QTc) $>$ 500 мс до начала терапии. Тяжелая степень почечной и печеночной недостаточности. **С осторожностью:** Одновременный прием с варфарином, мощными ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4, глюкоронирование и/или транспортные белки (включая P-гликопротеин), лекарственными препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP1A2. Следует соблюдать осторожность при совместном применении вемурафениба и субстратов изофермента CYP2C9 с узким терапевтическим диапазоном. **Побочное действие:** Наиболее частыми нежелательными реакциями ($>$ 30%) при применении препарата Зелбораф® были артралгия, утомляемость, сыпь, реакция фотосенсибилизации, тошнота, диарея, alopecia, зуд и папиллома кожи. **Следующие нежелательные реакции возникли у >10% пациентов:** *доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (включая кисты и полипы);* плоскоклеточная карцинома кожи, себорейный кератоз, папиллома кожи. *Нарушения со стороны обмена веществ:* снижение аппетита, снижение массы тела. *Нарушения со стороны нервной системы:* головная боль, дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), периферическая нейропатия. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* кашель. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, рвота, тошнота, запор. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* реакция фотосенсибилизации, актинический кератоз, сыпь, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, зуд, гиперкератоз, эритема, alopecia, сухость кожи, солнечный ожог, синдром ладонно-подошвенной эритродисестезии. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* артралгия, миалгия, боли в конечностях, костно-мышечная боль, боли в спине, артрит. *Прочие:* утомляемость, лихорадка, периферические отеки, астения. *Лабораторные и инструментальные данные:* повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы 3 или 4 степени, повышение концентрации креатинина (в том числе в 1,2% случаев 3 или 4 степеней тяжести). **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002271 от 04.10.2013 г. **Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Зелбораф®.**

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



КОТЕЛЛИК™
кобиметиниб

Зелбораф®
вемурафениб

ДВОЙНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

ЗНАЧИМЫЙ ЭФФЕКТ

Эффективная
фармакотерапия. 39/2016
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.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 В.Р. ХАЙРУТДИНОВ
докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН
докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор выпуска
докт. мед. наук, проф. Л.В. ДЕМИДОВ

Редакционный совет направления
«Онкология, гематология и радиология»
А.М. ГАРИН (раздел «Онкология»),
И.Л. ДАВЫДКИН (раздел «Гематология»),
Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА,
Н.С. БЕСОВА, М.Б. БЫЧКОВ, С.Л. ГУТОВ,
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. СЕНИЧКИН

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.umedr.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.umedr.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор Л.В. ДЕМИДОВ:
«Важное направление современного медицинского образования – подготовка
специалистов-онкологов с высоким уровнем знаний о меланоме кожи» 4

Ассоциация специалистов по проблемам меланомы:
цели, задачи, направления деятельности 6

Меланома кожи

Н.Н. ПЕТЕНКО, Г.Ю. ХАРКЕВИЧ, И.В. САМОЙЛЕНКО, Л.В. ДЕМИДОВ
Иммуноонкология – новые возможности терапии меланомы кожи 8

К.В. ОРЛОВА, Г.Ю. ХАРКЕВИЧ, И.А. УТЯШЕВ, Л.В. ДЕМИДОВ
Персонализированная терапия метастатической меланомы кожи 16

А.С. ВИХРОВА, К.В. ОРЛОВА, Г.Ю. ХАРКЕВИЧ,
И.В. САМОЙЛЕНКО, Л.В. ДЕМИДОВ
Возможности и перспективы адьювантной терапии
меланомы кожи высокого риска 22

Г.И. ГАФТОН, К.Ю. СЕНЧИК, Г.С. КИРЕЕВА, В.Г. ПЕТРОВ,
В.В. СЕМИГЛАЗОВ, Ю.В. СЕМИЛЕТОВА, И.Г. ГАФТОН, Г.В. ЗИНОВЬЕВ
Роль химиоперфузии конечности при метастатической меланоме кожи 28

Я.В. ПАРМОН, С.В. СААКЯН, А.Г. АМИРЯН, Е.Б. МЯКОШИНА
Метастаз меланомы кожи в сосудистую оболочку глаза 36

М.Ю. МЯСНЯНКИН, Г.И. ГАФТОН, В.В. АНИСИМОВ, Д.Е. МАЦКО,
А.О. ИВАНЦОВ, Ю.В. СЕМИЛЕТОВА, И.Г. ГАФТОН
Подногтевая меланома 40

Увеальная меланома

С.В. СААКЯН, А.Ю. ЦЫГАНКОВ, А.Г. АМИРЯН, В.И. ЛОГИНОВ,
А.М. БУРДЕННЫЙ
Молекулярные факторы опухолевой прогрессии при увеальной меланоме 46

А.Ю. ЦЫГАНКОВ, С.В. СААКЯН, А.Г. АМИРЯН,
Н.В. СКЛЯРОВА, Д.В. ЗАЛЕТАЕВ
Роль клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических
факторов в выживаемости больных увеальной меланомой 52

К.В. АВАКЯН, О.В. МУХОРТОВА, А.Г. АМИРЯН,
И.П. АСЛАНИДИ, С.В. СААКЯН
ПЭТ/КТ в диагностике метастатической увеальной меланомы 60

А.А. ЯРОВОЙ, И.М. ГОРШКОВ, О.В. ГОЛУБЕВА
Эндовитреальное удаление увеальной меланомы: пятилетний опыт 64

В.В. НАЗАРОВА, К.В. ОРЛОВА, И.А. УТЯШЕВ, И.В. САМОЙЛЕНКО,
Г.Ю. ХАРКЕВИЧ, И.Н. МИХАЙЛОВА, Л.В. ДЕМИДОВ
Перспективы иммунотерапии метастатической увеальной меланомы 68

Опухоли кожи

С.В. ГАМАЮНОВ, К.С. КОРЧАГИНА
Локальные методы терапии базально-клеточного рака кожи 74

Н.Н. ПЕТЕНКО
Современные возможности лекарственной терапии БКР 84

К.В. ОРЛОВА, Н.Ф. ОРЕЛ, О.П. ТРОФИМОВА, Н.П. КОСТИНА, Л.В. ДЕМИДОВ
Карцинома Меркеля: современные возможности терапии 88

Effective Pharmacotherapy. 2016.
Issue 39. Oncology, Hematology
& Radiology. Special Issue
'Melanoma'

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.E. KHRITININ, 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.

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

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

Scientific Editor of the Issue

L.V. DEMIDOV, 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. GUTOROV,

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. Date

Professor L.V. DEMIDOV:

'Training of Oncologists with High Level of Expertise in Skin Melanoma Represents an Important Approach in Current Medical Education' 4

Melanoma Research Association: Objectives, Goals, Research Areas 6

Skin Melanoma

N.N. PETENKO, G.Yu. KHARKEVICH, I.V. SAMOYLENKO, L.V. DEMIDOV
Immuno-Oncology – New Opportunities for Therapy of Skin Melanoma 8

K.V. ORLOVA, G.Yu. KHARKEVICH, I.A. UTYASHEV, L.V. DEMIDOV
Personalized Therapy for Metastatic Skin Melanoma 16

A.S. VIKHROVA, K.V. ORLOVA, G.Yu. KHARKEVICH,
I.V. SAMOYLENKO, L.V. DEMIDOV
Opportunities and Perspectives of Adjuvant Therapy of High-Risk Skin Melanoma 22

G.I. GAFTON, K.Yu. SENCHIK, G.S. KIREYEVA, V.G. PETROV,
V.V. SEMIGLAZOV, Yu.V. SEMILETOVA, I.G. GAFTON, G.V. ZINOVYEV
A Role of Limb Chemoperfusion in Metastatic Skin Melanoma 28

Ya.V. PARMON, S.V. SAAKYAN, A.G. AMIRYAN, Ye.B. MYAKOSHINA
Skin Melanoma Metastases into Choroid 36

M.Yu. MYASNYANKIN, G.I. GAFTON, V.V. ANISIMOV, D.Ye. MATSKO,
A.O. IVANTSOV, Yu.V. SEMILETOVA, I.G. GAFTON
Subungual Melanoma 40

Uveal Melanoma

S.V. SAAKYAN, A.Yu. TSYGANKOV, A.G. AMIRYAN,
V.I. LOGINOV, A.M. BURDENNY
Molecular Factors of Tumor Progression in Uveal Melanoma 46

A.Yu. TSYGANKOV, S.V. SAAKYAN, A.G. AMIRYAN,
N.V. SKLYAROVA, D.V. ZALETAYEV
A Role of Clinical, Pathomorphology and Genetic Factors in Survival
of Patients with Uveal Melanoma 52

K.V. AVAKYAN, O.V. MUKHORTOVA, A.G. AMIRYAN,
I.P. ASLANIDI, S.V. SAAKYAN
PET/CT in Diagnostics of Metastatic Uveal Melanoma 60

A.A. YAROVOY, I.M. GORSHKOV, O.V. GOLUBEVA
Endovitrealt Removal of Uveal Melanoma: a 5-Year Experience 64

V.V. NAZAROVA, K.V. ORLOVA, I.A. UTYASHEV, I.V. SAMOYLENKO,
G.Yu. KHARKEVICH, I.N. MIKHAYLOVA, L.V. DEMIDOV
Prospects for Immunotherapy of Metastatic Uveal Melanoma 68

Skin Tumor

S.V. GAMAYUNOV, K.S. KORCHAGINA
Local Therapeutic Methods for Basal Cell Carcinoma 74

N.N. PETENKO
Modern Opportunities of Drug Therapy of Basal Cell Carcinoma 84

K.V. ORLOVA, N.F. ORYOL, O.P. TROFIMOVA, N.P. KOSTINA, L.V. DEMIDOV
Merkel Cell Carcinoma: Current Treatment Options 88

Впервые в России
На площадке Российской академии наук

I междисциплинарная научная конференция «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания»



с 8 по 10 декабря 2016 года

Цель конференции:

Организация дискуссионной площадки для ученых и специалистов, занимающихся аутоиммунными и иммунодефицитными заболеваниями, с целью обсуждения новых перспективных научных проектов, ориентированных на фундаментальные, клинические и эпидемиологические исследования

Основные темы конференции:

- новые биомаркеры аутоиммунных заболеваний
- вопросы скрининга и ранней диагностики иммунодефицитных состояний
- тактика ведения пациентов с сочетанными аутоиммунными заболеваниями
- современные подходы к лечению аутоиммунных заболеваний
- особенность лечения пациентов с аутоиммунными заболеваниями и коморбидной патологией
- фертильность при аутоиммунных заболеваниях

реклама

Приглашаем к участию врачей акушеров, гинекологов, терапевтов, кардиологов, нефрологов, гастроэнтерологов и других заинтересованных специалистов

Регистрация на сайте

www.aaidconference.ru


Российская Академия Наук



Аутоиммунные и
иммунодефицитные
заболевания





Профессор Л.В. ДЕМИДОВ: «Важное направление современного медицинского образования – подготовка специалистов-онкологов с высоким уровнем знаний о меланоме кожи»



Меланома кожи – злокачественная опухоль, которая может возникнуть у человека в любом возрасте. В последние десятилетия распространенность этого заболевания заметно возросла. Огромную роль в положительном исходе меланомы кожи играет своевременно поставленный диагноз. Об актуальных подходах к диагностике и лечению заболевания наш корреспондент беседует с председателем Ассоциации специалистов по проблемам меланомы и Экспертного комитета по меланоме Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), д.м.н., профессором кафедры онкологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заведующим хирургическим отделением № 10 НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Львом Вадимовичем ДЕМИДОВЫМ.

– Лев Вадимович, расскажите об особенностях течения меланомы кожи. Каков прогноз при этом заболевании?

– Меланома – одна из наиболее опасных злокачественных опухолей, метастазирующая почти во все органы и ткани, лимфатические узлы. Меланома развивается из меланоцитов – пигментных клеток, продуцирующих меланин. К особенностям данного онкологического заболевания можно отнести его позднюю диагностику, поскольку чаще оно скрывается под маской родинки. Человек долгое время может не знать, что болен, а у него уже появляются метастазы. Прогноз при меланоме неудовлетворительный, если она выявлена не на ранней стадии. В случае раннего выявления прогноз положительный.

– Какие диагностические методы используют для выявления заболевания?

– Конечно, основа успешного лечения меланомы – правильная и своевременная диагностика. Меланома кожи относится к наружным опухолям. Поэтому самым простым методом диагностики является клинический осмотр пациента квалифицированным специалистом. В последнее время приобрела популярность дерматоскопия. Ее можно эффективно использовать для мониторинга пигментных образований кожи, особенно у пациентов с большим количеством родинок и диспластических невусных синдромом. Кроме того, дерматоскопия – эффективный метод для самой ранней диагностики меланомы, когда пигментное образование представляет собой

плоское неприметное пятно, а по сути является диспластическим невусом, переходящим в меланому.

– Насколько распространена меланома?

– Согласно официальной статистике, в Российской Федерации в год регистрируется примерно 5,5 случая заболевания на 100 000 населения. Однако реальные цифры неизвестны, поскольку ранняя диагностика меланомы в нашей стране находится на достаточно низком уровне.

– Существуют ли в России государственные программы по ранней диагностике меланомы кожи? Какие задачи они должны решать?

– Таких программ в России нет. Замечу, что их создание требует значительных материальных затрат. Программы по ранней диагностике меланомы кожи должны быть направлены на решение множества задач. Прежде всего это определение круга врачей, к которым обращается пациент с меланомой. Как правило, с первичной меланомой пациенты обращаются не к онкологам, а к дерматологам, косметологам, терапевтам, хирургам общего профиля. Поэтому программы должны включать обучение специалистов разных профилей, создание специальных оценочных тестов для раннего выявления меланомы кожи. После запуска программы необходим тщательный анализ изменения показателей уровня заболеваемости меланомой, а какое-то время спустя – уровня смертности. Как следствие, реализация такой программы требует серьезного государственного участия.



Актуальное интервью

– Что же необходимо сделать для совершенствования подхода к ранней клинической диагностике первичной опухоли?

– К сожалению, на сегодняшний день у нас в стране большинство больных меланомой кожи поступают в онкологические стационары с выраженными стадиями местного процесса, а иногда – с метастатическими формами заболевания. Точности клинической диагностики первичной меланомы кожи у врачей общего профиля остается низкой. Сейчас специалистами нашего онкологического центра проводится популяционное исследование в нескольких регионах нашей страны с участием около 700 пациентов с меланомой кожи. В ходе программы собирается информация о том, каких врачей пациенты посещали до обращения к квалифицированному клиницисту-онкологу. После анализа данных можно будет сделать вывод об участии конкретных специалистов в постановке неверного диагноза, позднем выявлении меланомы, а также разработать способы дальнейшего взаимодействия. Важным аспектом совершенствования подхода к ранней диагностике меланомы остается повышение образовательного уровня врачей первичного звена.

Кроме того, использование специализированных электронно-информационных ресурсов может способствовать раннему выявлению меланомы кожи. Такие программы уже есть, и они работают. На базе ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» планируется запустить образовательную программу по онкодерматологии, направленную на разъяснение сложных вопросов простым языком.

Ранняя диагностика меланомы – наиболее интересное направление клинической онкологии, способное решить ряд насущных вопросов. Увеличение числа пациентов с меланомой, выявленной на ранней стадии развития, снимет нагрузку с организаторов здравоохранения, связанную

с обеспечением лекарственными средствами пациентов с метастазами. Не секрет, что эта нагрузка становится катастрофической.

– Не могли бы Вы назвать основные факторы риска развития меланомы кожи?

– Известным фактором риска развития меланомы кожи является избыточное воздействие ультрафиолетового излучения. Появление солнечных ожогов может спровоцировать развитие меланомы кожи. По данным исследований, солнечные ожоги, полученные в детстве, способны привести к развитию меланомы кожи во взрослом возрасте. Следует взвешенно подходить к пребыванию на солнце, принимать необходимые профилактические меры. Излучение, используемое в соляриях, также может привести к развитию меланомы кожи.

Не стоит забывать и о генетических факторах риска развития меланомы кожи. Так, относительный риск ее развития связан с фототипом кожи. При этом наиболее подвержены риску развития меланомы кожи люди с фототипами I и II – с белой кожей, светлым цветом глаз, светлыми волосами. Этим лицам не рекомендуется пользоваться солярием, необходимо избегать солнечных ожогов.

В группе риска развития меланомы находятся люди с множественными родинками, особенно атипичными (синдром диспластических невусов), необычной формы и большого диаметра. Риск развития меланомы кожи возрастает с увеличением числа атипичных родинок. Для людей с такими родинками защита от чрезмерного влияния солнечного излучения приобретает жизненно важное значение.

– Каковы современные методы лечения больных меланомой?

– В современной медицине используются различные методы. Каждый из них может быть эффективен на разных стадиях за-

болевания. Выявление меланомы кожи на ранней стадии позволяет полностью излечить больного с помощью хирургического метода. Для пациентов с метастазами показаны химиотерапия с применением таргетных препаратов, иммунотерапия.

– Проводятся ли в нашей стране клинические исследования, посвященные поиску новых методов терапии меланомы кожи?

– На базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина проводятся фундаментальные и прикладные научные исследования в области предопухолевой и опухолевой патологии. Клинические исследования являются основными источниками получения новых практических знаний о свойствах опухоли, влиянии на нее определенных лекарственных препаратов. Несомненно, результаты клинических исследований служат основой для создания новых рекомендаций по диагностике и лечению меланомы кожи.

– Что, на Ваш взгляд, необходимо для повышения эффективности диагностики и лечения меланомы кожи?

– Необходимо объединение медицинских образовательных, научных ресурсов в целях проведения просветительской работы по меланоме кожи среди населения и медицинского сообщества. Кроме того, основной задачей специалистов должно быть более активное выявление пациентов с меланомой кожи на ранней стадии или с факторами риска ее развития на этапе первичного обследования. Важно помнить, что ранняя диагностика имеет решающее значение и увеличивает шансы пациентов на выздоровление.

Сегодня среди направлений клинической онкологии не предусмотрена такая дисциплина, как онкодерматология. В связи с этим важным направлением является подготовка специалистов-онкологов с высоким уровнем знаний о меланоме кожи. ☺

ОНКОЛОГИЯ



Ассоциация специалистов по проблемам меланомы: цели, задачи, направления деятельности

В Москве состоялась конференция, посвященная созданию Ассоциации специалистов по проблемам меланомы – МЕЛАНОМА.ПРО, в которой приняли участие ведущие российские ученые, занимающиеся диагностикой и лечением данного заболевания.

Еще несколько десятилетий назад меланома кожи была сравнительно редким заболеванием. Сегодня отмечается стремительный рост заболеваемости в разных странах. По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый год в мире регистрируют в среднем 132 000 новых случаев этой опухоли.

С целью объединения знаний и опыта онкологов, занимающихся данной проблемой, была создана Ассоциация специалистов по проблемам меланомы. Проект возглавил руководитель отделения биотерапии Российского онкологического научного центра (РОНЦ) им. Н.Н. Блохина Лев Вадимович ДЕМИДОВ. В качестве приоритетных выделены следующие направления работы ассоциации:

- 1) ранняя диагностика;
- 2) офтальмоонкология;
- 3) меланома области головы и шеи;
- 4) хирургическое и локальное лечение меланомы;
- 5) морфология;
- 6) молекулярная генетика;
- 7) меланома редких локализаций;
- 8) лекарственное лечение меланомы;
- 9) выработка рекомендаций;
- 10) образовательные инициативы;
- 11) немеланоцитарные опухоли кожи.

На конференции, посвященной созданию ассоциации, были рассмотрены вопросы ранней диагностики меланомы, достижения в лечении, а также вопросы взаи-

модействия с различными организациями и структурами.

В 2014 г. в России выявлено 9390 новых случаев меланомы кожи. Около 12% пациентов умерли в течение первого года после постановки диагноза. Распространенность меланомы кожи в России за последние десять лет увеличилась на 52%. Сохраняется высокий процент запущенных стадий на момент установления диагноза – до 25% выявляется на третьей-четвертой стадии.

«Это во многом объясняется недостаточной информированностью населения и запоздалой диагностикой заболевания. Ранняя диагностика существенно улучшает результаты лечения и выживаемость пациентов, что требует совершенствования программ по ранней диагностике меланомы с привлечением общественности к данной проблеме», – отметил председатель правления ассоциации, д.м.н., профессор Л.В. Демидов.

По мнению директора НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, профессора Мамеда Джавадовича АЛИЕВА, эффективному решению проблемы поможет введение ответственности, причем как врача, так и пациента, за несвоевременную или неправильную диагностику заболевания: «Если человек понимает, что, не пройдя вовремя обследование, он теряет страховку, он пойдет проверять-

ся – из страха столкнуться с большими расходами на лечение».

Ассоциация будет координировать деятельность членом и других специалистов, занимающихся проблемами меланомы и опухолей кожи, чтобы повысить эффективность работы, связанной с изучением, профилактикой, ранней диагностикой, лечением и реабилитацией больных меланомой и опухолями кожи.

На конференции Ассоциации специалистов по проблемам меланомы выступили также партнеры ассоциации. Генеральный директор ЗАО «Рош» Ненад ПАВЛЕТИЧ отметил, что персонализированная медицина – это ядро стратегии компании и передовое направление современной науки, которое позволяет спасать жизни миллионов пациентов благодаря принципу индивидуального подхода к лечению. Что касается реализации образовательной миссии, компания «Рош» активно взаимодействует со специалистами. Ярким примером эффективного взаимодействия является проект по тестированию BRAF-мутации (встречается в 50% всех случаев меланомы), который компания «Рош» осуществляет совместно с Российским обществом патологоанатомов и RUSSCO. «Сегодня мы присутствуем на важном событии – открытии профессионального общества по меланоме. Это первая профессиональная организация, которая берет под



Здравоохранение сегодня

свое крыло все аспекты данного заболевания – от профилактики и диагностики до рекомендаций по подходам к лечению. Верю, что создание такого общества станет значимым шагом в развитии инновационных подходов к терапии меланомы в России», – сказал Н. Павлетич.

Медицинский директор фармацевтической компании Bristol-Myers Squibb Лариса ЦИБИНА сообщила, что в мае 2016 г. в России был зарегистрирован первый иммуноонкологический препарат для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой – самой неблагоприятной формой рака кожи с высокой смертностью. «Пять лет назад началась новая эра в онкологии – был зарегистрирован первый иммуноонкологический препарат. С 2011 г. препарат одобрен и успешно применяется для лечения метастатической или неоперабельной меланомы в США и 40 странах мира. При участии членов ассоциации проведено множество клинических исследований, результаты которых послужили основой для регистрации препарата в нашей стране. На сегодняшний день в России это первый и единственный иммуноонкологический препарат, который достоверно увеличивает медиану общей выживаемости и почти удваивает однолетнюю и двухлетнюю выживаемость у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии», – констатировала Л. Цибина.

По словам председателя Российского общества онкогематологов, профессора Ирины Владимировны ПОДДУБНОЙ, для эффективного лечения меланомы также необходимо выстраивать взаимодействие между органами власти, Минздравом России и профессиональными объединениями.

По единодушному мнению участников пресс-конференции, чтобы успешно доводить информацию до широкой общественности, необходимо активно работать со СМИ.

В частности, предложено организовать специальные образовательные мероприятия для журналистов, в ходе которых профессиональные онкологи представляли бы актуальные данные и наработки, а представители СМИ помогли бы облечь эту информацию в доступную для читателя форму.

Специалисты не устают повторять, что ранняя диагностика меланомы – важнейший фактор успешного исхода лечения. Примечательно, что в большинстве случаев для выявления меланомы достаточно взгляда опытного специалиста.

Одной из важнейших инициатив Ассоциации специалистов по проблемам меланомы является программа ранней диагностики. В основе метода лежит трехэтапный принцип медицинской сортировки пациентов. На первом этапе проводится работа со здоровым населением, направленная на информирование о признаках и последствиях меланомы.

В рамках программы создан веб-сайт, где каждый желающий может получить информацию о том, на что следует обращать внимание при самостоятельном осмотре кожи. Любой посетитель сайта, обнаружив у себя подозрительную родинку, может сфотографировать ее и отправить фото. Опытный онколог изучит полученное фото и при необходимости пригласит пациента на очную консультацию.

В России до сих пор не разработана национальная программа по скринингу меланомы кожи. Программа, предложенная ассоциацией, может стать оптимальной моделью всероссийской скрининговой программы. Еще одно направление деятельности ассоциации – образовательные программы для врачей первичного звена, дерматологов и онкологов. В ходе обучающих мероприятий участники будут получать полную информацию – от ранней диагностики и профилактики до современных подходов к лечению меланомы. Подобные инициативы призваны способствовать снижению числа случаев выявления меланомы на поздних стадиях. В ряде стран

диагностика уже достигла такого уровня, когда заболевание в подавляющем большинстве случаев выявляют на ранней стадии. Сегодня российские специалисты делают все возможное, чтобы достичь аналогичных показателей.

С 2011 г. в мире зарегистрировано восемь новых препаратов для лечения меланомы кожи. Пять из них (вемурафениб, дабрафениб, траметиниб, кобиметиниб (таргетная терапия) и ипилимумаб (иммуноонкологическая терапия)) уже зарегистрированы в России. Данные препараты способствуют значительному увеличению продолжительности жизни пациентов. В то же время появление новых препаратов всегда связано с развитием новых нежелательных реакций. Иммуноонкологические препараты не относятся к противоопухолевым. Непосредственно противоопухолевый эффект достигается активацией иммунных механизмов организма. Поэтому спектр нежелательных явлений принципиально отличается от такового при стандартной химиотерапии и таргетной терапии. Специалисты ассоциации работают в тесном сотрудничестве с партнерами для того, чтобы иметь возможность предложить пациентам современное лечение в рамках клинических исследований и программ расширенного доступа. Благодаря такому сотрудничеству уже свыше 400 пациентов получили современное лечение, в том числе иммуноонкологическими и таргетными препаратами.

Одна из важнейших инициатив ассоциации – проведение образовательных мероприятий не только среди дерматологов, но и среди онкологов, занимающихся лечением пациентов с меланомой. Ведь кроме адекватного назначения эффективного лечения важны мониторинг и своевременное выявление всех нежелательных эффектов. Врачи-онкологи, проводящие лекарственное лечение, и пациенты должны быть осведомлены о возможном развитии нежелательных явлений и методах их коррекции. ☺

ОНКОЛОГИЯ



Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина

Иммуноонкология – новые возможности терапии меланомы кожи

Н.Н. Петенко, Г.Ю. Харкевич, И.В. Самойленко, Л.В. Демидов

Адрес для переписки: Наталия Николаевна Петенко, n.petenko@gmail.com

Лечение метастатической меланомы кожи представляет серьезную проблему, поскольку стандартная лекарственная терапия не влияет на общую выживаемость больных. Несмотря на большое количество исследований иммунотерапии меланомы, первые реальные успехи обусловлены появлением иммунотерапевтических препаратов нового поколения – ингибиторов регуляторных молекул точек иммунного контроля. В статье представлен обзор основных иммуноонкологических препаратов, а также результаты значимых клинических исследований диссеминированной меланомы.

Ключевые слова: меланома, иммуноонкология, анти-CTLA-4-, анти-PD-1-, анти-PD-L1-антитела

Меланома кожи является иммуногенной опухолью, то есть способна индуцировать противоопухолевый иммунный ответ. Известны случаи спонтанной регрессии меланомы, когда инфильтрация опухоли цитотоксическими лимфоцитами коррелирует с благоприятным течением заболевания [1]. Эффективность иммунотерапии интерлейкином 2 в высоких дозах вызывает длительные ремиссии у 6% больных [2]. Эффективность терапии интерфероном (ИФН) альфа в ряде случаев [3] свидетельствует о скрытом потенциале данного метода. Однако результаты исследований различных иммунологических подходов, включавших, в частности, цитокины, ЛАК-клетки, вакцины, весьма скромные [4].

Опухоль может ускользать от иммунологического надзора, поэтому развитие методов, позволяющих блокировать это свойство опухоли, остается перспективным направлением противоопухолевой терапии. Настоящий прорыв в иммунотерапии последних лет связан с изучением регуляторных молекул CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4), а также PD-1 (рецептор программируемой гибели-1), экспрессируемых главным образом на поверхности иммунных клеток [5]. Но эти молекулы могут обнаруживаться и на опухолевых клетках [6, 7]. CTLA-4 блокирует инициацию иммунного ответа на этапе активации наивных Т-лимфоцитов в лимфатическом узле, а PD-1 – реализацию иммунного ответа активированными Т-лимфоцитами в опухоли.

Таким образом, эти молекулы играют ключевую роль в регуляции противоопухолевого иммунного ответа [8].

Анти-CTLA-4-терапия

На основании данных доклинических исследований были разработаны моноклональные антитела, блокирующие ингибиторную молекулу CTLA-4 на лимфоцитах. Для клинического применения были синтезированы полностью человеческие моноклональные антитела ипилимумаб и тремелимумаб, блокирующие человеческий CTLA-4. Ипилимумаб – IgG1-антитело с периодом полувыведения 12–14 дней. Тремелимумаб – IgG2-антитело с периодом полувыведения около 22 дней. Оба препарата широко исследовались у больных диссеминированной меланомой. При этом длительные ремиссии были зарегистрированы при использовании обоих антител.

На основании данных клинического исследования III фазы, продемонстрировавших увеличение общей выживаемости, ипилимумаб был одобрен для лечения больных неоперабельной или метастатической меланомой [9]. При этом клиническое исследование III фазы тремелимумаба было остановлено, поскольку промежуточный анализ не показал улучшения общей выживаемости (ОВ) больных по сравнению с химиотерапией [10]. Тем



не менее отрицательные результаты при меланоме не стали препятствием для изучения эффективности тремелимумаба в лечении других опухолей.

Клиническая эффективность ипилимумаба показана в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании III фазы с участием 676 больных диссеминированной меланомой кожи. Все пациенты ранее получали лечение (до семи линий терапии) [9]. Терапия проводилась в трех группах. Пациенты первой группы получали ипилимумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые три недели до четырех введений, пациенты второй – вакцину gp100 в монотерапии, пациенты третьей – ипилимумаб в комбинации с вакциной. Терапия ипилимумабом увеличивала медиану ОВ в отличие от применения вакцины (10,1 против 6,4 месяца; $p = 0,003$). Годичная ОВ в группе ипилимумаба составила 45,6%, двухлетняя – 23,5%. Больным, достигшим объективного ответа на лечение или длительной стабилизации заболевания (≥ 24 недель), на фоне прогрессирования заболевания проводили реиндукцию – повторное лечение в том же режиме. Его получили 40 пациентов: 29 из группы ипилимумаба + gp100, девять из группы монотерапии ипилимумабом, двое из группы вакцины gp100 [9].

В 2011 г. ипилимумаб был одобрен FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) и EMEA (European Medicines Agency – Европейское агентство лекарственных средств) для лечения больных метастатической меланомой в дозе 3 мг/кг внутривенно, четыре введения с интервалом три недели.

Во втором рандомизированном клиническом исследовании III фазы, в котором сравнивали эффективность комбинации ипилимумаба и дакарбазина с монотерапией дакарбазином, участвовали 502 пациента с диссеминированной меланомой кожи, не получавших ранее лечения. Ипилимумаб вводили в дозе 10 мг/кг внутривенно

каждые три недели до четырех введений. Далее лечение проводили каждые три месяца. Терапия комбинацией ипилимумаба и дакарбазина увеличивала медиану ОВ больных по сравнению с химиотерапией (11,2 против 9,1 месяца), а также годичную, двух- и трехлетнюю ОВ (табл. 1) [11].

Ипилимумаб также активен при метастатическом поражении головного мозга, когда прогноз заболевания особенно неблагоприятен. В клиническом исследовании II фазы лечение ипилимумабом проводили 51 пациенту с метастазами меланомы в головной мозг. При этом в четырех случаях зарегистрирован частичный ответ, в пяти – стабилизация заболевания. Суммарный контроль над заболеванием составил 18% (у девяти из 51 больного) [12].

Отличительной особенностью ипилимумаба является медленное развитие ответа на лечение (в течение нескольких месяцев), что ограничивает его применение в случае стремительного прогрессирования заболевания. В то же время достигнутая ремиссия может сохраняться длительно (несколько лет). Пациентам со стабилизацией заболевания не требуется дополнительное лечение на протяжении долгого периода времени. При этом эффективность препарата не зависит от статуса мутации BRAFV600 [13].

На сегодняшний день накоплен большой опыт применения ипилимумаба у больных метастатической меланомой. Свыше 4800 пациентов принимали участие в клинических исследованиях, программах расширенного доступа, а также получали лечение в рамках клинической практики [14]. Согласно имеющимся данным, трехлетняя ОВ больных, получавших ипилимумаб, достигает 20%, семь лет переживают 17% пациентов. Таким образом, после трех лет наблюдения кривая ОВ выходит на плато. При этом наиболее длительный период наблюдения за пациентами с момента начала терапии ипилимумабом составил 9,9 года [14].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы

Таблица 1. Общая выживаемость больных в группах терапии, %

Общая выживаемость	Ипилимумаб + дакарбазин	Дакарбазин
Годичная	47,3	36,3
Двухлетняя	28,5	17,9
Трехлетняя	20,8	12,2

ипилимумаб продемонстрировал эффективность в адъювантном режиме у больных меланомой кожи с метастазами в лимфатические узлы после радикального хирургического лечения и получил одобрение FDA по этому показанию в 2015 г. [15]. Доза ипилимумаба в адъювантном режиме была значительно выше, чем в терапевтическом, одобренном для лечения метастатической меланомы. Ипилимумаб вводили в дозе 10 мг/кг внутривенно каждые три недели до четырех введений, а далее каждые три месяца до трех лет. В настоящее время изучается (исследование NCT01274338) сравнительная эффективность ипилимумаба в адъювантном режиме в дозах 10 и 3 мг/кг и ИФН-альфа в высоких дозах.

Проводится поиск предсказательных маркеров клинической эффективности ипилимумаба.

Нежелательные явления (НЯ), развивающиеся на фоне применения ипилимумаба, в основном обусловлены его механизмом действия и считаются иммуноопосредованными. Неспецифическая активация иммунной системы ипилимумабом способна приводить к развитию широкого спектра аутоиммунных НЯ, в частности кожной сыпи, колита, гепатита, гипопигмента, тиреоидита, панкреатита, увеита, миопатии, нейропатии. В целом, перечисленные НЯ контролируемы и в большинстве случаев обратимы. В зависимости от тяжести НЯ лечебные мероприятия могут включать использование местных и системных глюкокортикостероидов (ГКС), не влияющих на эффективность противоопухолевого лечения, а также более сильных иммуносупрессивных препаратов из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа. В настоящее время разработаны алгоритмы выявления

ОНКОЛОГИЯ



и лечения НЯ, обусловленных приемом ипилимумаба [16].

Анти-PD-1-терапия

Ингибирование рецептора PD-1 на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов или их лигандов PD-L1 и PD-L2 на опухолевых клетках и регуляторных лимфоцитах помогает активированным противоопухолевым лимфоцитам преодолевать защиту опухолевых клеток и уничтожать их.

На текущий момент несколько моноклональных антител против PD-1/PD-L1 проходят клинические испытания при широком спектре опухолей. Некоторые из них уже одобрены FDA и применяются не только при меланоме, но и немелкоклеточном раке легкого, раке почки, плоскоклеточном раке головы и шеи, лимфоме Ходжкина.

Первые доказательства эффективности данного направления получены в двух исследованиях I фазы ниволумаба и пембролизумаба, в которых участвовали соответственно 296 и 135 больных метастатической меланомой, ранее получавших системное лечение, в том числе ингибиторами BRAF (табл. 2) [17, 18]. Результаты обнадеживающие: частота объективных ответов для ниволумаба составила 41%, для пембролизумаба – 52%. Среди НЯ отмечались лимфоцитопения, слабость, увеличение уровня липазы в сыворотке крови, диарея, эндокринные нарушения, гепатит.

Ниволумаб – полностью человеческое моноклональное антитело IgG4, которое блокирует PD-1 – ключевой ингибирующий рецептор, экспрессируемый на активированных Т-клетках.

CheckMate-037. В рандомизированном исследовании III фазы *CheckMate-037* сравнивали эффективность ниволумаба с таковой стандартной химиотерапии у 405 больных метастатической меланомой, резистентной к ипилимумабу и ингибиторам BRAF [19]. Частота объективных ответов при лечении ниволумабом составила 38%, на фоне стандартной химиотерапии – 5%. При промежуточном анализе данных медиана продолжительности ответа на ниволумаб не была достигнута, тогда как при проведении химиотерапии она составила только 3,6 месяца. Результаты также подтвердили хорошую переносимость ниволумаба. НЯ 3–4-й степени, зафиксированные лишь у 5% больных, были связаны с повышением уровня липазы и печеночных ферментов, анемией и слабостью. В группе химиотерапии НЯ зарегистрированы в 9% случаев [20].

На основании результатов этого исследования ниволумаб в 2014 г. получил ускоренное одобрение FDA для лечения метастатической меланомы кожи. В 2015 г. препарат был одобрен ЕМЕА.

CheckMate-066. В рандомизированном исследовании III фазы *CheckMate-066* сравнивали эффективность ниволумаба с таковой дакарбазина у больных метастатической меланомой (n = 418, соотношение 1:1) без мутации BRAF в опухоли, ранее не получавших лечение. Годичная ОВ в группе ниволумаба составила 72,9%, в группе дакарбазина – 42,1% (относительный риск (ОР) 0,42; 99,79%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,25–0,73; p < 0,001). Частота объективных от-

ветов достигла 40% на фоне применения ниволумаба и 13,9% – при использовании дакарбазина (ОР 4,06; p < 0,001). Ниволумаб также продемонстрировал преимущество в выживаемости без прогрессирования (ВБП). ВБП в группе ниволумаба составила 5,1 месяца, в группе дакарбазина – 2,2 месяца (ОР 0,43; 95% ДИ 0,34–0,56; p < 0,001) [21].

Преимущество в ОВ наблюдалось во всех подгруппах пациентов независимо от уровня экспрессии PD-L1-лиганда на опухолевых клетках. Показатель профиля безопасности не отличался от такового в клинических исследованиях ранних фаз, новых осложнений не зарегистрировано. НЯ 3–4-й степени при использовании ниволумаба и дакарбазина имели место в 12 и 18% случаев соответственно. НЯ на фоне применения ниволумаба были хорошо управляемы и обратимы при использовании ГКС.

Ниволумаб продемонстрировал преимущество в общей и безрецидивной выживаемости как у пациентов после предшествующей терапии, так и у пациентов, ранее не получавших лечения.

Другим блокатором рецептора PD-1, который сегодня находится в центре внимания исследователей, является пембролизумаб – высоко селективное гуманизированное моноклональное антитело к PD-1. В 2014 г. препарат был ускоренно одобрен FDA, а в 2015 г. – ЕМЕА для лечения больных метастатической меланомой кожи.

KEYNOTE-001. Одобрение пембролизумаба было основано на результатах расширенного клинического исследования I фазы *KEYNOTE-001*, которое началось еще в 2011 г. В исследовании оценивали эффективность и безопасность пембролизумаба в дозе 2 или 10 мг/кг и разных режимах (каждые две или три недели) у больных диссеминированной меланомой кожи при неэффективности предшествующей терапии. Обобщенный анализ *KEYNOTE-001* включал данные о 655 пациентах [22]. Частота объективных ответов у всей популяции больных составила 33%, полные ответы зарегистри-

Таблица 2. Анти-PD-1/PD-L1-моноклональные антитела в клинических исследованиях при меланоме кожи

Мишень	Препарат	Класс
PD-1	Ниволумаб (MDX1106, BMS936558; BMS)	IgG4 – полностью человеческое антитело
	Пембролизумаб (ламбролизумаб, МК-3475; MSD)	IgG4 – гуманизированное антитело
	Пидилизумаб (CT-011; CureTech-Teva)	IgG1 – гуманизированное антитело
	AMP-224 (Amplimmune; GSK)	Fc-PD-L2 – химерный белок
PD-L1	BMS935559 (MDX1105; BMS)	IgG4 – полностью человеческое антитело
	MPDL3280A (Genentech)	IgG1 – полностью человеческое антитело
	MEDI4736 (AZ)	IgG1 – полностью человеческое антитело
	MSB0010718C (Merck-Serono)	Нет данных



рованы в 8% случаев. Факторами, которые неблагоприятно сказывались на эффективности лечения, оказались повышенный уровень лактатдегидрогеназы и большой объем опухолевой массы. Доза пембролизумаба и режим введения существенно не влияли на эффективность терапии. Медиана ОВ и ВВП на фоне пембролизумаба составила 23,8 и 4,4 месяца, годичная, двух- и трехлетняя ОВ – 66, 49 и 40% соответственно. Большинство ответов на лечение были длительными, медиана продолжительности ответа не достигнута. В первой линии терапии пембролизумаб продемонстрировал более высокие показатели эффективности (частота объективных ответов – 45,1%, из них полных – 13,5%).

Отмечался благоприятный профиль токсичности пембролизумаба. Наиболее частыми НЯ были слабость, кожный зуд и сыпь. НЯ 3–4-й степени наблюдались у 14% больных [22, 23].

KEYNOTE-002. В рандомизированном исследовании II фазы KEYNOTE-002 оценивали эффективность и безопасность пембролизумаба у больных метастатической меланомой, резистентной к ипилимумабу и ингибиторам BRAF/MEK. 540 пациентов в соотношении 1:1:1 были рандомизированы на три группы. 180 пациентов первой группы получали пембролизумаб в дозе 2 мг/кг каждые три недели, 181 больной второй группы – пембролизумаб в дозе 10 мг/кг каждые три недели. В третьей группе (n = 179) проводилась химиотерапия по выбору исследователя. В дальнейшем 98 (55%) из 179 больных были переведены на лечение пембролизумабом. Исследование было открытым по типу лечения. Пембролизумаб показал достоверное улучшение ВВП по сравнению с химиотерапией: ОР 0,57; 95% ДИ 0,45–0,73; $p < 0,0001$ – для пембролизумаба в дозе 2 мг/кг и ОР 0,50; 95% ДИ 0,39–0,64; $p < 0,0001$ – для пембролизумаба в дозе 10 мг/кг. Медиана ОВ для пембролизумаба в дозах 2 и 10 мг/кг, а также для химиотерапии составила 13,4, 14,7 и 11,0 месяца, двухлетняя ОВ – 36,

38 и 30% соответственно. При этом достоверного различия в ОВ не получено: ОР 0,86; 95% ДИ 0,67–1,10; $p = 0,1173$ – для пембролизумаба в дозе 2 мг/кг и ОР 0,74; 95% ДИ 0,57–0,96; $p = 0,0106$ – для пембролизумаба в дозе 10 мг/кг по сравнению с химиотерапией. Скорее всего это обусловлено переводом 55% больных из группы химиотерапии на лечение пембролизумабом. Частота объективных ответов на фоне приема пембролизумаба в дозах 2 и 10 мг/кг, а также при использовании химиотерапии составила 22, 28 и 4% соответственно. НЯ 3–5-й степени отмечались у 13, 17 и 26% больных соответственно [24].

KEYNOTE-006. В крупном рандомизированном клиническом исследовании III фазы KEYNOTE-006 сравнивали эффективность пембролизумаба и ипилимумаба у больных метастатической меланомой кожи. 834 пациента были рандомизированы в группы терапии пембролизумабом в дозе 10 мг/кг каждые две недели (n = 279) или каждые три недели (n = 277) и группу ипилимумаба до четырех введений в стандартной дозе 3 мг/кг каждые три недели (n = 278) [25].

Первый промежуточный анализ показал достоверное улучшение ВВП при терапии пембролизумабом по сравнению с ипилимумабом: ОР 0,58; 95% ДИ 0,46–0,72; $p < 0,001$ – для режима введения каждые две недели и ОР 0,58; 95% ДИ 0,47–0,72; $p < 0,001$ – для режима введения каждые три недели. Показатели шестимесячной ВВП для групп пембролизумаба, а также ипилимумаба составили 47,3, 46,4 и 26,5%, медиана ВВП – 5,5, 4,1 и 2,8 месяца соответственно. Достоверное преимущество ВВП после терапии пембролизумабом по сравнению с ипилимумабом отмечалось во всех группах пациентов (по статусу ECOG, линии терапии, мутации BRAF). Пембролизумаб был эффективнее ипилимумаба независимо от экспрессии PD-L1 [25]. 24-месячная ВВП в двух группах пембролизумаба в среднем в два раза превышала такую в группе ипилимумаба: 31

и 28% – для пембролизумаба, 14% – для ипилимумаба [26].

Годичная ОВ в группах терапии пембролизумабом каждые две или три недели, а также в группе ипилимумаба составила 74,1% (ОР 0,63; 95% ДИ 0,47–0,83; $p < 0,0005$), 68,4% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,52–0,90; $p < 0,0036$) и 58,2% соответственно. В связи с полученными данными об эффективности пембролизумаба пациентам, у которых отмечалось прогрессирование заболевания после применения ипилимумаба, был разрешен перевод в группу терапии пембролизумабом.

На ASCO-2016 были представлены данные о 24-месячной ОВ. Два года прожили 55% пациентов из группы пембролизумаба (независимо от режима дозирования) и 43% пациентов из группы ипилимумаба. Медиана ОВ была достигнута только в группе ипилимумаба и составила 16 месяцев (95% ДИ 13,5–22,0). В группах терапии пембролизумабом медиана ОВ не достигнута [26]. Частота ответов составила 37 и 36% в двух группах пембролизумаба и 13% – в группе ипилимумаба. При этом частота полных ответов на фоне применения пембролизумаба в среднем в 2,5 раза превышала такую на фоне приема ипилимумаба (пембролизумаб – 12 и 13%, ипилимумаб – 5%). Ответы на лечение во всех группах были длительными [26].

НЯ 3–5-й степени, обусловленные терапией, в группах пембролизумаба каждые две или три недели и ипилимумаба составили 13,3, 10,1 и 19,9% соответственно. Самыми частыми НЯ для пембролизумаба были слабость, диарея, сыпь, зуд, а для ипилимумаба – зуд, диарея, слабость, сыпь [25].

В настоящее время другие препараты, ингибирующие рецепторы PD-1 (например, пидилизумаб), проходят клинические исследования и уже показали значимую клиническую активность.

Комбинированная терапия анти-CTLA-4- и анти-PD-1-антителами

Получены клинические результаты комбинированного применения анти-PD-1- и анти-CTLA-4-анти-

ОНКОЛОГИЯ



тел [27]. При одновременном назначении ипилимумаба в дозе 3 мг/кг и ниволумаба в дозе 1 мг/кг у пациентов с метастатической меланомой, ранее получавших лечение, частота объективных ответов достигла 53%. Причем у большинства больных уменьшение размеров опухолевой массы превысило 80%. Очевидно, что комбинация более эффективна, чем каждый препарат в отдельности. Эти результаты были подтверждены данными рандомизированного исследования, в котором эффективность комбинации ипилимумаба и ниволумаба сравнивали с таковой монотерапии каждым препаратом у пациентов с метастатической меланомой в первой линии лечения [28]. Частота объективных ответов и медиана ВВП в группе комбинированной терапии составили 57,6 и 11,5 месяца соответственно. Причем у 11,5% больных зафиксирован полный ответ.

Следует отметить, что одновременное назначение ипилимумаба и ниволумаба сопровождалось более высокой токсичностью. НЯ 3–4-й степени зарегистрированы более чем у половины пациентов (53–55%). Наиболее частыми из них были диарея, колит и подъем уровня печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы). Назначение иммуносупрессивной терапии, включая топические ГКС, потребовалось 83,4% пациентов. Частота разрешения НЯ 3–4-й степени в зависимости от локализации варьировалась от 85 до 100%. Как и ожидалось, большинство эндокринопатий требовали постоянной гормонозаместительной терапии. В 2016 г. комбинация ипилимумаба и ниволумаба для лечения метастатической меланомы

кожи была одобрена как FDA, так и ЕМЕА.

Анти-PD-L1-терапия

Получены предварительные данные, подтверждающие эффективность препаратов, относящихся к группе ингибиторов PD-L1, хотя и с менее высокой частотой объективных ответов.

Атезолизумаб (MPDL3280A) – человеческое моноклональное антитело с синтезированным Fc-доменом для оптимизации эффективности и безопасности. Мишенью препарата является PD-L1, действие опосредовано блокированием связывания PD-L1 с рецепторами, включая PD-1 и B7.1.

В исследовании клинической эффективности и безопасности препарата MPDL3280A его вводили больным метастатической меланомой в нескольких дозовых режимах (от 1 до 20 мг/кг) внутривенно каждые три недели до года. Более половины пациентов ранее получали системную терапию. Медиана продолжительности лечения MPDL3280A составила 127 дней. Показатели эффективности оценены у 35 пациентов, получавших препарат в дозах 1–20 мг/кг. Частота ответа на лечение составила 26% (9 из 35 пациентов). Кроме того, у ряда больных уменьшение размеров опухоли отмечалось уже через несколько дней после начала терапии. 24-недельная ВВП достигла 35%. У некоторых пациентов наблюдалась отсроченная противоопухолевая активность после прогрессирования заболевания. Анализ опухолевых образцов показал корреляцию между экспрессией PD-L1 и эффективностью проводимой терапии. НЯ выражались гипергликемией, повышении

ем уровня печеночных ферментов в сыворотке крови [29].

Проводятся дальнейшие клинические исследования MPDL3280A при меланоме и других опухолях, в монотерапии и комбинациях (исследования NCT01656642, NCT01633970 и др.). Недавно атезолизумаб был одобрен FDA для лечения уротелиального рака.

Заключение

Достижения в области молекулярной биологии и иммуноонкологии открыли новую страницу в лечении меланомы. Препараты, устраняющие негативную регуляцию иммунного ответа, позволяют достигать длительной ремиссии у значительной части больных метастатической меланомой. Новые иммуноонкологические препараты коренным образом изменили стратегию лечения меланомы кожи и ее прогноз, а также установили новый лечебный стандарт для диссеминированной меланомы.

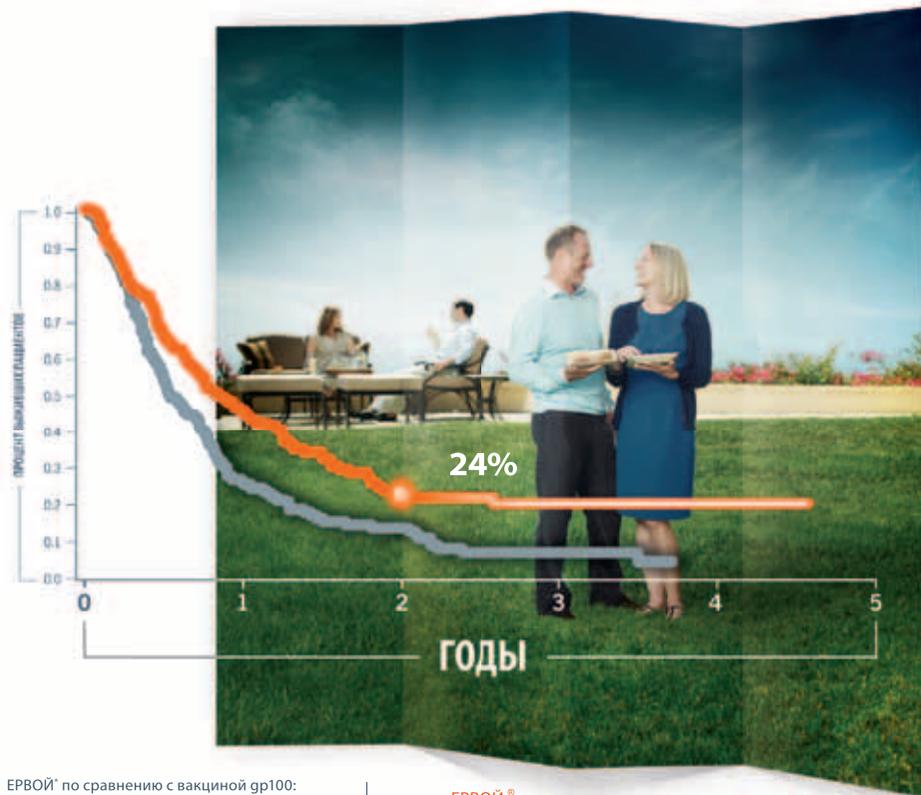
В настоящее время в мире зарегистрированы три иммуноонкологических препарата (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб) и комбинация «ипилимумаб + ниволумаб» для лечения нерезектабельной меланомы III стадии и метастатической меланомы IV стадии независимо от наличия BRAF-мутации. В России первым зарегистрированным препаратом этого класса стал ипилимумаб, одобренный в мае 2016 г. для применения у пациентов с метастатической меланомой после прогрессирования заболевания на фоне стандартной терапии.

Внедрение новых препаратов в клиническую практику позволяет добиваться длительного контроля над заболеванием у значительной части онкологических больных. ☺

Литература

1. Oble D.A., Loewe R., Yu P., Mihm M.C.Jr. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma // Cancer Immun. 2009. Vol. 9. ID 3.
2. Atkins M.B., Kunkel L., Sznol M., Rosenberg S.A. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update // Cancer J. Sci. Am. 2000. Vol. 6. Suppl. 1. P. S11–14.
3. Steiner A., Wolf C., Pehamberger H. Comparison of the effects of three different treatment regimens of recombinant interferons (r-IFN alpha, r-IFN gamma, and r-IFN alpha + cimetidine) in disseminated malignant melanoma // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1987. Vol. 113. № 5. P. 459–465.
4. Eggermont A.M., Schadendorf D. Melanoma and immunotherapy // Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2009. Vol. 23. № 3. P. 547–564.
5. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // Nat. Rev. Cancer. 2012. Vol. 12. № 4. P. 252–264.

Доказанная долговременная выживаемость – новый уровень эффективности терапии у пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой, ранее получавших лечение



ЕРВОЙ® по сравнению с вакциной gp100:
HR (соотношение рисков) = 0.66
(95% CI (доверительный интервал): 0.51, 0.87),
P=0.0026^{2,a}

— ЕРВОЙ®
— gp100

^aБез поправки на множественное сравнение.

¹ ЕРвой® инструкция по применению.

² Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-23.

Почти
удвоение
одно-
и двухлетней
выживаемости¹

46%
ОДНОЛЕТНЯЯ
выживаемость¹

24%
ДВУХЛЕТНЯЯ
выживаемость¹

Первый и единственный иммуно-онкологический препарат в России, достоверно обеспечивающий долговременную выживаемость: практически удвоение одно- и двухлетней общей выживаемости

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЕРВОЙ® (YERVOY®)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003609. ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ЕРВОЙ® (YERVOY®). МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ипилимумаб (ipilimumab). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для инфузий. СОСТАВ: 1 флакон с раствором для инфузий содержит: активное вещество: ипилимумаб 53,5 мг или 213,0 мг, вспомогательные вещества: трометамол гидрохлорид 33,7 мг или 134,3 мг; натрия хлорид 62,6 мг или 249,0 мг; маннитол 107,0 мг или 426,0 мг; пентетовая кислота 0,42 мг или 1,67 мг; полисорбат 80 1,07 мг или 4,26 мг; натрия гидроксид и хлористоводородная кислота – q.s. до pH 7,0; вода для инъекций – q.s. до 10,7 мл или до 42,6 мл. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА** противоопухолевое средство, антитела моноклональные. **Код АТХ: L01XC11. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** неоперабельная или метастатическая меланомы у взрослых пациентов при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** - Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. - Детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. - Беременность и период грудного вскармливания. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** Исследования применения препарата ЕРВОЙ® у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата. Иммуноглобулин G1 может проникать через плацентарный барьер; последствия применения препарата на развитие плода не изучены. Применение препарата ЕРВОЙ® при беременности противопоказано. Во время лечения у женщин детородного периода рекомендуется применение контрацепции. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Препарат должен вводиться под руководством врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний. Рекомендуемая доза препарата ЕРВОЙ® взрослым составляет 3 мг/кг массы тела в виде 90-минутной внутривенной инфузии, вводимой каждые 3 недели. Курс лечения – 4 введения. При переносимости пациент должен получить полный курс лечения (4 дозы) независимо от появления новых очагов повреждения или роста существующих очагов. Оценка состояния опухоли проводится после окончания полного курса терапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** В клинических исследованиях с введением различных доз у пациентов с различными типами опухоли препарат ЕРВОЙ® применялся более чем 10000 пациентам. При применении препарата ЕРВОЙ® чаще всего отмечаются побочные реакции, обусловленные повышением активности иммунной системы. Большинство таких побочных реакций, включая тяжелые, удается устранить при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата. Наиболее частыми нежелательными реакциями, выявленными более чем у 10 % пациентов в клинических исследованиях препарата ЕРВОЙ®, были диарея, сыпь, зуд, утомляемость, тошнота, рвота, снижение аппетита и абдоминальные боли. В большинстве случаев побочные реакции были выражены от легкой до средней (степень 1 и 2). Терапия была прекращена из-за побочных реакций у 10 % пациентов. **ПЕРЕДОЗИРОВКА** Максимальная переносимая доза препарата ЕРВОЙ® не установлена. В клинических исследованиях использовать дозы препарата до 20 мг/кг включительно; при введении этой дозы оневидных токсических эффектов препарата не было выявлено. При передозировке лечение должно заключаться в симптоматической лекарственной терапии в соответствии с возникающими побочными реакциями при тщательном наблюдении за пациентом. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Препарат ЕРВОЙ® может вызывать тяжелые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Побочные реакции, обусловленные воздействием на иммунную систему, могут затрагивать желудочно-кишечный тракт, кожу, нервную систему, органы эндокринной системы и другие системы органов. Они могут быть тяжелыми или жизнеугрожающими и развиваются обычно во время терапии, однако отмечены также случаи их появления спустя месяцы после введения последней дозы препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА** Раствор для инфузий 5 мг/мл. По 10 мл или 40 мл во флаконе прозрачного бесцветного стекла типа I, укупоренный бутылочной пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА** Отпускают по рецепту. **ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА В РФ:** 000 «Бристол-Майерс Сквибб», 105064, г. Москва, Земляной вал, д.9. Тел. (495)755-92-67, факс (495) 755-92-62.

Для получения подробной информации см. полную инструкцию по применению.



6. Seliger B., Maio M. Expression and function of CTLA4 in melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. Abstr. e20040.
7. Schatton T., Schütte U., Frank N.Y. et al. Modulation of T-cell activation by malignant melanoma initiating cells // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70. № 2. P. 697–708.
8. Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 16. P. 1490–1492.
9. 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.
10. Ribas A., Kefford R., Marshall M.A. et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 5. P. 616–622.
11. 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.
12. Weber J.S., Amin A., Minor D. et al. Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial // *Melanoma Res.* 2011. Vol. 21. № 6. P. 530–534.
13. Shahabi V., Whitney G., Hamid O. et al. Assessment of association between BRAF-V600E mutation status in melanomas and clinical response to ipilimumab // *Cancer Immunol. Immunother.* 2012. Vol. 61. № 5. P. 733–737.
14. Corcoran R.B., Atreya C.E., Falchook G.S. et al. Combined BRAF and MEK inhibition with dabrafenib and trametinib in BRAF V600-mutant colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. № 34. P. 4023–4031.
15. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J. et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 5. P. 522–530.
16. Della Vittoria Scarpati G., Fusciello C., Perri F. et al. Ipilimumab in the treatment of metastatic melanoma: management of adverse events // *OncoTargets Ther.* 2014. Vol. 7. P. 203–209.
17. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 26. P. 2443–2454.
18. Hamid O., Robert C., Daud A. et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 2. P. 134–144.
19. Weber J., D'Angelo S., Gutzmer R. et al. A phase 3 randomized, open-label study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus investigator's choice chemotherapy (ICC) in patients with advanced melanoma after prior anti-CTLA-4 therapy. ESMO 2014. Abstr. LBA3.
20. Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 4. P. 375–384.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Hamid O., Puzanov I. Final overall survival for KEYNOTE-002: pembrolizumab (pembro) versus investigator-choice chemotherapy (chemo) for ipilimumab (ipi)-refractory melanoma // *Ann. Oncol.* 2016. Vol. 27. Suppl. 6.
25. 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.
26. 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.
27. Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 2. P. 122–133.
28. 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.
29. Hamid O., Sosman J.A., Donald P. et al. Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic melanoma (mM) // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. Abstr. 9010.

Immuno-Oncology – New Opportunities for Therapy of Skin Melanoma

N.N. Petenko, G.Yu. Kharkevich, I.V. Samoylenko, L.V. Demidov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Contact person: Nataliya Nikolayevna Petenko, n.petenko@gmail.com

Treatment of metastatic skin melanoma is a serious problem, as standard drug therapy does not influence total patient survival. Despite a great number of studies on immunotherapy in melanoma, first noticeable success was experienced after emergence of the next-generation immunotherapeutic drugs inhibiting regulatory molecules in immune surveillance. The major immuno-oncology drugs as well as results from valuable clinical studies in disseminated melanoma are reviewed.

Key words: melanoma, immuno-oncology, anti-CTLA-4-, anti-PD-1-, anti-PD-L1-antibodies

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

10–13 апреля 2017 года



РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ:

www.chelovekilekarstvo.ru

Предварительная
регистрация на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

Регистрация во время проведе-
ния 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 15 января 2017 г.

◆ Полная информация о
конгрессе размещена на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНКУРСЫ
НАУЧНЫХ РАБОТ
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
И СТУДЕНЧЕСКИХ
НАУЧНЫХ РАБОТ

◆ В конкурсе научных работ
молодых ученых могут
участвовать лица в возрасте
до 35 лет без ученой степени

◆ В конкурсе студенческих
научных работ могут
участвовать студенты
4-6 курсов медицинских
и фармацевтических вузов

◆ В студенческих работах
допускается один
соавтор-студент



Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 4, оф. 202, Тел./факс: +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru



Персонализированная терапия метастатической меланомы кожи

К.В. Орлова, Г.Ю. Харкевич, И.А. Утяшев, Л.В. Демидов

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

Лечение пациентов с метастатической меланомой кожи и мутацией BRAFV600 ингибиторами BRAF, такими как вемурафениб и дабрафениб, демонстрирует высокую частоту объективных ответов примерно в половине случаев. Тем не менее продолжительность ответов ограничена у большинства больных примерно шестью месяцами из-за развития приобретенной резистентности. Результаты доклинических исследований показали, что одновременное ингибирование BRAF и MEK-киназы митоген-активированного протеинкиназного пути приводит к более продолжительному ответу опухоли на лечение, более высокой частоте объективных ответов, а также уменьшению кожных нежелательных явлений. В данной статье представлен обзор доступных на сегодняшний день данных клинических исследований BRAF- и MEK-ингибиторов, зарегистрированных в России.

Ключевые слова: вемурафениб, дабрафениб, траметиниб, кобиметиниб, меланома, BRAFV600

Метастатическая меланома кожи (мМК) характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью в течение первого года от момента появления отдаленных метастазов. Так, медиана общей продолжительности жизни у пациентов с мМК, получавших стандартную химиотерапию, как правило, не превышает девяти месяцев [1–4].

До 2011 г. химиотерапия считалась стандартным и единственным вариантом лечения пациентов с мМК. Предпринимались попытки комбинировать химиотерапию с иммунотерапией (интерферон

альфа-2b, интерлейкин 2) для повышения эффективности лечения. Но оказать существенное влияние на показатели общей выживаемости с помощью биохимиотерапии так и не удалось.

Реальные успехи в лечении мМК появились в 2011 г., когда FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) зарегистрировало в США ипилимумаб (anti-CTLA4 – цитотоксический антиген Т-лимфоцита-4) и вемурафениб (BRAFi – ингибитор BRAF) для лечения мМК. Оба препарата впервые продемонстрировали

достоверное увеличение общей выживаемости пациентов с мМК по сравнению со стандартной химиотерапией.

Предпосылкой применения ингибиторов BRAF при мМК стало открытие роли мутации в гене BRAF при мМК. Исследователи из Института по изучению генома Sanger Institute (Великобритания) в 2002 г. обнаружили, что приблизительно в 40–60% образцов МК присутствуют мутации гена, кодирующего протеинкиназу BRAF [5]. Наиболее частой мутацией в гене BRAF при МК (около 90%) является мутация V600E – замена аминокислоты валин на глутамин в 600-м кодоне, что приводит к увеличению киназной активности фермента BRAF по отношению к нижестоящей киназе MEK во внутриклеточном пути передачи сигнала MAPK. Помимо мутации V600E в гене BRAF встречаются и другие виды мутаций (V600K, V600R, V600D), которые также активируют киназную активность фермента. Активация MAPK-пути внутриклеточной передачи сигнала через последовательную активацию киназ MEK и ERK вызывает неконтролируемую пролиферацию клетки и блокаду апоптоза [6–8].

Доклинические и клинические данные подтвердили, что противоопухолевый эффект препарата, селективно блокирующего BRAF, реализуется в опухоли с мутацией в гене BRAF. Воздействие ингиби-



торов BRAF на опухолевые клетки с нормальным «диким» типом киназы BRAF (не имеющим мутации в этом гене), напротив, сопровождается патологической активацией каскада BRAF – MEK – ERK и стимулирует рост меланомы. Поэтому перед началом терапии ингибиторами BRAF всегда необходимо исследовать образец опухоли на наличие BRAF-мутации.

Первым таргетным препаратом, продемонстрировавшим статистически значимое увеличение общей выживаемости пациентов с мМК, стал вемурафениб. Препарат блокирует патологический сигнальный путь MAPK, который запускается мутацией BRAFV600. Вемурафениб рекомендован к применению в дозе 960 мг дважды в день *per os* (суточная доза 1920 мг) для пациентов с метастатической (IV стадия) и неоперабельной меланомой кожи III стадии при наличии мутации BRAFV600. Лечение проводят до прогрессирования заболевания или развития непереносимости терапии. Вемурафениб разрешен для клинического применения в США и Евросоюзе в 2011 г., в России – с декабря 2013 г. Основанием для регистрации препарата послужили данные клинического исследования III фазы BRIM-3, в котором эффективность вемурафениба сравнили с эффективностью стандартной химиотерапии дакарбазином у пациентов с мМК, ранее не получавших системного лечения. Главными целями данного исследования были оценка общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [9].

В исследовании участвовали 675 пациентов с мутацией BRAFV600, с неоперабельной МК III или IV стадии. Рандомизацию пациентов проводили в соотношении 1:1. В группу вемурафениба (960 мг внутрь, два раза в сутки *per os*) вошли 337 пациентов, в группу дакарбазина (1000 мг/м² внутривенно каждые три недели) – 338 пациентов. Лечение продолжали до прогрессирования заболевания, неприемлемой

токсичности или отзыва согласия пациентом по любой причине.

В данном исследовании было показано, что по сравнению со стандартной химиотерапией вемурафениб на 30% снижает риск смерти (относительный риск (ОР) 0,70; $p = 0,0008$) и на 62% (ОР 0,38; $p < 0,0001$) риск прогрессирования заболевания. Кроме того, наблюдалось значительное увеличение частоты объективного ответа на лечение в группе вемурафениба (57%, включая 5,6% полных ответов) по сравнению с группой дакарбазина (8,6% (1,2% полных ответов)). Медиана общей выживаемости при использовании вемурафениба составила 13,6 месяца и была значимо выше, чем в группе дакарбазина, – 9,7 месяца ($p < 0,001$). Медиана ВБП на фоне вемурафениба в четыре раза превысила таковую на фоне химиотерапии: 6,9 против 1,6 месяца ($p < 0,001$). Несмотря на разрешенный протоколом исследования переход больных из группы дакарбазина в группу вемурафениба после прогрессирования заболевания, статистически достоверные различия между группами сохранились. Обновленные результаты данного исследования демонстрируют показатели 36- и 48-месячной общей выживаемости в группе вемурафениба на уровне 20,8 и 17% соответственно [10]. Таким образом, в исследовании BRIM-3 каждый пятый пациент с мМК, получавший вемурафениб в первой линии терапии, прожил три года и более. Другим представителем ингибиторов BRAF, воздействующих на сигнальный путь MAPK, является дабрафениб. Препарат зарегистрирован для клинического применения у пациентов с мМК и мутацией BRAFV600 в дозе 150 мг дважды в день *per os* (суточная доза 300 мг). Основанием для регистрации дабрафениба в США и странах Евросоюза в 2013 г. стали результаты рандомизированного исследования III фазы BREAK-3 [11].

Первичной целью данного исследования являлась оценка ВБП, вторичной – оценка общей

выживаемости. В исследование было включено 225 пациентов с мутацией BRAFV600, с неоперабельной МК III и IV стадий. Дабрафениб сравнивали со стандартной химиотерапией дакарбазином. В группу дабрафениба было включено 187 пациентов, в группу химиотерапии дакарбазином – 63 пациента.

В ходе исследования установлено, что у пациентов, получавших дабрафениб, медиана ВБП была достоверно выше, чем у пациентов, получавших дакарбазин (6,9 против 2,7 месяца; $p < 0,0001$). Частота объективных ответов на лечение в группе дабрафениба достигла 50% (включая 3% полных ответов), в группе дакарбазина – 7% (2% полных ответов). Медиана общей продолжительности жизни в группе дабрафениба составила 18 месяцев. В группе дакарбазина она превысила 15 месяцев. Высокий показатель общей выживаемости в группе дакарбазина связан с кроссовером: пациенты при прогрессировании заболевания на дакарбазине в соответствии с условиями протокола могли получать дабрафениб. Обновленные результаты исследования, представленные на ESMO в 2014 г., подтвердили увеличение показателей выживаемости в группе дабрафениба до 20,8 месяца (по условиям протокола, при прогрессировании заболевания на фоне терапии дабрафенибом, если исследователь считал, что в интересах пациента продолжить терапию, терапия могла быть продолжена) [12].

Безусловно, полученные результаты свидетельствовали об увеличении общей выживаемости пациентов с мМК. Вместе с тем стало очевидно, что у большинства пациентов рано или поздно заболевание на фоне терапии ингибиторами BRAF начинает прогрессировать. Детальное изучение механизмов возникновения резистентности позволило сделать вывод, что резистентность к BRAF-ингибиторам может развиваться двумя способами – путем активации нижележащей киназы MEK, так называемый MEK-зависимый

Онкология



путь, и путем активации другого пути – PI3K/Akt/mTOR – MEK-независимый путь (рисунок).

Для предотвращения MEK-зависимой резистентности к ингибиторам BRAF и улучшения результатов лечения было предложено комбинировать ингибиторы киназы BRAF с ингибиторами нижестоящей в MAPK-пути киназы MEK. Рассмотрим результаты исследований комбинационной терапии (coBRIM, COMBI-V и COMBI-D). Интересно, что клиническая эффективность монотерапии мМК ингибиторами MEK незначительна, поэтому использовать эти препараты вне комбинации с ингибиторами BRAF нецелесообразно. В то же время добавление ингибитора MEK к ингибитору BRAF усиливает блокирование опухолевого роста, замедляет (а в ряде случаев препятствует) развитию приобретенной резистентности, а также блокирует парадоксальный механизм активации пути MAPK

(уменьшая частоту кожной токсичности ингибиторов BRAF) [13, 14]. *Исследование coBRIM – комбинация вемурафениба с кобиметинибом у пациентов с мМК с мутацией BRAFV600 в качестве терапии первой линии.* Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы, в котором участвовало 495 пациентов (рандомизировано) с метастатической или местно-распространенной меланомой кожи с мутацией BRAFV600. В качестве первичной цели данного исследования была выбрана оценка ВВП. Дополнительно оценивали общую выживаемость, частоту объективного ответа. Пациенты случайным образом были распределены в группу «вемурафениб + кобиметиниб» (n = 247) и «вемурафениб + плацебо» (n = 248). Вемурафениб назначали в стандартной дозе 960 мг два раза в сутки *per os* длительно, непрерывно. Кобиметиниб назначали в дозе 60 мг

утром однократно *per os* с первого по 21-й день, семь дней перерыв. Медиана ВВП достигла 12,3 месяца в группе комбинированной терапии, 7,2 месяца – в группе монотерапии вемурафенибом. Медиана общей выживаемости в группе комбинированной терапии составила 22,3 месяца, в группе монотерапии вемурафенибом – 17,4 месяца (ОР 0,70; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,55–0,90; p = 0,005). При проведении анализа в зависимости от исходного уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), которая является независимым фактором неблагоприятного прогноза, было выявлено, что при нормальном уровне ЛДГ медиана общей выживаемости в группе комбинированной терапии не достигнута (срез данных 28.08.2015), а в группе «вемурафениб + плацебо» она составила 23,3 месяца (ОР 0,59; 95% ДИ 0,40–0,87). Частота объективного ответа в группе комбинированной терапии достигла

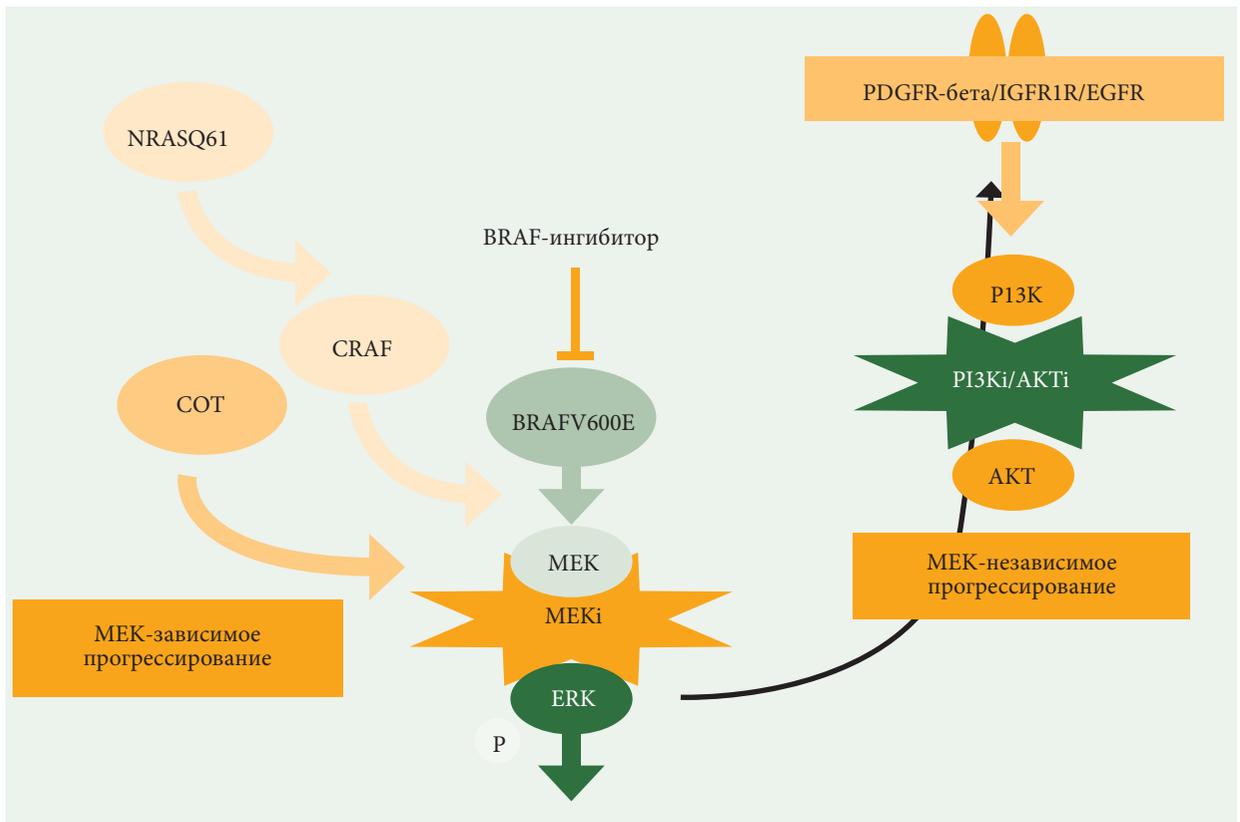


Рисунок. Механизмы приобретенной резистентности к терапии ингибиторами BRAF



69,6% (полных ответов – 15,8%, частичных – 53,8%), в группе «вемурафениб + плацебо» – 50% (полных ответов – 10,5%, частичных – 39,5%). Нежелательные явления вемурафениба в основном представлены дерматологической токсичностью (сыпь, гиперкератоз, повышенная чувствительность к солнечному свету, развитие кератоакантом/ПКР), артралгиями, утомляемостью. Для комбинированной терапии менее характерна дерматологическая токсичность, чаще развивается гастроинтестинальная токсичность (диарея, тошнота, рвота), отмечается изменение лабораторных показателей (повышение уровней креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы).

Комбинацию ингибитора BRAF и ингибитора MEK с монотерапией ингибитором BRAF сравнивали и в других исследованиях – COMBI-V (дабрафениб + траметиниб vs вемурафениб) и COMBI-D (дабрафениб + траметиниб vs дабрафениб).

COMBI-V – многоцентровое рандомизированное исследование III фазы, в которое было включено 704 пациента с метастатической или местно-распространенной МК с мутацией BRAFV600. Первичной целью данного исследования была оценка общей выживаемости, вторичной – оценка ВВП и частоты объективного ответа. Пациенты случайным образом были распределены на группы комбинированной терапии: дабрафениба в дозе 150 мг два раза в сутки *per os* длительно, непрерывно и траметини-

ба 2 мг *per os* однократно утром ежедневно, непрерывно (n = 352) и группу вемурафениба в стандартной дозе 960 мг два раза в сутки *per os* (n = 352). Медиана ВВП в группе комбинированной терапии составила 12,6 месяца, в группе монотерапии вемурафенибом – 7,3 месяца (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51–0,73; p < 0,001), медиана общей выживаемости – 25,6 и 18,0 месяца соответственно (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,81; p < 0,001). Частота объективного ответа в группе комбинированной терапии, как и ожидалось, оказалась выше – 64% (полный ответ – 13%, частичный – 51%) по сравнению с 51% в группе вемурафениба (полный ответ – 8%, частичный – 44%) [15]. В исследовании COMBI-V при проведении подгруппового анализа были получены данные о наибольшей эффективности комбинированной терапии в подгруппе пациентов с нормальным уровнем ЛДГ (медиана общей выживаемости не достигнута vs 21,5 месяца соответственно). В группе с исходно повышенным уровнем ЛДГ существенных различий между группами не зарегистрировано (10,8 vs 8,9 месяца соответственно).

COMBI-D – многоцентровое рандомизированное исследование III фазы, в котором участвовали 423 пациента с метастатической или местно-распространенной меланомой кожи с мутацией BRAFV600. Первичной целью данного исследования стала оценка ВВП, вторичной – оценка общей выживаемости, частоты объектив-

ного ответа. Группу комбинированной терапии составили 212 пациентов, группу монотерапии дабрафенибом – 211 пациентов. Медиана ВВП на фоне комбинированной терапии достигла 11 месяцев, на фоне монотерапии дабрафенибом – 8,8 месяца (ОР 0,67; 95% ДИ 0,53–0,84; p < 0,001), медиана общей выживаемости – 25,1 vs 18,7 месяца соответственно (ОР 0,71; 95% ДИ 0,55–0,92; p = 0,011), частота объективного ответа – 69 vs 53% соответственно. Исследования показали также, что переносимость комбинированной терапии характеризуется снижением частоты дерматологических нежелательных явлений, однако необходимо отметить увеличение частоты гастроинтестинальных нежелательных явлений (диарея, тошнота), а также повышения артериального давления.

Сводные данные по всем исследованиям представлены в таблице. Таким образом, использование BRAF-/MEK-ингибиторов у пациентов с мМК с BRAF-мутацией представляет первый успешный пример персонализированной терапии, изменившей представление о мМК как об опухоли, рефрактерной к лекарственному лечению. Эти препараты пришли на смену химиотерапии и стали новым стандартом лечения меланомы с BRAF-мутацией, что подтверждает ранее сформулированный постулат о необходимости разработки разных подходов к лечению различных молекулярно-генетических подтипов меланомы. Появ-

Таблица. Сводные данные по всем исследованиям coBRIM, COMBI-V, COMBI-D

Исследование и препарат	coBRIM		COMBI-V		COMBI-D	
	вемурафениб + кобиметиниб	вемурафениб + плацебо	дабрафениб + траметиниб	вемурафениб	дабрафениб + траметиниб	дабрафениб + плацебо
Количество пациентов, абс.	247	248	352	352	211	212
Медиана ВВП, мес.	12,3	7,2	12,6	7,3	11,0	8,8
Медиана ОВ, мес.	22,3	17,4	25,6	18,0	25,1	18,7
Медиана ОВ, мес., ЛДГ ≤ ВГН	Не достигнута	23,3	Не достигнута	21,5	Нет анализа	
Медиана ОВ, мес., ЛДГ > ВГН	14,8	11,2	10,8	8,9		

Примечание. ОВ – общая выживаемость, ВГН – верхняя граница нормы.

ОНКОЛОГИЯ



ляются результаты исследований таргетных препаратов и при других типах меланомы с альтернативными мутациями (NRAS, cKIT). Можно ожидать, что определение молекулярно-генетического портрета опухоли уже в ближайшее

время станет неотъемлемой частью разработки стратегии лечения каждого пациента с диагнозом «меланома».

На сегодняшний день все существующие BRAF- и MEK-ингибиторы зарегистрированы

в России и при соответствующем лекарственном обеспечении с успехом могут быть использованы в терапии мМК. Профиль безопасности этих препаратов позволяет использовать их в амбулаторных условиях. ☺

Литература

1. Jacquillat C., Khayat D., Banzet P. et al. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases // *Cancer*. 1990. Vol. 66. № 9. P. 1873–1878.
2. Chapman P.B., Einhorn L.H., Meyers M.L. et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. № 9. P. 2745–2751.
3. Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N. et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. № 1. P. 158–166.
4. Atkins M.B., Hsu J., Lee S. et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 35. P. 5748–5754.
5. 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.
6. Gray-Schopfer V., Wellbrock C., Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy // *Nature*. 2007. Vol. 445. № 7130. P. 851–857.
7. Демидов Л.В., Орлова К.В. Индивидуализация лекарственного лечения меланомы кожи // *Практическая онкология*. 2013. Т. 14. № 4 (56). С. 239–246.
8. Демидов Л.В., Утяшев И.А., Харкевич Г.Ю. Подходы к диагностике и терапии меланомы кожи: эра персонализированной медицины // *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2013. № 2–3. С. 42–47.
9. McArthur G.A., Chapman P.B., Robert C. et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15. № 3. P. 323–332.
10. Chapman P.B., Robert C., Larkin J. et al. Vemurafenib (VEM) in patients (Pts) with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma (MM): final overall survival (OS) results of the BRIM-3 Study // *SMR*. 2015.
11. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V. et al. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAFV600E-mutated melanoma. Annual Meeting Abstracts // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. Suppl. 18. Abstr. LBA8500.
12. Tafinlar Poster presented at ESMO 2014 Abstr. 1092PD.
13. Ribas A., Gonzalez R., Pavlick A. et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15. № 9. P. 954–965.
14. Paraiso K.H., Fedorenko I.V., Cantini L.P. et al. Recovery of phospho-ERK activity allows melanoma cells to escape from BRAF inhibitor therapy // *Br. J. Cancer*. 2010. Vol. 102. № 12. P. 1724–1730.
15. Robert C. LBA4 Oral presentation at ESMO 2015.

Personalized Therapy for Metastatic Skin Melanoma

K.V. Orlova, G.Yu. Kharkevich, I.A. Utyashev, L.V. Demidov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

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

Treatment with BRAF inhibitors such as vemurafenib or dabrafenib in patients with advanced BRAFV600 mutated melanoma has shown objective tumor responses in approximately half of the patients. However, the duration of responses is limited in a majority of these patients, with progression-free survival rates around 6 months due to tumor progression from development of acquired resistance. Preclinical studies have suggested that concurrent inhibition of the BRAF kinases and MEK of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway could decrease MAPK-driven acquired resistance, resulting in longer duration of responses, higher rate of tumor responses, and a decrease in the cutaneous toxicities. This article provides an overview of currently available data from clinical studies BRAF and MEK inhibitors, which are registered in the Russian Federation.

Key words: vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, melanoma, BRAFV600

ТАФИНЛАР® + МЕКИНИСТ®

44% - БЕСПРЕЦЕДЕНТНАЯ 3-ЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ
В 1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ
И МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ
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 выживаемости до 52% и 3-летней до 44%^{8,10}
- Увеличение частоты объективных ответов до 64% по сравнению с 51% ответов на монотерапии^{1,8}
- Снижение частоты побочных осложнений, улучшение качества жизни по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF⁷

ГОДЫ

ТАФИНЛАР/ТАФИНЛАР®, КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Дабрафениб, капсулы, 50/75 мг. **Регистрационный номер:** ЛП-002274. **Показания:** дабрафениб в комбинации с траметинибом для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой гена BRAF V600. Дабрафениб в виде монотерапии: для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600. **Дозы и метод введения.** Взрослые: рекомендуемая доза при применении в монотерапии или в комбинации с траметинибом составляет 150 мг 2 р./д. Модификация дозы: в случае возникновения нежелательных реакций может потребоваться прерывание лечения, снижение дозы или отмена лечения. **Особые группы пациентов.** Дети (<18 лет): безопасность и эффективность не подтверждены. Пожилые (>65 лет): коррекция дозы не требуется. **Нарушение функции почек.** Легкое или умеренное: коррекция дозы не требуется. Тяжелое: применять с осторожностью. **Нарушение функции печени.** Легкое: коррекция дозы не требуется. Умеренное или тяжелое: применять с осторожностью. **Противопоказания:** беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **Специальные указания и меры предосторожности:** лихорадка, возникающая на фоне терапии, может сопровождаться выраженной дрожью, обезвоживанием и артериальной гипотензией (сообщалось о случаях острой почечной недостаточности). Частота и тяжесть возрастают при комбинированном применении с траметинибом. Случай серьезной нефункциональной лихорадки обычно наблюдается в течение первого месяца лечения. Частота и тяжесть лихорадки возрастают при комбинированном применении с траметинибом и требуют мониторинга уровня креатинина сыворотки и функции почек. При возникновении лихорадки следует соблюдать рекомендации по коррекции дозы. 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. Внеочередные вторичные/рецидивирующие злокачественные новообразования: контроль в соответствии с клинической необходимостью в течение 6 месяцев после прекращения лечения дабрафенибом или до начала другой противоопухолевой терапии. Пакреатит: боль в животе неясного генеза требует проведения обследования, включая измерение активности сывороточной амиллазы и липазы. Тщательный контроль при возобновлении терапии дабрафенибом. Увеличить контроль внешних проявлений заболевания в период лечения. **В комбинации с траметинибом.** Кровотечение, отмененные гемостатические введения, в том числе обширные кровопроизведения, как при монотерапии, так и при комбинированном лечении. **Женщины детородного возраста:** 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. **Репродуктивная функция.** Существует риск необратимого нарушения сперматогенеза. **Нежелательные реакции.** При монотерапии дабрафенибом: очень частые (10%): папиллома, снижение аппетита, головная боль, кашель, тошнота, рвота, диарея, поражение кожи (сыпь, гиперкератоз), апноэ, ладонно-подошвенная эритродизестезия, артралгия, миалгия, боль в конечностях, усталость, периферический отек, лихорадка, озноб, астения. Частые (1–10%): акрохордон (мягкая бородавка), инфекция мочевых путей, инфекционное поражение глубоких слоев кожи и подкожной ткани (целлюлит), фолликулит, паронихия, пустулезная сыпь, плоскоклеточный рак кожи, включая собственно ПРК, рак in situ (болезнь Боуэна) и кератоакантому, себорейный кератоз, гиперостоз, гиподестезия, гипергликемия, запор, поражение кожи (актинический кератоз, сухость кожи, зрительная, кожный зуд), трипподобный синдром. Нечастые (0,1–1%): впервые выявленная первичная меланома, гиперчувствительность, уевит, пакреатит, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность. Редкие (0,01–0,1%): тугоухость, интерстициальный нефрит. **Нежелательные реакции по данным спонтанных сообщений.** Редкие (0,01–0,1%): паникулит. **Дополнительные нежелательные реакции при применении дабрафениба в комбинации с траметинибом.** Назофарингит, уменьшение аппетита, головная боль, головокружение, артериальная гипертензия, кровотечения, кашель, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, сухость кожи, зуд, сыпь, артралгия, миалгия, боль в конечностях, усталость, периферический отек, лихорадка, озноб, астения. Частые (1–10%): инфекция мочевых путей, инфекционное поражение глубоких слоев кожи и подкожной ткани (целлюлит), фолликулит, паронихия, пустулезная сыпь, плоскоклеточный рак кожи, включая собственно ПРК, рак in situ (болезнь Боуэна) и кератоакантому, себорейный кератоз, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, гипогликемия, гипонатриемия, гипофосфатемия, нечеткость зрения, снижение остроты зрения, уменьшение ФВЛЖ, артериальная гипотензия, одышка, сухость во рту, стоматит, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, акнеформный дерматит, зрительная, актинический кератоз, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, повреждение кожи, паникулит, мышечный спазм, повышение активности креатининфосфокиназы, почечная недостаточность, воспаление слизистых оболочек. Нечастые (0,1–1%): акрохордон (мягкая бородавка), новый случай первичной меланомы, гиперчувствительность, хореоринопатия, уевит, отслойка сетчатки, периферический отек, нарушение функции левого желудочка, сердечная недостаточность, пневмонит, интерстициальная болезнь легких, пакреатит, рабдомиолиз, нефрит, острая почечная недостаточность. **Нежелательные реакции по данным спонтанных сообщений (траметиниб).** Частые (1–10%): брадикардия, уменьшение частоты сердечных сокращений. **Взаимодействия:** требуется осторожность при одновременном применении с мощными ингибиторами или индукторами CYP2C8 или CYP3A4. Применять с осторожностью с препаратами, изменяющими pH желудка. Дабрафениб может индуцировать CYP3A4, CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT и P-гликопروتин. Эффективность лекарственных препаратов, которые подвергаются метаболизму при участии этих ферментов, может снижаться. Рекомендуется контроль.

«Новartis Фарма» АГ, Швейцария.

МЕКИНИСТ/МЕКИНИСТ®, КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Траметиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5/1,0/2,0 мг. **Регистрационный номер:** ЛП-002945. **Показания.** Траметиниб в комбинации с дабрафенибом: для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600. Траметиниб в виде монотерапии: для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600. **Дозы и метод введения.** Взрослые: рекомендуемая доза при применении в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом составляет 2 мг 1 р./д. **Модификация дозы:** в случае возникновения нежелательных реакций может потребоваться снижение дозы, прерывание лечения или отмена лечения. **Особые группы пациентов.** Дети (<18 лет): безопасность и эффективность не подтверждены. Пожилые (>65 лет): коррекция дозы не требуется. **Нарушение функции почек.** Легкое или умеренное: коррекция дозы не требуется. Тяжелая степень: применять с осторожностью. **Нарушение функции печени.** Легкое: коррекция дозы не требуется. Умеренное или тяжелое: применять с осторожностью. **Противопоказания:** беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; окклюзия вен сетчатки (ОВС), повышенная чувствительность к траметинибу или другим компонентам препарата. **Специальные указания и меры предосторожности.** Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) / дисфункция левого желудочка: описаны случаи снижения ФВЛЖ. В случае риска возникновения дисфункции левого желудочка следует применять с осторожностью. Всем пациентам должна проводиться оценка ФВЛЖ до начала и в период проведения лечения. Может потребоваться коррекция дозы в соответствии с рекомендациями. Ухудшение зрения: сообщалось о случаях нарушения зрения, включая развитие хориоретинопатии, отслойки пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС) и окклюзии вен сетчатки (ОВС). Не рекомендуется применение у пациентов с 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) / тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА): может возникнуть при применении траметиниба в виде монотерапии или в комбинации с дабрафенибом. При возникновении ТГВ или ТЭЛА следует немедленно обратиться в соответствующее лечебное учреждение. Сыпь: наблюдается у 60% пациентов на монотерапии и 20% пациентов при применении в комбинации с дабрафенибом. Траметиниб в комбинации с дабрафенибом. Лихорадка: частота и тяжесть возрастают при комбинированном применении траметиниба с дабрафенибом, может сопровождаться выраженной дрожью, обезвоживанием и артериальной гипотензией (сообщалось о случаях острой почечной недостаточности). Следует контролировать концентрацию креатинина сыворотки крови и другие показатели функции почек при тяжелой лихорадке и непосредственно после ее разрешения. Случаи серьезной нефункциональной лихорадки наблюдались в течение первого месяца терапии. Для лечения лихорадки следует соблюдать рекомендации по коррекции дозы. **Женщины репродуктивного возраста:** необходимо применять эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 4 месяцев после его завершения. Эффективность гормональной контрацепции может снижаться при применении препарата в комбинации с дабрафенибом, требуются альтернативные методы контрацепции. **Репродуктивная функция:** может оказывать неблагоприятное влияние. **Нежелательные реакции.** Монотерапия: очень частые (10%): артериальная гипертензия, кровотечения, кашель, одышка, диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, сухость во рту, сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, кожный зуд, апноэ, слабость, периферический отек, лихорадка. Частые (1–10%): фолликулит, паронихия, инфекционное поражение глубоких слоев кожи и подкожной ткани (целлюлит), пустулезная сыпь, анемия, дегидратация, нечеткость зрения, периферический отек, нарушение остроты зрения, дисфункция левого желудочка, снижение фракции выброса, лимфатический отек, носовое кровотечение, пневмонит, стоматит, повышение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, зрительная, симптомы ладонно-подошвенной эритродизестезии, трещины кожи, повышение активности креатининфосфокиназы крови, отек лица, воспаление слизистых оболочек, астения. Нечастые (0,1–1%): гиперчувствительность, хориоретинопатия, окклюзия вен сетчатки, отек диска зрительного нерва, отслойка сетчатки, сердечная недостаточность, интерстициальная болезнь легких. **Дополнительные нежелательные реакции при применении в комбинации с дабрафенибом.** Очень частые (10%): назофарингит, уменьшение аппетита, головная боль, головокружение, артериальная гипертензия, кровотечения, кашель, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, сухость кожи, зуд, сыпь, артралгия, миалгия, боль в конечностях, усталость, периферический отек, лихорадка, озноб, астения. Частые (1–10%): инфекция мочевых путей, инфекционное поражение глубоких слоев кожи и подкожной ткани (целлюлит), фолликулит, паронихия, пустулезная сыпь, плоскоклеточный рак кожи, включая собственно ПРК, рак in situ (болезнь Боуэна) и кератоакантому, себорейный кератоз, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, дегидратация, гипогликемия, гипонатриемия, гипофосфатемия, нечеткость зрения, снижение остроты зрения, уменьшение ФВЛЖ, артериальная гипотензия, одышка, сухость во рту, стоматит, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, акнеформный дерматит, зрительная, актинический кератоз, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, повреждение кожи, гипертироз, трещины кожи, паникулит, мышечный спазм, повышение активности креатининфосфокиназы, почечная недостаточность, воспаление слизистых оболочек. Нечастые (0,1–1%): акрохордон (мягкая бородавка), новый случай первичной меланомы, гиперчувствительность, хореоринопатия, уевит, отслойка сетчатки, периферический отек, нарушение функции левого желудочка, сердечная недостаточность, пневмонит, интерстициальная болезнь легких, пакреатит, рабдомиолиз, нефрит, острая почечная недостаточность. **Нежелательные реакции по данным спонтанных сообщений (траметиниб).** Частые (1–10%): брадикардия, уменьшение частоты сердечных сокращений. Редкие (0,01–0,1%): рабдомиолиз. **Взаимодействия.** Незвестны.

«Новartis Фарма» АГ, Швейцария.

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. Long G.V. et al. Lancet. 2015. V. 386, № 9992. P. 444–451. 9. http://grfs.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx. 10. Flaherty K. et al. J Clin Oncol. 2016; 34 (suppl; abstr 9502).

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



ООО «Новartis Фарма»
125315, Москва, Ленинградский пр., д. 72/3
Телефон: +7 (495) 967-1270, факс: +7 (495) 967-12-68
www.novartis.ru





Возможности и перспективы адъювантной терапии меланомы кожи высокого риска

А.С. Вихрова, К.В. Орлова, Г.Ю. Харкевич, И.В. Самойленко, Л.В. Демидов

Адрес для переписки: Анастасия Сергеевна Вихрова, semencova_a.s@mail.ru

В настоящее время проблема адъювантной терапии меланомы кожи высокого риска приобретает особое значение. Долгое время единственным эффективным вариантом лечения оставалось использование рекомбинантного интерферона альфа-2а и альфа-2в. В октябре 2015 г. в США на основании результатов исследования EORTC 18071 для больных меланомой кожи высокого риска в качестве адъювантной терапии был зарегистрирован ипилимумаб. Однако в России и странах Евросоюза этот препарат не одобрен в качестве адъювантной терапии. Продолжаются клинические исследования эффективности таргетной терапии (ингибиторов BRAF и MEK) в адъювантном режиме у пациентов с меланомой кожи высокого риска после радикального хирургического лечения. Но результаты этих исследований пока недоступны. Поэтому поиск предикторов ответа на терапию интерфероном альфа-2в и выделение подгрупп пациентов, которые получают максимальную пользу от назначения данной терапии, остаются актуальными.

Ключевые слова: меланома кожи, интерферон альфа-2в, пегилированный рекомбинантный интерферон альфа-2в, таргетная терапия

Введение

Как известно, меланома кожи является одной из наиболее агрессивных форм злокачественных опухолей, обладающих высокой пролиферативной активностью и склонностью к метастазированию. Выживаемость больных в значительной степени коррелирует со стадией заболевания на момент постановки диагноза. Прогноз благоприятный при ранних локализованных формах заболевания, когда толщина первичной опухоли не превышает 1–2 мм. Однако с увеличением толщины первичной опухоли, появлением регионарных и отдаленных метастазов прогноз кардинально меняется – от промежуточного до неблагоприятного. При определении стадии болезни должны учитываться такие морфологические характеристики, как толщина опухоли по Бреслоу и на-

личие или отсутствие изъязвления, при поражении регионарных лимфоузлов – количество пораженных лимфоузлов, соотношение опухоли и капсулы лимфоузла. Все перечисленные характеристики указываются в гистологическом заключении. Последние десятилетия заболеваемость меланомой кожи неуклонно растет в большинстве стран, включая Россию, хотя и существенно различается в зависимости от географического региона [1, 2]. Эпидемиологическая ситуация в России характеризуется высокой частотой запущенных и местно-распространенных форм меланомы кожи. Как следствие – более высокая частота прогрессирования заболевания и более высокий показатель смертности от данного заболевания по сравнению со странами Евросоюза, США и Австралией [3].

Основной задачей адъювантного лечения является снижение риска прогрессирования заболевания и летального исхода у больных после радикального хирургического лечения. Достаточно долго адъювантная терапия меланомы кожи препаратами рекомбинантного интерферона (ИФН) альфа оставалась единственным научно обоснованным способом повышения выживаемости без прогрессирования у больных меланомой кожи высокого риска.

Интерферон альфа

Механизм действия интерферона при меланоме кожи
Механизм действия ИФН-альфа при меланоме кожи и соответственно потенциальные предикторы успеха такой терапии до конца не ясны. Считается, что ИФН обладает в основном иммуномодулирующим эффектом, но способен оказывать и антипролиферативное действие [4]. ИФН-альфа, связываясь с рецепторами на поверхности клеток, вызывает активацию ряда сигнальных путей, в первую очередь JAK-STAT-пути [5–7]. Цитостатическое действие ИФН-альфа может реализовываться через систему STAT-белков. Показано, что высокодозная иммунотерапия ИФН-альфа активирует STAT1 и подавляет STAT3 в опухолевых клетках, тем самым значительно увеличивая соотношение pSTAT1/pSTAT3. Следует отметить, что более высокий исходный показатель pSTAT1/pSTAT3 обусловлен более длительной общей выживаемостью больных меланомой кожи. Противоопухолевое действие препарата ИФН-альфа заключается в увеличении активности CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов



и NK-клеток, повышении экспрессии антигенов класса HLA1 на поверхности опухолевых клеток, что приводит к стимуляции макрофагов и дендритных клеток. Терапия ИФН способствует инфильтрации опухоли цитотоксическими Т-лимфоцитами и дендритными клетками в пропорциях, напрямую коррелирующих с противоопухолевым эффектом [8].

Обзор имеющихся доказательств

В настоящее время для адьювантной терапии меланомы кожи зарегистрированы ИФН-альфа-2b, ИФН-альфа-2a, а также пегилированная форма ИФН-альфа-2b (Пег-ИФН-альфа-2b). Все они активно изучались в международных рандомизированных клинических исследованиях, посвященных поиску оптимальных доз, режимов, способов введения и длительности применения препаратов.

Наиболее широко исследованы режимы малых, средних и высоких доз ИФН (таблица). Высокие дозы ИФН-альфа-2b признаны стандартным режимом в США у больных меланомой кожи IIВ–III стадий. Этот режим был разработан одним из первых исходя из предположения, что цитотоксический эффект ИФН связан с использованием максимально переносимых доз, которые вследствие значительной токсичности могут применяться только ограниченный промежуток времени (от трех до 12 месяцев) у больных с высоким риском прогрессирования. Это так называемый химиотерапевтический принцип. Он включает индукционную внутривенную фазу (20 млн Ед/м² пять раз в неделю в течение четырех недель) и последующую поддерживающую фазу (10 млн Ед/м² подкожно три раза в неделю в течение 48 недель). Из-за высокой частоты нежелательных явлений этот режим использовали преимущественно у пациентов с наименее благоприятным прогнозом – при большой толщине опухоли (более 4 мм) и/или поражении регионарных лимфоузлов (N⁺).

В трех исследованиях Восточной кооперированной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) срав-

Таблица. Режимы высоких, средних и низких доз интерферона

Режим	Индукционная фаза	Поддерживающая фаза
Высокие дозы	ИФН-альфа-2b 20 млн Ед внутривенно в 1–5-й дни в течение 4 недель	ИФН-альфа-2b 10 млн Ед подкожно 3 раза в неделю в течение 11 месяцев
Средние дозы	ИФН-альфа-2b 10 млн Ед подкожно 5 дней в неделю в течение 4 недель	ИФН-альфа-2b 3–5 млн Ед подкожно 3 раза в неделю в течение 12 месяцев
Низкие дозы	ИФН-альфа-2a или ИФН-альфа-2b 3–5 млн Ед подкожно в течение 12 месяцев	ИФН-альфа-2b 3–5 млн Ед подкожно 3 раза в неделю

нивали профилактическую эффективность высоких доз ИФН. По сравнению с группой наблюдения в группе лечения зафиксировано статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости [9–11]. Причем в наиболее раннем исследовании получено статистически значимое улучшение общей выживаемости (ОВ) в группе лечения по сравнению с группой наблюдения [11].

Следует отметить, что из-за нежелательных явлений у 30–40% пациентов возникает необходимость в снижении дозы ИФН или перерывах в лечении.

Учитывая, что переносимость терапии – важный аспект профилактического лечения, с целью снижения токсичности высокодозного режима изучались модифицированные режимы, включавшие один или несколько внутривенных индукционных циклов без поддерживающего лечения.

В греческом проспективном рандомизированном исследовании сравнивали эффективность четырехнедельной индукционной фазы лечения ИФН-альфа-2b 15 млн Ед/м² внутривенно пять дней в неделю (первая группа) с эффективностью той же схемы, но с поддерживающим курсом по 10 млн Ед подкожно три раза в неделю в течение 48 недель (вторая группа) [12]. Перед исследователями стояла цель – доказать, что эффективность укороченного курса не уступает таковой при стандартной высокодозной схеме. Результаты исследования показали, что выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ практически не различались между двумя группами.

Схожий дизайн был применен в китайском исследовании, посвященном оценке эффективности адьювантного лечения акральн

меланомы [13]. Общая выживаемость статистически не различалась между двумя группами. Но в группе больных IIВ–С стадий ВБП оказалась выше у пациентов, которым был назначен годичный курс ИФН, по сравнению с теми, кто получил только высокодозный этап (7,6 против 12,0 месяца; $p = 0,02$) [13].

В итальянском межгрупповом исследовании не зафиксировано различий между двумя вариантами высокодозной иммунотерапии в отношении ВБП и ОВ. Тем не менее переносимость (качество жизни) у пациентов, получивших четыре высокодозных курса с перерывом, оказалась лучше, чем у тех, кто получал стандартный (непрерывный) курс высокодозной иммунотерапии [14]. Установлено, что именно внутривенная индукционная фаза играет решающую роль в снижении риска рецидива и характеризуется эффективностью, сопоставимой с таковой классического высокодозного режима.

Для окончательной оценки роли индукционной фазы группа американских экспертов использовала иной дизайн рандомизированного исследования. Эффективность индукционной фазы сравнивали не с классическим высокодозным режимом, а с наблюдением (протокол E1697) [15]. Это исследование не подтвердило ранее представленные данные, поскольку различий ни в ОВ, ни в ВБП между группами не было получено. Таким образом, одной вводной фазы недостаточно для снижения риска прогрессирования заболевания.

В Европе большее распространение получили схемы, в которых ИФН применяется в более низких дозах: 10 млн МЕ пять дней в неделю в течение четырех недель, затем три раза в неделю в течение одного-двух лет и 3 млн МЕ три раза в неделю в течение 6–18 месяцев. Разработка этих

ОНКОЛОГИЯ



режимов подразумевала использование иммуномодулирующего эффекта средних и низких доз рекомбинантного ИФН, которого может быть достаточно на ранних этапах развития опухоли до возникновения регионарных метастазов (принцип лечения ранних стадий). Третий принцип максимально длительного лечения основывался на предположении, что низкие дозы рекомбинантного ИФН с учетом хорошей переносимости могут быть эффективны на более поздней стадии – при поражении регионарных лимфоузлов на фоне увеличения продолжительности лечения свыше года.

Изложенные принципы легли в основу ряда исследований, проведенных в европейских странах меланомными группами Всемирной организации здравоохранения, Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC), Объединенной онкологической группы по дерматологии (Dermatologic Cooperative Oncology Group – DeCOG) и др. Результаты исследований подтвердили улучшение показателей безрецидивной выживаемости на фоне ИФН преимущественно у пациентов с первичной меланомой, не имевших метастазов в регионарных лимфоузлах.

Одним из наиболее крупных по количеству включенных пациентов считается протокол EORTC 18952 [16]. В рамках этого исследования 1388 пациентов с IВ–III стадиями меланомы кожи получали профилактическую терапию ИФН, которую сравнивали с наблюдением. Лечение включало индукционную фазу (10 млн МЕ подкожно пять дней в неделю в течение четырех недель) и поддерживающую фазу (10 или 5 млн МЕ три раза в неделю в течение одного или двух лет соответственно). Как показали результаты, прирост выживаемости без отдаленных метастазов и ОВ по сравнению с наблюдением составил 7 и 5% соответственно. То есть уровень статистической значимости не был достигнут. Увеличение ОВ отмечалось только в группе пациентов, получавших двухлетний курс иммунотерапии.

В исследовании Nordic Melanoma Cooperative Group сравнивали средние и низкие дозы ИФН-альфа с наблюдением. Не получено каких-либо сведений об улучшении ОВ по сравнению с наблюдением. Авторы связывают это с недостаточной мощностью исследования [17]. В то же время выявлено статистически значимое увеличение ВБП у больных, получавших лечение в течение года [17].

Исследовательская группа DeCOG опубликовала результаты изучения роли высокодозной фазы в адъювантной терапии меланомы кожи. Авторы пришли к выводу, что присоединение высокодозной фазы к стандартному низкодозному режиму не дает преимуществ в увеличении ОВ и безрецидивной выживаемости [18].

В другом исследовании по определению оптимальной длительности терапии та же исследовательская группа пришла к заключению, что терапия ИФН в режиме 3 млн МЕ три раза в неделю в течение 60 месяцев не имеет преимуществ перед 18-месячным курсом [19].

В США и Швейцарии в качестве адъювантной терапии меланомы кожи III стадии недавно была одобрена новая пегилированная форма рекомбинантного ИФН-альфа-2b. В крупном рандомизированном исследовании EORTC 18991 оценивали эффективность Пег-ИФН в дозе 6 мкг/кг/нед подкожно в течение восьми недель, затем 3 мкг/кг/нед подкожно до пяти лет. Показано значительное улучшение безрецидивной выживаемости по сравнению с наблюдением (отношение рисков (ОР) 0,82; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,71–0,96; $p = 0,01$). Эффект сохранялся и спустя 7,6 года наблюдения (ОР 0,87; 95% ДИ 0,76–1,00; $p = 0,05$), что свидетельствовало о стойком эффекте Пег-ИФН-альфа-2b [20]. Сравнение эффективности Пег-ИФН-альфа-2b в дозе 100 мкг подкожно один раз в неделю в течение 36 месяцев с таковой низких доз ИФН-альфа (ИФН-альфа-2b 3 млн МЕ подкожно три раза в неделю в течение 18 месяцев) у пациентов с промежуточным риском не выявило преимуществ пегилированной

формы. При этом нежелательные явления чаще наблюдались в группе Пег-ИФН-альфа-2b [21].

С целью обобщения результатов, полученных в ходе клинических испытаний, рядом авторов было выполнено несколько метаанализов. Первый метаанализ, проведенный К. Wheatley в 2007 г., был посвящен результатам адъювантной иммунотерапии меланомы кожи высокого риска. Несмотря на то что показатели безрецидивной выживаемости у больных в группе лечения улучшились на 17% ($p = 0,0001$), это не привело к достоверному увеличению общей выживаемости – 7% ($p = 0,06$). Полученные данные обозначили тенденцию к увеличению безрецидивной выживаемости при повышении дозы ИФН. Но этих сведений недостаточно, чтобы сделать однозначные выводы об оптимальной дозе препарата и длительности лечения. Метаанализ, проведенный S. Mocellin и соавт., показал, что адъювантная терапия сопровождается статистически достоверным улучшением показателей как безрецидивной, так и общей выживаемости (уменьшение рисков на 18 и 11% соответственно) у больных меланомой кожи с высоким риском рецидива. Однако оптимальную дозу препарата и длительности лечения также определить не удалось [22]. Перспективным направлением следует считать поиск прогностических маркеров эффективности ИФН, что позволит выделить из общей популяции тех пациентов с меланомой кожи, которым профилактическое назначение рекомбинантного ИФН принесет реальную пользу. Согласно данным, полученным Н. Gogas и соавт. в 2006 г., в качестве одного из таких маркеров может рассматриваться развитие аутоиммунитетности у пациентов, получающих высокие дозы ИФН-альфа [23].

Другим потенциальным прогностическим маркером является изъязвление первичной опухоли. Впервые значение этой характеристики было показано в метаанализе К. Wheatley и соавт. [24]. Пациенты с изъязвленной первичной опухолью имели больше шансов ответить на терапию ИФН.



ОНКОЛОГИЯ

Аналогичный вывод был сделан при ретроспективном анализе данных двух последних исследований EORTC (18952 и 18991) [25]. Наибольший статистически значимый прирост показателей общей и безрецидивной выживаемости имели пациенты с изъязвленной первичной опухолью и микрометастазами в регионарные лимфоузлы.

Таким образом, сегодня имеются основания считать изъязвление первичной опухоли важной биологической характеристикой, определяющей не только прогноз заболевания, причем как при локальной, так и при регионарной стадии болезни, но и вероятность ответа на терапию рекомбинантным ИФН. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В целом клинические исследования убедительно показывают, что профилактическое назначение ИФН-альфа сопровождается явными преимуществами в отношении безрецидивной выживаемости и может положительно влиять на ОВ. Оптимальная доза препарата и длительность лечения до сих пор окончательно не определены. В такой ситуации целесообразно придерживаться рекомендаций врачей по адъювантной терапии для пациентов с высоким риском прогрессирования меланомы.

Новые данные говорят о том, что определенные подгруппы пациентов могут получить существенное преимущество от адъювантной терапии ИФН. Отсутствие ясности в отношении дозы и длительности терапии вполне ожидаемо, если допустить, что ключевым фактором успеха является индивидуальная восприимчивость пациента к терапии, а не общая доза препарата, полученная им. Это предположение подкрепляется результатами небольшого исследования, опубликованными в 2000 г. Показано, что последующее назначение более высоких доз препарата пациентам, у которых возник рецидив болезни на фоне иммунотерапии ИФН, не приводит к улучшению клинических результатов лечения [26]. Эти выводы позволяют предположить, что эффект ИФН скорее зависит от индивидуальных особенностей пациента, а не от дозы или продолжительности лечения.

Российские рекомендации

В нашей стране были разработаны и утверждены рекомендации по адъювантному лечению меланомы кожи [27]. Так, больным меланомой кожи промежуточного и высокого риска прогрессирования заболевания (IIB–III стадии) показано адъювантное лечение.

В рутинной практике (вне рамок клинических исследований) в адъювантном режиме не следует назначать иные препараты, кроме препаратов ИФН-альфа.

Необходимо информировать пациента о преимуществах данного вида лечения и потенциальных побочных эффектах. При невозможности назначения ИФН-альфа (противопоказания, непереносимость, отказ пациента и др.) необходимо проводить динамическое наблюдение или предлагать участие в клинических исследованиях (если таковые имеются).

Поскольку иммунотерапия ИФН-альфа сопряжена с риском нежелательных явлений, следует особо выделить группу пациентов, которым она противопоказана.

Проанализировав данные литературы, эксперты пришли к выводу, что риск назначения ИФН-альфа превосходит пользу в следующих случаях [15, 28]:

- ✓ тяжелая депрессия;
- ✓ цирроз печени любой этиологии;
- ✓ аутоиммунные болезни, за исключением аутоиммунного тиреоидита с исходом в первичный гипотиреоз и полной лекарственной компенсацией;
- ✓ выраженная 3–4-й степени по СТСАЕ v. 3.0 недостаточность функции отдельных органов (сердечная, почечная, печеночная недостаточность и др.);
- ✓ псориаз;
- ✓ текущая беременность или планируемая беременность;
- ✓ неспособность пациента выполнять назначения врача.

Кроме того, не рекомендуется проводить адъювантную иммунотерапию ИФН-альфа больным меланомой кожи с благоприятным прогнозом (IA, IB, IIA стадии). Эксперты считают нецелесообразным назначение ИФН-альфа лицам моложе 18 лет.

Перспективы адъювантной терапии меланомы кожи

С 2011 г. арсенал лекарственных препаратов, используемых для лечения метастатической меланомы кожи, значительно расширился. Это стало возможно благодаря активному развитию двух направлений – таргетной (при наличии BRAFV600-мутации) и иммуноонкологической терапии (независимо от мутации BRAFV600). Высокая эффективность таргетной терапии у пациентов с метастатической меланомой кожи и мутацией BRAFV600 сомнений не вызывает. Вместе с тем данных об использовании таргетной терапии в адъювантном режиме у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания и мутацией BRAFV600 на сегодняшний день нет.

Завершен набор участников в рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование III фазы (NCT01667419, BRIM-8). Данное исследование посвящено сравнительной оценке эффективности вемурафениба и плацебо в адъювантном режиме у пациентов с меланомой кожи высокого риска после радикального хирургического лечения (III стадия). Представление первых результатов данного исследования ожидается в конце 2016 – начале 2017 г. В другом рандомизированном исследовании III фазы (NCT01682083, COMBI-AD) сравнивают комбинацию ингибитора BRAF и ингибитора MEK (дабрафениб + траметиниб) с монотерапией ингибитором BRAF (дабрафениб). Представление первых результатов данного исследования ожидается также в конце 2016 – начале 2017 г. Другое важное направление лекарственной терапии, уже нашедшее отражение в рекомендациях NCCN по лечению меланомы, – иммуноонкологическая терапия. Препарат ипилимумаб (анти-CTLA4) стал первым представителем нового направления в иммуноонкологии – преодоления с помощью лекарственных препаратов толерантности иммунной системы и восстановления противоопухолевого иммунного ответа. Возможность использования ипилимумаба в адъювантной терапии у пациентов с меланомой



кожи III стадии вызывает особый интерес, поскольку известна его способность увеличивать ОВ при метастатической меланоме кожи.

В исследование EORTC 18071 был включен 951 пациент с меланомой кожи III стадии после хирургического удаления метастазов в регионарные лимфоузлы (NCT00636168). В исследовании эффективность и переносимость ипилимумаба сравнивали с таковыми плацебо, выбранным в связи с тем, что динамическое наблюдение также считается стандартом для пациентов с III стадией меланомы кожи после радикального хирургического лечения. При медиане наблюдения за больными 2,74 года трехлетняя безрецидивная выживаемость на фоне ипилимумаба составила 46,5%, в группе плацебо – 34,8%. То есть прирост выживаемости достиг 12% ($p = 0,0013$). Медиана ВВП в группе ипилимумаба составила 26,1 месяца (95% ДИ 19,3–39,3), в группе плацебо – 17,1 месяца (95% ДИ 13,4–21,6) [29]. Последующий анализ покажет, удастся ли ипилимумабу улучшить показатели ОВ.

Между тем этих данных было достаточно, чтобы 28 октября 2015 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарствен-

ных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) зарегистрировало новое показание для ипилимумаба – адъювантная терапия пациентов с меланомой кожи высокого риска после радикального хирургического лечения (III стадия). Страны Евросоюза воздержались от регистрации данного показания до получения результатов влияния ипилимумаба на ОВ.

Препарат Эрвой (ипилимумаб) изначально был одобрен в 2011 г. для лечения неоперабельной меланомы на поздних стадиях. Согласно новому одобрению данное средство смогут применять пациенты из группы высокого риска рецидива меланомы после хирургического вмешательства.

Еще одним исследованием ипилимумаба в качестве адъювантной терапии является исследование III фазы (NCT01274338) с участием пациентов с III и IV стадией заболевания, которые хирургически полностью излечены. Ипилимумаб сравнивают с высокими дозами ИФН-альфа. В США набор в исследование продолжается.

Заключение

Несмотря на достижения в лекарственном лечении распространен-

ных форм меланомы кожи, адъювантная терапия с использованием препаратов ИФН-альфа на сегодняшний день остается перспективным способом улучшения показателя ВВП у больных меланомой кожи неблагоприятного прогноза. Пациентам с меланомой кожи, имеющим высокий риск прогрессирования болезни после радикального хирургического лечения и не имеющим противопоказаний, следует предлагать иммунотерапию интерфероном. Режим лечения целесообразно подбирать на основании клинических рекомендаций, разработанных для российских врачей-онкологов [27, 28].

Не исключено, что в ближайшем будущем возможности адъювантной терапии расширятся за счет новых лекарственных препаратов – иммуноонкологической или таргетной терапии. Однако этот вопрос пока остается предметом клинических исследований. Окончательную точку в вопросе, станет ли иммуноонкологическая и/или таргетная терапия новым стандартом лечения пациентов с меланомой кожи высокого риска, мы сможем поставить, лишь дождавшись окончательных результатов исследований. ☺

Литература

1. *Almazán-Fernández F.M., Serrano-Ortega S., Moreno-Villalonga J.J.* Descriptive study of the costs of diagnosis and treatment of cutaneous melanoma // *Actas Dermosifiliogr.* 2009. Vol. 100. № 9. P. 785–791.
2. *Guy G.P.Jr., Ekwueme D.U., Tangka F.K., Richardson L.C.* Melanoma treatment costs: a systematic review of the literature, 1990–2011 // *Am. J. Prev. Med.* 2012. Vol. 43. № 5. P. 537–545.
3. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. и др.* Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012.
4. *Ascierto P.A., Kirkwood J.M.* Adjuvant therapy of melanoma with interferon: lessons of the past decade // *J. Transl. Med.* 2008. Vol. 6. ID 62.
5. *Dummer R., Mangana J.* Long-term pegylated interferon-alpha and its potential in the treatment of melanoma // *Bio-logs.* 2009. Vol. 3. P. 169–182.
6. *Wang W., Edington H.D., Rao U.N. et al.* Modulation of signal transducers and activators of transcription 1 and 3 signaling in melanoma by high-dose IFNalpha2b // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. № 5. P. 1523–1531.
7. *Hervas-Stubbs S., Perez-Gracia J.L., Rouzaut A. et al.* Direct effects of type I interferons on cells of the immune system // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17. № 9. P. 2619–2627.
8. *Moschos S.J., Edington H.D., Land S.R. et al.* Neoadjuvant treatment of regional stage IIIB melanoma with high-dose interferon alfa-2b induces objective tumor regression in association with modulation of tumor infiltrating host cellular immune responses // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 19. P. 3164–3171.
9. *Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sosman J.A. et al.* High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB–III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801 // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. № 9. P. 2370–2380.
10. *Kirkwood J.M., Strawderman M.H., Ernstoff M.S. et al.* Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 // *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14. № 1. P. 7–17.
11. *Eggermont A.M., Suciu S., Santinami M. et al.* Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial // *Lancet.* 2008. Vol. 372. № 9633. P. 117–126.
12. *Pectasides D., Dafni U., Bafaloukos D. et al.* Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-



- dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 6. P. 939–944.
13. Mao L., Si L., Chi Z. et al. A randomised phase II trial of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon α -2b in high-risk acral melanoma patients // Eur. J. Cancer. 2011. Vol. 47. № 10. P. 1498–1503.
 14. Chiarion-Sileni V., Del Bianco P., Romanini A. et al. Tolerability of intensified intravenous interferon alfa-2b versus the ECOG 1684 schedule as adjuvant therapy for stage III melanoma: a randomized phase III Italian Melanoma Inter-group trial (IMI – Mel.A.) [ISRCTN75125874] // BMC Cancer. 2006. Vol. 6. ID 44.
 15. Agarwala S.S., Lee S.J., Flaherty L.E. et al. Randomized phase III trial of high-dose interferon alfa-2b (HDI) for 4 weeks induction only in patients with intermediate- and high-risk melanoma (Inter-group trial E 1697) // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. Abstr. 8505.
 16. Eggermont A.M., Suci S., MacKie R. et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9492. P. 1189–1196.
 17. Hansson J., Aamdal S., Bastholt L. et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2011. Vol. 12. № 2. P. 144–152.
 18. Hauschild A., Weichenthal M., Rass K. et al. Prospective randomized multicenter adjuvant dermatologic cooperative oncology group trial of low-dose interferon alfa-2b with or without a modified high-dose interferon alfa-2b induction phase in patients with lymph node-negative melanoma // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 21. P. 3496–3502.
 19. Hauschild A., Weichenthal M., Rass K. et al. Efficacy of low-dose interferon α 2a 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of ≥ 1.5 mm tumor thickness: results of a randomized phase III DeCOG trial // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 5. P. 841–846.
 20. Eggermont A.M., Suci S., Santinami M. et al. EORTC 18991 phase III trial: long-term adjuvant pegylated interferon- α 2b (PEG-IFN) versus observation in resected stage III melanoma: long-term results at 7.6-years follow-up // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. Abstr. 8506b.
 21. Grob J.J., Jouary T., Dréno B. et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b (36 months) versus low-dose interferon alfa-2b (18 months) in melanoma patients without macrometastatic nodes: an open-label, randomised, phase 3 European Association for Dermato-Oncology (EADO) study // Eur. J. Cancer. 2013. Vol. 49. № 1. P. 166–174.
 22. Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R., Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis // J. Natl. Cancer Inst. 2010. Vol. 102. № 7. P. 493–501.
 23. Gogas H., Ioannovich J., Dafni U. et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 7. P. 709–718.
 24. Wheatley K., Ives N., Eggermont A. et al. Interferon alpha as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomized trials on behalf of International Malignant Melanoma Collaborative Group // ASCO Meeting Abstracts. 2007. Vol. 25. Abstr. 8526.
 25. Eggermont A.M., Suci S., MacKie R. et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9492. P. 1189–1196.
 26. Ascierto P.A., Daponte A., Parosole R. et al. Intermediate dose recombinant interferon-alpha as second-line treatment for patients with recurrent cutaneous melanoma who were pretreated with low dose interferon // Cancer. 2000. Vol. 89. № 7. P. 1490–1494.
 27. Демидов Л.В. Лечение первичной меланомы кожи. М.: Монарх, 2010.
 28. Демидов Л.В., Поддубная И.В., Харкевич Г.Ю. и др. Адъювантное лечение меланомы кожи: российские клинические рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины и мнении экспертов // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22. № 2. С. 3–11.
 29. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J. et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 5. P. 522–530.

Opportunities and Perspectives of Adjuvant Therapy of High-Risk Skin Melanoma

A.S. Vikhrova, K.V. Orlova, G.Yu. Kharkevich, I.V. Samoylenko, L.V. Demidov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Contact person: Anastasiya Sergeevna Vikhrova, semencova_a.s@mail.ru

At present, adjuvant therapy of high-risk skin melanoma is of special importance. For a long time, use of recombinant interferon alpha-2a, alpha-2b was considered as the only efficient therapeutic approach. In October 2015, ipilimumab was registered in the USA for adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma based on the results from the EORTC 18071 study. However, in Russia and EU countries, ipilimumab was not approved for adjuvant therapy. In addition, clinical trials investigating efficacy of target therapy with BRAF and MEK inhibitors in adjuvant regimen in patients with high-risk skin melanoma after radical surgical intervention are still going on. At the moment, data from these studies are not yet available. Hence, a search for predictors of response to therapy with interferon alpha as well as determining patient subgroups with the highest therapeutic efficacy still remain to be a promising approach.

Key words: skin melanoma, interferon alpha-2b, pegylated recombinant interferon alpha-2b, target therapy

ОНКОЛОГИЯ



Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Роль химиоперфузии конечности при метастатической меланоме кожи

Г.И. Гафтон, К.Ю. Сенчик, Г.С. Киреева, В.Г. Петров, В.В. Семиглазов, Ю.В. Семилетова, И.Г. Гафтон, Г.В. Зиновьев

Адрес для переписки: Георгий Иванович Гафтон, doc-tor@mail.ru

В статье рассматриваются различные аспекты использования изолированной регионарной перфузии (ИРП) у больных метастатической меланомой кожи конечности. Перечислены стандартные подходы к выполнению ИРП с описанием разных режимов перфузии, проанализированы результаты применения ИРП в мировой клинической практике. Приведены результаты собственного исследования безопасности и эффективности ИРП с мелфаланом у пациентов с меланомой кожи конечности. Безопасность процедуры оценивали по результатам рН-метрии перфузата, определения фармакокинетики мелфалана и анализа послеоперационных осложнений. Представлены результаты общей и безрецидивной выживаемости пациентов после лечения, а также проведено сравнение отдаленных результатов терапии больных, не получавших ИРП в составе комбинированного лечения, и больных, которым выполнялась ИРП. Показана эффективность ИРП в качестве адъювантной терапии у пациентов с метастатической меланомой кожи конечности.

Ключевые слова: меланома кожи, транзитные метастазы, изолированная регионарная перфузия, мелфалан

Меланома кожи не относится к числу наиболее распространенных злокачественных новообразований. Так, в 2014 г. в России зарегистрировано 9493 новых случая меланомы кожи и 3558 смертей от нее [1]. Однако прирост стандартизованного показателя заболеваемости меланомой с 2004 по 2014 г. составил 17,27%. У 5–8% больных меланомой по мере прогрессирования

опухолевого процесса развиваются транзитные метастазы [2]. Они являются результатом попадания опухолевых эмболов в кожные и подкожные лимфатические узлы и развиваются в области между очагом первичной опухоли и дренирующим бассейном регионарных лимфатических узлов. Время от момента диагностирования первичной опухоли до появления транзитных метастазов составляет в среднем от 13 до 16 месяцев. К факторам риска развития транзитных метастазов меланомы кожи относят большую толщину первичной меланомы (более 1 мм), изъязвление опухоли, лимфососудистую инвазию, вовлечение регионарных лимфатических узлов, локализацию опухоли на нижней конечности [3–5]. Наличие транзитных метастазов коррелирует с III стадией меланомы, которая в зависимости от наличия изъязвления первичной опухоли и одновременного вовлечения регионарных лимфатических узлов подразделяется на ШВ и ШС стадии. Прогноз при данных стадиях неблагоприятный – общая пятилетняя выживаемость пациентов достигает 20–60% [4, 6, 7].



Золотым стандартом лечения транзитных метастазов меланомы считается хирургическая резекция. Подобная операция технически выполнима, если метастазы представлены одним или единичными поражениями, что делает возможным резекцию с последующим закрытием раны. Однако когда транзитные метастазы представляют собой множественные обширные поражения конечности, хирургическая резекция может быть ассоциирована с серьезными осложнениями или значительной деформацией пораженной конечности, что нередко приводит к отказу от данного метода лечения [8]. Возможности системной химио- (дакарбазин, темозоломид и др.) и иммунотерапии (интерфероны, интерлейкин 2), как правило, ограничены при транзитных метастазах меланомы кожи. Лечение отличается выраженной токсичностью [8]. Данное обстоятельство подтолкнуло ученых к поиску новых лечебных методик, позволяющих доставлять высокие концентрации противоопухолевых препаратов в пораженную конечность при минимальном риске системной токсичности. Изоляция пораженной конечности (транзитные метастазы по определению находятся в пределах конечности) от системного кровообращения должна способствовать реализации данной концепции. В 1958 г. O. Creech и E.T. Krentz разработали и применили на практике технологию, получившую название изолированной регионарной перфузии (ИРП) [9].

Техника и режимы изолированной регионарной перфузии

Пораженную конечность можно изолировать путем хирургического доступа к подвздошным, бедренным, подколенным, подмышечным или плечевым артериям и венам. Магистральные для пораженного региона сосуды клипсируются и канюлируются проксимальнее уровня локализации опухоли, после чего канюли подключаются к замкнутому перфузионному контуру. Для до-

стижения максимальной изоляции конечности проксимальнее уровня канюляции накладывается пневматический жгут [2, 10]. Длительность перфузии обычно составляет для верхней конечности 30 минут, для нижней – 60 минут.

Стандартным препаратом для ИРП является мелфалан с оптимальным профилем эффективности и токсичности для данной методики [11]. При ИРП удается достичь 20-кратной концентрации лекарственного препарата в пораженной конечности по сравнению с концентрацией, создаваемой системной химиотерапией [12]. Стандартными дозами мелфалана при ИРП для нижней и верхней конечностей считаются 10 и 13 мг/л объема конечности соответственно [2].

В 1990-х гг. D. Lienard и соавт. показали, что фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, системное введение которого во многом не оправдало ожиданий из-за серьезных побочных эффектов, может безопасно использоваться в условиях ИРП и повышать уровень ответа на лечение как при меланоме кожи, так и при саркоме мягких тканей конечности [13]. С тех пор комбинацию мелфалана и ФНО-альфа стали широко применять при ИРП у пациентов с транзитными метастазами меланомы кожи. ФНО-альфа используют в дозе 2 мг для нижней конечности, в дозе 1 мг – для верхней конечности.

Гипертермия является важным компонентом методики ИРП, поскольку обладает самостоятельным цитотоксическим действием, а также усиливает захват лекарственных препаратов опухолевыми клетками [14, 15]. Температура перфузата в диапазоне 41,5–43 °С считается наиболее эффективной с точки зрения увеличения ответа на лечение [16], в то же время часто приводит к развитию тяжелых послеоперационных осложнений (вплоть до ампутации конечности) и характеризуется выраженной токсичностью [17]. Именно поэтому в клинической практике температуру перфузата при ИРП обычно поддерживают на уровне 40–41 °С [10, 18].

Чтобы обеспечить минимальное системное воздействие химиопрепарата, циркулирующего в изолированном перфузионном контуре, необходимо следить за скоростью циркуляции перфузата и отсутствием утечек.

Кроме того, ИРП рекомендуется проводить в условиях оксигенации, чтобы поддерживать нормальную оксигенацию и pH изолируемой области [8].

По окончании перфузии проводят промывку перфузионного контура физиологическим раствором, чтобы предотвратить попадание оставшейся дозы противоопухолевого препарата в системный кровоток после деканюляции и удаления пневматического жгута с конечности.

Безопасность и эффективность изолированной регионарной перфузии

Осложнения ИРП подразделяют на системную токсичность, обусловленную утечкой препарата в системный кровоток, и местную. Сегодня, когда ИРП выполняется опытными хирургами в специализированных онкологических центрах, случаи возникновения клинически значимой утечки противоопухолевых препаратов (более 10% введенной дозы) крайне редки, поэтому серьезные проявления системной токсичности также регистрируются редко [2].

Местная токсичность ИРП оценивается в соответствии со схемой, предложенной J. Wieberdink и соавт. [19]. Риск ампутации конечности после ИРП (5-я степень токсичности) низкий – 0–2%. Токсичность 3-й и 4-й степени регистрируется у 4–26% пациентов. В большинстве случаев после ИРП отмечается 1-я (нет реакции) или 2-я (умеренная эдема/эритема) степень токсичности [20].

Поскольку вопрос об эффективности ИРП в качестве адъювантной терапии остается спорным [21–24], данная методика используется преимущественно для улучшения локального контроля над заболеванием, а также с паллиативной целью для купирования местных симп-

Онкология



томов. ИРП позволяет добиться у пациентов с транзитными метастазами меланомы кожи конечности ответа на лечение, которого не удается достичь при использовании других методик: частота полных ответов составляет 26–91%, частичных – 9–50%. Общая частота ответов на лечение – 69–100% (табл. 1) [20, 25–33].

Следует отметить, что ИРП показывает лучшие результаты по сравнению с другой методикой регионарного лечения меланомы кожи – изолированной регионарной инфузией. Преимуществом последней перед ИРП считается малоинвазивность [20].

Систематический обзор 22 исследований подтвердил эффективность добавления ФНО-альфа к мелфалану: средняя частота полных ответов у 556 пациентов, получавших при ИРП комбинацию ФНО-альфа и мелфалана, составила 68,9% против 46,5% у 562 больных, у которых ИРП выполнялась только с мелфаланом [34].

Частота рецидивов после ИРП достигает 50%, а длительность ответа на лечение, как правило, превышает один год [35]. В случае рецидива предлагается использовать такую же тактику, как и для транзитных метастазов меланомы в целом: местное иссечение опухоли, если это технически выполнимо, а при распространенном процессе – повторную ИРП. В нескольких исследованиях показано, что у определенной категории пациентов терапевтический эффект повтор-

ной ИРП не уступает эффекту первой процедуры [36, 37].

Отсутствие клинических исследований, посвященных сравнительной оценке отдаленных результатов ИРП с результатами других методов лечения, не позволяет сделать вывод об эффективности методики с точки зрения увеличения выживаемости больных. Медиана общей выживаемости пациентов после ИРП составляет около двух лет, причем данная величина коррелирует с ответом на лечение [35]. По данным одноцентрового клинического исследования с участием 103 пациентов с транзитными метастазами меланомы кожи, пятилетняя общая выживаемость больных после ИРП составила 26%, безрецидивная – 12% [38].

Материал и методы исследования

В исследование изолированной регионарной перфузии конечности, проведенное в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, были включены 24 пациента с меланомой кожи конечности (табл. 2), которым в период с 2004 по 2014 г. в отделении общей онкологии им. Н.Н. Петрова была выполнена ИРП.

16 больным с множественной диссеминацией транзитных метастазов меланомы кожи ИРП конечности была проведена в индукционном режиме, восьми больным меланомой кожи конечности – в адьювантном режиме (после широкого иссечения местного рецидива или одиночного транзитного метастаза).

ИРП выполнялась по следующей методике [10, 39]. На первом этапе выделялись, канюлировались и клипировались магистральные для пораженного региона сосуды проксимальнее уровня локализации опухоли. Одновременно с данными манипуляциями системно вводили гепарин из расчета 100 ЕД/кг. Далее резервуар заполняли перфузатом – 500 мл 0,9%-ного раствора NaCl, содержащего 5000–10 000 ЕД гепарина. Для предупреждения сброса цитостатика в системный кровоток через коллатеральное кровообращение накладывали жгут проксимальнее уровня канюляции. Затем изолированную сосудистую сеть подсоединяли к перфузионному контуру (рис. 1).

Температура перфузата во время ИРП составляла 40–41°C. В качестве противоопухолевого препарата использован мелфалан, доза которого рассчитывалась как 10 мг/л объема нижней конечности и 13 мг/л объема верхней конечности. Во время перфузии проводили непрерывный мониторинг не только температуры, но и pH-перфузата с помощью pH-метра в составе технической перфузионной установки. Для определения степени сброса мелфалана в системный кровоток в процессе ИРП конечности у десяти больных на 5-й, 30-й и 60-й минутах перфузии осуществлялся забор перфузата из замкнутого контура (2 мл) и венозной крови (2 мл). Полученные образцы исследовали на базе ФГБОУ ВПО

Таблица 1. Результаты выполнения изолированной регионарной перфузии с мелфаланом и ФНО-альфа у пациентов с транзитными метастазами меланомы кожи

Авторы и год проведения исследования	Количество пациентов, абс.	Общая частота ответов, %	Частота полных ответов, %	Частота частичных ответов, %	Сохранение конечности, %
Fraker D.L., Alexander H.R., Andrich M. et al., 1996 [25]	44	100	91	9	91
Lejeune F.J., Lienard D., Leyvraz S. et al., 1993 [26]	36	95	64	31	97
Lienard D., Eggermont A.M., Koops H.S. et al., 1999 [27]	32	90	59	31	Н/у
Grunhagen D.J., de Wilt J.H., Graveland W.J. et al., 2006 [28]	14	93	43	50	100
Cornett W.R., McCall L.M., Petersen R.P. et al., 2006 [29]	66	69	26	43	97
Hayes A.J., Neuhaus S.J., Clark M.A. et al., 2007 [30]	30	77	40	37	100
Alexander H.R. Jr., Fraker D.L., Bartlett D.L. et al., 2010 [31]	91	95	69	26	Н/у
Rossi C.R., Pasquali S., Mocellin S. et al., 2010 [32]	58	90	61	29	Н/у
Hoekstra H.J., Veerman K., van Ginkel R.J., 2014 [33]	39	93	54	н/у	Н/у

Примечание. Н/у – не упоминается.



«Санкт-Петербургский политехнический университет» ООО «Центр коллективного пользования „Аналитическая спектрометрия“» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, масс-спектрометрии. Точное содержание мелфалана в биологических пробах определяли по количеству его более устойчивого конечного продукта – дигидроксимелфалана (ДГМ). Содержание ДГМ полностью соответствовало количеству мелфалана в биологических средах. В послеоперационном периоде регулярно контролировали общее состояние больных и показатели лабораторных исследований. Степень местной токсичности оценивали по системе J. Weiberdink и соавт. [19]. Системное токсическое действие на организм определяли по шкале токсичности (критерии CTC NCIC) [40]. Пациенты, которым ИРП была выполнена в неoadъювантном режиме, через две-три недели были подвергнуты контрольному объективному и инструментальному обследованию, по результатам которого оценивали эффект лечения. Статистическая обработка полученных результатов была проведена с помощью пакетов программ IBM SPSS Statistics 20.0 и GraphPad.

Результаты и их обсуждение

Интраоперационных осложнений при проведении ИРП не зафиксировано. На рис. 2 представлены результаты рН-метрии перфузата при ИРП нижней конечности. Резкий скачок в значении рН произошел в первые пять минут перфузии, когда кровь из изолированной области смешивалась с физиологическим раствором, которым предварительно был заполнен перфузионный контур. Далее на протяжении ИРП показатель рН перфузата менялся незначительно и в среднем составлял $7,19 \pm 0,40$. В норме рН крови человека поддерживается в пределах 7,35–7,47. Таким образом, уровень рН в изолированном контуре не отличается от физиологических значений, что является одним из подтверждений безопасности процедуры ИРП

Таблица 2. Клиническая характеристика больных меланомой кожи конечностей

Характеристика больных	Количество больных, абс. (%)
Пол:	
■ женский	22 (92)
■ мужской	2 (8)
Возраст:	
■ младше 30 лет	2 (8)
■ 30–50 лет	7 (29)
■ старше 50 лет	15 (62)
Локализация опухолевого процесса:	
■ нижняя конечность	24 (100)
■ верхняя конечность	0 (0)
Характер опухолевого процесса:	
■ местный рецидив	5 (20)
■ одиночный транзитный метастаз	3 (12,5)
■ множественная диссеминация транзитных метастазов/сателлиты	15 (62,5)
■ первичная опухоль + транзитные метастазы	1 (5)
Вторичное лимфогенное метастазирование	9 (37)

и косвенным доказательством достаточности оксигенации перфузируемого региона.

При анализе образцов перфузионного раствора установлено, что в процессе ИРП конечности концентрация мелфалана уменьшалась и к моменту завершения процедуры составляла в среднем 3,3% исходной дозы (рис. 3). Несмотря на клипирование магистральных сосудов перфузируемой конечности и циркулярное наложение жгута выше места канюлирования сосудов, при проведении ИРП конечности у всех больных отмечался сброс цитостатика в системный кровоток (рис. 4).

В процессе ИРП конечности в системный кровоток четырех больных (из десяти, у которых брали пробы) попало менее 1,0 мг мелфалана. У оставшихся шести пациентов в крови было обнаружено от 1 до 1,6 мг мелфалана. Относительно используемых доз системный сброс мелфалана в проведенном исследовании не превысил 1,6%, что подтверждает незначительный уровень системной утечки во время ИРП. Полученные данные позволяют говорить о том, что концентрация мелфалана в перфузионном растворе в процессе ИРП конечности снижалась в основном за счет его накопления в мягких тканях конечности и опухолевых тканях.

Несмотря на использование более высоких доз мелфалана для ИРП, системная токсичность не отлича-



Рис. 1. Схема оригинальной перфузионной установки для выполнения изолированной регионарной перфузии конечности (1 – центробежный насос (ЦНИИ РТК, Санкт-Петербург), 2 – мембранный оксигенатор, выполняющий также роль резервуара, 3 – фильтр (Nipro Corporation, Япония), 4 – термостатирующее устройство (LOIP, Санкт-Петербург), 5 – рН-метр (ЦНИИ РТК, Санкт-Петербург))

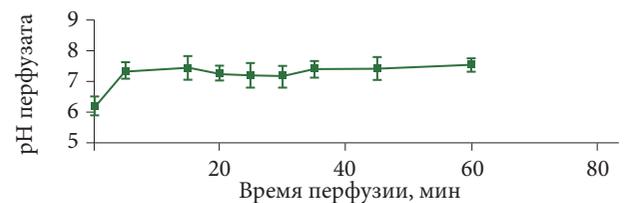


Рис. 2. Динамика изменения рН перфузата во время изолированной регионарной перфузии нижней конечности

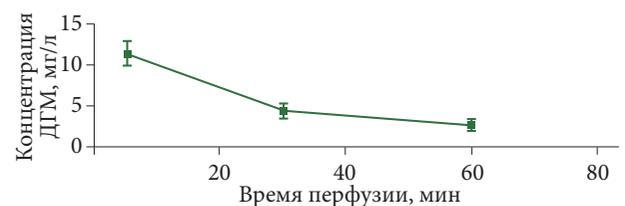


Рис. 3. Изменение концентрации мелфалана в перфузате во время изолированной регионарной перфузии конечности

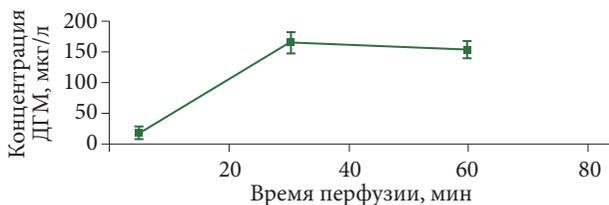


Рис. 4. Изменение концентрации мелфалана в плазме крови пациентов во время изолированной регионарной перфузии конечности



Рис. 5. Полный регресс опухоли после ИРП

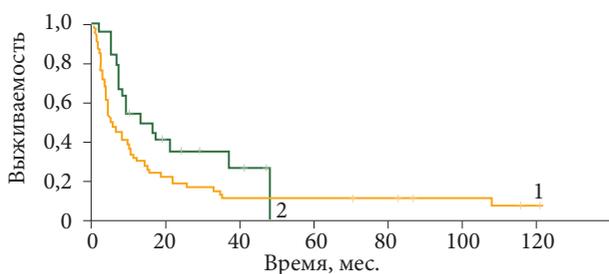


Рис. 6. Динамика безрецидивной выживаемости больных меланомой кожи конечностей (1 – комбинированное лечение с перфузией, 2 – без нее) (логарифмический ранговый критерий $p = 0,039$)

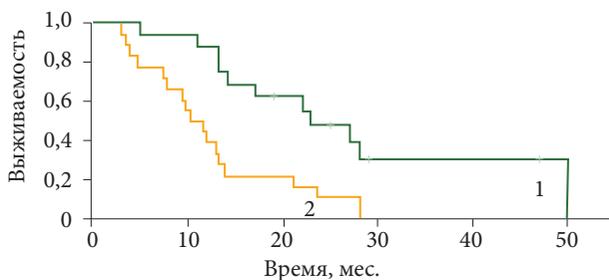


Рис. 7. Динамика общей выживаемости больных, получавших комбинированное лечение по поводу множественной диссеминации транзитных метастазов меланомы кожи конечностей (1 – с изолированной перфузией, 2 – без нее) (логарифмический ранговый критерий $p = 0,001$)

лась от таковой при стандартных схемах химиотерапии. Системная токсичность у больных после проведения ИРП была обусловлена сбросом через многочисленные сосудистые коллатерали цитостатика из замкнутого контура в системный кровоток. Частота возникновения гранулоцитопении 3–4-й степе-

ни составила 29%, тромбоцитопении 3–4-й степени – 22%. При этом в 36% случаев показатели тромбоцитов крови оставались в пределах нормальных значений. Анемия 3–4-й степени зафиксирована у 45% больных. Однако основной причиной анемии, наблюдаемой с первых дней послеоперационного периода, была интраоперационная кровопотеря – в среднем 930 мл (диапазон 400–2800 мл). Такая выраженная кровопотеря была связана с методикой выполнения ИРП, в основном из-за кровопотери при канюлировании сосудов и процедуре отмывания, когда происходит потеря раствора, содержащего как цитостатик, так и форменные элементы крови. Из симптомов местной токсичности чаще регистрировались отек конечности, гиперемия кожи, боли по ходу сосудов, парестезия. Важный момент: у некоторых пациентов ИРП приводила к полному или частичному местному разрешению опухолевого процесса (рис. 5). Медиана наблюдения пациентов с меланомой кожи конечностей составила 23 месяца (5–50 месяцев). В ходе динамического наблюдения из 24 больных живы восемь, из них четверо – без признаков опухолевого процесса, четверо – с наличием местно-распространенного опухолевого процесса без признаков отдаленного метастазирования (у одного больного местное прогрессирование опухолевого процесса). 16 больных в период динамического наблюдения умерли в результате прогрессирования и дальнейшей генерализации опухолевого процесса. Медиана безрецидивной выживаемости после выполнения ИРП составила $13 \pm 4,2$ месяца, годовая безрецидивная выживаемость – 54%, двух- и трехлетняя – 35%, четырехлетняя – 26%. Общая годовая выживаемость пациентов с меланомой кожи конечностей после выполнения ИРП достигла 83%, общая двух-, трех- и четырехлетняя выживаемость – 46,5, 33 и 25% соответственно. Полученные результаты соотносятся с литературными данными об отдаленных результатах ИРП у больных меланомой кожи конечности [35].

Результаты лечения сравнивали у больных меланомой кожи конечностей, у которых совместно с хирургическим вмешательством выполнялась ИРП, и у пациентов без нее (контрольная группа). Контрольную группу составили 54 пациента с меланомой кожи конечностей, которым проведено хирургическое либо комбинированное лечение без применения ИРП. Годичная безрецидивная выживаемость больных, получавших ИРП, достигла 54%, двух- и трехлетняя – 35%, четырехлетняя – 26%, медиана безрецидивной выживаемости – $13,0 \pm 4,2$ месяца. В то же время у пациентов контрольной группы, которым было проведено специализированное лечение без ИРП, показатель годичной безрецидивной выживаемости составил 29%, двухлетней – 18,5%, трех- и четырехлетней – 11%, медиана периода без прогрессирования – $4,9 \pm 0,9$ месяца (рис. 6), что было достоверно ниже, чем в группе с ИРП. Аналогичная ситуация имела место при анализе общей выживаемости больных меланомой кожи конечности. Общая годовая выживаемость пациентов, получавших комбинированное лечение по поводу множественной диссеминации транзитных метастазов меланомы кожи конечностей с ИРП без полного удаления опухолевых узлов, составила 87%, двухлетняя – 42%, трехлетняя – 25%. При этом показатель общей годичной выживаемости пациентов с множественной диссеминацией транзитных метастазов меланомы кожи конечностей, получавших паллиативное лечение без ИРП, составил 35%, двухлетней – 6% (рис. 7). Таким образом, нам удалось показать, что ИРП действительно эффективна с точки зрения улучшения отдаленных результатов лечения пациентов с метастатической меланомой кожи конечности при использовании в качестве адъювантной терапии.

Заключение

Лечение транзитных метастазов меланомы кожи остается сложной задачей для онкологов во



всем мире. За последние 50 лет изолированная регионарная перфузия зарекомендовала себя как безопасная и эффективная технология и стала важной составляющей мультимодального подхода к лечению больных меланомой кожи конечностей.

Будучи одной из разновидностей регионарной химиотерапии, ИРП позволяет добиваться хорошего терапевтического ответа, пре-

восходящего таковой системной химиотерапии. Кроме того, ИРП эффективна у пациентов, у которых возможности других методов лечения исчерпаны.

Несмотря на то что основными показаниями к применению ИРП остаются местный контроль над злокачественным процессом и облегчение местных симптомов заболевания, данная методика, как показывает наш опыт и опыт

некоторых зарубежных авторов, может быть весьма эффективна в адъювантных условиях после иссечения опухолевых очагов. Для подтверждения данных результатов требуется проведение сравнительных клинических исследований, по итогам которых место ИРП среди существующих подходов к лечению метастатической меланомы кожи может быть пересмотрено. ☺

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2016.
2. Grünhagen D.J., Kroon H.M., Verhoef C. Perfusion and infusion for melanoma in-transit metastases in the era of effective systemic therapy // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*. 2015. P. e528–534.
3. Egger M.E., Tabler B.L., Dunki-Jacobs E.M. et al. Clinicopathologic and survival differences between upper and lower extremity melanomas // *Am. Surg.* 2012. Vol. 78. № 7. P. 779–787.
4. Read R.L., Haydu L., Saw R.P. et al. In-transit melanoma metastases: incidence, prognosis, and the role of lymphadenectomy // *Ann. Surg. Oncol.* 2015. Vol. 22. № 2. P. 475–481.
5. Stucky C.C., Gray R.J., Dueck A.C. et al. Risk factors associated with local and in-transit recurrence of cutaneous melanoma // *Am. J. Surg.* 2010. Vol. 200. № 6. P. 770–774.
6. 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.
7. Suojärvi N.J., Jahkola T.A., Virolainen S. et al. Outcome following local recurrence or in-transit metastases in cutaneous melanoma // *Melanoma Res.* 2012. Vol. 22. № 6. P. 447–453.
8. Gabriel E., Skitzki J. The role of regional therapies for in-transit melanoma in the era of improved systemic options // *Cancers (Basel)*. 2015. Vol. 7. № 3. P. 1154–1177.
9. Creech O.Jr., Krentz E.T., Ryan R.F., Winblad J.N. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit // *Ann. Surg.* 1958. Vol. 148. № 4. P. 616–632.
10. Гафтон Г.И., Пхакадзе Н.П., Сенчик К.Ю., Гельфонд В.М. Перспективные методы терапии больных саркомами мягких тканей конечности (изолированная регионарная перфузия, локальная гипертермия) // *Практическая онкология*. 2004. Т. 5. № 4. С. 276–284.
11. Thompson J.F., Gianoutsos M.P. Isolated limb perfusion for melanoma: effectiveness and toxicity of cisplatin compared with that of melphalan and other drugs // *World J. Surg.* 1992. Vol. 16. № 2. P. 227–233.
12. Benckhuijsen C., Kroon B.B., van Geel A.N., Wieberdink J. Regional perfusion treatment with melphalan for melanoma in a limb: an evaluation of drug kinetics // *Eur. J. Surg. Oncol.* 1988. Vol. 14. № 2. P. 157–163.
13. Lienard D., Ewalenko P., Delmotte J.J. et al. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma // *J. Clin. Oncol.* 1992. Vol. 10. № 1. P. 52–60.
14. Cavaliere R., Ciocatto E.C., Giovanella B.C. et al. Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies // *Cancer*. 1967. Vol. 20. № 9. P. 1351–1381.
15. Clark J., Grabs A.J., Parsons P.G. et al. Melphalan uptake, hyperthermic synergism and drug resistance in a human cell culture model for the isolated limb perfusion of melanoma // *Melanoma Res.* 1994. Vol. 4. № 6. P. 365–370.
16. Di Filippo F., Anzà M., Rossi C.R. et al. The application of hyperthermia in regional chemotherapy // *Semin. Surg. Oncol.* 1998. Vol. 14. № 3. P. 215–223.
17. Kroon B.B., Klaase J.M., van Geel A.N. et al. Application of hyperthermia in regional isolated perfusion for melanoma of the limbs // *Reg. Cancer Treat.* 1992. Vol. 4. P. 223–226.
18. Rossi C.R., Foletto M., Pilati P. et al. Isolated limb perfusion in locally advanced cutaneous melanoma // *Semin. Oncol.* 2002. Vol. 29. № 4. P. 400–409.
19. Wieberdink J., Benckhuysen C., Braat R.P. et al. Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1982. Vol. 18. № 10. P. 905–910.
20. Smith H.G., Hayes A.J. The role of regional chemotherapy in the management of extremity soft tissue malignancies // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2016. Vol. 42. № 1. P. 7–17.
21. Koops H.S., Vaglini M., Suci S. et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593 // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. № 9. P. 2906–2912.
22. Ghussen F., Nagel K., Groth W. et al. A prospective randomized study of regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma // *Ann. Surg.* 1984. Vol. 200. № 6. P. 764–768.

ОНКОЛОГИЯ



23. Hafström L., Rudenstam C.M., Blomquist E. et al. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities. Swedish Melanoma Study Group // J. Clin. Oncol. 1991. Vol. 9. № 12. P. 2091–2094.
24. Olofsson Bagge R., Mattsson J., Hafström L. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities – long-term follow-up of a randomised trial // Int. J. Hyperthermia. 2014. Vol. 30. № 5. P. 295–298.
25. Fraker D.L., Alexander H.R., Andrich M., Rosenberg S.A. Treatment of patients with melanoma of the extremity using hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan, tumor necrosis factor, and interferon gamma: results of a tumor necrosis factor dose-escalation study // J. Clin. Oncol. 1996. Vol. 14. № 2. P. 479–489.
26. Lejeune F.J., Liénard D., Leyvraz S., Mirimanoff R.O. Regional therapy of melanoma // Eur. J. Cancer. 1993. Vol. 29A. № 4. P. 606–612.
27. Liénard D., Eggermont A.M., Koops H.S. et al. Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study // Melanoma Res. 1999. Vol. 9. № 5. P. 491–502.
28. Grunhagen D.J., de Wilt J.H., Graveland W.J. et al. The palliative value of tumor necrosis factor alpha-based isolated limb perfusion in patients with metastatic sarcoma and melanoma // Cancer. 2006. Vol. 106. № 1. P. 156–162.
29. Cornett W.R., McCall L.M., Petersen R.P. et al. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020 // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 25. P. 4196–4201.
30. Hayes A.J., Neuhaus S.J., Clark M.A., Thomas J.M. Isolated limb perfusion with melphalan and tumor necrosis factor alpha for advanced melanoma and soft-tissue sarcoma // Ann. Surg. Oncol. 2007. Vol. 14. № 1. P. 230–238.
31. Alexander H.R.Jr., Fraker D.L., Bartlett D.L. et al. Analysis of factors influencing outcome in patients with in-transit malignant melanoma undergoing isolated limb perfusion using modern treatment parameters // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 1. P. 114–118.
32. Rossi C.R., Pasquali S., Mocellin S. et al. Long-term results of melphalan-based isolated limb perfusion with or without low-dose TNF for in-transit melanoma metastases // Ann. Surg. Oncol. 2010. Vol. 17. № 11. P. 3000–3007.
33. Hoekstra H.J., Veerman K., van Ginkel R.J. Isolated limb perfusion for in-transit melanoma metastases: melphalan or TNF-melphalan perfusion? // J. Surg. Oncol. 2014. Vol. 109. № 4. P. 338–347.
34. Moreno-Ramirez D., de la Cruz-Merino L., Ferrandiz L. et al. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety // Oncologist. 2010. Vol. 15. № 4. P. 416–427.
35. Deroose J.P., Eggermont A.M., van Geel A.N. et al. 20 years experience of TNF-based isolated limb perfusion for in-transit melanoma metastases: TNF dose matters // Ann. Surg. Oncol. 2012. Vol. 19. № 2. P. 627–635.
36. Grünhagen D.J., van Etten B., Brunstein F. et al. Efficacy of repeat isolated limb perfusions with tumor necrosis factor alpha and melphalan for multiple in-transit metastases in patients with prior isolated limb perfusion failure // Ann. Surg. Oncol. 2005. Vol. 12. № 8. P. 609–615.
37. Kroon H.M., Lin D.Y., Kam P.C., Thompson J.F. Efficacy of repeat isolated limb infusion with melphalan and actinomycin D for recurrent melanoma // Cancer. 2009. Vol. 115. № 9. P. 1932–1940.
38. Lingam M.K., Byrne D.S., Aitchison T. et al. A single centre's 10 year experience with isolated limb perfusion in the treatment of recurrent malignant melanoma of the limb // Eur. J. Cancer. 1996. Vol. 32A. № 10. P. 1668–1673.
39. Гафтон Г.И., Семилетова Ю.В., Сенчик К.Ю. и др. Перфузионные технологии в лечении больных меланомой кожи и саркомами мягких тканей конечности // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61. № 3. С. 507–509.
40. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии. М.: Практическая медицина, 2005.

A Role of Limb Chemoperfusion in Metastatic Skin Melanoma

G.I. Gafton, K.Yu. Senchik, G.S. Kireyeva, V.G. Petrov, V.V. Semiglazov, Yu.V. Semiletova, I.G. Gafton, G.V. Zinovyev
N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg

Contact person: Georgy Ivanovich Gafton, doc-tor@mail.ru

Here, various aspects of using isolated limb regional perfusion (ILP) in patients with metastatic skin melanoma of the limbs are discussed in the paper. Standard approaches for performing ILP and description of various perfusion regimens are outlined, and results of using ILP worldwide are analyzed. In addition, personal experience on safety and efficacy of ILP with melphalan in patients with limb skin melanoma are presented. pH-measurement in perfusate as well as pharmacokinetics of melphalan and analyzed post-surgery complications were used to assess ILP safety. Total and relapse free survival was estimated after treatment, and long-term therapeutic outcomes were compared between patients with/without ILP in a combination therapy. It was shown that ILP was efficient as an adjuvant therapy in patients with metastatic skin melanoma of the limbs.

Key words: skin melanoma, transit metastases, isolated regional perfusion, melphalan

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



РОССИЙСКАЯ
НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

5–9 декабря 2016



ЗА ЗДОРОВУЮ
ЖИЗНЬ

ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

VII Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

26-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

10-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



Реклама

 **ЭКСПОЦЕНТР**
МОСКВА

Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Правительства Москвы
- Российской академии наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения

www.rnz-expo.ru

www.zdravo-expo.ru

www.health-expo.ru

реклама

12+





Метастаз меланомы кожи в сосудистую оболочку глаза

Я.В. Пармон, С.В. Саакян, А.Г. Амирян, Е.Б. Мякошина

Адрес для переписки: Янина Валентиновна Пармон, yanina.parmon@gmail.com

В статье представлены три редких клинических случая метастаза меланомы кожи в сосудистую оболочку глаза. Обследованы три пациентки в возрасте 49, 53 и 67 лет соответственно. У двух обнаружен монокулярный солитарный метастаз хориоидеи через 7 и 45 месяцев после диагностики меланомы кожи ягодицы и стопы соответственно. У третьей пациентки безотягощенного онкологического анамнеза выявлено бинокулярное многофокусное метастатическое поражение сосудистой оболочки глаза. При тщательном осмотре одномоментно обнаружена меланома ягодицы с подкожными метастазами в области шеи и груди. Во всех случаях диагноз метастаза подтвержден комплексом клиничко-инструментальных методов исследования, включивших изучение анамнеза, стандартное офтальмологическое обследование, ультразвуковое дуплексное сканирование, флуоресцентную ангиографию и оптическую когерентную томографию.

Ключевые слова: метастаз в сосудистую оболочку глаза, меланома кожи, ультразвуковое дуплексное сканирование, флуоресцентная ангиография, оптическая когерентная томография

Введение

Метастазы меланомы в сосудистую оболочку глаза (хориоидею) составляют примерно 2–3% всех внутриглазных метастазов [1–4]. Метастазы меланомы в орган зрения встречаются, как правило, у пациентов с диссеминированными метастазами в терминальных стадиях болезни. У 90% больных на момент обнаружения метастатического поражения имеются другие дистантные метастазы. Показано, что прижизненная диагностика случаев внутриглазных метастазов меланомы кожи чрезвычайно низка. При аутопсии умерших

от меланомы кожи (при жизни не предъявляли глазных жалоб) у 33,3% из них выявлен метастаз в сосудистую оболочку глаза [5].

В литературе описаны единичные случаи метастазов в хориоидею меланомы кожи [6–9], меланомы слизистых оболочек (прямой кишки, пищевода и влагалища) [4, 10, 11] и казуистически редкие случаи метастазов увеальной меланомы в сосудистую оболочку контралатерального глаза [12]. Внутриглазные метастазы кожной меланомы и увеальной меланомы составляют 1,9–4,4% и 0,7–1,2% всех внутриглазных метастазов соответственно [4].

Интервал от момента диагностики первичной опухоли до появления метастаза в сосудистую оболочку глаза значительно варьируется и составляет от двух месяцев до 16 лет (в среднем три года) [2–4, 6–9]. Жизненный прогноз у пациентов с внутриглазными метастазами меланомы кожи неблагоприятный – от одного до девяти месяцев (в среднем семь месяцев) [2–4, 9, 10].

Метастаз в хориоидею необходимо дифференцировать прежде всего от первичной увеальной меланомы. Схожесть клинической картины метастазов в хориоидею и увеальной меланом, особенно при монокулярном солитарном новообразовании и в отсутствие у больного предшествующего онкологического анамнеза, а также высокая частота первично-множественных опухолей у больных увеальной меланомой (УМ) (2–15%) [13, 14]) обуславливают необходимость применения комплекса инструментальных методов исследования.

Морфологические методы исследования играют основную роль в диагностике природы новообразования, дифференцировании первичной опухоли и вторичного поражения. В офтальмоонкологии к хирургической биопсии при внутриглазной опухоли относится энуклеация. У пациентов с метастазами в сосудистую оболочку глаза неблагоприятный жизненный прогноз, а также высокий риск двустороннего поражения (до трети случаев). Энуклеация при-



водит к значительному ухудшению качества жизни таких пациентов. В связи с этим предпочтительно использование пункционных методов биопсии – тонкоигольной аспирационной биопсии. Однако из-за анатомических особенностей глаза, характера роста и локализации метастазов в хориоидею, риска осложнений, недостаточной эффективности данного метода применение тонкоигольной аспирационной биопсии также ограничено [15]. Не случайно возрастает роль неинвазивных методов исследования.

Материал и методы исследования

Обследованы три пациентки в возрасте 49, 53 и 67 лет с метастазами меланомы кожи в сосудистую оболочку глаза. Всем больным проведено комплексное обследование, включавшее изучение анамнеза жизни, стандартное офтальмологическое и общеклиническое обследование (осмотр пациента, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, консультация онколога), ультразвуковое дуплексное сканирование (GE Voluson 730 Pro (Германия)), флуоресцентную ангиографию на фундус-камере Carl Zeiss Jena (Германия), оптическую когерентную томографию на ретиноангиотомографе HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Германия).

Результаты и их обсуждение

В Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца обратились три пациентки с жалобами на снижение зрения на одном глазу, искажение предметов, пелену перед глазом. У двоих в анамнезе хирургическое лечение по поводу меланомы кожи (ягодицы и стопы). Интервал от момента диагностики меланомы кожи до появления глазных жалоб составил 7 и 45 месяцев соответственно. На момент офтальмологического обследования отсутствовали данные о наличии метастазов в другие органы. Третья пациентка без

отягощенного онкологического анамнеза.

При офтальмоскопии во всех случаях выявлены новообразования сосудистой оболочки глаза: в двух – монокулярное поражение, у пациентки без отягощенного онкологического анамнеза – бинокулярное (в одном глазу – солитарная опухоль, в другом – многофокусное поражение (два очага)). Во всех случаях зарегистрировано постэкваториальное расположение опухоли с центральной локализацией на глазном дне. Клинически новообразования были представлены проминирующим очагом под сетчаткой округлой или овальной формы с нечеткими границами, неровной поверхностью и преобладанием стелющегося характера роста. В трех глазах цвет опухоли определяли как серо-зеленый, в одном – светло-желтый. На поверхности опухоли обнаружено перераспределение пигмента различной степени выраженности (рис. 1). У одной пациентки выявлена вторичная плоская отслойка сетчатки над опухолью. Офтальмоскопически ни в одном случае не обнаружены собственные сосуды опухоли.

Схожесть клинической картины с УМ обусловила необходимость определения характера опухоли с помощью дополнительных инструментальных методов исследования (УЗИ, флуоресцентная ангиография, оптическая когерентная томография). Выявление бинокулярного многофокусного поражения у пациентки без отягощенного онкологического анамнеза позволило предположить метастатическую природу внутриглазных новообразований. В связи с этим был проведен полный осмотр пациентки, в результате которого обнаружили меланому кожи ягодицы, подкожные метастазы шеи и груди, а также увеличение подмышечного лимфатического узла на стороне поражения. Дуплексное сканирование, включавшее двумерную серовещную эхографию и доплеровские режимы, проведено всем пациенткам (четыре глаза). Проминенция (h)

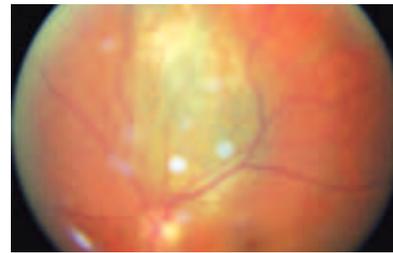


Рис. 1. Глазное дно. Метастаз меланомы кожи ягодицы

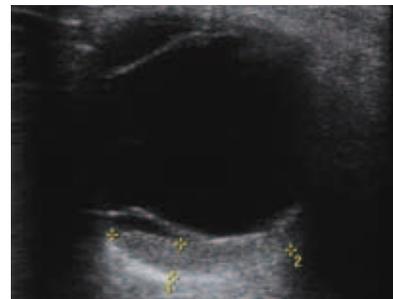


Рис. 2. Эхографическая картина метастаза меланомы кожи в сосудистую оболочку глаза (B-сканирование). Стелющаяся форма опухоли с неровной поверхностью

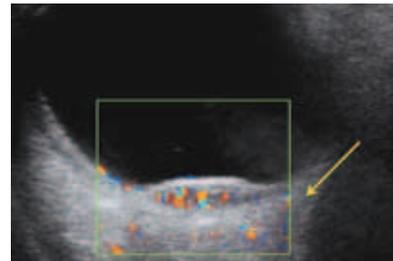


Рис. 3. Эхографическая картина метастаза меланомы кожи (режим цветового доплеровского картирования). Равномерное распределение цветовых картограмм потоков внутриопухолевых сосудов по всей толщине с перпендикулярным поверхности опухоли расположением. Стрелкой обозначены цветовые картограммы потоков внутриопухолевых сосудов



Рис. 4. Глазное дно. Метастаз меланомы кожи стопы

ОНКОЛОГИЯ



опухоли варьировалась от 2,0 до 3,5 мм, максимальный диаметр основания (d) – от 9,0 до 16,0 мм. Условный показатель соотношения h/d варьировался от 0,14 до 0,39. При обследовании в В-режиме

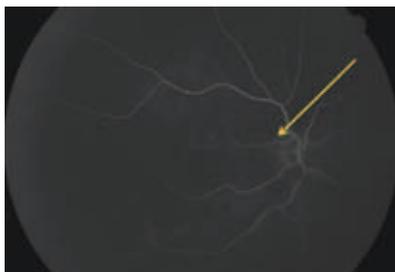


Рис. 5. Флуоресцентная ангиография. Артериальная фаза. Гипофлуоресценция в зоне очага опухоли (обозначена стрелкой), отсутствие контрастирования собственных сосудов опухоли

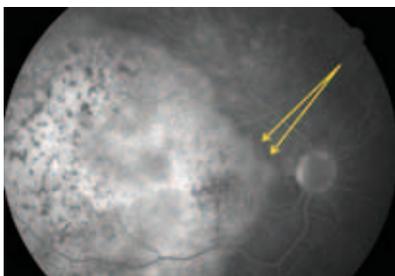


Рис. 6. Флуоресцентная ангиография. Поздняя фаза (через 40 минут от начала исследования). Неравномерная гиперфлуоресценция в зоне очага опухоли, мелкофокусная гиперфлуоресценция на поверхности опухоли (обозначена стрелками)

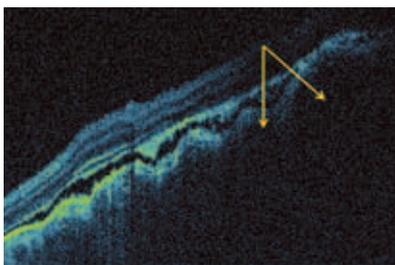


Рис. 7. Томографический скан (оптическая когерентная томография) метастаза меланомы кожи. Неровный хориоидальный профиль в зоне образования, диффузный отек и расслоение нейроэпителия сетчатки над опухолью, серозная отслойка нейроэпителия, интраретинальные депозиты (обозначены стрелками)

в двух глазах форма опухоли была стелющаяся (в виде полоски) с эхографически неровной поверхностью (рис. 2), в других двух – куполообразная (чечевицеобразная) форма с ровной поверхностью. Эхографический признак экскавации хориоидеи, встречающийся в 70% случаев при УМ [16], не выявлен ни в одном случае. Акустическая плотность исследуемых образований, по данным денситометрических показателей в различных участках образования, определялась как неоднородная и в среднем составила 108,7 усл. ед. При исследовании больных в режиме цветового доплеровского картирования во всех случаях визуализировали признаки внутриопухолевого кровотока. Общим для исследуемых образований явилось равномерное распределение внутриопухолевых сосудов по всей толщине опухоли и ближе к верхушке с расположением цветовых картограмм потоков собственных сосудов опухоли преимущественно перпендикулярно поверхности опухоли (вертикальный ход сосудов) и параллельно друг другу (рис. 3).

Таким образом, основные ультразвуковые признаки характерны для метастазов в сосудистую оболочку глаза: низкий показатель h/d , преимущественно неправильная и стелющаяся форма опухолей с неровным контуром, отсутствие хориоидальной экскавации, относительно высокая акустическая плотность, а также особенности расположения цветовых картограмм потоков внутриопухолевых сосудов [16].

При проведении флуоресцентной ангиографии у данных пациентов зафиксировано отсутствие контрастирования собственных сосудов опухоли, а также гипо- и изофлуоресценция в зоне опухоли в ранние фазы ангиографии (преартериальная, артериальная и артериовенозная фазы) с постепенным нарастанием слабоконтрастной неравномерной гиперфлуоресценции с сохранением стойкой слабоконтрастной гиперфлуоресценции в позднюю фазу (через 40 минут от начала исследова-

ния) (рис. 4–6). У всех больных выявлена также мелкофокусная гиперфлуоресценция по типу *pinpoint* на поверхности и по периферии опухоли. Данные особенности ангиографической картины характерны для метастатического поражения хориоидеи [17].

Проведенная оптическая когерентная томография позволила выявить дополнительные изменения в сетчатке над опухолью, характерные для метастазов в хориоидею [18]: выпуклую деформацию сетчатки с неровным хориоидальным профилем в зоне локализации образования, диффузный отек и расслоение нейроэпителия над опухолью, наличие серозной отслойки нейроэпителия и отслоек ретинального пигментного эпителия над опухолью, а также наличие гиперрефлективных фокусов и суб- и интраретинальных депозитов (рис. 7).

Цитологическая верификация диагноза (тонкоигольная аспирационная биопсия) не была проведена у данных пациенток из-за высокого риска интра- и послеоперационных осложнений и технических сложностей при заборе биоптата, связанном с постэкзоториальным расположением опухоли (задний полюс глаза) и недостаточной толщиной опухоли для эффективного забора клеток опухоли.

Таким образом, проведенное обследование, включавшее изучение анамнеза и данные комплексного неинвазивного инструментального исследования, позволило подтвердить во всех случаях метастаз меланомы кожи в сосудистую оболочку глаза. Все пациентки были направлены для дальнейшего обследования и лечения к онкологу.

Заключение

Применение комплекса клинико-инструментальных неинвазивных методов исследования, а также прицельное изучение анамнеза позволило подтвердить диагноз метастаза меланомы кожи в сосудистую оболочку глаза у трех пациенток. У пациентки без отягощенного онкологического анамнеза при офтальмологическом



обследовании подтверждено метастатическое бинокулярное поражение. Проведенный дополнительный общий осмотр позволил

одномоментно выявить первичную опухоль.

Ранняя диагностика внутривидных метастазов дает возможность

своевременно выбрать адекватный метод лечения, что влияет на качество и продолжительность жизни больных. ☺

Литература

1. Бровкина А.Ф. Опухоли хориоидеи // Офтальмоонкология / под ред. А.Ф. Бровкиной. М.: Медицина, 2002. С. 255–307.
2. De Bustros S., Augsburger J.J., Shields J.A. et al. Intraocular metastases from cutaneous malignant melanoma // Arch. Ophthalmol. 1985. Vol. 103. № 7. P. 937–940.
3. Rosenberg C., Finger P.T. Cutaneous malignant melanoma metastatic to the eye, lids, and orbit // Surv. Ophthalmol. 2008. Vol. 53. № 3. P. 187–202.
4. Zografos L., Ducrey N., Beati D. et al. Metastatic melanoma in the eye and orbit // Ophthalmology. 2003. Vol. 110. № 11. P. 2245–2256.
5. Fishman M.L., Tomaszewski M.M., Kuabara T. Malignant melanoma of the skin metastatic to the eye. Frequency in autopsy series // Arch. Ophthalmol. 1976. Vol. 94. № 8. P. 1309–1311.
6. Bowman C.B., Guber D., Brown C.H., Curtin V.T. Cutaneous malignant melanoma with diffuse intraocular metastases // Arch. Ophthalmol. 1994. Vol. 112. № 9. P. 1213–1216.
7. Suzuki H., Suzuki J., Sekine N. et al. A case of cutaneous malignant melanoma metastatic to the choroid // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1995. Vol. 99. № 1. P. 98–103.
8. Eide N., Syrdalen P. Intraocular metastasis from cutaneous malignant melanoma // Acta Ophthalmol. (Copenh.). 1990. Vol. 68. № 1. P. 102–106.
9. Viestenz A., Berger T., Kuchle M. Cutaneous melanoma metastasizing to the iris and choroid: a case report // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2002. Vol. 240. № 12. P. 1036–1038.
10. Sinclair J.C., Gold A.S., Murray T.G. Bilateral choroidal metastases from primary esophageal melanoma: a rare case // Optom. Vis. Sci. 2012. Vol. 89. № 4. P. 502–506.
11. Haddow J., Muthapati D., Arshad I. et al. Multiple bilateral choroidal metastasis from anal melanoma // Int. J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 12. № 4. P. 303–304.
12. Пармон Я.В., Юровская Н.Н., Саакян С.В. Роль флюоресцентной ангиографии в диагностике метастаза первичной увеальной меланомы в хориоидею контралатерального глаза: описание клинического случая // Ерошевские чтения. Третья Всероссийская конференция, посвященная 110-летию со дня рождения Т.И. Ерошевского. Самара, 2012.
13. Turner B.J., Siatkowski R.M., Augsburger J.J. et al. Other cancers in uveal melanoma patients and their families // Am. J. Ophthalmol. 1989. Vol. 107. № 6. P. 601–608.
14. Bergman L., Nilsson B., Ragnarsson-Olding B., Seregard S. Uveal melanoma: a study on incidence of additional cancers in the Swedish population // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006. Vol. 47. № 1. P. 72–77.
15. Augsburger J.J., Guthoff R. Metastatic cancer to the eye // Ophthalmology. 2009.
16. Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г. и др. Дифференциально-диагностические критерии увеальной меланомы и метастатических опухолей хориоидеи по данным комплексного высокочастотного ультразвукового сканирования // Российский офтальмологический журнал. 2015. № 2. С. 5–13.
17. Parmon Y.V., Saakyan S.V., Yurovskaya N.N. Fluorescein angiography of choroidal metastases // SOE Congress, June 8–11. Denmark: Copenhagen, 2013. P. 151.
18. Нероев В.В., Саакян С.В., Мякошина Е.Б. и др. Классификация опухоли-ассоциированных ретинальных изменений при увеальных новообразованиях // Российский офтальмологический журнал. 2010. № 4. С. 25–32.

Skin Melanoma Metastases into Choroid

Ya.V. Parmon, S.V. Saakyan, A.G. Amiryan, Ye.B. Myakoshina

Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases

Contact person: Yanina Valentinovna Parmon, yanina.parmon@gmail.com

Here, we present three rare clinical cases of skin melanoma metastasis into choroid. There were examined three female patients aged 49, 53 and 67, respectively. Two patients were found to have monocular solitary choroidal metastasis 7 and 45 months after being diagnosed with skin melanoma on buttocks and foot, respectively. The third patient had no burdened oncologic anamnesis, who was found to have binocular multi-focal metastatic injury in the choroid. A thorough physical examination revealed skin melanoma in the buttocks with subcutaneous metastasis in the neck and chest. In all cases, metastases were confirmed by using clinical and instrumental examination methods including investigating anamnesis, standard ophthalmologic examination, ultrasound duplex scanning, fluorescent angiography and optical coherence tomography.

Key words: choroidal metastasis, skin melanoma, ultrasound duplex scanning, fluorescent angiography, optical coherence tomography

ОНКОЛОГИЯ



Подногтевая меланома

М.Ю. Мяснянкин, Г.И. Гафтон, В.В. Анисимов, Д.Е. Мацко, А.О. Иванцов, Ю.В. Семилетова, И.Г. Гафтон

Адрес для переписки: Михаил Юрьевич Мяснянкин, oncologmisha@gmail.com

В настоящем исследовании проанализированы данные 445 больных меланомой кожи верхних и нижних конечностей, проходивших лечение с 1986 по 2015 г. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Из них были отобраны данные о 40 пациентах, радикально прооперированных, с морфологически подтвержденным диагнозом «подногтевая меланома» (ПМ). Наиболее важными клиничко-морфологическими особенностями, характеризующими ПМ, являются значительная длительность анамнеза (у большинства пациентов от года до трех лет), локализация новообразования в основном на пальцах нижних конечностей (75,5%), преимущественное поражение ногтевой фаланги больших пальцев (72,5%), преобладание акрально-лентигинозного типа опухоли (65%), IV уровень инвазии по Кларку (57,5%) и средняя толщина опухоли по Бреслоу 5,5 мм. Удельный вес больных II и III стадий составил 55 (n=22) и 22,5% (n=9) соответственно, тогда как удельный вес больных I стадии – 20 (n=8) и IV стадии – 2,5% (n=1). На основании полученных результатов мы пришли к выводу, что операцией выбора при ПМ является ампутация на уровне средней трети средней фаланги пальца. Показатели результатов лечения больных оказались достаточно низкими: пятилетняя выживаемость – 47%, десятилетняя – 20%. Больные ПМ характеризовались худшим прогнозом заболевания по сравнению с больными меланомой кожи верхних и нижних конечностей (p=0,0001).

Ключевые слова: подногтевая меланома, клинические и морфологические особенности, отдаленные результаты лечения

Актуальность исследования

Подногтевая меланома (ПМ) – редкое заболевание, которое, по данным доступной нам литературы, практически не изучалось в России, а за рубежом представлено ограниченным числом публикаций [1–3]. Ежегодно в мире регистрируют около 2 млн больных онкологическими заболеваниями кожи. Среди этих заболеваний на долю меланомы приходится

только 3–5%. Между тем именно эта опухоль характеризуется агрессивным течением и является главной причиной смерти больных онкологическими заболеваниями кожи [1, 3, 4]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости населения меланомой в мире составляет около 5% и считается одним из самых высоких среди злокачественных новообразований всех локализаций, уступая только раку

легкого [1]. В Российской Федерации заболеваемость меланомой кожи с 2000 по 2010 г. увеличилась с 3,18 до 3,95 случая на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста составил 1,99%, а общий прирост заболеваемости – 21,81% [1]. Примечательно, что показатели заболеваемости продолжают увеличиваться не только среди лиц европеоидной расы, но и среди лиц других рас [5–7].

Как известно, своевременная ранняя диагностика меланомы и ее адекватное лечение позволяют добиться стойкого излечения в 90% случаев [6, 8]. Несмотря на то что меланома кожи считается визуальной опухолью, более трети больных обращаются к онкологам на поздних стадиях заболевания [9, 10]. Разнообразие анатомических локализаций первичных заболеваний меланомой кожи, их клиничко-морфологические и биологические особенности, агрессивность течения затрудняют морфологическую диагностику. Одним из клиничко-морфологических типов заболевания является акрально-лентигинозная меланома (АЛМ), возникающая на коже пальцев, межпальцевых промежутков, подошв, ладоней и ногтевого ложа [9, 11]. Однако эти локализации могут быть представлены и другими морфологическими типами меланом [11]. Особое место в структуре АЛМ занимает подногтевая меланома (ПМ) [3, 11].

Диагноз ПМ на поздних стадиях сложности не вызывает. Диагностика на ранних стадиях весьма затруднительна. В большинстве слу-



чаев ПМ требует дифференциации с грибковым поражением ногтевого ложа (онихомикозом), панарицием, подногтевой и подэпидермальной гематомой, бородавкой, кавернозной тромбированной гемангиомой, невусом [6, 8].

Специфика локализации опухолевого процесса и его скрытость на первой стадии затрудняют визуализацию новообразования самим пациентом. Поэтому диагноз ПМ зачастую устанавливается уже на этапе вертикального разрастания и начала распространения метастазов [9, 10].

Согласно данным литературы, ПМ – редкое онкологическое заболевание с неудовлетворительным прогнозом. Следует признать, что из-за незначительного количества пациентов и отсутствия данных рандомизированных исследований до сих пор отсутствуют стандарты диагностики, хирургического лечения и рекомендаций по лекарственному лечению такого агрессивного протекающего злокачественного новообразования. Сегодня для пациентов с начальной стадией ПМ золотым стандартом признано радикальное удаление первичной опухоли с биопсией сигнальных лимфатических узлов [10, 12]. На поздних стадиях заболевания радикальная операция существенно не улучшает показатели общей и безрецидивной заболеваемости. Прогноз главным образом зависит от ранней диагностики, а также радикальности хирургического лечения и своевременности лекарственной терапии. Требуют разработки комплексные методы лечения больных ПМ [13].

Таким образом, все аспекты, касающиеся как своевременной диагностики, так и клинического течения, прогноза и эффективности лечения ПМ, представляются актуальными для проведения комплексного исследования с целью оптимизации лечения больных ПМ.

Материал и методы исследования

В настоящем исследовании проанализирована база данных НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, включающая информацию о 445 больных

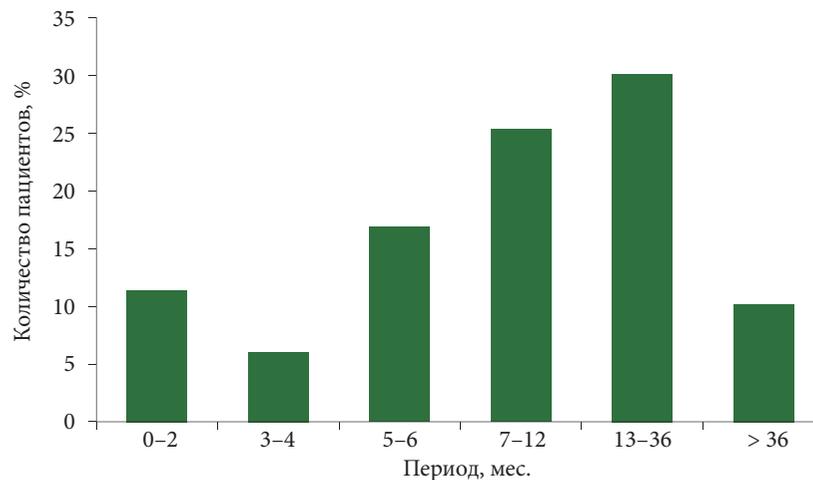


Рис. 1. Сроки от появления первых симптомов заболевания до первичного обращения к врачу

меланомой кожи верхних и нижних конечностей, среди которых 40 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом «подногтевая меланома» радикально прооперированы. Изучен архивный материал лаборатории патологической анатомии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Отдаленные результаты лечения проанализированы с помощью множительных оценок Каплана – Мейера, позволяющих проводить актуальный расчет выживаемости, то есть учитывать возможное дожитие больных, выбывших из-под наблюдения в течение контрольного пятилетнего срока. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения проведен с группой из 405 больных первичной меланомой кожи конечностей. Распределение больных по половозрастным и морфологическим характеристикам опухоли и стадии было идентичным.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст больных на момент установления диагноза составил 56 лет (от 29 до 79 лет). В анализируемой группе больных насчитывалось 30 (75%) женщин и 10 (25%) мужчин, соотношение 3:1. При этом существенных возрастных различий между группами мужчин и женщин в целом не выявлено ($p > 0,05$). Большинство пациентов с ПМ ($n = 19$) были в возрасте старше 70 лет. По этнической

принадлежности больные (100%) относились к европеоидной расе.

В 30% случаев пациенты обращались к врачу спустя 12 месяцев и более после появления первых симптомов заболевания (рис. 1).

Причины несвоевременного установления диагноза были разными: ошибочный диагноз поражения ногтевой фаланги воспалительной природы (абсцесс, панариций), грибковое поражение ногтей (онихомикоз), дистрофия ногтей, невус, бородавки и, наконец, изменения ногтевой фаланги после травмы. У четырех пациентов имело место нерадикальное хирургическое удаление подногтевого образования. В то же время после обращения к врачам по поводу других заболеваний 16% пациентов были направлены в специализированное учреждение из-за подозрения на онкологический характер заболеваний (рис. 2).

Первичная опухоль на пальцах ног локализовалась чаще ($n = 29$), чем на пальцах рук ($n = 11$). В большинстве случаев отмечалось поражение больших пальцев стоп и кистей (рис. 3).

Распределение больных по стадиям, выполненное на основании последней версии издания руководства по стадированию злокачественных новообразований Объединенного американского комитета по раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC,

ОНКОЛОГИЯ



- Инфекционное поражение ногтевой фаланги
- Невус
- Бородавка
- Грибковое поражение ногтей
- Дистрофия ногтя
- Травма
- Воспалительное поражение ногтевой фаланги

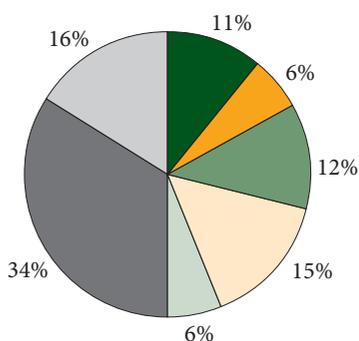


Рис. 2. Ошибочный диагноз при первичном обследовании

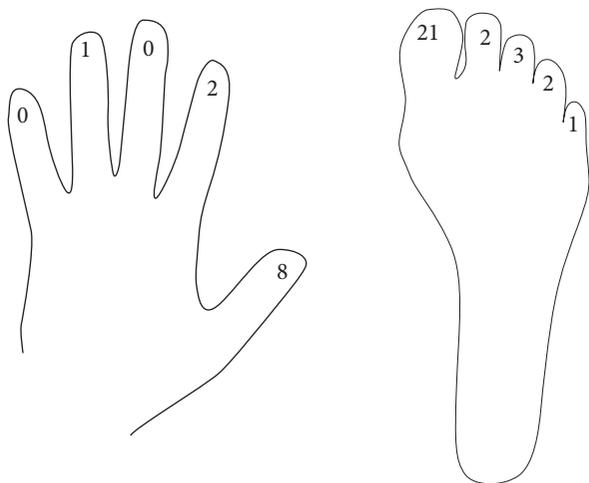


Рис. 3. Количество случаев ПМ на пальцах рук и ног



Рис. 4. Стадия ПМ на момент постановки диагноза

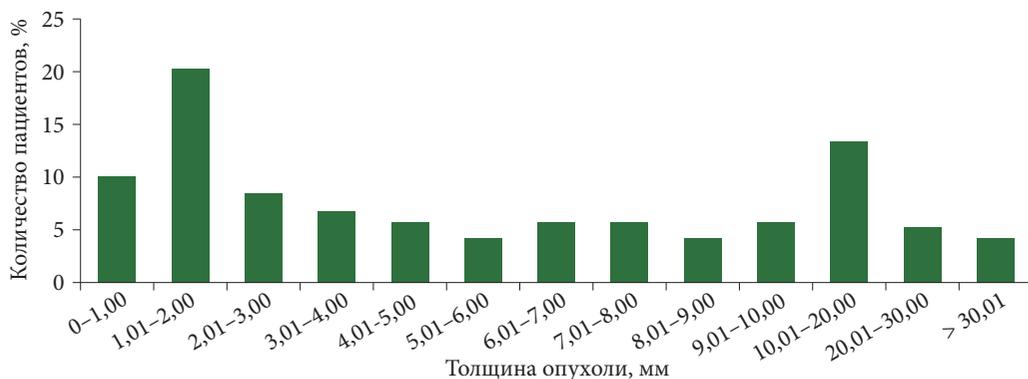


Рис. 5. Толщина опухоли по Бреслоу

2009, 7-е издание), представлено на рис. 4. Удельный вес больных II и III стадий достиг 55 (n = 22) и 22,5% (n = 9) соответственно, в то время как удельный вес больных I стадии составил 20 (n = 8) и IV стадии – 2,5% (n = 1). В десяти случаях выявлено метастатическое поражение пахово-бедренных лимфоузлов, в двух – внутрикожные метастазы в области межпальцевого промежутка на стопе.

Всем 40 больным проводилось хирургическое лечение первичной опухоли. Наиболее частым видом хирургической операции была ампутация на разном уровне фаланг пальцев (18 или 45%), а также экзартикуляция всего пальца в плюсне-(пястно)фаланговом суставе (13 или 32,5%). Значительно реже выполнялись экзартикуляция на уровне проксимальной и средней фаланг (7 или 17,5%) и плоскостная резекция плюсны (2 или 5%). Уровень ампутации пальца у 12 (30%) больных приходился на среднюю треть проксимальной фаланги, у шести (15%) – на среднюю треть средней фаланги.

При изучении влияния объема хирургической операции на отдаленные результаты лечения ПМ выяснилось, что более благоприятный прогноз имел место при выполнении ампутации на уровне средней трети средней фаланги пальца. Сравнительный анализ результатов пятилетней выживаемости пациентов при выполнении ампутации на уровне средней трети средней фаланги пальца или экзартикуляции всего пальца в плюсне-(пястно)фаланговом суставе

статистически достоверных различий не показал (52 (медиана 72 ± 20 месяца) против 29% (медиана 41 ± 4 месяца), p = 0,4). Это дает основание рекомендовать ампутацию на уровне средней трети средней фаланги пальца как операцию выбора при ПМ. Выполнение этой операции максимизирует функциональную способность конечности и тем самым улучшает качество жизни пациентов.

Во всех операциях после удаления первичной опухоли пластика раневого дефекта осуществлялась местными тканями. Десяти пациентам, у которых при первичной госпитализации выявлены регионарные метастазы в лимфоузлы, выполнена аксиллярная (2 или 20%), пахово-бедренная (5 или 50%) и подвздошно-пахово-бедренная лимфаденэктомия (3 или 30%). Профилактическая аксиллярная лимфаденэктомия проведена только у одного (2,5%) больного через две недели после радикального хирургического лечения ПМ. Однако гистологическое исследование не выявило метастатического поражения лимфоузлов. Адьювантная иммунная терапия назначалась только в случае метастатического поражения регионарных лимфоузлов по данным гистологического исследования операционного материала.

Гистологические типы ПМ были распределены следующим образом: 26 (65%) случаев – акраль-но-лентигинозная меланома, семь (17,5%) случаев – узловая меланома, пять (12,5%) случаев – лентигино-меланома, два (5%) случая – поверхностно-распространяющаяся меланома.

Толщина опухоли по Бреслоу варьировалась от 0,2 до 40 мм (в среднем 5,5 мм). При анализе распространения опухоли в интервале 1 мм наиболее часто встречалась толщина опухоли по Бреслоу от 1,01 до 2,00 мм (рис. 5).

Уровень инвазии опухоли по Кларку в большинстве случаев (55%) был IV. В шести случаях имело место поражение кости ногтевой фаланги, расцененное как V уровень инвазии опухоли (таблица).



У 21 (52,5%) больного наблюдался эпителиоидный клеточный тип опухоли, у 14 (35%) – смешанно-клеточный. Изъязвление эпидермиса зафиксировано у 27 (67,5%) больных. Отсутствие пигмента или наличие минимального количества в ПМ зарегистрировано в 17 (42,5%) и 14 (35%) случаях соответственно. Средняя митотическая активность составила 30 митозов на 3 мм². Лимфоидная инфильтрация по степени выраженности в опухоли распределилась в следующем порядке: выраженная – семь (17,5%) больных, умеренно выраженная – 14 (35%), слабо выраженная – 19 (47,5%) пациентов. Только в одном случае (2,5%) выявлена частичная спонтанная регрессия ПМ.

Показатель пятилетней общей выживаемости больных ПМ безотносительно стадии составил 47%. При этом десятилетний рубеж пережили 20% больных. Медиана общей выживаемости составила 55 ± 9,4 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 36,4–73,5) (рис. 6).

Показатель пятилетней опухолевоспецифической выживаемости (ОСВ) больных ПМ безотносительно стадии составил 37%. При этом десятилетний рубеж пережили 18% больных. Медиана ОСВ составила 50 ± 6,6 месяца (95% ДИ 36,8–63,1) (рис. 7).

Показатель пятилетней безрецидивной выживаемости больных ПМ безотносительно стадии составил 40%. Медиана безрецидивной выживаемости достигла 50 ± 8,1 месяца (95% ДИ 34,0–65,9) (рис. 8).

При изучении отдаленных результатов лечения ПМ проведен сравнительный анализ с группой из 405 больных меланомой кожи верхних и нижних конечностей. В группе сравнения показатель пятилетней общей выживаемости безотносительно стадии достиг 70%, при ПМ – 47% (p = 0,0001) (рис. 9).

Заключение

Большинство больных ПМ обращались к врачу через 12 месяцев

Таблица. Уровень инвазии опухоли по Кларку

Уровень инвазии по Кларку	Гистологическое исследование, абс. (%)
I	0 (0)
II	1 (2,5)
III	6 (15)
IV	23 (57,5)
V	10 (25)

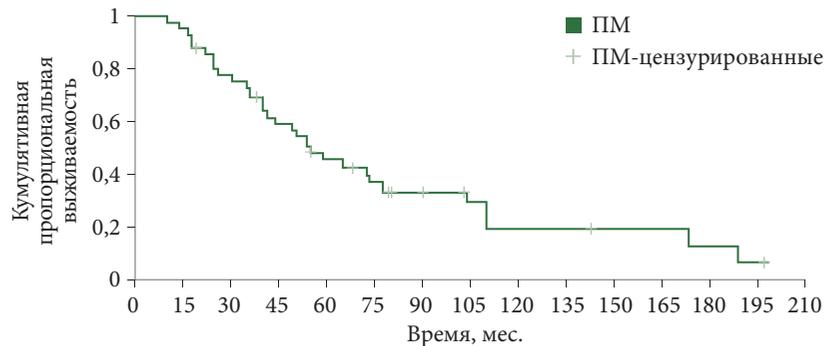


Рис. 6. Общая выживаемость у пациентов с ПМ

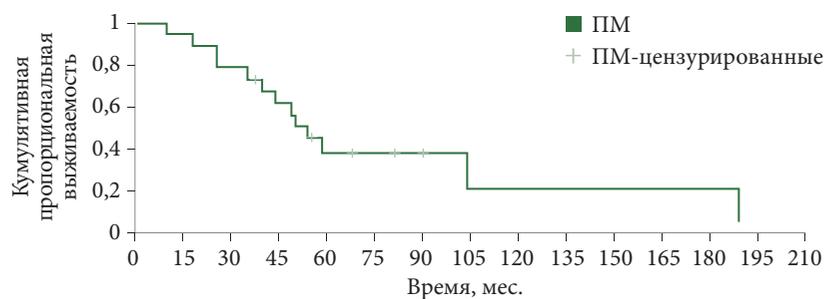


Рис. 7. Опухоль-специфическая выживаемость у пациентов с ПМ

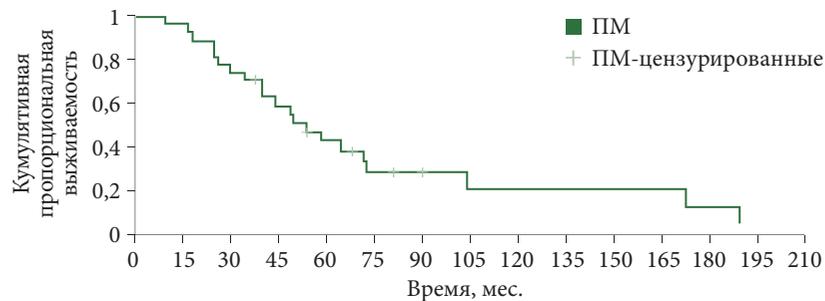
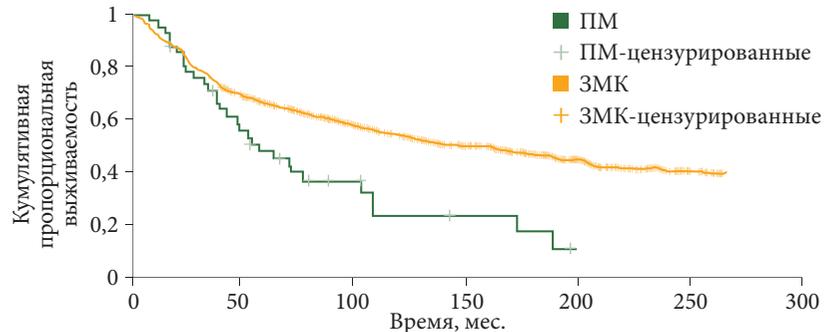


Рис. 8. Безрецидивная выживаемость у пациентов с ПМ



Примечание. ЗМК – заболевания меланомой кожи.

Рис. 9. Общая выживаемость больных ПМ и меланомой кожи



и более после появления первых симптомов заболевания, то есть на поздней стадии заболевания. В большинстве случаев заболевание диагностировано на II и III стадиях. Более половины пациентов имели уровень инвазии по Кларку IV и V. Среднее значение толщины опухоли по Бреслоу составило 5,5 мм. Клинического обследования в сочетании с тонкоигольной

аспирационной биопсией или трепан-биопсией обычно бывает достаточно для адекватной постановки диагноза. Дифференциальная диагностика ПМ осложняется клинической картиной, схожей в первую очередь с воспалительными заболеваниями и грибковыми поражениями ногтевой фаланги. Операцией выбора при локализованной ПМ является ам-

путация на уровне средней трети средней фаланги пальца. Выполнение этой операции максимизирует функциональную способность конечности и тем самым улучшает качество жизни пациента. У пациентов с ПМ имеет место худший прогноз заболевания по сравнению с больными меланомой кожи верхних и нижних конечностей ($p = 0,0001$). ☺

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20. № 3.
2. Мяснянкин М.Ю., Гафтон Г.И., Анисимов В.В. и др. Акральная лентигинозная меланома: современное состояние проблемы // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61. № 4. С. 563–570.
3. 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.
4. Phan A., Touzet S., Dalle S. et al. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases // Br. J. Dermatol. 2006. Vol. 155. № 3. P. 561–569.
5. Chang J.W., Yeh K.Y., Wang C.H. et al. Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases // Melanoma Res. 2004. Vol. 14. № 6. P. 537–541.
6. Marsden J.R., Newton-Bishop J.A., Burrows L. et al. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010 // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 2010. Vol. 63. № 9. P. 1401–1419.
7. Rex J., Paradelo C., Mangas C. et al. Management of primary cutaneous melanoma of the hands and feet: a clinicoprognostic study // Dermatol. Surg. 2009. Vol. 35. № 10. P. 1505–1513.
8. Slingluff C.L.Jr., Vollmer R., Seigler H.F. Acral melanoma: a review of 185 patients with identification of prognostic variables // J. Surg. Oncol. 1990. Vol. 45. № 2. P. 91–98.
9. Tan K.B., Moncrieff M., Thompson J.F. et al. Subungual melanoma: a study of 124 cases highlighting features of early lesions, potential pitfalls in diagnosis, and guidelines for histologic reporting // Am. J. Surg. Pathol. 2007. Vol. 31. № 12. P. 1902–1912.
10. Wu X.C., Eide M.J., King J. et al. Racial and ethnic variations in incidence and survival of cutaneous melanoma in the United States, 1999–2006 // J. Am. Acad. Dermatol. 2011. Vol. 65. № 5. Suppl. 1. P. S26–37.
11. Демидов Л.В., Харатишвили Т.К., Перуханян Ф.К. Акральная меланома кожи. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, прогноз // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2003. Т. 14. № 2–1. С. 72–75.
12. Soudry E., Gutman H., Feinmesser M. et al. 'Gloves-and-socks' melanoma: does histology make a difference? // Dermatol. Surg. 2008. Vol. 34. № 10. P. 1372–1378.
13. Sosman J.A., Kim K.B., Schuchter L. et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 8. P. 707–714.

Subungual Melanoma

M.Yu. Myasnyankin, G.I. Gafton, V.V. Anisimov, D.Ye. Matsko, A.O. Ivantsov, Yu.V. Semiletova, I.G. Gafton
N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg

Contact person: Mikhail Yuryevich Myasnyankin, oncologmisha@gmail.com

In the current study, there were analyzed 445 patients with skin melanoma of the upper and lower limbs, who were treated during 1986–2015 at the N.N. Petrov Research Institute of Oncology. Among them, 40 patients after radical surgery were selected with morphologically confirmed diagnosis subungual melanoma (SM). Significant duration of anamnesis (mainly, one – three years), location of melanoma mainly on the fingers of lower limbs (75.5%), preferentially affecting nail bone of big toe (72.5%), acral-lentiginous type of melanoma (65%), Clark Level IV invasion (57.5%), and average Breslow thickness = 5.5 mm were the most important clinical and morphological features of SM. Relative percentage of patients with stage II and III SM was 55 (n = 22) and 22.5% (n = 9), respectively, whereas with stage I – 20 (n = 8) and IV – 2.5% (n = 1). Based on the data obtained it was concluded that operation of choice for patients with SM is amputation at the middle third of the middle phalanx. It turned out that therapeutic results were rather low: 5-year survival was – 47%, 10-year survival – 20%. Compared to patients with skin melanoma of the upper and lower limbs, patients with SM have the poorest prognosis (p = 0.0001).

Key words: subungual melanoma, clinical and morphological characteristics, long-term outcomes

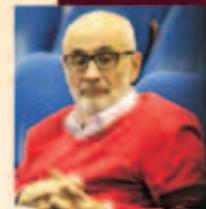


Дорогие коллеги!

ПРИВЕТСТВУЮ ВАС ОТ ИМЕНИ ОРГАНИЗАТОРОВ
ДЕВЯТОЙ ВСЕРОССИЙСКОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ
ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ
26-27 ЯНВАРЯ 2017 г.

Сегодня в России под эгидой различных профессиональных объединений урологов проводится множество научных форумов, посвященных различным аспектам урологии.

Мы видим своей основной задачей объединение урологов различных специализаций для открытого и беспристрастного обмена опытом, выработки единой позиции по наиболее важным вопросам науки и практики, ведь логическим завершением всякого научного исследования является успешно проведенное оперативное вмешательство и исцеление больного.



Формат конференции позволит участникам наглядно проследить ход операции, получить полное представление об анатомических ориентирах и демонстрируемой методике оперативного лечения. В непосредственном контакте с выдающимися урологами вы сможете не только увидеть, но и стать участником обсуждения всех технических приемов проведения операций, возможно критически взглянув на представленную точку зрения.

К участию в работе конференции приглашаются специалисты из всех регионов России, стран СНГ, зарубежные коллеги.

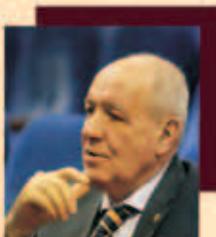
Обращаем ваше внимание, что в этом году в ходе конференции будет произведен отбор лучших фильмов для Всемирного видеорологического конгресса, который состоится в Санкт-Петербурге в 2018 г.

Мы надеемся, что наша конференция стала еще одной славной традицией в истории отечественной урологии.

С нетерпением жду нашей встречи.

Искренне ваш,

Сергей Петрович Даренков



Для желающих выступить с докладами

необходимо на адрес: urovideo@yandex.ru

прислать Ф.И.О., ученое звание, место работы, название доклада, в ответ будут высланы логин и пароль для возможности загрузки материалов по протоколу FTR на сайте конференции

www.urovideo.ru (см. информацию по загрузке видеоматериалов в разделе Видеоматериалы - правила по предоставлению видеоматериалов).

20 декабря 2016 г. заканчивается прием видеоматериалов, которые будут представлены в виде докладов на конференции и материалов конференции на DVD.

Авторские права защищены обязательной ссылкой на сборник и автора фильма.

Материалы будут опубликованы после утверждения сборника на заседании членов организационного комитета конференции.



Технический организатор:

«ВИДЕОМЕД» sobilen@mail.ru, darenkov@list.ru

Информационная поддержка: журнал «Кремлёвская медицина»

Специальное издание для урологов "Урология сегодня"

Фонд "Вместе против рака"

UroWeb.ru



¹ Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

³ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии

Молекулярные факторы опухолевой прогрессии при увеальной меланоме

С.В. Саакян^{1,2}, А.Ю. Цыганков², А.Г. Амирян¹, В.И. Логинов³,
А.М. Бурденный³

Адрес для переписки: Александр Юрьевич Цыганков, alextsygankov1986@yandex.ru

Цель – анализ мутаций в онкогенах *GNAQ* и *GNA11* и полиморфизма гена *ABCB1/MDR1*, их корреляции с клиническими и морфологическими характеристиками при первичной увеальной меланоме (УМ).

Материал и методы. Обследовано и пролечено 30 пациентов (12 мужчин и 18 женщин, соотношение 2:3) в возрасте 23–72 лет (средний возраст $52,5 \pm 9,1$ года) с первичной УМ. Во всех случаях проведена энуклеация с гистологически подтвержденным диагнозом УМ. Мутации в генах *GNAQ/GNA11* и полиморфизм гена *ABCB1/MDR1* определены на основании ПЦР-ПДРФ-анализа.

Результаты. В 27 (90%) из 30 образцов выявлены мутации в экзонах 4 и 5 генов *GNAQ/GNA11*. Частота мутаций в экзонах 4 и 5 гена *GNAQ* составила 40 и 16,7%, гена *GNA11* – 0 и 50% соответственно.

Показана статистически значимая ассоциация между частотой мутации глутамина в 209-м положении гена *GNAQ* и высокой отслойкой сетчатки (0,55 при $p < 0,05$). Частота мутации в экзоне 5 гена *GNA11* в опухоли веретенчатого типа в 2,8 раза выше по сравнению с эпителиоидно-клеточным типом. Аллель С полиморфного маркера С3435Т гена *ABCB1* выявлен в 80% случаев. Частота предрасполагающего генотипа СС у больных УМ в четыре раза выше, чем в контрольной группе. Данный генотип ассоциирован с высоким риском развития УМ (относительный риск 8,5; $p = 7 \times 10^{-6}$). Установлена достоверная корреляционная связь частоты встречаемости генотипа СС полиморфного маркера С3435Т гена *ABCB1* с высотой и степенью пигментации опухоли ($p = 0,0391$ и $p = 0,0381$), состоянием сосудов и эпителиоидно-клеточным/смешанно-клеточным типом УМ (0,0493 и 0,0569). Генотип ТТ у больных УМ не выявлен.

Заключение. Показана высокая частота мутаций в генах *GNAQ/GNA11* и ассоциация аллеля С полиморфного маркера С3435Т гена *ABCB1* с неблагоприятными клиническими и морфологическими вариантами УМ. Выявленные особенности могли бы быть использованы для разработки в ходе дальнейших исследований современных подходов к прогнозированию течения УМ, а также для скрининга пациентов, входящих в группу риска по данному заболеванию.

Ключевые слова: увеальная меланома, мутации, онкогены, *GNAQ*, *GNA11*, *ABCB1*, *MDR1*

Введение

Злокачественные внутриглазные опухоли меланоцитарного генеза представляют угрозу не только для зрения, но и для жизни пациента. Их частота достигает 15% общего числа меланом других локализаций. При этом частота увеальной мела-

номы (УМ) составляет 85–88% всех первичных внутриглазных злокачественных новообразований [1]. В России заболеваемость УМ колеблется от 6,23 до 8 человек на 1 млн взрослого населения в год [1]. В педиатрической популяции данный показатель значительно ниже [2].

УМ характеризуется агрессивным, прогрессирующим течением, высокой вероятностью метастазирования и летального исхода. Через пять лет у 50% пациентов с УМ после проведенного лечения диагностируют метастазы в печени [3, 4].



Поиску факторов прогноза течения опухолевого процесса при УМ в последние годы придается особое значение. Первыми были изучены клинические факторы. К ним относятся пол, возраст, расовая принадлежность, иммунологический статус, общий статус больного, сопутствующие заболевания, локализация и размеры опухоли [5, 6]. К сожалению, на текущий момент взаимосвязь многих из перечисленных факторов с УМ изучена недостаточно. Более чувствительны патоморфологические факторы: тип гистологического строения опухоли, степень инвазии склеры, прорастание за пределы фиброзной капсулы, характер и тип ангиогенеза, степень лимфоидной инфильтрации в строме опухоли, уровень пролиферативной активности клеток новообразования, размеры ядра и ядрышкового анализатора и т.д. [7].

Выявление молекулярно-генетических изменений при УМ представляется наиболее перспективным способом прогнозирования течения заболевания. На сегодняшний день накоплен большой опыт в изучении цитогенетических изменений при УМ [8–9, 11]. К наиболее характерным хромосомным перестройкам и нарушениям численности отдельных хромосом можно отнести потерю одной копии хромосомы 3 (моносомия 3), что коррелирует с увеличением размера опухоли, вовлеченностью цилиарного тела, наличием в опухоли эпителиоидных клеток, полей оранжевого пигмента на поверхности опухоли, а также наличием замкнутых сосудистых петель [8–11].

В УМ удалось выявить мутации онкогенов, характерные для кожных меланом, однако частота их встречаемости невелика. Например, мутации BRAF при УМ обнаруживают в 13% случаев. При кожных меланом частота данных мутаций достигает 90% [12]. В последние годы выявлена мутация новых онкогенов GNAQ и GNA11 в ряде опухолевых процессов органа зрения. Частота обнаружения мутации при УМ, по данным разных

авторов, – 46–90% [13–15]. Роль полиморфизма гена ABCB1 при УМ изучена в единичных работах [16, 17].

Целью исследования стал анализ мутаций в онкогенах GNAQ и GNA11 и полиморфизма гена ABCB1/MDR1, их корреляции с клиническими и морфологическими характеристиками при первичной УМ.

Материал и методы исследования

Всего обследовано 30 пациентов (12 мужчин и 18 женщин, соотношение 2:3) в возрасте от 23 до 72 лет (средний возраст $52,5 \pm 9,1$ года). Высота опухоли – от 2,6 до 13,8 мм ($9,05 \pm 3,8$ мм), диаметр основания опухоли – от 8,2 до 21,9 мм ($15,4 \pm 5,6$ мм). Объектом изучения стали опухоли цилиохориоидальной области ($n = 5$ (16,7%)), хориоидеи ($n = 22$ (73,3%)) и иридоцилохориоидальной области ($n = 3$ (10%)).

Из исследования были исключены больные с обострением хронических воспалительных процессов, аутоиммунными, наследственными и психическими заболеваниями. В качестве популяционного контроля при анализе полиморфизма гена ABCB1 использовали сопоставимую по половозрастным характеристикам выборку онкологически здоровых индивидуумов ($n = 60$).

Исследованы препараты ДНК, выделенные из образцов УМ, полученных при энуклеации пораженного глаза. Гистологическая

верификация опухоли проведена в отделе патологической анатомии и гистологии Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. По гистологическому строению выделяли опухоли веретеноклеточного типа – 16 (53,3%) пациентов, смешанно-клеточного – девять (30%) и эпителиоидноклеточного – пять (16,7%) больных. ДНК из образцов свежзамороженной опухолевой ткани выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Выделенные образцы ДНК хранились при температуре -20°C . Для выявления мутации в генах GNAQ и GNA11 использовали метод определения полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ, RFLP – restriction fragment length polymorphism). Нуклеотидные последовательности праймеров приведены в табл. 1. Идентификация аллелей полиморфного маркера C3435T (rs1045642) гена ABCB1 также осуществлялась на основании анализа ПЦР-ПДРФ. Для ПЦР использовали следующие олигонуклеотиды: ABCB-3435-F 5'-AGGTTTCACATCACCAAGATTC-3' и ABCB-3435-R 5'-TTCTCAGAAAGGAGTATGCCTTA-3'. ПЦР проводили в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 60 мМ Трис-HCl, pH 8,9, 10 мМ 2-меркаптоэтанол, 25 мМ KCl, 0,1%-ный Тритон X-100; 0,25 мМ каждого dNTP; 1–10 нг ДНК; 25 пмоль каждого праймера; 2,0 ед Taq-полимеразы («СибЭн-

Таблица 1. Характеристика праймеров и условий ПЦР-ПДРФ-анализа

Ген/экзон/ мутация	Структура праймеров	Тотж./Mg, мМ ¹	Фермент рестрикции ²	Алель, п.н.
GNAQ экзон 4 Arg183	F: CTTGCCTCTGGGGAGTATGA R: AAGCCTATCTTGTTTTGAAGCC	60/2	TaqI	Дикий: 357 и 145 Мутант: 334, 145, 23
GNAQ экзон 5 Gln209	F: TTTTCCCTAAGTTTGTAAAGTAGTGC R: CCCACACCCTACTTTCTATCATTTAC	60/2	Eco0109I	Дикий: 298 Мутант: 191, 107
GNA11 экзон 4 Arg183	F: GTGCTGTGTCCCTGTCCTG R: GGCAAATGAGCCTCTCAGTG	60/2	BstFNI	Дикий: 249 Мутант: 139, 110
GNA11 экзон 5 Gln209	F: GGTGGGAGCCGTCCTGGGAT R: GGCAGAGGGAATCAGAGGGGC	60/2	MspA1I	Дикий: 195, 98, 51 Мутант: 293, 51

¹ Состав буферного раствора: 67 мМ Трис-HCl, pH 9,3, 16,7 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 0,01% твин-20, 2,0 мМ MgCl₂.

² Ферменты рестрикции производства «СибЭнзим».

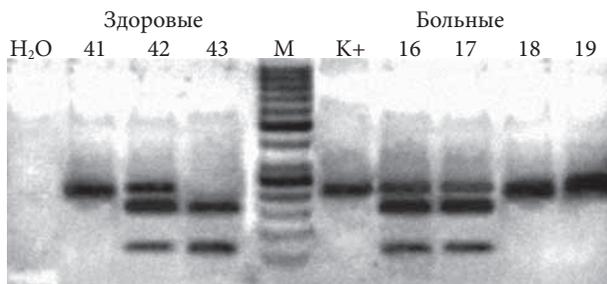


Рис. 1. Примеры анализа полиморфного маркера С3435Т гена ABCB1 в 10%-ном полиакриламидном геле: H₂O – отрицательный контроль (dd вода), K+ – образец до обработки рестриктазой, M – Lad 50 – маркер с шагом полос 50 п.н.

Таблица 2. Результаты исследования мутаций генов GNAQ и GNA11 в увеальных меланомах

№ случая	GNAQ Arg183Gln	GNAQ Gln209Leu	GNA11 Gln209Leu
1	–	–	Gln/Leu
2	–	Leu/Leu	Gln/Leu
3	–	–	Gln/Leu
4	–	–	Gln/Leu
5	–	–	Gln/Leu
6	–	Leu/Leu	–
7	Gln/Gln	–	–
8	Gln/Gln	–	–
9	Gln/Gln	–	–
10	Gln/Gln	–	–
11	–	–	Gln/Leu
12	–	–	Gln/Leu
13	–	–	Gln/Leu
14	–	–	Gln/Leu
15	–	–	Leu/Leu
16	–	–	Leu/Leu
17	–	–	Leu/Leu
18	–	–	Gln/Leu
19	–	–	–
20	–	Gln/Leu	–
21	Gln/Gln	–	–
22	Gln/Gln	–	Gln/Leu
23	Gln/Gln	Gln/Leu	Gln/Leu
24	Gln/Gln	–	–
25	Gln/Gln	–	–
26	Gln/Gln	–	–
27	Gln/Gln	–	–
28	Gln/Gln	Leu/Leu	–
29	–	–	–
30	–	–	–

Примечание. Прочерки в графах означают, что мутаций не обнаружено.

зим»); MgCl₂ в концентрации 2,0 мМ. Амплификацию (на амплификаторе Терцик, Россия) выполняли по следующей программе: 95 °С, 1 минута 30 секунд; 35 циклов 92 °С, 15 секунд; 60 °С, 20 секунд; 72 °С, 15 секунд; 72 °С, 1 минута 30 секунд. Далее амплифицированный фрагмент ДНК подвергали обработке соответствующей рестриктазой (табл. 1). Полноту расщепления ДНК рестриктазами проверяли путем расщепления 1 мкг фага лямбда за один час. Для продукта амплификации использовали трехкратное количество фермента.

Амплифицированный фрагмент ДНК гена ABCB1 подвергали обработке с использованием рестриктазы PstI («СибЭнзим») в термостате при температуре 50 °С в течение 16 часов. При наличии мутантного ТТ-генотипа амплифицируемый в ходе ПЦР фрагмент гена ABCB1 размером 206 п.н. гидролизует рестриктазой PstI на два фрагмента – 143 и 63 п.н. В гетерозиготном генотипе гена ABCB1-СТ присутствуют все три фрагмента.

Результаты ПДРФ анализировали электрофоретически в 10%-ном полиакриламидном геле с добавлением бромистого этидия (0,5 мкг/мл) и визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете (рис. 1). Статистический анализ проводили с использованием точного критерия Фишера. Расчеты осуществлялись в пакетах программ для Windows (Microsoft Excel, Statistica 6.0 RUS).

Результаты и их обсуждение

При ПДРФ-анализе 30 препаратов УМ-мутации в генах GNAQ и GNA11 были выявлены у 27 (90%) из 30 обследованных пациентов (табл. 2). Мутации в 5-м экзоне (Gln209) в гене GNAQ обнаружены у пяти (16,7%) пациентов, в гене GNA11 – у половины (50%).

В 4-м экзоне (Arg183) гена GNAQ у 12 (40%) обследованных пациентов зафиксированы гомозиготные мутации. В 4-м экзоне (Arg183) гена GNA11 мутаций не найдено. В 93% случаев (в 25 из 27) мутации глутамина в 209-м положении и аргинина в 183-м положении в генах GNAQ и GNA11 взаимоисключа-

ющие, то есть наличие одной мутации исключает наличие другой, что согласуется с данными литературы [13–15]. Примеры анализа мутаций приведены на рис. 2. В то же время, согласно данным литературы, частота мутаций в 5-м экзоне (Gln209) генов GNAQ и GNA11 составляет 45 и 32% соответственно, в 4-м экзоне (Arg183) для обоих генов ≈ 6% [13–15].

У трех пациентов из 27 выявлены одновременно две мутации. В случае мутации в паре GNAQ (Gln209)/GNA11 (Gln209) опухоль имела цилиохориоидальную локализацию. В другом случае при выявлении мутации в паре GNAQ (Arg183)/GNA11 (Gln209) опухоль имела смешанно-клеточный тип строения, у пациента присутствовалотягощенный семейный анамнез по онкологическим заболеваниям. В третьем случае при наличии мутаций в паре GNAQ (Arg183)/GNA11 (Gln209) опухоль располагалась в хориоидее и имела смешанно-клеточный тип строения. В одном случае удалось выявить три мутации в генах GNAQ (Arg183)/GNAQ (Gln209)/GNA11 (Gln209). У данного пациента опухоль располагалась также в хориоидее и имела веретенноклеточный тип строения.

По данным литературы, статистически значимых ассоциаций между мутациями в генах GNAQ и GNA11 при первичной УМ и клиническими (пол, возраст, высота и диаметр основания опухоли, пигментация), цитогенетическими или молекулярными параметрами не зафиксировано [13–15].

Нами проведена оценка ассоциаций между мутациями в генах GNAQ и GNA11 и клиническими параметрами опухоли, такими как локализация, размеры образования, наличие пигментации, гемофтальма, отслойки сетчатки, субретинального экссудата, видимых собственных сосудов, полей оранжевого пигмента, экстрабульбарного роста, а также гистологическим типом опухоли и наличиемотягощенного семейного анамнеза в отношении онкологической патологии у пациента. При этом удалось установить статистически значимую ассоциацию частоты му-



тации глутамина в 209-м положении гена GNAQ с высокой отслойкой сетчатки (4/11 против 1/19, $p = 0,0472$). В то же время с другими клиническими признаками значимых связей не зарегистрировано. По данным С.Д. Van Raamsdonk и соавт., мутации в генах GNAQ и GNA11 наиболее часто отмечаются в УМ эпителиоидно-клеточного и смешанно-клеточного типа по сравнению с веретенноклеточным типом. Однако подобная разница не носит статистически значимого характера [14]. В нашем исследовании частота мутации в экзоне 5 гена GNA11 в опухоли веретенноклеточного типа в 2,8 раза превышала таковую при эпителиоидно-клеточном типе (9/16 (56%) против 1/5 (20%)).

Учитывая, что веретенноклеточная УМ характеризуется более благоприятным течением по сравнению с эпителиоидно-клеточной и смешанно-клеточной, можно предположить, что выявление означенной мутации может свидетельствовать о более доброкачественном варианте течения УМ. Тем не менее данный вопрос сложный и многофакторный, требующий дальнейшего изучения.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера С3435Т гена ABCB1 в контрольной группе и группе больных УМ представлено в табл. 3. В 80% случаев выявлен аллель С, что свидетельствует о высокой специфичности данного аллеля для УМ. При этом в опытной группе аллель С встре-

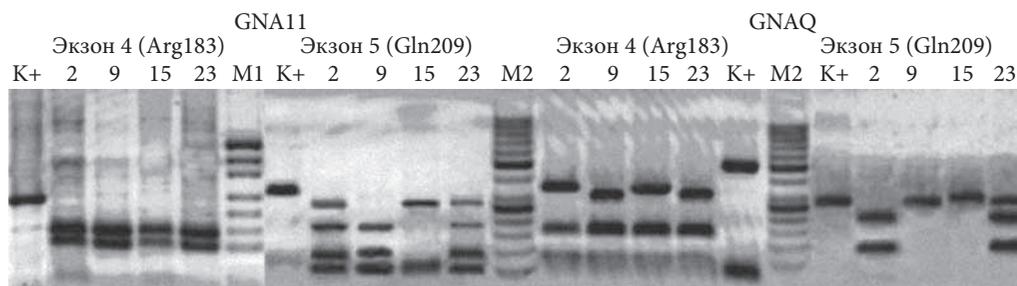


Рис. 2. Примеры анализа мутаций в экзонах 4 и 5 генов GNA11 и GNAQ. Электрофоретическое разделение в 2%-ном агарозном геле продуктов ПЦР-ПДРФ для образцов ДНК меланомы. К+ – образец до обработки рестриктазой, М1 – pUC19/MspI, М2 – Lad 50 – маркер с шагом полос 50 п.н.

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера С3435Т гена ABCB1 среди больных увеальной меланомой

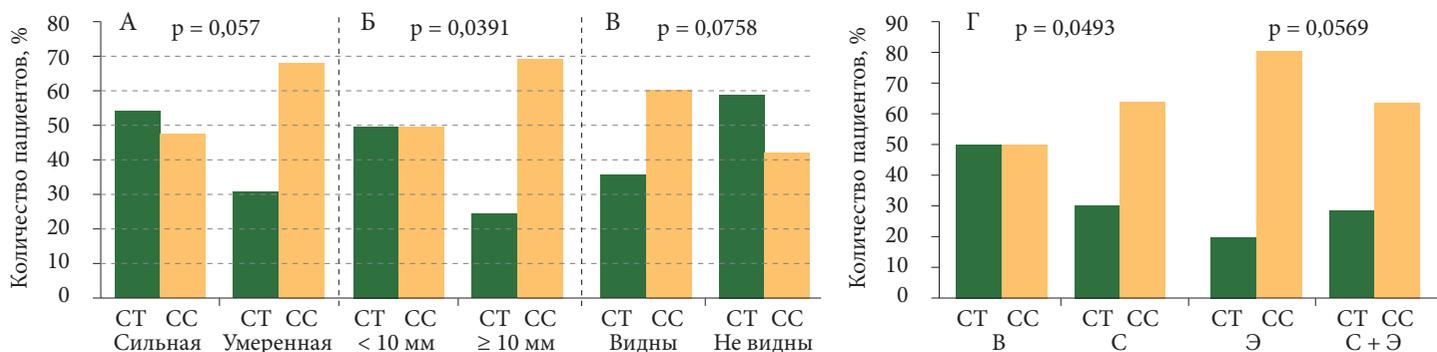
Ген	Аллель/генотип	УМ (n = 30)	Контроль (n = 60)	χ^2	p	Относительный риск	
						значение	95%-ный доверительный интервал
ABCB1	Аллель	С	0,800	23,70	$1,0 \times 10^{-6}$	5,60	2,70–11,61
		Т	0,200			0,18	0,09–0,37
	Генотип	СС	0,600	23,73	$7,0 \times 10^{-6}$	8,50	3,07–23,52
		СТ	0,400			0,58	0,24–1,42
		ТТ	0,000			0,317	0,03

Примечание. Зеленым цветом выделены частоты предрасполагающих аллелей и генотипа и соответствующие им значения относительного риска.

чался почти в два раза чаще, чем в контрольной (80 против 41,7%). Показана достоверная ассоциация предрасполагающего генотипа СС-гена ABCB1 с риском развития УМ. Так, частота данного генотипа в группе больных оказалась в четыре раза выше, чем в группе контроля. Между тем генотип ТТ у больных не обнаружен. Ассоциация генотипа СТ с риском развития УМ отмечалась в 40% случаев от общего количества аллелей С.

Вместе с тем данная ассоциация не была значимой ($p > 0,05$). Таким образом, можно предположить, что наличие аллеля С является неблагоприятным фактором при развитии УМ, в то время как аллель Т можно рассматривать как благоприятный фактор.

Корреляция частот генотипов СТ и СС полиморфного маркера С3435Т гена ABCB1 с параметрами прогрессии УМ представлена на рис. 3.



Примечание. А – пигментация опухоли: с сильной исследовано 13 случаев, умеренной или отсутствием – 17. Б – высота опухоли: с высотой < 10 мм – 18 случаев, ≥ 10 мм – 12 случаев. В – состояние сосудов: видны – 23 случая, не видны – 7 случаев. Г – гистологическое строение: веретенноклеточный (В) тип – 16 случаев, смешанно-клеточный (С) – 9, эпителиоидно-клеточный (Э) – 5.

Рис. 3. Корреляция частот генотипов СТ и СС полиморфного маркера С3435Т гена ABCB1 с параметрами прогрессии увеальной меланомы



Выявлена значимая ассоциация генотипа СС полиморфного маркера С3435Т гена ABCB1 со степенью пигментации опухоли (с выраженной пигментацией исследовано 13 случаев, со слабой – 14, без пигментации – три) (диаграмма А, рис. 3). Частоты генотипов СТ и СС при выраженной пигментации опухоли значительно не отличались друг от друга и составили 52 и 46% соответственно. В случае умеренно выраженной пигментации или в ее отсутствие частота генотипа СС более чем в два раза превышала таковую для генотипа СТ (71% (12/17) против 29% (5/17)).

В настоящее время нет единого мнения о роли пигментации в опухолевом процессе при УМ, но большинство исследователей сходятся во мнении, что именно беспигментные и малопигментированные опухоли прогностически наиболее неблагоприятны [5]. В связи с этим наши данные могут свидетельствовать о большей злокачественности опухолей с генотипом СС.

Анализ распределения частот генотипов СС и СТ в зависимости от высоты опухоли показан на диаграмме Б (рис. 3). Исследованные опухоли были разделены на две группы: < 10 мм (n = 18) и ≥ 10 мм (n = 12). При этом частота генотипов СС и СТ в первой группе была одинаковой – 50% (по девять глаз в каждой группе). Во второй группе отмечалось трехкратное увеличение частоты генотипа СС по сравнению с генотипом СТ (75 и 25% соответственно), что свидетельствует о важной роли предрасполагающего генотипа СС гена ABCB1 в прогрессии УМ.

Выявлена также значимая ассоциация частот генотипов

СС и СТ с наличием видимых сосудов в опухоли (n = 23), что также принято считать относительно неблагоприятным прогностическим фактором (диаграмма В, рис. 3). При этом частота генотипа СС составила 65%, частота генотипа СТ – 35%. В семи случаях видимые собственные сосуды при офтальмоскопии не обнаружены, при этом частота генотипов СС и СТ отличалась незначительно – 42 и 58% соответственно.

При оценке ассоциации генотипов гена ABCB1 с различными гистологическими типами опухолей, такими как прогностически благоприятный веретеноклеточный (n = 16), менее благоприятный смешанно-клеточный (n = 9) и неблагоприятный эпителиоидно-клеточный (n = 5), смешанно-клеточный и эпителиоидно-клеточный типы были объединены в одну группу (диаграмма Г, рис. 3). Частота генотипов СС и СТ при веретеноклеточном типе опухоли не различалась – по 50% (по восемь глаз в каждой группе). В случае смешанно-клеточного типа опухоли частота генотипа СТ достигла 33% (три глаза). Частота генотипа СС была в два раза больше – 66% (шесть глаз). При эпителиоидно-клеточном типе опухоли разница была еще заметнее: частота генотипа СТ – 20% (один глаз), частота генотипа СС – 80% (четыре глаза). В объединенной группе с эпителиоидно-клеточным и смешанно-клеточным типом опухоли частота генотипа СТ составила 30%, генотипа СС – 70%.

Таким образом, показана неблагоприятная прогностическая значимость генотипа СС гена ABCB1 для развития УМ.

В одной из работ продемонстрирована возможность выявления

данных полиморфизмов в периферической крови, что в перспективе можно рассматривать в качестве потенциального скрининга по УМ для пациентов, входящих в группу риска по данному заболеванию, а также прогнозирования течения заболевания [18].

Заключение

В настоящей работе изучено распределение частот генотипов полиморфного маркера С3435Т гена ABCB1 и мутаций в онкогенах GNAQ и GNA11 с риском развития УМ и их связь с клинико-патоморфологическими параметрами УМ. Показана связь частоты мутаций в гене GNA11 с гистологическим типом опухоли. Выявлена ассоциация мутации в гене GNAQ с высокой отслойкой сетчатки. Определена статистически значимая ассоциация генотипа СС и ряда клинических (умеренная пигментация опухоли, высота опухоли и наличие видимых собственных сосудов) и патоморфологических (смешанно-клеточный и эпителиоидно-клеточный тип опухоли) факторов. В то же время наличие аллеля Т гена ABCB1, безусловно, свидетельствует об относительно благоприятном течении опухолевого процесса.

Полученные нами данные могут свидетельствовать о значимости генотипов полиморфного маркера С3435Т гена ABCB1 и онкогенов GNAQ и GNA11 в развитии УМ и их патогномичности для этой патологии. Выявленные особенности могли бы быть использованы для разработки в ходе дальнейших исследований современных подходов к прогнозированию течения УМ, а также для скрининга пациентов, входящих в группу риска по данному заболеванию. ☺

Литература

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2002.
2. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Иванова О.А. Уvealная меланома у детей // Онкопедиатрия. 2015. Т. 2. № 3. С. 332–333.
3. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и др. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности uvealной меланомы с высоким риском метастазирования // Российский офтальмологический журнал. 2015. Т. 8. № 2. С. 47–52.
4. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Амирян А.Г. и др. Выживаемость при uvealной меланоме: роль молекулярно-генетических факторов // Вестник офтальмологии. 2016. Т. 132. № 1. С. 3–9.



5. Shields C.L. The hunts for the secrets of uveal melanoma // Clin. Exp. Ophthalmol. 2008. Vol. 36. № 3. С. 277–280.
6. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Амирян А.Г. Витальный прогноз у пациентов с увеальной меланомой цилиохориоидальной локализации // Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи». 2016. № 1–2. С. 20–23.
7. Цыганков А.Ю., Амирян А.Г., Саакян С.В. Роль патоморфологических и молекулярно-генетических факторов в развитии экстрабульбарного роста увеальной меланомы // Современные технологии в медицине. 2016. Т. 8. № 2. С. 76–83.
8. Rishi P., Koundanya V.V., Shields C.L. Using risk factors for detection and prognostication of uveal melanoma // Indian J. Ophthalmol. 2015. Vol. 63. № 2. P. 110–116.
9. Harbour J.W. Molecular prognostic testing and individualized patient care in uveal melanoma // Am. J. Ophthalmol. 2009. Vol. 148. № 6. P. 823–829.
10. Tschentscher F., Prescher G., Horsman D.E. et al. Partial deletions of the long and short arm of chromosome 3 point to two tumor suppressor genes in uveal melanoma // Cancer Res. 2001. Vol. 61. № 8. P. 3439–3442.
11. Minca E.C., Tubbs R.R., Portier B.P. et al. Genomic microarray analysis on formalin-fixed paraffin-embedded material for uveal melanoma prognostication // Cancer Genet. 2014. Vol. 207. № 7–8. P. 306–315.
12. Maat W., Kilic E., Luyten G.P. et al. Pyrophosphorolysis detects B-RAF mutations in primary uveal melanoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008. Vol. 49. № 1. P. 23–27.
13. Onken M.D., Worley L.A., Long M.D. et al. Oncogenic mutations in GNAQ occur early in uveal melanoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008. Vol. 49. № 12. P. 5230–5234.
14. Van Raamsdonk C.D., Bezrookove V., Green G. et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi // Nature. 2009. Vol. 457. № 7229. P. 599–602.
15. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и др. Мутации в онкогенах GNAQ и GNA11 у больных увеальной меланомой // Молекулярная медицина. 2014. № 2. С. 34–37.
16. Landreville S., Agapova O.A., Kneass Z.T. et al. ABCB1 identifies a subpopulation of uveal melanoma cells with high metastatic propensity // Pigment Cell Melanoma Res. 2011. Vol. 24. № 3. P. 430–437.
17. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и др. Ассоциация гена ABCB1 с риском развития увеальной меланомы // Архив патологии. 2014. Т. 76. № 2. С. 3–7.
18. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Раменская Г.В. и др. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-Р, для индивидуализации фармакотерапии // Клиническая фармакология и терапия. 2005. Т. 14. № 1. С. 92–96.

Molecular Factors of Tumor Progression in Uveal Melanoma

S.V. Saakyan^{1,2}, A.Yu. Tsygankov², A.G. Amiryan¹, V.I. Loginov³, A.M. Burdenny³

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Research Institute of General Pathology and Pathophysiology

Contact person: Aleksandr Yuryevich Tsygankov, alextsygankov1986@yandex.ru

Objective – to analyze mutations in oncogenes GNAQ and GNA11 as well as polymorphism in gene ABCB1/MDR1, their correlation with clinical and morphological characteristics in primary uveal melanoma (UM).

Materials and methods. There were examined and treated 30 patients (12 males and 18 females, 2:3 ratio) aged 23–72 (average age 52.5 ± 9.1 years) with primary UM. In all cases, patients underwent enucleation with histologically confirmed diagnosis of UM. Mutations in genes GNAQ/GNA11 and polymorphism in gene ABCB1/MDR1 were assessed by using PCR-RFLP analysis.

Results. It was found that 27 (90%) out of 30 samples contained mutations in exon 4 and 5 of genes GNAQ/GNA11. Rate of mutations in exon 4 and 5 in gene GNAQ was 40 and 16.7%, in gene GNA11 – 0 and 50%, respectively. A significant association between rate of mutated glutamine at position 209 in gene GNAQ and high rate of retinal detachment (0.55 at $p < 0.05$) was found. Rate of mutations in exon 5 of gene GNA11 was found to be higher by 2.8-fold in spindle-cell vs. epithelioid type tumor. Allele C of polymorphic marker C3435T in gene ABCB1 was found in 80% cases. Rate of predisposing genotype CC in patients with UM vs. control group was higher by 4-fold. Such genotype was associated with high risk of developing UM (relative risk 8.5; $p = 7 \times 10^{-6}$). A significant correlation between incidence rate of CC genotype of polymorphic marker C3435T in gene ABCB1 and height and pigmentation degree of the tumor ($p = 0.0391$ and $p = 0.0381$) as well as condition of vascular vessels and epithelioid/mixed cell type of UM (0.0493 and 0.0569) was observed. TT genotype was not found in UUM patients.

Conclusions. High rate of mutations in genes GNAQ/GNA11 as well as association of allele C of polymorphic marker C3435T in gene ABCB1 with unfavorable clinical and morphological UM types were found. These data might be used in further studies for developing modern approaches for predicting course of UM as well as for screening UM risk group patients.

Key words: uveal melanoma, mutations, oncogenes, GNAQ, GNA11, ABCB1, MDR1

Онкология



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Московский научно-
исследовательский
институт
глазных болезней
им. Гельмгольца

³ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Роль клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических факторов в выживаемости больных увеальной меланомой

А.Ю. Цыганков¹, С.В. Саакян^{1,2}, А.Г. Амирян², Н.В. Складорова²,
Д.В. Залетаев³

Адрес для переписки: Александр Юрьевич Цыганков, alextsygankov1986@yandex.ru

Цель – анализ выживаемости группы пациентов с увеальной меланомой (УМ) и ее корреляции с такими изменениями, как моносомия хромосомы 3, делеция короткого плеча хромосомы 1 и метилирование гена RASSF1A, и уточнение клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических особенностей метастатической УМ.

Материал и методы. Анализ данных изменений проводили в группе из 104 пациентов с УМ методом метил-чувствительного ПЦР-анализа. Все опухоли гистологически верифицированы.

Результаты. Показана статистически значимая ассоциация моносомии хромосомы 3 со смешанно-клеточным и эпителиоидно-клеточным типом УМ, вовлечением в процесс цилиарного тела, а также ассоциация делеции короткого плеча хромосомы 1 с наличием экстрабульбарного роста опухоли. Изучены общая пятилетняя выживаемость пациентов и смертность в результате метастатической болезни в группе больших УМ, а также взаимосвязь выживаемости пациентов с моносомией хромосомы 3, делецией короткого плеча хромосомы 1 и метилированием гена RASSF1A. Моносомия хромосомы 3 в клетках опухоли значительно ухудшает жизненный прогноз ($p = 0,0001$), делеция короткого плеча хромосомы 1 не влияет на развитие метастатической болезни, а метилирование гена RASSF1A несколько улучшает жизненный прогноз при УМ ($p = 0,04$).

Заключение. Установлена значимая взаимосвязь моносомии хромосомы 3 со сниженной выживаемостью пациентов, а метилирования гена RASSF1A – с лучшим жизненным прогнозом. Сочетание нескольких молекулярно-генетических aberrаций (моносомия хромосомы 3 и делеция короткого плеча хромосомы 1) снижает выживаемость пациентов с УМ.

Ключевые слова: увеальная меланома, моносомия хромосомы 3, делеция короткого плеча хромосомы 1, метилирование гена RASSF1A, выживаемость



Введение

Уvealная меланома (УМ) – наиболее частая первичная внутриглазная злокачественная опухоль среди взрослого населения (рис. 1) [1]. Имеют место отдельные случаи развития УМ у детей и подростков [2, 3]. Метастатическая болезнь развивается у половины пациентов с первичной меланомой хориоидеи. Несмотря на наличие современных эффективных методов разрушения и удаления первичной УМ, а также предотвращения ее дальнейшего роста внутри глаза, включающих брахитерапию, протонно-лучевую терапию и энуклеацию, эффективных способов лечения метастатической УМ не существует [4].

Обычно УМ метастазирует в печень (95%), легкие (24%), кости (16%) и кожу (11%), но возможно развитие метастазов и в лимфатических узлах или головном мозге [5].

Прогноз и лечение пациентов с УМ зависят от распространения метастазов опухоли в печень. Медиана выживаемости после выявления метастазов в печень составляет, по разным данным, от четырех до шести месяцев. При этом годовая выживаемость не превышает 10–15% [6, 7]. Пациенты с метастазами других локализаций (легкие, кости) имеют несколько лучшую медиану выживаемости (19–28 месяцев) с годичной выживаемостью 76% [8].

На жизненный прогноз при УМ влияют следующие факторы:

- локализация опухоли в цилиарном теле (ЦТ);
- большие размеры опухоли (высота более 5 мм, диаметр основания более 15 мм);
- наличие экстрабульбарного роста;
- эпителиоидно-клеточный и смешанно-клеточный тип УМ;
- большое число митозов в клетке;
- потеря одной копии хромосомы 3 (моносомия хромосомы 3);
- удвоение хромосомы 8q;
- профиль экспрессии генов класса 2 (GEP 2) [6, 8–12].

Ряд авторов акцентируют внимание на роли молекулярно-генетических факторов, включающих как хромосомные изменения, так и мутации в генах, в определении метастати-

ческого потенциала первичной УМ [13, 14]. При анализе молекулярно-генетических маркеров жизненного прогноза при УМ в литературе обсуждается также делеция короткого плеча хромосомы 1, а метилирование гена RASSF1A хромосомы 3 рассматривают применительно к ряду других злокачественных новообразований (немелкоклеточный рак легкого, рак почек). В то же время данные о его значении в онкогенезе УМ противоречивы [9, 15].

Выраженная ассоциация молекулярно-генетического профиля УМ с метастатической болезнью способствует развитию данного вида диагностики. В ряде исследований показано, что большинство пациентов хотят знать риск развития у них метастазов независимо от того, насколько эффективно и доступно лечение [13, 16, 17]. К практической значимости молекулярно-генетических исследований следует отнести возможность проведения адъювантной терапии УМ, поскольку в такие исследования могут быть включены пациенты с высоким риском развития метастазов [13]. С учетом важности определения молекулярно-генетических aberrаций для прогнозирования УМ целью данного исследования стал анализ выживаемости группы пациентов с УМ и ее корреляции с такими изменениями, как моносомия хромосомы 3, делеция короткого плеча хромосомы 1 и метилирование гена RASSF1A, а также уточнение клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических особенностей метастатической УМ.

Материал и методы исследования

Всего обследовано 104 пациента (66 (63,4%) женщин, 38 (36,6%) мужчин) с УМ, получавших лечение в 2005–2007 гг. Возраст больных составил 22–84 года (средний возраст $53,7 \pm 12,2$ года). Срок наблюдения – 41–84 месяцев ($60,9 \pm 8,8$ месяца).

У 101 (97,1%) пациента проведена энуклеация, у трех (2,9%) по показаниям – блокэксцизия опухоли. В четырех (3,9%) случаях энуклеации предшествовало



Рис. 1. Клиническая картина увеальной меланомы по данным офтальмоскопии

органосохранное лечение (курс брахитерапии с применением Ru/Rh-офтальмоаппликаторов). По локализации выделяли меланому цилиохориоидальной зоны – 26 пациентов (25%), хориоидеи – 67 (64,4%), радужки – четыре (3,9%) и иридоцилохориоидальной зоны – семь (6,7%) пациентов. После энуклеации пораженно-го глаза биопсийный материал опухоли и относительно неповрежденной хориоидеи, а также образцы периферической крови (консервант: 0,5 М раствор ЭДТА) сохраняли при температуре -20°C . Для исследования образцов тонкоигольной аспирационной биопсии материал собирали с цитологических препаратов.

Геномную ДНК из образцов опухолей, условно интактной хориоидеи и периферической крови выделяли с помощью протеиназы К с последующей фенол-хлороформной экстракцией. При выделении ДНК из цитологических препаратов собранный со стекла материал обрабатывали лизирующим буфером, содержащим протеиназу К. Полученный лизат использовали в качестве матрицы для постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР). Потерю гетерозиготности в хромосомных районах 1p36, 1p31.3, 3p25.3,



3p21.3, 3p14.2, 3q12, 3q26.3, 3q28 идентифицировали с использованием высокополиморфных маркеров D1S243, D1S2145, D1S1635, D1S407, D1S3669, D1S438, D3S1038, D3S1317, D3S1568, D3S966, D3S1300, D3S1234, D3S2459, 16xTG_3q26.31, D3S3520, D3S2398. Контролем служила ДНК лейкоцитов периферической крови.

Для определения метилирования CpG-островков промоторных областей генов применяли метод метил-чувствительной ПЦР. В качестве матрицы для ПЦР использовали ДНК из клеток УМ, предварительно гидролизованную рестриктазой HpaII (для гена RASSF1A).

Диспансерное наблюдение осуществляли в соответствии с приказом Минздрава России от 19.04.1999 № 135 один раз в три месяца в течение первого года, затем один раз в шесть месяцев в течение второго года, в дальнейшем – один раз в год во взрослом консультативно-поликлиническом отделении Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. Пациенты, которые по разным причинам не могли присутствовать на контрольном осмотре, сообщали о себе по телефону, факсу или через родственников передавали

справки от онкологов и офтальмологов с места жительства. Часть данных получена путем запросов в департаменты здравоохранения по месту жительства пациентов.

Статистический анализ проводили с применением точного критерия Фишера. Для исследования выживаемости пациентов после лечения использовали статистический метод множительных оценок Каплана – Мейера, а для оценки различия между двумя выборками – двухвыборочный критерий Вилкоксона (Манна – Уитни) и регрессионную модель Кокса. Для анализа полученной информации все наблюдения разделены на два типа: цензурированные (незавершенные), в которых исход не наступил на момент окончания исследования (пациенты живы) либо пациенты выбыли из исследования (в том числе смерть от других причин), и нецензурированные (завершенные), при которых зафиксирована смерть пациента от метастатической болезни. Расчеты проводили с использованием пакета программ для Windows (Microsoft Excel, Statistica 10.1).

Результаты и их обсуждение

В период с октября 2005 г. по ноябрь 2007 г. в отделе офтальмоон-

кологии и радиологии Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца проведена 101 энуклеация и три блокэксцизии УМ с последующим патогистологическим и молекулярно-генетическим изучением во всех исследуемых случаях. Долгосрочное наблюдение пациентов (пять лет и более) проведено во всех случаях. На основе молекулярно-генетического анализа все пациенты были разделены на три группы: первая группа – 45 (43,3%) пациентов с моносомией хромосомы 3, вторая группа – 30 (28,8%) пациентов с делецией короткого плеча хромосомы 1, третья группа – 23 (22,1%) пациента с метилированием гена RASSF1A. Группу сравнения составили 29 пациентов без исследуемых аберраций.

В 11,5% случаев (n = 12) отмечалось наличие как моносомии хромосомы 3, так и делеции короткого плеча хромосомы 1 (1p). В 5,8% случаев (n = 6) выявлены одновременно моносомия хромосомы 3 и метилирование гена RASSF1A. Сочетание делеции короткого плеча хромосомы 1 и метилирования гена RASSF1A установлено у 8,7% (n = 9) исследуемых. Наконец, сочетание трех молекулярно-генетических аберраций вы-

Таблица. Клинико-морфологические характеристики пациентов, участвовавших в исследовании

Показатель	Группа МЗ (n = 45)	Группа 1p (n = 30)	Группа RASSF1A (n = 23)	Группа сравнения (n = 29)
Возраст на момент операции, лет	55 ± 9,8	53 ± 9,2	57 ± 10,1	53 ± 8,9
Мужчины	18 (40%)	10 (33,3%)	10 (43,5%)	6 (20,7%)
Женщины	27 (60%)	20 (66,7%)	13 (56,5%)	23 (79,3%)
С вовлечением ЦТ	23 (51,1%)*	11 (36,7%)	5 (21,7%)	6 (20,7%)
Без вовлечения ЦТ	22 (48,9%)*	19 (63,3%)	18 (78,3%)	23 (79,3%)
Пигментированная	41 (91,1%)	28 (93,3%)	22 (95,6%)	19 (65,5%)*
Беспигментная	4 (8,9%)	2 (6,7%)	1 (4,4%)	10 (34,5%)*
Гемофтальм	8 (17,8%)	13 (43,3%)	8 (34,8%)	11 (37,9%)
Отслойка сетчатки	28 (62,2%)	19 (63,3%)	16 (69,5%)	21 (72,4%)
Субретинальный экссудат	8 (17,8%)	9 (30%)	6 (26,1%)	5 (17,2%)
Видимые собственные сосуды	23 (51,1%)	17 (56,7%)	11 (47,8%)	15 (51,7%)
Экстрабульбарный рост	5 (11,1%)	5 (16,7%)*	2 (8,7%)	3 (10,3%)
Отягощенный семейный анамнез по онкопатологии	9 (20%)	5 (16,7%)	4 (17,4%)	7 (24,1%)
Высота опухоли, мм	9,6 ± 2,7	9,3 ± 2,4	8,8 ± 2,1	9,1 ± 2,2
Диаметр основания опухоли, мм	16,3 ± 3,7	16,4 ± 3,9	15,8 ± 3,5	15,1 ± 3,2
Веретеночлечный тип	10 (22,2%)*	13 (43,3%)	12 (52,1%)	19 (65,5%)*
Смешанно-клеточный тип	23 (51,1%)*	13 (43,3%)	7 (30,4%)	6 (20,7%)*
Эпителиоидно-клеточный тип	12 (26,7%)*	4 (13,4%)	4 (17,4%)	4 (13,8%)*

* Ассоциации статистически значимы (p < 0,05).



явлено у двух (1,9%) пациентов. У 29 (27,9%) пациентов не зарегистрировано ни одной из исследуемых аберраций.

Для каждой из групп приведены клинические и патоморфологические характеристики (таблица). Статистически значимые ($p < 0,05$) ассоциации удалось выявить при сопоставлении пациентов из группы моносомии хромосомы 3 и гистологических типов опухоли, причем для данной группы характерно преобладание прогностически наименее благоприятных типов – смешанно-клеточного и эпителиоидно-клеточного (77,8%). Анализ ассоциаций гистологических типов УМ с опухолями из групп 1p и RASSF1A не выявил существенных отличий между различными типами УМ. Кроме того, в группе моносомии хромосомы 3 зафиксирована ассоциация с вовлечением цилиарного тела в опухолевый процесс, что расценено как неблагоприятный фактор, ухудшающий жизненный прогноз [12]. Так, в данной группе 51,1% пациентов были с цилиохориоидальной и иридоцилохориоидальной локализацией УМ, что представляется значимым по сравнению с группами 1p, RASSF1A, а также общей когортой пациентов, в которой преобладали новообразования хориоидальной локализации без вовлечения цилиарного тела ($p = 0,038$). В группе пациентов с делецией короткого плеча хромосомы 1 выявлена значимая ассоциация с экстрабульбарным ростом опухоли, одним из наиболее неблагоприятных прогностических факторов, увеличивающих вероятность развития метастатической болезни [11]. По нашим данным, выживаемость в группе делеции короткого плеча хромосомы 1 не отличалась от общей выживаемости, в связи с чем данная ассоциация может носить случайный характер.

Смертность от метастатической болезни составила 30,8% ($n = 32$) (рис. 2). Живые на момент исследования ($n = 65$; 62,5%) и умершие по другим причинам ($n = 7$; 6,7%) составили 69,2% от общего количества пациентов в исследуемой группе.

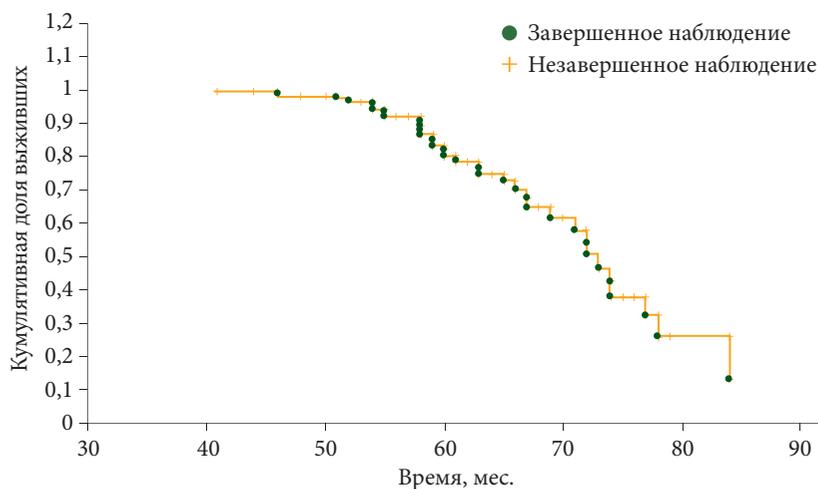


Рис. 2. Общая онкологическая выживаемость пациентов

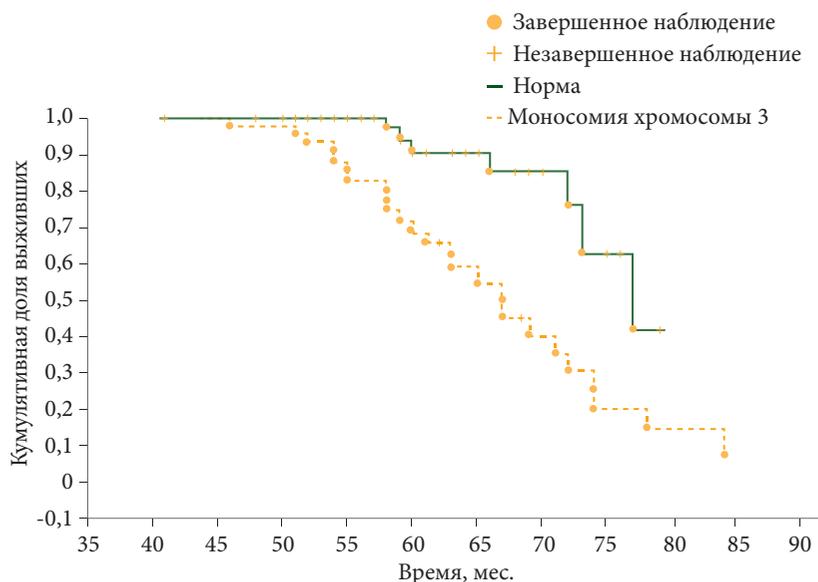


Рис. 3. Ассоциация выживаемости пациентов со статусом хромосомы 3

Средний срок наблюдения в общей группе пациентов составил $60,1 \pm 9,3$ месяца, при этом средняя продолжительность жизни пациентов от ликвидационного хирургического лечения до гибели вследствие метастатической болезни – $62,9 \pm 10,1$ месяца. Следует отметить, что в исследование вошли пациенты с большими УМ (средняя высота опухоли – $9,3 \pm 2,7$ мм, диаметр основания – $15,7 \pm 3,6$ мм). Таким образом, наши данные об общей выживаемости согласуются с данными других авторов, изучавших этот вопрос [7].

Отдельный интерес представляло изучение кумулятивной доли выживших в группе с моносомией хромосомы 3 ($n = 47$) и группе сравнения ($n = 57$) (рис. 3). Анализ полученных данных показал, что в группе моносомии хромосомы 3 смертность от метастатической болезни превысила выживаемость (53,2 против 46,8%; $p = 0,002$), что свидетельствовало о значимой роли моносомии хромосомы 3 в выживаемости пациентов с УМ. Аналогичные данные приводят зарубежные авторы [10, 16]. В группе сравнения выживаемость составила 87,7%, смертность – 12,3%,

ОНКОЛОГИЯ

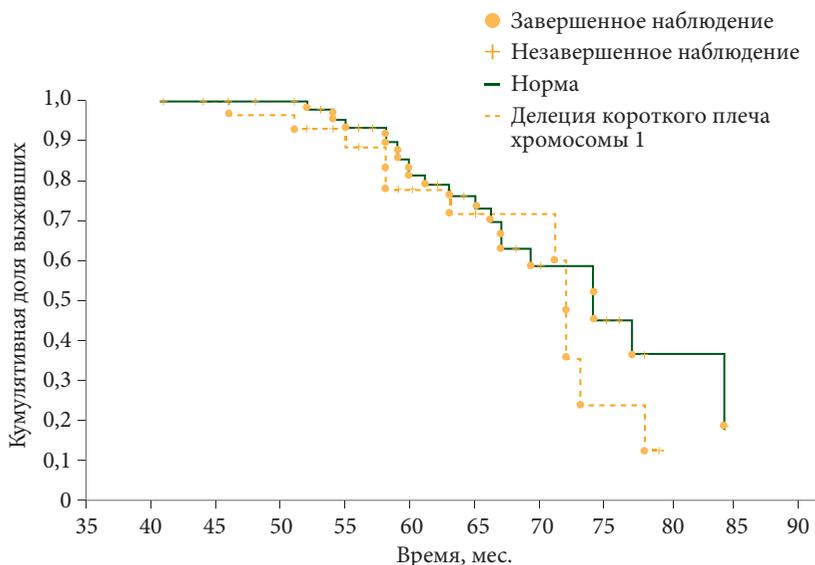


Рис. 4. Ассоциация выживаемости пациентов со статусом хромосомы 1

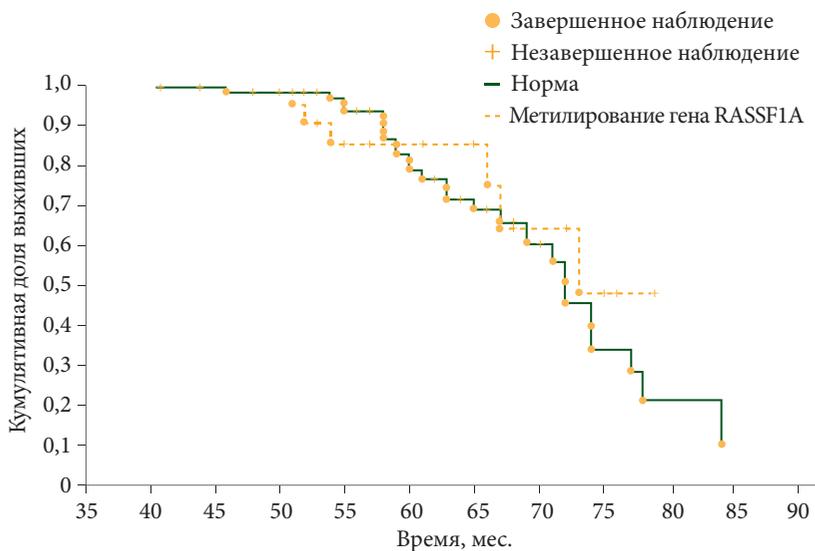


Рис. 5. Ассоциация выживаемости пациентов с метилированием промоторного района гена RASSF1A

что более чем в четыре раза ниже по сравнению с группой моносомии хромосомы 3. Таким образом, нами подтверждена ассоциация моносомии хромосомы 3 со сниженной выживаемостью при УМ. При анализе выживаемости в группе с делецией короткого плеча хромосомы 1 ($n = 30$) и группе сравнения ($n = 74$) смертность в группе 1p составила 36,7%, а в группе сравнения – 28,4% (рис. 4). Различия в выживаемости статистически незначимы ($p = 0,064$). Схожие данные получены при сопоставлении

пациентов из группы с метилированием гена RASSF1A ($n = 23$) и пациентов группы сравнения ($n = 81$) (смертность 26,1 и 32,1% соответственно) (рис. 5). Однако следует отметить, что в отличие от группы с делецией короткого плеча хромосомы 1 данные различия статистически достоверны ($p = 0,037$ по регрессионной модели Кокса), что может свидетельствовать о более благоприятном характере течения опухолевого процесса в новообразованиях с метилированием гена RASSF1A.

В группе пациентов с сочетанием моносомии хромосомы 3 и делецией короткого плеча хромосомы 1 ($n = 12$) смертность составила 75%, что значительно превысило общую онкологическую смертность ($p = 0,001$). При сочетании моносомии хромосомы 3 и метилирования гена RASSF1A ($n = 6$) мы выявляли смертность в 2/3 случаев (67%) ($p = 0,03$), а при сочетании делеции короткого плеча хромосомы 1 и метилирования гена RASSF1A в девяти случаях (22,2%) ($p = 0,068$). Из двух пациентов, имевших все три молекулярно-генетические aberrации, один умер от метастатической болезни через 51 месяц после проведенного лечения.

Таким образом, делеция короткого плеча хромосомы 1 не оказывала существенного влияния на выживаемость пациентов с УМ, а метилирование гена RASSF1A ассоциировано с благоприятным жизненным прогнозом. Сочетание нескольких молекулярно-генетических изменений значительно ухудшало выживаемость пациентов.

Дополнительно проведено разделение пациентов на группы в зависимости от наличия (первая группа – 32 (30,8%) пациента) или отсутствия (вторая группа – 72 (69,2%) пациента) метастатической болезни. Статистически значимые различия между группами выявлены в распределении патогистологических типов опухоли. Так, в первой группе количество веретенноклеточных типов УМ, характеризующихся, согласно данным литературы [9], наиболее благоприятным течением опухолевого процесса, составило 34,3%, что на 12,9% меньше, чем во второй группе ($p < 0,05$). В то же время количество пациентов с неблагоприятными типами УМ (смешанно-клеточным и эпителиоидно-клеточным) составило около 2/3 (65,7%) общего количества пациентов первой группы. При этом доля эпителиоидно-клеточных УМ в обеих группах отличалась незначительно – 21,9 и 20,8% соответственно. Таким образом, наряду с подтверждением благоприятного в отношении жизненного прогноза



веретенчатого и неблагоприятного смешанно-клеточного типа УМ не выявлено существенных отличий в частоте эпителиоидно-клеточного типа опухоли, относимого ранее к неблагоприятным [9].

В первой группе доля УМ с вовлечением в опухолевый процесс цилиарного тела (цилиоохориоидальной и иридоцилиоохориоидальной локализации) была достоверно выше, чем во второй (43,8 против 30,6%; $p < 0,05$). Данный признак, как показано в ряде исследований, относится к наиболее неблагоприятным в отношении жизненного прогноза [12].

При сопоставлении двух групп по таким клиническим признакам, как наличие пигментации, гемофтальма, вторичной отслойки сетчатки, субретинального экссудата и собственных сосудов опухоли, статистически значимые различия не выявлены. Необходимо отметить, что разница между первой и второй группой по наличию вторичной отслойки сетчатки составила 17,4% (56,2 и 73,6% соответственно). Но данное различие скорее всего носит случайный характер.

Отдельный интерес представляет ассоциация с развитием метастатической болезни такого неблагоприятного фактора, как экстрабульбарный рост опухоли. Подавляющее большинство авторов рассматривают его как фактор, значительно ухудшающий жизненный прогноз [9, 11]. Согласно нашим данным, процент УМ с наличием экстрабульбарного роста в первой группе был несколько выше, чем во второй (12,5 и 9,7% соответственно), но данные отличия статистически незначимы ($p = 0,065$). Размер экстрабульбарных узлов в группах различался. Так, в первой группе в трех из четырех случаев обнаружены большие узлы до 7×4 мм и лишь в одном случае – единичные опухолевые клетки. Во второй группе, напротив, в пяти из семи случаев наблюдались единичные узелки без значительного прорастания, а в двух случаях – небольшие очаги до 2×2 мм. Подобные различия могут свидетельствовать о роли

размера экстрабульбарного узла в жизненном прогнозе при УМ.

При сборе анамнеза у пациентов при обращении в клинику института учитывался такой фактор, как наличие онкологических заболеваний у ближайших родственников. Как правило, пациенты могли рассказать о заболеваниях родственников во втором или третьем поколении (родители, родные бабушки и дедушки), крайне редко в четвертом (прабабушки и прадедушки), а также родственников второго и третьего колена (дяди, тети, двоюродные и троюродные братья/сестры и т.д.). Всего отягощенный семейный анамнез по онкопатологии установлен у 19 больных. Основные виды злокачественных новообразований у родственников пациентов с УМ представлены на рис. 6.

Анализ показал, что отягощенный семейный онкологический анамнез в первой группе составил 31,2%, во второй – 12,5% ($p = 0,002$). Такие достоверные различия могут свидетельствовать о значимости семейного фактора в развитии метастатической болезни при УМ, однако в литературе данный фактор остается несколько недооцененным.

Наибольшие различия между двумя группами получены при анализе статуса хромосомы 3. Так, процент УМ с моносомией хромосомы 3 в первой группе превысил таковой во второй группе практически в три раза (78,1 против 27,8%; $p = 0,0001$). Подтверждена исключительная значимость статуса хромосомы 3 для жизненного прогноза при УМ, что согласуется с данными литературы [7, 9, 13, 15]. Несмотря на некоторое преобладание УМ с делецией короткого плеча хромосомы 1 в первой группе (34,3 против 26,4%), отличия статистически незначимы ($p > 0,05$). Вместе с тем процент УМ с метилированием гена RASSF1A в группах достоверно различался – 18,8 и 23,6% соответственно ($p = 0,04$), что свидетельствовало о протективной роли данного фактора в развитии метастазов УМ. Отсутствие какого-либо из исследуемых молекулярно-генетичес-

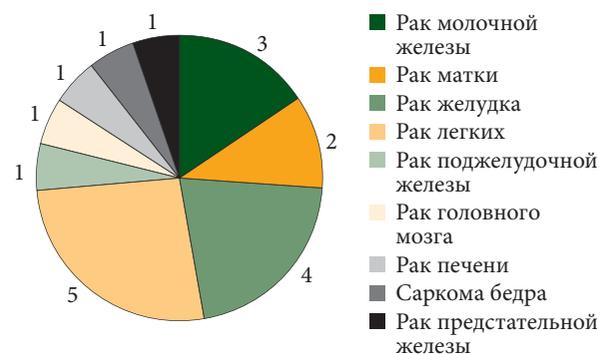


Рис. 6. Распределение онкологической патологии у родственников пациентов с УМ по нозологическим формам (количество пациентов)

ких изменений выделено как отдельный прогностический фактор. В первой группе доля пациентов с отсутствием исследуемых молекулярно-генетических изменений составила 12,5%, во второй – 34,7% ($p = 0,035$). Однако значение данного фактора для жизненного прогноза при УМ представляется относительным, поскольку исследование проводили по ограниченному количеству молекулярно-генетических маркеров.

Заключение

В работе показана статистически значимая ассоциация моносомии хромосомы 3 со смешанно-клеточным и эпителиоидно-клеточным типом УМ, вовлеченностью в процесс цилиарного тела, а также ассоциация делеции короткого плеча хромосомы 1 с наличием экстрабульбарного роста опухоли. Изучены общая пятилетняя выживаемость пациентов и смертность в результате метастатической болезни в группе больных УМ. Показана достоверная ассоциация моносомии хромосомы 3 со сниженной выживаемостью пациентов, а метилирования гена RASSF1A – с улучшением жизненного прогноза.

Все пациенты с УМ должны быть обследованы на моносомию хромосомы 3. При ее выявлении рекомендуется проведение регулярного обследования отделенных органов (печень, легкие) методами УЗИ, КТ, ПЭТ-КТ для определения возможных метастатических очагов. ☺



Литература

1. Бровкина А.Ф. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы // Вестник офтальмологии. 2006. Т. 122. № 1. Р. 13–15.
2. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. Особенности клинического течения и витальный прогноз при увеальной меланоме у пациентов молодого возраста // Вестник офтальмологии. 2013. Т. 129. № 6. С. 4–9.
3. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. Увеальная меланома у детей и подростков: анализ собственных наблюдений у 21 больного // Российская педиатрическая офтальмология. 2015. Т. 10. № 3. С. 33–36.
4. Munzenrider J.E. Uveal melanomas. Conservation treatment // Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2001. Vol. 15. № 2. P. 389–402.
5. Bedikian A.Y. Metastatic uveal melanoma therapy: current options // Int. Ophthalmol. Clin. 2006. Vol. 46. № 1. P. 151–166.
6. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Амирян А.Г. и др. Выживаемость при увеальной меланоме: роль молекулярно-генетических факторов // Вестник офтальмологии. 2016. Т. 132. № 1. С. 3–9.
7. Gragoudas E.S., Egan K.M., Seddon J.M. et al. Survival of patients with metastases from uveal melanoma // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. № 3. P. 383–389.
8. Landreville S., Agapova O.A., Harbour J.W. Emerging insights into the molecular pathogenesis of uveal melanoma // Future Oncol. 2008. Vol. 4. № 5. P. 629–636.
9. McLean I.W., Saraiva V.S., Burnier M.N.Jr. Pathological and prognostic features of uveal melanomas // Can. J. Ophthalmol. 2004. Vol. 39. № 4. P. 343–350.
10. Onken M.D., Worley L.A., Ehlers J.P., Harbour J.W. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death // Cancer Res. 2004. Vol. 64. № 20. P. 7205–7209.
11. Цыганков А.Ю., Амирян А.Г., Саакян С.В. Роль патоморфологических и молекулярно-генетических факторов в развитии экстрабульбарного роста увеальной меланомы // Современные технологии в медицине. 2016. Т. 8. № 2. С. 76–83.
12. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Амирян А.Г. Витальный прогноз у пациентов с увеальной меланомой цилиохориоидальной локализации // Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи». 2016. № 1–2. С. 20–23.
13. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и др. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования // Российский офтальмологический журнал. 2015. Т. 8. № 2. С. 47–52.
14. Harbour J.W. Molecular prognostic testing and individualized patient care in uveal melanoma // Am. J. Ophthalmol. 2009. Vol. 148. № 6. P. 823–829.
15. Singh A.D., Shields C.L., Shields J.A. Prognostic factors in uveal melanoma // Melanoma Res. 2001. Vol. 11. № 3. P. 255–263.
16. Beran T.M., McCannel T.A., Stanton A.L. et al. Reactions to and desire for prognostic testing in choroidal melanoma patients // J. Genet. Couns. 2009. Vol. 18. № 3. P. 265–274.
17. Damato B., Coupland S.E. Translating uveal melanoma cytogenetics into clinical care // Arch. Ophthalmol. 2009. Vol. 127. № 4. P. 423–429.

A Role of Clinical, Pathomorphology and Genetic Factors in Survival of Patients with Uveal Melanoma

A.Yu. Tsygankov¹, S.V. Saakyan^{1,2}, A.G. Amiryanyan², N.V. Sklyarova², D.V. Zaletayev³

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Aleksandr Yuryevich Tsygankov, alextsygankov1986@yandex.ru

Objective – to analyze survival of patients with uveal melanoma (UM) and its correlation with monosomy of chromosome 3, deletion of the short arm of chromosome 1 and methylation of gene RASSF1A as well as refining of clinical, pathomorphology and molecular-genetic features of metastatic UM.

Materials and methods. There were examined 104 patients with UM by using methylation-sensitive PCR. All samples of UM were histologically verified.

Results. There was found that monosomy of chromosome 3 was significantly associated with mixed-cell and epithelioid UM, affected ciliary body as well as association of deleted short arm of chromosome 1 with detected extrabulbar tumor growth. Total 5-year survival and mortality due to metastatic UM as well as relationship between survival rate and monosomy of chromosome 3, deleted short arm of chromosome 1 and methylated gene RASSF1A were assessed. It was found that monosomy of chromosome 3 in tumor cells profoundly deteriorates life prognosis ($p = 0.0001$), whereas deletion of short arm of chromosome 1 did not affect developing metastatic UM, and methylated gene RASSF1A slightly improved life prognosis in UM ($p = 0.04$).

Conclusions. There was found that monosomy of chromosome 3 was significantly linked to decreased survival rate of patients with UM, whereas methylated gene RASSF1A – with improved life prognosis. A combination of several genetic aberrations (monosomy of chromosome 3, deleted short arm of chromosome 1) decreases survival rate of patients with UM.

Key words: uveal melanoma, monosomy of chromosome 3, deleted short arm of chromosome 1, methylated RASSF1A, survival

Ежегодная научно-практическая конференция

Неврология в клинических примерах

14 декабря 2016, Москва

Председатель:

Левин Олег Семенович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член Европейской академии неврологии.

В программе конференции:

- Когнитивные нарушения
- Болезнь Паркинсона
- Инсульт
- Эпилепсия
- Обмороки
- Боль в спине
- Головная боль
- Головокружение
- Нарушение сна

Место проведения:

Здание Правительства Москвы, конференц-зал. Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9.
Проезд до ст. метро Краснопресненская, Баррикадная, Смоленская.

Регистрация с 09.00. Научная программа в 10.00.

Регистрация и подробная информация: на сайте www.eecmedical.ru,
по эл. почте: info@eecmedical.ru, или по телефонам:
+7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29



¹ Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца

² Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева

ПЭТ/КТ в диагностике метастатической увеальной меланомы

К.В. Авакян¹, О.В. Мухортова², А.Г. Амирян¹, И.П. Асланиди², С.В. Саакян¹

Адрес для переписки: Карине Вардановна Авакян, karinochka-1990@mail.ru

Увеальная меланома (УМ) характеризуется агрессивным течением, высокой вероятностью метастазирования и летального исхода. В связи с этим поиск методов ранней диагностики метастазов у пациентов с УМ остается актуальным и сегодня. В исследовании 60 больным УМ с целью раннего выявления метастатического поражения проведены стандартные (ультразвуковое исследование, рентгенография, определение уровня печеночных ферментов) и современные (позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/компьютерная томография (КТ)) клинико-инструментальные методы исследования. Как оказалось, в отличие от рутинных методов исследования применение ПЭТ/КТ наиболее предпочтительно для ранней диагностики метастатической УМ, что имеет решающее значение для выбора оптимального метода лечения у больных УМ и способно увеличить продолжительность их жизни.

Ключевые слова: увеальная меланома, метастаз, диагностика, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки, позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография

Введение

Как известно, увеальная меланома (УМ) является наиболее частой первичной злокачественной внутриглазной опухолью и основной причиной смертности и инвалидизации больных онкологическими заболеваниями органа зрения [1]. Частота заболеваемости УМ среди меланом других локализаций составляет около 15%, а от всех внутриглазных новообразований практически 85% и увеличивается с каждым десятилетием жизни [1–4]. В России заболеваемость УМ по обращению в различных регионах колеблется от 6,23 до 8 человек на 1 млн популяции [1, 5]. Пик заболеваемости УМ (57% больных) приходится на пятое-шестое десятилетие жизни, но в

последние десятилетия наблюдается тенденция к «омоложению» [1, 5, 6]. Несмотря на значительное увеличение продолжительности жизни больных УМ после адекватного лечения, предупреждение угрозы метастазирования остается актуальной проблемой. В настоящее время предоперационное медицинское обследование включает в себя стандартное клинико-инструментальное офтальмологическое исследование, общий осмотр, общий анализ крови, определение уровня печеночных ферментов, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (ОБП) и рентгенографию грудной клетки (ОГК). Тем не менее перечисленные методы имеют ряд ограничений и недостаточно информативны

в ранней диагностике метастазов у пациентов с УМ. В связи с этим в последние годы все большее значение приобретает ПЭТ/КТ как один из современных методов молекулярной радионуклидной визуализации, позволяющих качественно и количественно оценить биохимические процессы в организме [7–10]. Целью данного исследования стало определение возможностей ПЭТ/КТ в ранней диагностике метастазов у пациентов с УМ.

Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 60 пациентов (18 мужчин, 42 женщины) в возрасте от 26 до 78 лет (средний возраст 52 ± 14 лет). 32 больных обследованы до начала лечения, 28 – в течение 3–177 месяцев (медиана 23 ± 9 месяцев) после окончания лечения. Исходная проминенция опухоли составила от 1,1 до 11,6 мм (в среднем $5,8 \pm 2,8$ мм), исходный диаметр основания опухоли – от 4,3 до 21,8 мм (в среднем $13 \pm 3,6$ мм). В одном случае образование заполняло 2/3 полости глаза. По данным метрической классификации J. Shields (1983 г.), УМ подразделялись следующим образом: малые (проминенция (h) до 3 мм, диаметр основания (d) до 10 мм) – у восьми (13%) больных, средние (h = 3–5 мм, d = 10–15 мм) – у 12 (20%), большие (h > 5 мм, d > 15 мм) – у 40 (67%) больных (рисунки). Таким образом, преобладали опухоли больших размеров. Диагноз УМ основывался на данных клинико-инструментальных методов исследования. При локальном иссечении (блокэксцизия) и энуклеации диагноз подтверждался морфологически.



Всем пациентам для скрининга метастатической болезни проводили клиническое обследование, общий анализ крови и определение уровня печеночных ферментов (гамма-глутамилтранспептидазы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина) натошак, рентгенографию ОГК в двух проекциях, УЗИ ОБП (в режиме В-сканирования) и ПЭТ/КТ в режиме всего тела с 18-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозой (18F-ФДГ) по стандартному протоколу. Пациенты проходили обследование по месту жительства. ПЭТ/КТ выполнялась на базе ПЭТ-центра Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева по стандартному протоколу в режиме всего тела – от орбитальной области до верхней трети бедра. Интенсивность накопления 18-ФДГ в патологических очагах оценивали с расчетом стандартизированного значения накопления (standardized uptake value – SUV). SUVmax в патологическом очаге,

превышающее 2,5, расценивалось как наиболее характерное для злокачественных процессов.

Результаты

По данным комплексной диагностики, у 56 (93%) пациентов из 60 были выявлены патологические изменения органов. Согласно результатам рентгенографии ОГК, ни у одного из пациентов очаговой патологии не обнаружено. По данным УЗИ ОБП, у одного больного зафиксированы множественные метастазы в печени, у восьми – очаговые образования в печени, интерпретированные как гемангиомы или кисты. Анализ результатов ПЭТ/КТ показал, что у 56 (93%) больных имели место различные изменения в органах и тканях (опухолевая патология – у семи (12%) больных, неопухолевая – у 21 (38%), сочетанная – у 28 (50%) пациентов). Метастатическое поражение печени зарегистрировано у шести (10%) из 60 обследованных пациентов (солитарное – у двух, множественное – у четырех).

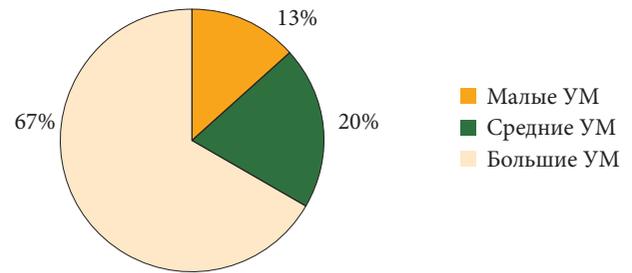


Рисунок. Распределение больных согласно метрической классификации J. Shields (1983 г.)

Клинико-морфологическая характеристика данных пациентов представлена в таблице. По данным УЗИ ОБП, у одного из шести больных выявлены множественные метастатические очаги в печени. У двух образования в печени расценивались как гемангиомы, у одного – как киста. У оставшихся двух больных очаговой патологии не установлено. У двух из шести пациентов метастазы в печени были выявлены до начала лечения УМ, у четырех – в течение 21–159 меся-

Таблица. Клиническо-морфологическая характеристика пациентов с метастатической УМ

Показатель	Пациент В.**	Больная Х.*	Больная Г.*	Пациент С.**	Больная К.**	Пациент П.**
Возраст, лет	73	51	69	69	47	36
Глаз	OD	OD	OS	OD	OD	OD
Локализация	П/э	П/э	П/э	П/э	П/э	И/ц/х
Форма	Узловая	Узловая	Узловая	Узловая	Узловая	Узловая
Пигментация	+	+	+	+	+	+
Отслойка сетчатки	+	+	-	+	+	-
Сосуды	-	+	+	-	-	+
Экстрабульбарный рост	+	-	-	-	-	-
Классификация опухоли (стадия)	T4e (IIIС)	T3a (IIВ)	T3a (IIВ)	T3a (IIВ)	T2a (IIА)	T3b (IIIА)
Гистологический тип	ВК	ЭК	ЭК	-	ВК	-
Сроки появления метастазов, мес.	21	-	-	79	159	37
УЗИ ОБП	Гемангиомы печени	Без очаговой патологии	Кисты и гемангиома печени	Множественные метастазы в печени	Без очаговой патологии	Киста печени
Рентгенография ОГК	Фиброзные изменения	Без очаговой патологии	Без очаговой патологии	Без очаговой патологии	Без очаговой патологии	Без очаговой патологии
ПЭТ/КТ	АктСпТк в печени (мн)	АктСпТк в печени (мн)	АктСпТк в сигмовидной кишке и печени (мн)	АктСпТк (мн): в печени, легких, костях скелета, брюшине, забрюшинном пространстве, петлях кишечника	АктСпТк в печени (с)	АктСпТк в печени (с)

* Первичные больные.

** Повторные больные.

Примечание. П/э – постэкваториальная, и/ц/х – иридоцилиохоориоидальная, ВК – веретенноклеточная УМ, ЭК – эпителиоидно-клеточная УМ, АктСпТк – активная специфическая ткань, мн – множественные, с – солитарные.



цев (медиана 74 ± 58 месяцев) с момента постановки диагноза. У одной больной кроме очага в печени был обнаружен очаг поражения в сигмовидной кишке, впоследствии верифицированный как рак сигмовидной кишки. В одном случае помимо очагов в печени выявлены множественные метастазы в других органах (легкие, кости, брюшина, забрюшинное пространство, петли кишечника). Для подтверждения метастатического поражения четырех больным по месту жительства проведена трепан-биопсия печени. Диагноз метастатической УМ подтвержден у всех пациентов. В одном случае обнаружилось повышенное накопление препарата

в сигмовидной кишке, впоследствии верифицированное как спастический колит.

Кроме того, у 10 (18%) пациентов по данным ПЭТ/КТ зафиксированы патологические очаговые изменения в легких, не определяемые на рентгенографии ОГК, но ввиду малых размеров этих очагов (менее 5 мм) оценить их метаболическую активность не представлялось возможным. В связи с этим пациентам было рекомендовано наблюдение в динамике (КТ-контроль).

Заключение

Метод ПЭТ/КТ имеет преимущество перед стандартными методами исследования в ранней диагностике

метастатической УМ, что обусловлено как более точной оценкой локализации, характера и распространенности патологического процесса, так и возможностью визуализации всего тела за одно исследование при минимальной лучевой нагрузке.

Как известно, продолжительность жизни пациентов, у которых выявлены и клинически подтверждены метастазы, при условии получения адекватного лечения почти на два года больше, чем у больных, не получающих такового [3]. Соответственно раннее выявление метастазов УМ позволяет своевременно начать адекватные лечебные мероприятия и увеличить продолжительность жизни пациентов с УМ. ☺

Литература

1. Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Гусев Г.А. и др. Руководство для врачей. Офтальмоонкология. М.: Медицина, 2002.
2. Бровкина А.Ф. Метастатическое поражение печени у больных с увеальной меланомой // Вестник офтальмологии. 1998. Т. 114. № 1. С. 21–23.
3. Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Ширина Т.В. Оценка выживаемости больных увеальной меланомой после органосохранного лечения и энуклеации // Российский офтальмологический журнал. 2011. Т. 4. № 1. С. 67–70.
4. Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Ширина Т.В. Особенности метастатического поражения и выживаемости больных с увеальной меланомой в зависимости от метода проведенного лечения // Российский офтальмологический журнал. 2012. Т. 5. № 2. С. 55–58.
5. Назарова В.В., Орлова К.В., Утяшев И.А. и др. Современные тенденции в терапии увеальной меланомы: обзор проблемы // Злокачественные опухоли. 2014. № 4 (11). С. 54–62.
6. Казмирова Е.Г., Гришина Е.Е. Ранняя диагностика метастатической увеальной меланомы: современные возможности и перспективы развития (обзор литературы) // Современная онкология. 2008. № 1. С. 37–41.
7. Hui K.H., Pfeiffer M.L., Esmaeli B. et al. Value of positron emission tomography/computed tomography in diagnosis and staging of primary ocular and orbital tumors // Saudi J. Ophthalmol. 2012. Vol. 26. № 4. P. 365–371.
8. Reddy S., Kurli M., Tena L.B., Finger P.T. PET/CT imaging: detection of choroidal melanoma // Br. J. Ophthalmol. 2005. Vol. 89. № 10. P. 1265–1269.
9. Ширяев С.В., Долгушин Б.И., Хмелев А.В. Современное состояние ПЭТ-диагностики в онкологии. М., 2009.
10. Мухортובה О.В. Клиническое применение позитронно-эмиссионной томографии в диагностике злокачественных лимфом, рака молочной железы и рака легкого: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011.

PET/CT in Diagnostics of Metastatic Uveal Melanoma

K.V. Avakyan¹, O.V. Mukhortova², A.G. Amiryan¹, I.P. Aslanidi², S.V. Saakyan¹

¹ Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases

² A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery

Contact person: Karine Vardanovna Avakyan, karinochka-1990@mail.ru

Uveal melanoma (UM) is characterized by aggressive course, high metastasis risk and lethal outcome. In connection with this, a search for methods of early diagnostics of metastasis in patients with UM remains relevant even today. 60 patients with UM were examined in order to early diagnose metastatic injury by using standard (ultrasound examination, X-ray, and liver enzyme analysis) and contemporary (Positron Emission Tomography (PET)/computerized tomography (CT)) clinical and instrumental methods. It turned out that PET/CT scan were more preferred for early diagnostics of metastatic UM compared to routine methods, that was of paramount importance for choosing proper treatment method in patients with UM and could increase life expectancy.

Key words: uveal melanoma, metastasis, diagnosis, abdomen ultrasound, chest X-ray, positron emission tomography, computerized tomography

Ежегодные декабрьские чтения

Достижения и перспективы клинической эндокринологии

20 декабря 2016, Москва

Председатели:

Петунина Нина Александровна - заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, профессор, доктор медицинских наук, консультант КПО ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава РФ в ЦФО.

Мкртумян Ашот Мусаелович - заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, профессор, доктор медицинских наук.

В программе конференции:

- Новые медицинские технологии в лечении сахарного диабета II типа
- Эволюция подходов к инсулинотерапии
- Пероральные методы лечения: новейшие препараты
- Современные возможности диагностики и лечения осложнений сахарного диабета
- Профилактика сахарного диабета и его осложнений
- Кардиозендокринология: новые подходы к профилактике и лечению
- Заболевания ЩЖ: современные возможности диагностики и лечения
- Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при различных эндокринных заболеваниях

Место проведения:

ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, адрес: г. Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28.

Вход с Калошина пер., д. 3, стр. 2

Проезд до ст. метро Арбатская, Смоленская, Кропоткинская.

Регистрация с 09.00. Научная программа в 10.00.

Регистрация и подробная информация: на сайте www.eecmedical.ru,
по эл. почте: info@eecmedical.ru, или по телефонам:
+7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29



Межотраслевой
научно-технический
комплекс
«Микрохирургия
глаза» им. акад.
С.Н. Федорова

Эндовитреальное удаление увеальной меланомы: пятилетний опыт

А.А. Яровой, И.М. Горшков, О.В. Голубева

Адрес для переписки: Олеся Валентиновна Голубева, o.v.golubeva@mail.ru

Статья посвящена эндовитреальному удалению увеальной меланомы. Этот метод в клинической практике применяется уже 30 лет. Среди существующих методов лечения пациентов данной категории хирургическое лечение занимает определенную нишу, что связано с непосредственным механическим разрушением опухоли. Изучение безопасности эндорезекции меланомы сосудистой оболочки глаза с точки зрения риска диссеминации остается крайне актуальным.

Ключевые слова: меланома сосудистой оболочки (хориоидеи) глаза, эндовитреальное удаление опухоли, брахитерапия, гамма-нож

Введение

Увеальная меланома в общей популяции является достаточно редкой патологией – 2–13 человек на 1 млн взрослого населения [1, 2]. Средний возраст пациентов составляет 53,7 года. Данная патология чаще выявляется в возрасте 30–80 лет. Однако в последнее время наблюдается тенденция к ее «омоложению». Меланома хориоидеи (МХ) занимает лидирующую позицию по распространенности среди всех внутриглазных новообразований. МХ – высокозлокачественная опухоль, и в отсутствие ее лечения смерть наступает в 100% случаев. После локального лечения смертность при пятилетнем сроке наблюдения снижается и составляет,

по данным литературы, от 2 до 53% (по нашим данным до 9%). Путь метастазирования гематогенный: 95–98% – в печень, 2–5% – в легкие, головной мозг, кости. Задачами лечения пациентов с МХ, согласно национальной программе борьбы против рака (Всемирная организация здравоохранения, 1996 г.), являются излечение пациента, продление и улучшение качества его жизни. Все существующие виды лечения большого МХ локальные и подразделяются на органосохраняющие и ликвидационные. В пользу проведения первых свидетельствуют научные данные об отсутствии преимуществ выполнения калечащей операции перед органосохра-

няющими методиками. В частности, получены схожие данные об общей и безметастатической выживаемости. Однозначных данных о качестве жизни после какого-либо из проведенных видов лечения нет [3–5].

Как показали результаты наших исследований, после энуклеации пятилетняя специфическая выживаемость достигает 87%, после органосохраняющего лечения – 84%. Кроме того, по сравнению с первичной энуклеацией комбинированные методы не снижают выживаемость.

Современная офтальмоонкология обладает достаточно широкими возможностями для сохранения пораженного опухолью глаза. Речь идет о лучевых методах (брахитерапия (БТ), протонотерапия, стереотаксическое облучение), хирургическом удалении (блокэксцизия, эндорезекция), лазерном воздействии (транспупиллярная термотерапия (ТТТ), лазеркоагуляция), фотодинамической терапии, комбинированных методиках. Каждый из этих методов имеет свои особенности и занимает определенное место в алгоритме лечения. Тем не менее лидирующим методом и за рубежом, и в нашей стране остается контактная лучевая тера-



пия – брахитерапия с Ru^{106}/Rh^{106} . Применение хирургического удаления опухоли ограничено.

Эндовитреальное удаление (эндорезекция) МХ – удаление опухоли через плоскую часть цилиарного тела с помощью витреотома. Разработка этого метода началась в 1980-х гг. как в России [6], так и за рубежом [7, 8]. В экспериментальных условиях на животных апробировались отдельные этапы технологии, изучались ее особенности. В конце 1980-х гг. появились первые публикации о клиническом применении эндовитреального удаления МХ [9–11]. Количество пациентов, которым за период с конца 1980-х гг. по настоящее время выполнено эндовитреальное удаление МХ, не превышает тысячи.

На основании результатов клинических наблюдений зарубежные коллеги сформулировали показания к эндорезекции опухоли хориоидеи:

- возраст пациентов до 65 лет;
- отсутствие тяжелой соматической патологии;
- отсутствие метастазов;
- высота опухоли более 8 мм;
- протяженность основания менее 15 мм;
- расположение края опухоли более чем в 4 мм от фовеолы и 3 мм от края диска зрительного нерва;
- назальная локализация опухоли [9, 12].

Эндовитреальное удаление МХ проводят не только как самостоятельный вид лечения, но и в различной комбинации с перечисленными методами.

К преимуществам метода относятся отсутствие постлучевых изменений глаза, возможность сохранения зрительной функции, быстрое избавление от опухоли, возможность лечения больших опухолей (высота более 5–10 мм, протяженность основания более 15–20 мм). Недостатками данного подхода считаются технические сложности выполнения операции, нередкие осложнения, обусловленные хирургическим вмешательством, риск диссеминации, многоэтапность лечения. Кроме того, известное в общей онкологии правило о недопустимости удаления меланомы с механическим повреждением опухоли и нарушением ее целостности, возможно, является сдерживающим фактором для более широкого применения данного метода.

Таким образом, целью работы стал анализ результатов применения эндовитреального удаления МХ в клинической практике за последние пять лет с точки зрения риска диссеминации.

Материал и методы исследования

Метод эндовитреального удаления опухоли для лечения па-

циентов с МХ был введен в клиническую практику отделения офтальмоонкологии и радиологии Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова с июня 2011 г.

Нами были сформулированы критерии отбора пациентов для проведения первичного удаления МХ:

- наличие большой опухоли экваториальной и ретроэкваториальной локализации, при которой отсутствует возможность сохранения зрительных функций;
- риск развития осложнений после проведения «традиционного» лечения – БТ + ТТТ, оцениваемый как высокий;
- небольшие по протяженности опухоли парацентральной локализации (с целью сохранения наилучшего зрения);
- перспектива сохранения предметного зрения.

Эндорезекция после предшествующего лечения выполнялась в следующих случаях:

- ✓ неполная регрессия опухоли с признаками сохранения ее жизнеспособности;
- ✓ наличие гемофтальма с невозможностью визуального контроля за опухолью;
- ✓ большие размеры остаточной опухоли после проведенного лечения или подозрение на ее продолженный рост;

Таблица 1. Характеристика группы пациентов, которым эндорезекция выполнена после предшествующего лечения

Количество пациентов, абс.	Вид предшествующего лечения	Доза лучевой терапии	Острота зрения	Высота опухоли	Протяженность основания опухоли	Вторичная отслойка сетчатки
10	Брахитерапия с офтальмоаппликатором Ru^{106}/Rh^{106}	От 486 до 2168 Гр (в среднем 1689 Гр) в срок от одних суток до 52 месяцев (в среднем 21,5 месяца)	От pr. in cert. до 0,9 (в среднем 0,1)	От 5,1 до 10,3 мм (в среднем 7,5 мм)	От 4,5 до 12,3 мм (в среднем 10 мм)	У семи пациентов от 1 мм по краю опухоли до тотальной высотой 7 мм (в среднем 2 мм)
5	Брахитерапия с офтальмоаппликатором Ru^{106}/Rh^{106} + диод-лазерная ТТТ	От 1553 до 2053 Гр (в среднем 1854 Гр) в срок от семи до 60 месяцев (в среднем 24 месяца)	От pr. in cert. до 0,2 (в среднем 0,06)	От 2 до 8 мм (в среднем 5,9 мм)	От 5 до 15,6 мм (в среднем 10,6 мм)	В одном случае тотальная, высотой 5 мм, в остальных не было
2	Стереотаксическое облучение на аппарате «Гамма-нож»	40 Гр по краю опухоли	0,1 и 0,7	6,8 и 7,4 мм	13,2 и 15,6 мм	В одном случае высотой 4 мм по склонам опухоли



Таблица 2. Характеристика группы пациентов, которым эндорезекция проведена в качестве первичного лечения

Количество пациентов, абс	Острота зрения	Высота опухоли	Протяженность основания опухоли	Вторичная отслойка сетчатки
13	От счета пальцев у лица до 1,0 (в среднем 0,6)	От 2,7 до 10,3 мм (в среднем 8 мм)	От 3,4 до 15 мм (в среднем 10,4 мм)	У восьми пациентов от 0,6 до 4,5 мм (в среднем 2,4 мм)

- ✓ перспектива сохранения зрительной функции;
- ✓ отсутствие постлучевых осложнений (глаукома и др.).

В течение пяти лет из 796 пациентов, которым было проведено органосохраняющее лечение по поводу МХ, 30 больным выполнена эндорезекция. У 17 пациентов операция проведена после предшествующего лечения (15 больным – после брахитерапии с Ru^{106}/Rh^{106} с/без диод-лазерной термотерапии, двум – после стереотаксического облучения на аппарате «Гамма-нож»). У 13 больных удалению опухоли выполнено в качестве первичного лечения (табл. 1 и 2).

Хирургическое вмешательство выполнялось под общей или комбинированной анестезией и предусматривало, в частности, следующие этапы:

- трехпортовая витректомиа 23–25 G;
- удаление опухоли в среде перфторорганического соединения с помощью витреотома;
- силиконовая тампонада и эндолазеркоагуляция по краю коллобомы хориоидеи и сетчатки;
- криоапликации на склеротомии.

При помутнении хрусталика выполняли факоэмульсификацию катаракты и имплантацию искусственного хрусталика. Офтальмоаппликатор Ru^{106}/Rh^{106} подшивали во всех случаях после удаления ранее не леченной опухоли, а при проведении вторичной эндорезекции – при наличии интраоперационных признаков живой опухоли (которыми считали наличие влажной ткани на разрезе и активного кровотечения из опухоли при удалении). Дозу облучения рассчитывали на 1,5 мм от аппликатора (от 140 до 300 Гр). На завершающем этапе операции собирали ирригационную жидкость

вместе с фрагментами удаленной опухоли в индивидуальный пакет. Тканевую составляющую из всего содержимого, полученного в ходе эндорезекции, выделяли методом центрифугирования или процеживания через сетчатый мешок. Далее материал помещали в емкость с раствором формалина. Гистологическое исследование проводили по стандартной методике.

Результаты и их обсуждение

Переносимость хирургического вмешательства пациентами в целом была хорошей. Ухудшение общего состояния не зарегистрировано ни в одном случае. Наиболее распространенными жалобами были снижение зрения и дискомфорт в оперированном глазу.

У всех пациентов с ранее не леченной МХ во время хирургического вмешательства было достигнуто макроскопически полное удаление опухоли. У одной пациентки после брахитерапии, выполненной 12 лет назад, отмечалось выраженное сращение основания опухоли с внутренней поверхностью склеры.

Из анализа результатов исследования исключены данные о шести пациентах из-за малого срока наблюдения (четыре пациента) или неявики на осмотр (двое больных). Данные в динамике оценивали начиная с третьего месяца после эндорезекции МХ. Срок наблюдения за пациентами составил до 54 месяцев (в среднем 18 месяцев).

Острота зрения после операции у пациентов в группе после предшествующего лечения составила от pr.l.certae (proectio lucis certae – светоощущение с правильной светопроекцией) до 0,6 (в среднем 0,1). В группе без предшествующего лечения она колебалась от движения

руки у лица до 0,4 (в среднем 0,07). Декомпенсации внутриглазного давления не зафиксировано ни в одном случае.

Среди местных послеоперационных осложнений следует отметить развитие циклита с образованием задних синехий у семи пациентов. Десяти пациентам выполнены факоэмульсификация катаракты и имплантация интраокулярной линзы в течение первого года после удаления опухоли из-за развития или прогрессирования катаракты. Рецидив отслойки сетчатки имел место у пяти пациентов. Развитие кистозного макулярного отека выявлено в одном случае. Общих операционных осложнений, обусловленных вмешательством под общей или комбинированной анестезией, не зарегистрировано. Практически у всех пациентов после эндорезекции было проведено одно – три дополнительных хирургических вмешательств (замена внутриглазной среды, операции по поводу отслойки сетчатки, удаление катаракты) на различных сроках наблюдения.

Гистологическое исследование в группе без предшествующего лечения показало наличие у семи пациентов веретенноклеточной меланомы. Смешанно-клеточная меланома обнаружена у четырех больных. У двоих гистологическое исследование оказалось неинформативным вследствие погрешности в технике приготовления препарата. У пациентов, получавших лечение до эндовитреального удаления опухоли, выявлены:

- ✓ веретенноклеточная МХ (шесть пациентов);
- ✓ смешанно-клеточная опухоль (один больной);
- ✓ детрит без живых опухолевых клеток (десять пациентов).



Признаков рецидива опухоли или локальной диссеминации (внутриглазной, по ходу склерального канала, эпibuльбарно) не отмечалось. У одной пациентки выявлены метастазы в печень через шесть месяцев после удаления опухоли, летальный исход через четыре года от начала метастатической болезни. Все остальные пациенты живы, признаков системного распространения опухоли не наблюдается.

Заключение

Эндовитреальное удаление является эффективной мерой в борьбе с МХ. Различные подходы к применению метода могут быть использованы для достижения наилучших клинических и функциональных

результатов. При этом, как показали исследования, хирургическое вмешательство не провоцирует развитие метастатической болезни и не увеличивает риск местного рецидива опухоли.

Эндорезекция меланомы сосудистой оболочки – технически многоэтапный способ лечения, требующий от хирурга определенных навыков. Наибольшую эффективность данный метод приобретает при совместном действии специалистов – витреоретинального хирурга и офтальмоонколога. При планировании операции и интраоперационно следует учитывать особенности нелеченой и облученной опухоли, а также характер развившихся постлучевых изменений глаза.

Удаление опухоли методом эндорезекции должно быть радикальным с соблюдением принципов абластики и антибластики. При наличии признаков жизнеспособности опухоли брахитерапия считается обязательным завершающим этапом эндорезекции.

При неполной регрессии эндорезекция может быть альтернативой энуклеации при больших опухолях.

Получение ткани опухоли в результате эндовитреального вмешательства и последующее гистологическое исследование позволяют оценить результаты ранее выполненного лечения, выявить клеточный тип опухоли и спрогнозировать течение заболевания для принятия соответствующих мер. ☺

Литература

1. Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Гусев Г.А. и др. Офтальмоонкология: руководство для врачей. М.: Медицина, 2002.
2. Ophthalmic oncology / ed. by Bitá Esmaeli. Springer Science+Business Media. LLC, 2011.
3. Furdova A., Slezak P., Chorvath M. et al. No differences in outcome between radical surgical treatment (enucleation) and stereotactic radiosurgery in patients with posterior uveal melanoma // Neoplasma. 2010. Vol. 57. № 4. P. 377–381.
4. Blanco-Rivera C., Capeáns-Tomé C., Otero-Cepeda X.L. Quality of life in patients with choroidal melanoma // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 2008. Vol. 83. № 5. P. 301–306.
5. Cohen V.M., Carter M.J., Kemeny A. et al. Metastasis-free survival following treatment for uveal melanoma with either stereotactic radiosurgery or enucleation // Acta Ophthalmol. Scand. 2003. Vol. 81. № 4. P. 383–388.
6. Линник Л.Ф., Легошин В.А., Шигина Н.А. Экспериментальное обоснование микрохирургического интраокулярного удаления опухолей сосудистой оболочки в сочетании с лазеркоагуляцией // Лазерные методы лечения и ангиографического исследования в офтальмологии. Сб. науч. тр. М., 1983. С. 78–81.
7. Peyman G.A., Barrada A. Retinohoroidectomy ab interno // Ophthalmic Surg. 1984. Vol. 15. № 9. P. 749–751.
8. Peyman G.A., Charles H. Internal eye wall resection in the management of uveal melanoma // Can. J. Ophthalmol. 1988. Vol. 23. № 5. P. 218–223.
9. Damato B., Groenewald C., McGalliard J., Wong D. Endoresection of choroidal melanoma // Br. J. Ophthalmol. 1998. Vol. 82. № 3. P. 213–218.
10. Biewald E., Lautner H., Gök M. et al. Endoresection of large uveal melanomas: clinical results in a consecutive series of 200 cases // Br. J. Ophthalmol. 2016.
11. Шишкин М.М., Бойко Э.В. Комбинированная хирургия меланом хориоидеи больших размеров // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии. Сб. науч. ст. М., 2002. С. 306–311.
12. Garcia-Arumi J., Leila M., Zapata M.A. et al. Endoresection technique with/without brachytherapy for management of high posterior choroidal melanoma: extended follow-up results // Retina. 2015. Vol. 35. № 4. P. 628–637.

Endovitreál Removal of Uveal Melanoma: a 5-Year Experience

A.A. Yarovoy, I.M. Gorshkov, O.V. Golubeva

Intersectoral Research and Technology Complex 'Eye Microsurgery' named after acad. S.N. Fedorov

Contact person: Olesya Valentinovna Golubeva, o.v.golubeva@mail.ru

Here, we discuss endovitreál removal of uveal melanoma that has been used for 30 years in clinical practice. Due to direct mechanical tumor destruction, surgical treatment holds a certain niche among current treatment methods for such patients. Safety studies of endoresection of choroidal melanoma are still of high priority in terms of assessing dissemination risk.

Key words: choroidal melanoma, endovitreál tumor removal, brachytherapy, gamma knife



Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина

Перспективы иммунотерапии метастатической увеальной меланомы

В.В. Назарова, К.В. Орлова, И.А. Утяшев, И.В. Самойленко, Г.Ю. Харкевич,
И.Н. Михайлова, Л.В. Демидов

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

Увеальная меланома (УМ) – опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из меланоцитов увеального тракта (хориоидеи, цилиарного тела, радужки). Данное заболевание является редкой разновидностью меланомы, на долю которого приходится около 3% всех зарегистрированных случаев меланомы. От меланомы кожи и меланомы слизистых оболочек УМ отличается как клиническим течением, так и молекулярно-генетическими свойствами. Для УМ активно ведется поиск новых мишеней направленной противоопухолевой терапии. Перспективным направлением лечения метастатической УМ является иммунотерапия регуляторами иммунологического ответа (анти PD-1- и анти PD-L1-моноклональные антитела) и противоопухолевыми вакцинами.

Ключевые слова: увеальная меланома, метастазирование, иммунотерапия

Введение

Увеальная меланома (УМ) – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, заболеваемость которой составляет от четырех до десяти случа-

ев на 1 млн. На долю УМ приходится лишь 3% всех меланом [1, 2]. Около 90% УМ локализуется в хориоидее, 6% – в цилиарном теле, 4% – в радужке [3]. У половины пациентов независимо

от выбора метода лечения первичной опухоли в глазу развивается метастатическая болезнь [4–6].

К факторам неблагоприятного прогноза при УМ относятся возраст больных, размер первичной опухоли, клеточный состав (смешанно-клеточная или эпителиоидная меланома), экстраокулярный рост, хромосомные изменения (моносомия 3-й и/или амплификация 8-й хромосомы) [7–9].

Из-за отсутствия лимфатических сосудов в глазу УМ метастазирует гематогенным путем, чаще в печень (до 90%), легкие (25%), кости (15%), кожу (10%). Медиана продолжительности жизни при метастазах в печень у пациентов с УМ около девяти месяцев [10]. Медиана продолжительности жизни в группе пациентов с экстрапеченочными проявлениями болезни, по данным разных авторов, составляет от 19 до 28 месяцев [11–14].



От меланомы кожи и меланомы слизистых оболочек УМ отличается как клиническим течением (позднее метастазирование с преимущественным поражением печени), так и молекулярно-генетическими свойствами (низкая частота мутаций в генах BRAF, NRAS и KIT). Для УМ характерны активирующие соматические мутации в генах GNAQ и GNA11 [15, 16]. Низкая эффективность стандартной химиотерапии объясняет неблагоприятный прогноз у пациентов с метастатической УМ [17]. Это требует постоянного поиска эффективных методов лечения.

Новые направления в лечении метастатической увеальной меланомы

По аналогии с метастатической меланомой кожи, в терапии которой ингибиторы BRAF/MEK-киназ уже продемонстрировали увеличение общей выживаемости, эффективность системной терапии препаратами из этих групп оценивают и при метастатической УМ. Однако до недавнего времени ни один препарат не показал существен-

ного влияния на общую и безрецидивную выживаемость при метастатической УМ. Ситуация изменилась в 2013 г., когда были опубликованы результаты клинического исследования II фазы по оценке эффективности ингибитора MEK – селуметиниба у больных метастатической УМ с мутациями в генах GNAQ и GNA11. Селуметиниб впервые продемонстрировал эффективность в увеличении времени до прогрессирования по сравнению со стандартной химиотерапией темозоломидом. Медиана времени до прогрессирования в группе селуметиниба составила четыре месяца, в группе темозоломида – месяц [18, 19]. Селуметиниб не показал преимуществ в общей выживаемости, но, несмотря на это, стал первым таргетным препаратом с доказанной клинической эффективностью при метастатической УМ и прошел ускоренную регистрацию FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов).

Продолжается активное изучение новых ингибиторов MEK. Одна-

Селуметиниб не показал преимуществ в общей выживаемости, тем не менее стал первым таргетным препаратом с доказанной клинической эффективностью при метастатической увеальной меланоме и прошел ускоренную регистрацию Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

ко, по последним данным, эффективность их по-прежнему невысока [20].

Блокаторы иммунного ответа для лечения метастатической увеальной меланомы

Одновременно с эффективностью таргетной химиотерапии в клинических исследованиях активно изучают эффективность анти-CTLA-4- и анти-PD1-/PD-L-моноклональных антител при метастатической УМ. Предварительные данные клинического исследования, проведенного на базе четырех клиник США и Европы,

Таблица. Характеристика пациентов, получивших иммунотерапию анти-CTLA-4 (ипилимумаб)

Общая группа (n = 10)	Возраст, лет	Локализация первичной опухоли: хориоидея (1), цилиарное тело (2), радужка (3)	Время до прогрессирования после постановки первичного диагноза, мес.	Локализация метастатического процесса: печень (1), печень + другие органы (2), легкие (3)	Общее состояние: статус по ECOG	Первая линия терапии
1	63	1	69,76	1	0	ПХТ
2	68	1	16,73	1	1	ПХТ
3	57	1	144,62	1	0	ПХТ
4	46	1	23,80	1	0	ПХТ
5	38	1	196,37	2	1	ПХТ
6	49	1	115,82	2	1	ПХТ
7	43	2	59,84	2	0	ПХТ
8	28	1	120,72	3	0	ПХТ
9	61	1	186,71	1	0	ХЭ
10	53	1	8,78	1	1	Ипилимумаб

Примечание. ПХТ – полихимиотерапия, ХЭ – химиоэмболизация печени.



Изучение фундаментальных механизмов и поиск предикторов противоопухолевого иммунного ответа при УМ необходимы для разработки новых, более эффективных методов иммунотерапии метастатической УМ

Онкология

по применению анти-CTLA-4-моноклонального антитела ипилимумаба при метастатической УМ казались обнадеживающими. В исследовании участвовали 34 пациента с метастатической УМ. Исследователи оценивали эффективность и токсичность ипилимумаба в дозе 3 мг/кг. У 46% пациентов к 12-й неделе терапии отмечалась стабилизация заболевания. Тем не менее более крупные исследования не показали значимых преимуществ ипилимумаба в терапии метастатической УМ [21, 22].

Наш собственный клинический опыт также свидетельствует о низкой эффективности ипилимумаба в терапии метастатической УМ. В рамках программы расширенного доступа было пролечено около 160 пациентов с метастатической меланомой. Из них десять с метастатической УМ.

Возраст больных составил от 28 до 68 лет, соотношение полов (м:ж) – 1:1, статус по ECOG 0 или 1. В среднем все пациенты получи-

ли четыре введения ипилимумаба в дозе 3 мг/кг. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила 3,47 месяца. На фоне терапии не зарегистрировано ни одного частичного и полного ответа. У одного пациента зафиксирована длительная стабилизация заболевания (таблица).

Другими препаратами из группы блокаторов иммунного ответа для лечения больных метастатической УМ являются анти-PD-1-моноклональные антитела (ниволумаб, пембролизумаб).

В исследовании L.A. Kottschade и соавт. терапию пембролизумабом получали семь пациентов с метастатической УМ (у всех больных ранее отмечалось прогрессирование заболевания на фоне терапии ипилимумабом). Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил 64,5 года, статус по ECOG 0 или 1. Больные получали пембролизумаб в дозе 2 мг/кг один раз в три недели до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила 12,2 недели (в диапазоне 3,14–41), два пациента получали терапию к моменту публикации данных (февраль 2015 г.). На фоне терапии зарегистрирован один полный и один частичный ответ. У одного пациента зафиксирована стабилизация заболевания [23].

Результаты данного пилотного клинического исследования послужили обоснованием для более крупного исследования пембролизумаба при метастатической УМ [24].

По данным, представленным на ASCO-2016, пембролизумаб не показал клинической эффективности в терапии метастатической УМ.

Наш собственный опыт применения анти-PD-L-препаратов ограничивается одним наблюдением. Пациентка В. 50 лет с метастатической УМ получала в первой линии пембролизумаб 136 мг. Всего было проведено шесть введений в указанной дозе. Результаты обследования показали прогрессирование болезни.

В связи с этим лечение пембролизумабом было прекращено, пациентка продолжила получать в рамках второй линии стандартную химиотерапию.

Вакциноterapia метастатической увеальной меланомы

Одним из перспективных направлений иммунотерапии меланомы остается вакциноterapia. K.F. Vol и соавт. исследовали дендритноклеточную вакцину в терапии метастатической УМ. По предварительным данным, у пациентов, получивших вакцину, медиана общей продолжительности жизни достигла 19,2 месяца, что сопоставимо с эффективностью локальных методов лечения, а именно радикального хирургического удаления солитарных метастазов УМ в печени. При этом опухолевый специфичный иммунный ответ зафиксирован у четырех из 14 пациентов с метастатической УМ [8]. Наши собственные данные также подтверждают, что метастатическая УМ может служить терапевтической моделью для противоопухолевых вакцин в целом и отечественной аллогенной вакцины Аллоген в частности. Аллогенные вакцины стали одними из первых разрабатываемых цельноклеточных противоопухолевых

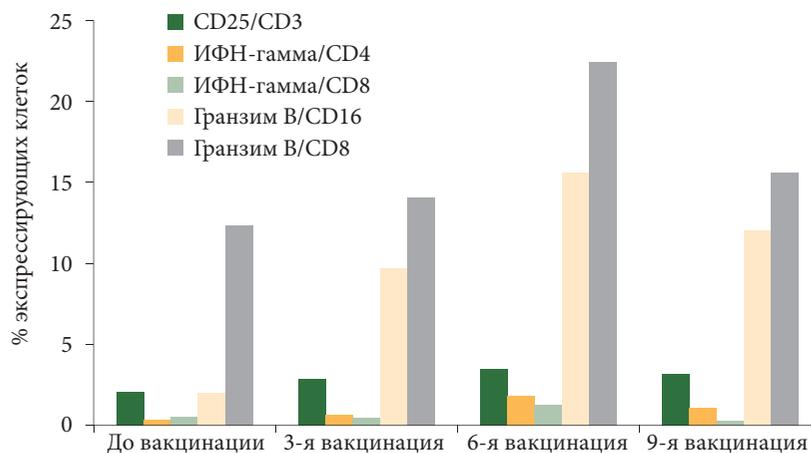


Рис. 1. Динамика иммунологических показателей пациентки М.



вакцин. Принцип их действия заключается в стимулировании клеточного и гуморального противоопухолевого иммунного ответа. Вакцина Аллоген получена из клеток меланомы человека линии mel P, трансфицированных геном tag-7. Безопасность вакцины Аллоген изучалась у больных диссеминированной меланомой в рамках клинического исследования, утвержденного Минздравсоцразвития (разрешение № 372 от 06.08.2008) [25].

Клинические случаи

Рассмотрим два клинических случая вакцинотерапии пациентов с меланомой хориоидеи с множественными метастазами в печень. Вакцину вводили в дозовом диапазоне от 5 до 40 млн клеток внутривенно каждые две недели. Больные находились под наблюдением в течение трех месяцев после окончания введения вакцины. О безопасности вакцины судили по ранним (первые – третьи сутки) и отсроченным побочным реакциям по шкале токсичности (критерии СТС v 3.0). В частности, оценивали наличие местно-раздражающего действия, пирогенности, иммунотоксичности и других клинических проявлений токсичности (гематологических, биохимических, показателей сердечной деятельности и т.п.). Отдельно регистрировали ответ на лечение.

Пациентке М. было проведено 32 вакцинации. Динамика иммунологических показателей представлена на рис. 1. Как видим, экспрессия антигена активации CD25 колеблется в ограниченных пределах, соответствующих норме. Количество клеток, секретирующих интерферон гамма, нарастает медленно и незначительно. Отмечается увеличение клеток (CD16 и CD8), секретирующих гранзим В. На фоне вакцинации у данной пациентки зафиксирована стабилизация заболевания в течение пяти месяцев. Среди побочных эффектов имели место небольшая слабость на первый – третий день вакцинации и локальная зона гиперемии (d = 0,2–1,0 см).

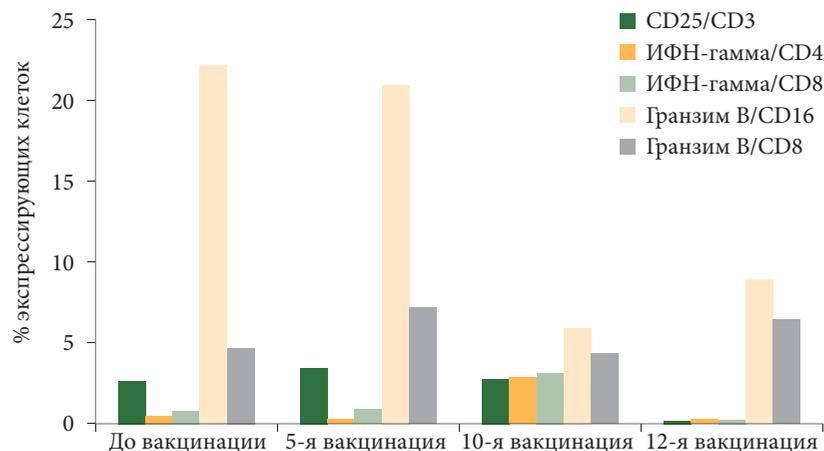


Рис. 2. Динамика иммунологических показателей пациентки Т.

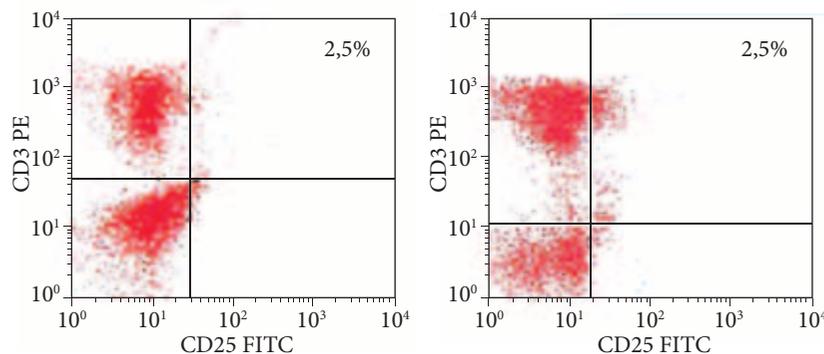


Рис. 3. Экспрессия CD3+CD25+ T-лимфоцитами в процессе применения вакцины Аллоген у пациентки Т. (А – количество клеток до вакцинации, Б – количество клеток на 12-й вакцинации)

Пациентке Т. выполнено 25 вакцинаций. Динамика экспрессии маркера активации CD25 представлена на рис. 2 и 3. Экспрессия маркера активации CD25+ (рецептор интерлейкина) к 12-й вакцинации увеличилась до 8,4%. Среди клеток, экспрессирующих гранзим В, число CD8+-клеток колеблется в пределах от 4,8 до 6,6%, а число CD16+-клеток снижается до 8,7. По данным контрольного исследования зафиксирована стабилизация процесса в течение шести месяцев. Каких-либо побочных эффектов не зарегистрировано.

Фактором, позволяющим судить о взаимосвязи иммунологических механизмов и механизма ингибирования опухолевого процесса под действием вакцины Аллоген, является положитель-

ная динамика активирующих молекул гранзима В на CD16-клетках, экспрессия CD25 и интерферона гамма на CD4-/CD8-клетках на фоне стабилизации у пациентов с прогрессирующим течением заболевания.

Заключение

Обзор литературы и наши собственные клинические данные свидетельствуют об отсутствии клинической эффективности иммунотерапевтических подходов к терапии метастатической УМ. Тем не менее изучение фундаментальных механизмов и поиск предикторов противоопухолевого иммунного ответа при УМ необходимы для разработки новых, более эффективных методов иммунотерапии метастатической увеальной меланомы. ☺

ОНКОЛОГИЯ



Литература

1. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival // *Ophthalmology*. 2011. Vol. 118. № 9. P. 1881–1885.
2. Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L. et al. Incidence of uveal melanoma in Europe // *Ophthalmology*. 2007. Vol. 114. № 12. P. 2309–2315.
3. Shields C.L., Kaliki S., Furuta M. et al. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases // *Retina*. 2012. Vol. 32. № 7. P. 1363–1372.
4. Kujala E., Mäkitie T., Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2003. Vol. 44. № 11. P. 4651–4659.
5. Rietschel P., Panageas K.S., Hanlon C. et al. Variates of survival in metastatic uveal melanoma // *J. Clin. Oncol*. 2005. Vol. 23. № 31. P. 8076–8080.
6. Pons F., Plana M., Caminal J.M. et al. Metastatic uveal melanoma: is there a role for conventional chemotherapy? A single center study based on 58 patients // *Melanoma Res*. 2011. Vol. 21. № 3. P. 217–222.
7. Mooy C.M., De Jong P.T. Prognostic parameters in uveal melanoma: a review // *Surv. Ophthalmol*. 1996. Vol. 41. № 3. P. 215–228.
8. Bol K.F., Mensink H.W., Aarntzen E.H. et al. Long overall survival after dendritic cell vaccination in metastatic uveal melanoma patients // *Am. J. Ophthalmol*. 2014. Vol. 158. № 5. P. 939–947.
9. Kujala E., Damato B., Coupland S.E. et al. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent // *J. Clin. Oncol*. 2013. Vol. 31. № 22. P. 2825–2831.
10. Sato T., Eschelmann D.J., Gonsalves C.F. et al. Immunoembolization of malignant liver tumors, including uveal melanoma, using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor // *J. Clin. Oncol*. 2008. Vol. 26. № 33. P. 5436–5442.
11. Augsburger J.J., Corrêa Z.M., Shaikh A.H. Quality of evidence about effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc*. 2008. Vol. 106. P. 128–135.
12. Diener-West M., Reynolds S.M., Agugliaro D.J. et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26 // *Arch. Ophthalmol*. 2005. Vol. 123. № 12. P. 1639–1643.
13. Eskelin S., Pyrhönen S., Hahka-Kemppinen M. et al. A prognostic model and staging for metastatic uveal melanoma // *Cancer*. 2003. Vol. 97. № 2. P. 465–475.
14. Gragoudas E.S., Egan K.M., Seddon J.M. et al. Survival of patients with metastases from uveal melanoma. // *Ophthalmology*. 1991. Vol. 98. № 3. P. 383–389.
15. Van Raamsdonk C.D., Bezrookove V., Green G. et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi // *Nature*. 2009. Vol. 457. № 7229. P. 599–602.
16. Van Raamsdonk C.D., Griewank K.G., Crosby M.B. et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma // *N. Engl. J. Med*. 2010.
17. Augsburger J.J., Corrêa Z.M., Trichopoulos N. Surveillance testing for metastasis from primary uveal melanoma and effect on patient survival // *Am. J. Ophthalmol*. 2011. Vol. 152. № 1. P. 5–9.
18. Kimple A.J., Bosch D.E., Giguère P.M., Siderovski D.P. Regulators of G-protein signaling and their Gα substrates: promises and challenges in their use as drug discovery targets // *Pharmacol. Rev*. 2011. Vol. 63. № 3. P. 728–749.
19. Carvajal R.D., Sosman J.A., Quevedo F. et al. Phase II study of selumetinib (sel) versus temozolomide (TMZ) in gnaq/Gna11 (Gq/11) mutant (mut) uveal melanoma (UM) // *J. Clin. Oncol*. 2013. Abstr. CRA9003.
20. Shoushtari A.N., Kudchadkar R.R., Panageas K. et al. A randomized phase 2 study of trametinib with or without GSK2141795 in patients with advanced uveal melanoma // *J. Clin. Oncol*. 2016. Abstr. 9511.
21. Moser J.C., Pulido J.S., Dronca R.S. et al. The Mayo Clinic experience with the use of kinase inhibitors, ipilimumab, bevacizumab, and local therapies in the treatment of metastatic uveal melanoma // *Melanoma Res*. 2015. Vol. 25. № 1. P. 59–63.
22. Zimmer L., Vaubel J., Mohr P. et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naive patients with metastatic uveal melanoma // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 3. P. e0118564.
23. Kottschade L.A., McWilliams R.R., Markovic S.N. et al. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma // *Melanoma Res*. 2016. Vol. 26. № 3. P. 300–303.
24. Pembrolizumab in treating patients with advanced uveal melanoma // *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02359851*.
25. Михайлова И.Н. Стратегия создания цельноклеточных антимеланомных вакцин: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2012.

Prospects for Immunotherapy of Metastatic Uveal Melanoma

V.V. Nazarova, K.V. Orlova, I.A. Utyashev, I.V. Samoylenko, G.Yu. Kharkevich, I.N. Mikhaylova, L.V. Demidov
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

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

Uveal melanoma (UM) is a tumor of neuroectodermal origin that develops from melanocytes of uveal tract (choroid, ciliary body, iris). This disease is a rare variant of melanoma, accounting for about 3.5% of all reported cases of melanoma. UM differs from cutaneous melanoma and mucosal melanoma as the clinical course and on the genetical properties. New targets are actively searching for advanced UM. Immunotherapy is a promising approach for the treatment of metastatic UM.

Key words: uveal melanoma, metastasis, immunotherapy

Научное общество гастроэнтерологов России
Российская академия наук
Министерство здравоохранения России
Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

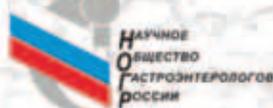
13-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНАЯ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ СЕССИЯ ПОГР
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРОСЕССИЯ-2016»
8-Й САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ
ФОРУМ «ВРАЧ-ПРОВИЗОР-ПАЦИЕНТ»

14–15 ДЕКАБРЯ 2016 ГОДА

Отель «СокоС Олимпия Гарден»
(Санкт-Петербург, Батайский пер., 3 А,
ст. м. «Технологический институт»)

www.gastroforum.ru

Оргкомитет:
+7 (812) 644-53-44
gastroforum@list.ru



*Гастроэнтерология
Санкт-Петербурга*



Локальные методы терапии базально-клеточного рака кожи

С.В. Гамаюнов, К.С. Корчагина

Адрес для переписки: Сергей Викторович Гамаюнов, Gamajnovs@mail.ru

Базально-клеточный рак кожи (БКРК) является самой распространенной неоплазией у человека. Наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости этим видом опухоли. В статье проанализированы данные литературы о применении различных локальных методов терапии БКРК. Рассмотрены преимущества и недостатки хирургического лечения, лучевой терапии, криотерапии, фотодинамической и местной лекарственной терапии. Представлены современные рекомендации по выбору тактики лечения в зависимости от групп риска.

Ключевые слова: базально-клеточный рак кожи, группы риска, хирургическое лечение, криотерапия, фотодинамическая терапия, имиквимод

Введение

Базально-клеточный рак кожи (БКРК) – это местно-деструктурирующая, медленно распространяющаяся опухоль, которая редко метастазирует, возникает из эпидермиса или волосяных фолликулов. Периферические клетки опухоли схожи с клетками базального слоя эпидермиса [1, 2]. БКРК (синонимы базалиома, базоцеллюлярный рак Кромпехера) – самая частая неоплазия у человека. Основными вариантами лечения БКРК являются различные методы локальной терапии – хирургические, лучевая и фотодинамическая терапия. Широкое распространение получили также криотерапия и местная лекарственная терапия [2].

При выборе метода лечения следует учитывать группу риска, возможности и ограничения каждого метода.

Актуальность проблемы

Оценка истинной распространенности и заболеваемости БКРК

затруднительна, поскольку данная нозология не входит в анализ Международного агентства по изучению рака (МАИР) и не учитывается в большинстве соответствующих регистров. Показатели заболеваемости оцениваются на основании статистических данных разных стран. Согласно обобщенным данным имеющейся литературы, заболеваемость БКРК в мире колеблется в широком диапазоне. Наиболее высокие показатели регистрируются в Австралии (более 1000/100 000), самые низкие в ряде регионов Африки (менее 1/100 000) [3]. Для сравнения: по данным МАИР, без учета немеланомных опухолей кожи в структуре онкологической заболеваемости первое место у мужчин занимает рак легкого – 33,8 на 100 000, у женщин рак молочной железы – 38,9 на 100 000 [4]. Исходя из данных Американского онкологического общества, более чем 2 млн человек прошли лечение в 2006 г. по поводу эпителиальных

немеланомных новообразований кожи, почти в 75% случаев имел место БКРК [5].

В России показатель (нестандартизованный) заболеваемости всеми немеланомными эпителиальными опухолями кожи, зарегистрированными лечебными учреждениями в 2009 г., составляет 42,4 на 100 000 для обоего пола. Эти опухоли лидируют в структуре онкологической заболеваемости [6]. Показатель истинной заболеваемости скорее всего превышает регистрируемый, что обусловлено длительным и неагрессивным течением заболевания [7].

К факторам риска развития БКРК относят прерывистое интенсивное воздействие ультрафиолетового излучения (особенно в детском и подростковом возрасте), I и II тип кожи по Фитцпатрику, лучевую терапию в анамнезе, генетические синдромы (синдром Горлина – Гольтца, пигментная ксеродерма), состояние иммуносупрессии [8].

Не исключено, что увеличение продолжительности жизни, повреждение озонового слоя, изменение культуры инсоляции, мода на солярий и повышение активности миграции населения способствуют повсеместному росту заболеваемости БКРК [9–12].

Клиническая картина

БКРК обладает крайне низким метастатическим потенциалом, тем не менее способен существенно ухудшать качество жизни пациентов вследствие местно-деструктурирующего роста [5].



Опухоль характеризуется медленным ростом и часто развивается в течение длительного периода – от нескольких месяцев до нескольких лет. Наиболее активный рост отмечается по периферии очага с явлениями клеточного апоптоза и в результате изъязвления в центре опухоли. Поэтому при лечении данного вида опухоли особое значение приобретают полноценное воздействие на периферические зоны роста и четкое определение границы поражения, где расположены наиболее агрессивные опухолевые клетки. Способность к местно-деструктивному росту проявляется в распространении на глубокие слои дермы, разрушении мягких тканей и костных структур. Возможна инвазия опухоли вдоль слоев тканей, по надкостнице и по ходу нервов [2]. На клиническую картину и прогноз опухоли влияет ее гистотип. По макро- и микроскопическому строению БКРК подразделяют на нодулярный (узелковый), язвенный, поверхностный, склеродермоподобный (плоский), инфилтративный, метатипический, пигментный и фиброэпителиому Пинкуса [13].

Классификация

В соответствии с TNM (аббревиатура от *tumor, nodus* и *metastasis*) (Международная классификация стадий злокачественных новообразований) 2009 г. БКРК (C44.0,2–7) классифицируют по первичной опухоли (T), статусу регионарных лимфатических узлов (N) и наличию отдаленных метастазов (M). На стадии заболевания подразделяют исходя из гистологической степени злокачественности (G) и факторов риска [14]:

- T – первичная опухоль;
- Tx – первичная опухоль не может быть оценена;
- T0 – отсутствие данных о первичной опухоли;
- Tis – карцинома *in situ*;
- T1 – опухоль не более 2 см;
- T2 – опухоль более 2 см;
- T3 – опухоль с инвазией в глубокие структуры (мышца, кость, хрящ, глазница);

- T4 – опухоль с непосредственным или периневральным распространением на осевой скелет или основание черепа. При мультицентричном поражении категорию T классифицируют по наибольшему очагу поражения, а общее количество очагов указывают в круглых скобках;
- N – региональные лимфатические узлы;
- Nx – региональные лимфатические узлы не могут быть оценены;
- N0 – нет метастазов в региональных лимфатических узлах;
- N1 – метастаз не более 3 см в одном лимфатическом узле;
- N2 – метастаз от 3 до 6 см в одном лимфатическом узле или метастазы в нескольких узлах на стороне поражения;
- N3 – метастазы более 6 см;
- M – отдаленные метастазы;
- M0 – нет отдаленных метастазов;
- M1 – есть отдаленные метастазы;
- G – гистологическая степень злокачественности;
- Gx – степень дифференцировки не может быть определена;
- G1 – высокодифференцированная опухоль;
- G2 – умеренно дифференцированная опухоль;
- G3 – низкодифференцированная опухоль;
- G4 – недифференцированная опухоль.

Факторы высокого риска:

- ✓ глубина инвазии более 2 мм, уровень IV или V по Кларку, пе-

риневральная инвазия, инвазия в лимфатические сосуды;

- ✓ анатомическая локализация: кожа уха или не покрытая волосами часть губы;
- ✓ дифференцировка: низкодифференцированная и недифференцированная опухоль.

При наличии двух и более признаков высокого риска параметр T оценивается на одну категорию выше. Это определяет строгие требования к полноте гистологического заключения.

Правила классификации рака кожи века (C44.1) отличаются более жесткими параметрами оценки критерия T [14].

Особое значение имеет зона локализации опухоли. Выделяют три основные зоны:

- H-зону (*mask area*) (центральная зона лица, веки, надбровная область, периорбитальная зона, нос, губы, подбородок, околоушная область, ухо), кожа гениталий, кисти, стопы;
- M-зону – щеки, шея, лоб, волосистая часть головы, голень;
- L-зону – туловище и конечности (кроме голени, стоп, кистей и колена).

Совокупность гистологических параметров, локализации опухоли, анамнеза заболевания и статуса пациента определяет группу риска БКРК (таблица).

Лечение

Основным методом лечения БКРК является локальное воздействие:

Таблица. Группы риска БКРК. NCCN Guidelines Basal Cell Skin Cancer (version 2.2016)

Параметр	Факторы риска рецидива	
	Низкий	Высокий
Риск	Низкий	Высокий
Локализация/размер, мм	L < 20	L > 20
	M < 10	M > 10
	H < 6	H > 6
Края	Четкие	Нечеткие
Анамнез	Первичный	Рецидивный
Иммunosupрессия	-	+
Лучевая терапия	-	+
Периневральная инвазия	-	+
Подтип	Нодулярный/ поверхностный	Метатипический Склеродермоподобный

ОНКОЛОГИЯ



- ✓ хирургическое лечение, в том числе Mohs-хирургия;
- ✓ электрокоагуляция и кюретаж;
- ✓ лучевая терапия;
- ✓ фотодинамическая терапия;
- ✓ криотерапия и местная химиотерапия.

При выборе метода лечения для конкретного пациента необходимо учитывать группу риска, возраст и состояние здоровья, возможные ограничения и преимущества метода, стоимость лечения, материально-техническое обеспечение учреждения и предпочтения пациента. Однако решающую роль

играют характеристики самой опухоли [15, 16].

Целями любого вида терапии БКРК являются полное удаление опухоли, сохранение функционального состояния органов и достижение удовлетворительных косметических результатов [2, 5, 17].

Основные подходы к терапии БКРК отражены в рекомендациях Ассоциации онкологов России и RUSSCO, NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная всеобщая онкологическая сеть) Clinical Practise Guidelines Basal Cell Skin Cancer (version

2.2016), EDF/EADO/EORTC Consensus Group 2015 (рис. 1–3).

Хирургическое лечение

Микрографическая хирургия по Mohs
Микрографическая хирургия по Mohs – специализированная процедура, которая обычно применяется при БКРК высокого риска, локализации опухоли в Н-зоне и реиссечении в случае положительных краев резекции (рис. 2–3) [18].

В европейских странах метод микрографической хирургии по Mohs считается одним из стандартов помощи в большинстве случаев БКРК и плоскоклеточного рака кожи [2]. Методика разработана в 1936 г. и опубликована в 1941 г. доктором Фридериком Мохс из Университета штата Висконсин [19]. Методика изначально заключалась в последовательном удалении опухоли с использованием прижизненной фиксации кожных тканей *in situ* с помощью пасты, содержащей хлорид цинка. Модификация методики с применением на неизмененных тканях привела к снижению болевых ощущений, дискомфорта и беспокойства пациентов в сравнении с использованием химической фиксации. После удаления визуально различимой опухоли она тщательно маркируется в соответствии с циферблатом. Далее выполняются горизонтальные серийные срезы с гистологическим исследованием. Позитивные края с наличием опухолевых гнезд наносятся на карту с последующим повторным реиссечением соответствующих участков. После повторного иссечения вновь выполняется гистологическое исследование серийных срезов, и весь цикл повторяется до достижения «отрицательных» краев резекции.

Преимущества Mohs-хирургии:

- ✓ строгий контроль достижения «чистых» краев резекции позволяет достигать пятилетней безрецидивной выживаемости до 95–98%;
- ✓ микрографическая хирургия дает возможность максимально сохранить не вовлеченные

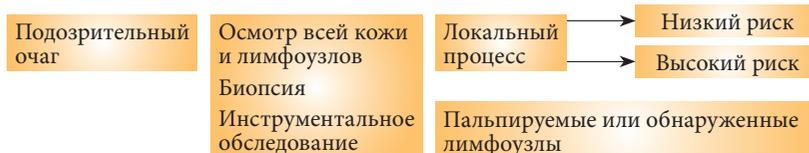


Рис. 1. Тактика обследования и определения группы риска при БКРК. NCCN Guidelines Basal Cell Skin Cancer (version 1.2016)



Рис. 2. Тактика лечения при БКРК низкого риска. NCCN Guidelines Basal Cell Skin Cancer (version 1.2016)



Рис. 3. Тактика лечения при БКРК высокого риска. NCCN Guidelines Basal Cell Skin Cancer (version 1.2016)



в опухолевый процесс ткани, что особенно важно при поражении кожи вокруг глаз, носа, ушей, рта, кожи пальцев и гениталий;

- ✓ стоимость методики сопоставима с таковой простого хирургического иссечения с интраоперационным исследованием границ резекции по замороженным срезам. При включении в анализ затрат на реконструктивный этап операции метод Mohs оказывается дешевле [20].

Хирургическое иссечение

Поскольку основной задачей является полное удаление опухоли, при хирургическом иссечении обязательно изучение краев резекции. Это позволяет хирургу убедиться в отсутствии дальнейшего опухолевого роста. Края резекции могут зависеть от размера опухоли, анатомической локализации, клинических проявлений, наличия изъязвления, видимой глубины инфильтрации [2]. Доказанная прогностическая значимость таких параметров, как гистологический тип опухоли, локализация, количество и размер очагов, определение их обязательный учет при планировании хирургического лечения.

Несмотря на то что хирургическое иссечение является эффективным и наиболее часто применяемым методом лечения БКРК, в настоящее время нет единого мнения об оптимальных отступах в сторону здоровых тканей. Считается, что для небольших по размеру образований, первичных, благоприятного гистологического варианта, то есть для опухолей низкого риска, достаточно хирургического края 4 мм. Меньшие отступы могут рассматриваться для отдельных случаев. Но этот вопрос остается дискуссионным [21].

БКРК высокого риска и рецидивные опухоли требуют более значительных отступов – до 6–10 мм. В такой ситуации хирург должен знать не только гистологическое строение опухоли и анатомические особенности зоны пораже-

ния, но и возможные варианты реконструкции данных структур после глубоких резекций [2]. При местно-деструктивном росте требуется выполнение обширных резекций с последующим реконструктивно-пластическим этапом [22].

Весь патологический очаг должен быть полностью удален при первом хирургическом вмешательстве, поскольку при первичном БКРК достигаются лучшие отдаленные результаты лечения по сравнению с рецидивным. Кроме того, тенденция к более агрессивному течению рецидивных опухолей требует значительного расширения краев резекции.

Признаком адекватного хирургического лечения считается пятилетняя выживаемость не менее 95% [23].

Электрокоагуляция и кюретаж

Электрокоагуляция и кюретаж наиболее часто используются при лечении БКРК, хотя согласно рекомендациям NCCN Guidelines (version 2.2016) применение таких минимально инвазивных методик допустимо только при БКРК низкого риска [24, 25].

В случае экзофитной формы роста обычно выполняют удаление основной массы с коагуляцией ложа опухоли. К преимуществам этих методов относятся их простота, низкая стоимость и быстрое достижение непосредственного результата. Среди недостатков необходимо отметить отсутствие гистологического контроля полноты воздействия, возможность формирования грубых гипертрофических рубцов и зон гипопигментации, что существенно ухудшает косметические результаты лечения. Однако при надлежащем отборе пациентов удовлетворительные результаты и локальный контроль могут быть достигнуты в 95% случаев.

Большие размеры поражения, инфильтративная и склеродермоподобная формы, рецидивный БКРК являются противопоказаниями для выбора электрокоагуляции в качестве метода лечения [26].

Поражения более 10 мм с локализацией на коже лба, волосистой части головы, уха и скуловой области и образования более 6 мм на коже носа, носогубной складки, угла глаза и века считаются опухолями с высоким риском рецидива после выполнения электрокоагуляции (риск рецидива в течение пяти лет 22,7 и 17,6% соответственно) [26].

Следует отметить, что даже при сопоставимой эффективности с другими методами терапии БКРК (хирургическое иссечение, хирургия по Mohs), по данным специальных опросников, качество жизни пациентов, у которых применялись электрокоагуляция и кюретаж, было хуже, в частности, из-за неудовлетворительных косметических результатов [27].

Лучевая терапия

История лучевой терапии началась 8 ноября 1895 г., когда в лаборатории Вильгельма Конрада Рентгена было открыто излучение, впоследствии названное рентгеновским. Уже с 1896 г. рентгеновские лучи начали применять в терапии заболеваний кожи, а в 1901 г. французские врачи Э. Бенье и А. Данло впервые с лечебной целью использовали радиоактивное излучение. Лучевая терапия может использоваться как самостоятельный метод лечения БКРК с высоким лечебным потенциалом, так и в качестве дополнительного метода воздействия с целью улучшения локального контроля. Применение адъювантной лучевой терапии наиболее актуально при неблагоприятных клинических проявлениях: периневральное распространение, инвазия в скелетные мышцы, инвазия в кости и хрящи, метастазы в лимфатические узлы и экстранодальное распространение [28].

По данным разных авторов, в зависимости от клинической ситуации эффективность лучевой терапии составляет 92–99% [2, 29, 30]. Выбирая между различными вариантами лучевой терапии, необходимо помнить о возможных ограничениях (фиксиро-

ОНКОЛОГИЯ



ванная глубина воздействия при близкофокусной рентгенотерапии, опасность лучевого повреждения смежных структур и сложности планирования фигурных полей при дистанционной лучевой терапии, необходимость соблюдения правил работы с открытыми источниками излучения при внутритканевой терапии).

Практически все задачи адекватного планирования можно решить с помощью современных лучевых установок.

Общим недостатком всех методов лучевой терапии являются побочные кожные реакции, такие как острый и хронический лучевой дерматит, дистрофия кожи, изменения пигментации, появление эритематозных полей (проявления пойкилодермии). Непосредственные хорошие косметические результаты со временем могут значительно ухудшаться. Кроме того, лучевую терапию желательнее не применять у молодых пациентов из-за возможных отсроченных эффектов радиационного воздействия [31].

Следует помнить, что лучевая терапия – один из самых дорогих методов лечения онкологических заболеваний.

Фотодинамическая терапия

Фотодинамическая терапия (ФДТ) относительно новый трехкомпонентный (фотосенсибилизатор, лазерный свет, кислород) метод лечения злокачественных опухолей посредством реализации фотодинамической реакции. В 1903 г. в клинике профессора Германа фон Тапайнера (Hermann von Tarreiner) была проведена первая фотодинамическая терапия рака кожи с использованием эозина в качестве фотосенсибилизатора. Вскоре после этого появились первые сообщения о фототерапии рака [32, 33]. Основателем клинической ФДТ считается американский онколог Томас Догерти. Дальнейшее развитие метода долгое время было ограничено качеством используемых фотосенсибилизаторов, прежде всего их токсичностью и техниче-

скими сложностями (большой период полувыведения требовал продолжительного, в течение нескольких недель, соблюдения светового режима). Стремительное развитие фотодинамической терапии связано с появлением в 1990-х гг. фотосенсибилизаторов нового поколения с минимальной токсичностью, высокой эффективностью накопления в опухоли и коротким (12 часов) периодом полувыведения.

Введенный в организм фотосенсибилизатор накапливается в опухолевой ткани с наличием градиента концентрации «опухоль/норма». После локального облучения опухоли лазерным светом с определенной длиной волны (соответствующей спектру поглощения фотосенсибилизатора) происходит возбуждение фотосенсибилизатора с его переходом на новый энергетический уровень. Впоследствии либо молекула фотосенсибилизатора переходит в основное состояние с излучением кванта света (флуоресценцией), либо реализуется фотохимическая реакция. Выделяют два типа фотохимических реакций. При первом типе реакции возбужденный фотосенсибилизатор начинает взаимодействовать с окружающими биологическими молекулами, приводя к фотоинициированной аутооксидации. Второй тип фотохимической реакции характеризуется переносом энергии с фотосенсибилизатора на окружающий кислород с формированием особой формы синглетного кислорода с выраженной окислительной способностью. Последний взаимодействует с различными биомолекулами, прежде всего входящими в состав биологических мембран, и повреждает их. Короткий период жизни синглетного кислорода (менее 40 нс) и небольшой радиус действия (менее 20 нм) определяют локальность воздействия.

Варианты повреждения клетки зависят от микролокализации фотосенсибилизатора и параметров светового воздействия. При локализации препарата на мито-

хондриях и мембранных структурах реализация фотохимической реакции вызывает метаболические и структурные нарушения в клетке, приводящие к запуску сигнальных каскадов каспаз через систему цитохрома С или рецептор FAS-FADD, направленных на инициализацию механизмов самоуничтожения (апоптоз) [32]. При экстрамембранной локализации фотосенсибилизатора или высоких дозах лазерного света наступает некроз клетки вследствие летального окислительного стресса. В зависимости от типа поврежденных клеток фотодинамическая терапия опухолей реализуется посредством трех основных механизмов: повреждение сосудистого русла опухоли в случае повреждения эндотелиоцитов (рассматривается как основной), непосредственная цитотоксичность в результате фотохимической реакции и формирование иммунного ответа на клетки опухоли, находящиеся в состоянии апоптоза (рис. 4).

Непосредственная эффективность ФДТ в зависимости от морфологической формы, размеров опухоли и качества используемых фотосенсибилизаторов составляет 73–95%. К безусловным преимуществам метода относятся амбулаторный характер проведения процедуры, низкий уровень болевых ощущений (в большинстве случаев не требуется обезболивания), легкость при формировании фигурных полей, возможность комбинирования с другими методами терапии, отсутствие лимитирующих доз фотосенсибилизатора и светового воздействия и, как следствие, возможность многократного повторения процедуры, удобство применения при множественном характере поражения и лучшие косметические результаты (из-за сохранения структуры коллагеновых волокон, что способствует формированию оптимальных рубцов).

Продемонстрирована высокая эффективность лечения БКРК ФДТ с местным нанесением 5-аминолевуленовой кислоты (ALA-PDT) с частотой полных ответов 63%



после однократной процедуры и 90% после двукратного применения ФДТ. Косметические результаты были оценены как хорошие и очень хорошие у 91% пациентов [34].

В другом исследовании (n = 94) при сравнении ALA-PDT с хирургическим методом были получены сопоставимые результаты по частоте полных ответов (88,24 против 94,12% соответственно, p = 0,88) [34].

Получены сопоставимые результаты ALA-PDT и криотерапии с преимуществом ФДТ по срокам лечения и качеству косметических результатов [35].

Несмотря на удовлетворительные непосредственные результаты ALA-PDT, частота рецидивов в отдаленном периоде, по данным разных авторов, может достигать 30,3% [36].

В нашем исследовании (n = 397) ФДТ с внутривенным введением фотосенсибилизаторов хлоринового ряда продемонстрирована возможность достижения полного ответа у 85% пациентов с 10,4% рецидивов при сроке наблюдения от шести до 53 месяцев с медианой 28 месяцев. Ответ опухоли и частота рецидивов зависели от диаметра и толщины образования, а также от параметров флуоресценции (флуоресцентной контрастности и выгорания фотосенсибилизатора в процессе ФДТ) [37].

К недостаткам метода относятся ограниченная глубина проникновения лазерного света (4–8 мм в зависимости от длины волны), отсутствие надежной доказательной базы, трудности планирования, дозиметрии и мониторингования процессов фотодинамической терапии из-за сложного взаимодействия фотонов с биотканью и, безусловно, стоимость фотосенсибилизаторов [32, 38–40].

Дальнейшее развитие метода будет связано с синтезом новых фотосенсибилизаторов, характеризующихся более избирательным накоплением в опухоли (с большим градиентом «опухоль/норма»), большей способностью индукции синглетного кислорода,



Рис. 4. Реализация биологических эффектов фотодинамической терапии

возбуждением на большей длине волны (для увеличения глубины проникновения лазерного излучения) и меньшей стоимостью. Кроме того, необходима модернизация аппаратной базы для проведения дозиметрии, планирования и мониторинга ФДТ.

Собственный опыт лечения более 1000 пациентов и опыт общения с коллегами из других регионов позволяют сформулировать некоторые аспекты организации работы службы фотодинамической терапии, несоблюдение которых, на наш взгляд, может привести к значительному снижению эффективности проводимого лечения и дискредитации перспективной методики.

1. Персонал, ответственный за организацию службы и допущенный к выполнению лечебных и диагностических процедур, должен пройти специальную подготовку в сертифицированных центрах. Сложное лечебно-диагностическое оборудование и необходимость понимания физических и биологических основ фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики требуют расширения знаний специалиста в смежных областях.

2. Палата пребывания пациентов и кабинет ФДТ должны быть оборудованы с учетом особенностей методики (использование лазерного оборудования, соб-

людение светового режима пациентами, создание светового режима для работы диагностического оборудования).

3. Служба фотодинамической терапии помимо необходимого лечебного оборудования должна быть обеспечена диагностическим оборудованием, позволяющим оценить накопление препарата в опухоли, границы опухолевого поражения, степень выгорания препарата, и оборудованием для контроля параметров лазерного воздействия (измерители мощности).

4. При выполнении ФДТ необходимо соблюдать клинические рекомендации и обсуждать методику лечения пациента на междисциплинарной комиссии с привлечением хирургов, радиологов и химиотерапевтов.

5. Необходимо стандартизировать дозы используемых фотосенсибилизаторов и параметры светового воздействия (плотность мощности и плотность дозы световой энергии). Существующие на сегодняшний день широкие допустимые диапазоны затрудняют выбор параметров в каждом конкретном случае и не позволяют объективно сравнивать результаты разных центров.

6. Необходим переход от эмпирического подбора параметров воздействия к разработке принципов дозиметрии на ос-



новании конкретных диагностических методик, например флуоресцентной диагностики.

7. Необходимы разработка и проведение многоцентровых рандомизированных исследований ФДТ.

Криодеструкция

Одним из вариантов лечения БКРК является криодеструкция. Первое упоминание о лечении опухолей холодом относится к 1851 г., когда Amott при лечении злокачественных опухолей использовал смесь льда и солевого раствора, который обеспечил температуру охлаждения -24 °С. В 1961 г. I.S. Cooper описал аппарат с жидким азотом в качестве хладагента (точка кипения -196 °С), который подавался к опухоли через криозонд.

Для уничтожения опухолевых клеток требуется как минимум два цикла замораживания с достижением температуры тканей -50 °С. Недостатком криотерапии является отсутствие гистологического контроля полноты воздействия. Из преимуществ необходимо отметить амбулаторный характер выполнения процедуры, низкий уровень болевых ощущений, удовлетворительные косметические результаты и стоимость. Следует избегать применения криотерапии при локализациях опухоли на коже волосистой части головы и носогубных складок из-за высокого риска рецидива. Избыточно агрессивная криотерапия может быть причиной рецидива заболевания из-за индукции роста опухоли в зоне фиброзного рубца. После проведения данного вида лечения необходим длительный регулярный контроль специалиста для исключения рецидива [41–43]. Для достижения равномерности снижения температуры тканей, увеличения глубины «промораживания» и получения лучших косметических результатов изучается роль мягких магнитных лекарственных форм и магнитоуправляемой теплопередачи при проведении криотерапии [44].

Местная химиотерапия

Для местного лечения БКРК могут быть использованы ежедневные длительные (в течение трех-четырех недель) аппликации 30%-ной проспидиновой мази или эмульсии фторурацила. Метод обладает ограниченной эффективностью при небольших поверхностных поражениях, в связи с чем не получил широкого распространения [45].

Имиквимод – препарат из группы имидазохинолинов, который при местном применении обладает иммуномодулирующим действием. В 1999 г. FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрило имиквимод для лечения остроконечных кондилом наружных половых органов и периаанальной области, а в 2004 г. – для лечения актинического кератоза и поверхностного БКРК. Иммуномодулирующие свойства препарата проявляются в воздействии на врожденный и адаптивный иммунный ответ прямым и косвенным путем. При этом прямое воздействие заключается в связывании с Toll-like рецепторами 7 и 8 макрофагов, моноцитов, дендритных клеток и индукцией апоптоза. Прямое воздействие на клетки опухоли также происходит через активацию апоптоза по внутреннему пути в митохондриях. При этом высвобождаются проапоптотические молекулы, такие как апоптоз-индуцирующий фактор, СМАК, HtrA2, цитохром С и эндонуклеаза G. Эти молекулы в свою очередь повышают активность каспазы 9 с последующим запуском процесса гибели клетки [46]. Опосредованное влияние происходит через высвобождение иммуномодулирующих цитокинов, в том числе интерлейкина 12, фактора некроза опухоли альфа, интерферона гамма, которые стимулируют Т-клеточный иммунный ответ. Кроме того, имиквимод способен влиять на клетки Лангерганса посредством стимуляции их антигенпрезентирующей функции и активации приобретенного иммунитета [47].

В отношении БКРК имиквимод обладает дополнительным механизмом противоопухолевого действия, которое заключается в блокировании активации Hedgehog glioma-associated oncogene сигнального пути, играющего ключевую роль в патогенезе данной опухоли [48, 49].

В исследовании с участием 35 пациентов показана высокая эффективность 5%-ного крема имиквимод для лечения поверхностного БКРК. При этом полная резорбция опухолевых очагов, подтвержденная гистологически, достигнута при режиме дозирования, предполагавшем нанесение крема от одного до трех раз в неделю на протяжении 10–14 недель [50].

Эффективность 5%-ного крема имиквимод подтверждена при лечении первичного БКРК небольших размеров (до 2,0 см) в нескольких рандомизированных исследованиях и одном метаанализе [51]. Опубликованы единичные работы по эффективности данного подхода при БКРК большего размера [52] и при множественных БКРК, в том числе синдроме Горлина – Гольтца [53].

Интересными представляются работы по сочетанию местной химиотерапии с ФДТ. Так, в группе из 34 пациентов с БКРК продемонстрирована большая частота полных ответов при комбинации ALA-PDT и имиквимода 5% в сравнении с ALA-PDT и плацебо в виде крема (в 75 и 60% случаев соответственно) [54].

Рецидивы и наблюдение

Следует отметить, что 70–80% рецидивов БКРК после различных методов локального лечения реализуются в первые два года. У 30–50% пациентов в течение пяти лет диагностируется вторая опухоль. Это определяет тактику наблюдения за пациентами после проведенной терапии. Целесообразным представляется регулярное наблюдение в течение пяти лет, а для групп высокого риска рецидива ежегодно пожизненно.



Заключение

БКРК – разнородная группа опухолей с разной биологией, клиническим течением и риском рецидива. Многообразие методов локального воздействия

с разными механизмами позволяет подобрать оптимальные подходы к индивидуализированной терапии, направленной на достижение максимального онкологического и косметичес-

кого результата лечения. Ограничения каждого из доступных методов диктуют необходимость строгого соблюдения протоколов лечения и клинических рекомендаций. ☺

Литература

1. Incidence, mortality and prevalence worldwide in 2008. Global cancer statistic. IARC // globocan.iarc.fr/ factsheet. asp.
2. Nakai N., Takenaka H., Katoh N. et al. Basal cell carcinoma with a skip lesion on the nose after repeated cryotherapy // J. Dermatol. 2010. Vol. 37. № 4. P. 390–392.
3. Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer // Br. J. Dermatol. 2012. Vol. 166. № 5. P. 1069–1080.
4. Huangfu D., Anderson K.V. Signaling from Smo to Ci/Gli: conservation and divergence of Hedgehog pathways from Drosophila to vertebrates // Development. 2006. Vol. 133. № 1. P. 3–14.
5. Marzuka A.G., Book S.E. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management // Yale J. Biol. Med. 2015. Vol. 88. № 2. P. 167–179.
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22. № 3 (85). Приложение 1.
7. Berking C., Hauschild A., Kölbl O. et al. Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer // Dtsch. Arztebl. Int. 2014. Vol. 111. № 22. P. 389–395.
8. Pasca di Magliano M., Hebrok M. Hedgehog signalling in cancer formation and maintenance // Nat. Rev. Cancer. 2003. Vol. 3. № 12. P. 903–911.
9. Bielsa I., Soria X., Esteve M. et al. Skin Cancer Study Group of Barcelonas Nord. Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area // Br. J. Dermatol. 2009. Vol. 161. № 6. P. 1341–1346.
10. Birch-Johansen F., Jensen A., Mortensen L. et al. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978–2007: Rapid incidence increase among young Danish women // J. Cancer. 2010. Vol. 127. № 9. P. 2190–2198.
11. Brougham N.D., Dennett E.R., Tan S.T. Changing incidence of non-melanoma skin cancer in New Zealand // ANZ J. Surg. 2011. Vol. 81. № 9. P. 633–636.
12. Gailani M.R., Bale S.J., Leffell D.J. et al. Developmental defects in Gorlin syndrome related to a putative tumor suppressor gene on chromosome 9 // Cell. 1992. Vol. 69. № 1. P. 111–117.
13. Гамаюнов С.В., Шумская И.С. Базальноклеточный рак кожи – обзор современного состояния проблемы // Практическая онкология. 2012. Т. 13. № 2 (50). С. 92–106.
14. Telfer N.R., Colver G.B., Bowers P.W. Guidelines for the management of basal cell carcinoma // Br. J. Dermatol. 1999. Vol. 141. № 3. P. 415–423.
15. Glud M., Omland S.H., Gniadecki R. Basal cell carcinoma surgery // Ugeskr. Laeger. 2016. Vol. 178. № 20.
16. Puig S., Berrocal A.S. Management of high-risk and advanced basal cell carcinoma // Clin. Transl. Oncol. 2015. Vol. 17. № 7. P. 497–503.
17. Tabuchi K., Okubo H., Takahashi K. et al. Nevroid basal cell carcinoma syndrome: report of an aggressive case with ethmoid sinus invasion // Auris Nasus Larynx. 2003. Vol. 30. № 4. P. 421–423.
18. Català A., Garces J.R., Alegre M. et al. Mohs micrographic surgery for basal cell carcinomas: results of a Spanish retrospective study and Kaplan–Meier survival analysis of tumour recurrence // Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2014. Vol. 28. № 10. P. 1363–1369.
19. Chen M.H., Wilson C.W., Chuang P.T. SnapShot: Hedgehog signaling pathway // Cell. 2007. Vol. 130. № 2. P. 386.
20. Cook J., Zitelli J.A. Mohs micrographic surgery: a cost analysis // J. Am. Acad. Dermatol. 1998. Vol. 39. № 5. P. 698–703.
21. Kwan W., Wilson D., Moravan V. Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Physics. 2004. Vol. 60. № 2. P. 406–411.
22. Luz F.B., Ferron C., Cardoso G.P. Surgical treatment of basal cell carcinoma: an algorithm based on the literature // An. Bras. Dermatol. 2015. Vol. 90. № 3. P. 377–383.
23. Gulleth Y., Goldberg N., Silverman R.P., Gastman B.R. Review What is the best surgical margin for a basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature // Plast. Rec. Surg. 2010. Vol. 126. № 4. P. 1222–1231.
24. NCCN Guidelines Basal Cell Skin Cancer Version 2.2016. NCCN.org.
25. Lubeek S.F., Arnold W.P. A retrospective study on the effectiveness of curettage and electrodesiccation for clinically suspected primary nodular basal cell carcinoma // Br. J. Dermatol. 2016. Vol. 175. № 5. P. 1097–1098.
26. Swanson E.L., Amdur R.J., Mendenhall W.M. et al. Radiotherapy for basal cell carcinoma of the medial canthus region // Laryngoscope. 2009. Vol. 119. № 12. P. 2366–2368.
27. Galles E., Parvataneni R., Stuart S.E. et al. Patient-reported outcomes of electrodesiccation and curettage for treatment of nonmelanoma skin cancer // J. Am. Acad. Dermatol. 2014. Vol. 71. № 5. P. 1026–1028.
28. McCarthy R.A., Barth J.L., Chintalapudi M.R. et al. Megalin functions as an endocytic sonic hedgehog receptor // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. № 28. P. 25660–25667.
29. Richmond-Sinclair N.M., Pandeya N., Ware R.S. et al. Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population // J. Invest. Dermatol. 2009. Vol. 129. № 2. P. 323–328.
30. Staples M.P., Elwood M., Burton R.C. et al. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985 // Med. J. Aust. 2006. Vol. 184. № 1. P. 6–10.

Онкология



31. McGuire J.F., Ge N.N., Dyson S. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck I: histopathology and clinical behavior // *Am. J. Otolaryngol.* 2009. Vol. 30. № 2. P. 121–133.
32. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романенко Ю.С. Клинические аспекты фотодинамической терапии. Калуга: Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2009.
33. Urbach F., Davies R.E., Forbes P.D. Ultraviolet radiation and skin cancer in man // *Carcinogenesis advances and biology of the skin.* Oxford, UK: Pergamon Press, 1965. Vol. 7. P. 195–214.
34. Cosgarea R., Susan M., Crisan M., Senila S. Photodynamic therapy using topical 5-aminolaevulinic acid vs surgery for basal cell carcinoma // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013. Vol. 27. № 8. P. 980–984.
35. Wang I., Bendsoe N., Klinteberg C.A. et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial // *Br. J. Dermatol.* 2001. Vol. 144. № 4. P. 832–840.
36. Savoia P., Deboli T., Previgliano A., Broganelli P. Usefulness of photodynamic therapy as a possible therapeutic alternative in the treatment of basal cell carcinoma // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol. 16. № 10. P. 23300–23317.
37. Gamayunov S., Turchin I., Fiks I. et al. Fluorescence imaging for photodynamic therapy of non-melanoma skin malignancies – a retrospective clinical study // *Photonics & Lasers in Medicine.* 2016.
38. Farazi T.A., Spitzer J.I., Morozov P., Tuschl T. miRNAs in human cancer // *J. Pathol.* 2011. Vol. 223. № 2. P. 102–115.
39. Levine H. Cutaneous carcinoma of the head and neck: management of massive and previously uncontrolled lesions // *Laryngoscope.* 1983. Vol. 93. № 1. P. 87–105.
40. Soyer H.P., Kenet R.O., Wolf I.H. et al. Clinicopathological correlation of pigmented skin lesions using dermoscopy // *Eur. J. Dermatol.* 2000. Vol. 10. № 1. P. 22–28.
41. Ceilley R.I., del Rosso J.Q. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma // *Int. J. Dermatol.* 2006. Vol. 45. № 5. P. 489–498.
42. Joshi P., Kulkarni M.J., Abhyankar A. Detection by (18)F-FDG PET of unsuspected extensive bone marrow metastases in a case of basosquamous carcinoma of the cheek // *Hell. J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 14. № 3. P. 307–308.
43. Mohs F.E. Chemosurgery: a microscopically controlled method of cancer excision // *Archi. Surg.* 1941. Vol. 42. P. 279–295.
44. Королев Ю.В., Коченов В.И., Цыбусов С.Н. Криогенное лечение базалиом и начальных форм рака кожи с магнито-управляемой теплопередачей при замораживании и применением мягких магнитных лекарственных форм (ММЛФ) в послеоперационном лечении. Новое в практической медицинской криологии. М., 2004. С. 57–58.
45. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой. 2-е изд., доп. М.: Практическая медицина, 2005.
46. Leverkus M. Imiquimod: unexpected killer // *J. Invest. Dermatol.* 2004. Vol. 122. № 5. XV–XVI.
47. Navi D., Huntley A. Imiquimod 5 percent cream and the treatment of cutaneous malignancy // *Dermatol. Online J.* 2004. Vol. 10. № 1. P. 4.
48. Wolff F., Loipetzberger A., Gruber W. et al. Imiquimod directly inhibits Hedgehog signalling by stimulating adenosine receptor/protein kinase A-mediated GLI phosphorylation // *Oncogene.* 2013. Vol. 32. № 50. P. 5574–5581.
49. Cruber W., Frischauf A.M., Aberger F. An old friend with new skills: Imiquimod as novel inhibitor of Hedgehog signaling in basal cell carcinoma // *Oncoscience.* 2014. Vol. 1. № 9. P. 567–573.
50. Bubna A.K. Imiquimod – its role in the treatment of cutaneous malignancies // *Indian J. Pharmacol.* 2015. Vol. 47. № 4. P. 354–359.
51. Roozeboom M.H., Arits A.H., Nelemans P.J., Kelleners-Smeets N.W. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials // *Br. J. Dermatol.* 2012. Vol. 167. № 4. P. 733–756.
52. Lacarrubba F., Potenza M.C., Gurgone S., Micali G. Successful treatment and management of large superficial basal cell carcinomas with topical imiquimod 5% cream: a case series and review // *J. Dermatol. Treat.* 2011. Vol. 22. № 6. P. 353–358.
53. Yang J.Q., Chen X.Y., Engle M.Y., Wang J.Y. Multiple facial basal cell carcinomas in xeroderma pigmentosum treated with topical imiquimod 5% cream // *Dermatol. Ther.* 2015.
54. Osiecka B., Jurczynszyn K., Ziolkowski P. The application of Levulan-based photodynamic therapy with imiquimod in the treatment of recurrent basal cell carcinoma // *Med. Sci. Monit.* 2012. Vol. 18. № 2. P. 15–18.

Local Therapeutic Methods for Basal Cell Carcinoma

S.V. Gamayunov, K.S. Korchagina

Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of Chuvashia

Contact person: Sergey Viktorovich Gamayunov, Gamajnovs@mail.ru

Basal cell cancer (BCC) is the most common neoplasia in human, and its rate was tended to increase. Here, published data regarding use of various local therapeutic methods in BCC are analyzed. Benefits and drawbacks of surgery, radiation therapy, cryotherapy, photodynamic and local drug therapy are discussed. Current recommendations on treatment management depending on risk group are presented.

Key words: basal cell carcinoma, risk groups, surgery, cryotherapy, photodynamic therapy, imiquimod

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе

7-й Санкт-Петербургской школы (с международным участием) по диагностике и лечению атеросклероза,

которая будет проходить с 16 по 17 февраля 2017 г. с 10.00 до 17.00

по адресу: Санкт-Петербург, Батайский пер., дом 3а,
гостиница «СокоС Олимпия Гарден»,
станция метро «Технологический институт»

16–17/02/2017
Санкт-Петербург

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Национальное общество по изучению атеросклероза
- Российское кардиологическое общество
- Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
- Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова
- Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины
- Санкт-Петербургское отделение Национального общества по изучению атеросклероза

ТЕМАТИКА ШКОЛЫ

◀ РАЗДЕЛ 1.

Современные парадигмы первичной и вторичной профилактики коронарной болезни сердца. Нарушения сердечного ритма и атеросклероз. Атеротромбоз и антитромботическая терапия. Хроническая ИБС и острый коронарный синдром как клинические осложнения атеросклероза. Новые фармакологические возможности лечения коронарного атеросклероза и хронической сердечной недостаточности с позиций обновленной концепции сердечно-сосудистого риска.

◀ РАЗДЕЛ 2.

Ведущие направления научных и клинических исследований в области атеросклероза. Семейные гиперхолестеринемии. Регистр семейных дислипидемий в Российской Федерации. Гиполипидемические лекарственные средства последнего поколения. Комбинированная антиатерогенная и гиполипидемическая терапия.

◀ РАЗДЕЛ 3.

Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Ранняя профилактика инсульта. Атеросклероз и сопутствующие заболевания печени, почек и эндокринной системы. Метаболический синдром – рациональное соотношение медикаментозной терапии и здорового образа жизни. Диабетическая дислипидемия.

◀ РАЗДЕЛ 4.

Новейшие данные о липидных и нелипидных маркерах атерогенеза. Современная лабораторная и генетическая диагностика нарушений липидного обмена. Последние достижения инструментальных инвазивных и неинвазивных методов исследования атеросклеротического поражения сосудов. Опыт организации и функционирования липидных центров в Санкт-Петербурге.

◀ РАЗДЕЛ 5.

Новые направления научных и клинических исследований в области атеросклероза. Инструментальное структурно-функциональное тестирование прогрессирующего атеросклероза.

ТЕМЫ ДЛЯ ДИСКУССИИ

- Роль фиксированных лекарственных комбинаций в эффективной коррекции атерогенных дислипидемий и артериальной гипертонии
- Диабет 2 типа и сердечно-сосудистые риски – новое в фармакотерапии
- Атеросклероз периферических артерий – согласованные и несогласованные позиции

Зарегистрированным участникам школы предоставится возможность получить «кредиты» в рамках модели непрерывного медицинского образования.

**Подробную информацию об условиях участия в школе и регистрации
вы можете найти на сайте**

www.scaf-spb.ru

Организационный комитет:

ООО «Семинары,
Конференции
и Форумь»

Телефоны:

+7-812-943-36-62

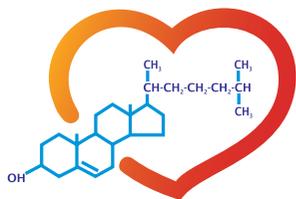
+7-812-339-89-70

e-mail:

conference@scaf-spb.ru

сайт:

www.scaf-spb.ru





Современные возможности лекарственной терапии БКР

Н.Н. Петенко

Адрес для переписки: Наталия Николаевна Петенко, n.petenko@gmail.com

Лекарственное лечение базально-клеточного рака (БКР) кожи включает применение ряда препаратов местного и системного действия.

*В основе системной лекарственной терапии лежит ингибирование патологически активного сигнального пути *Sonichedgehog* (*Hh*) с помощью современных таргетных препаратов, которые эффективны при неоперабельном БКР (местно-распространенном и/или метастатическом). Кроме того, применение этих препаратов возможно в неоадъювантном режиме с целью уменьшения объема оперативного вмешательства и травматизма.*

Ключевые слова: базально-клеточный рак, сигнальный путь *Sonic hedgehog*, висмодегиб, сонидегиб

Введение

Базально-клеточный рак кожи (БКРК) – самая распространенная злокачественная опухоль, на долю которой приходится до 80% всех злокачественных образований кожи. Заболеваемость БКРК в мире продолжает расти (на 2% в год) и составляет несколько миллионов случаев в год. При этом реальные показатели заболеваемости систематически недооцениваются, поскольку во многих странах они не регистрируются из-за отсутствия канцер-регистров. Стандартные методы локального лечебного воздействия высокоэффективны, однако в 2% случаев отмечается агрессивное течение БКРК с местно-распространенным процессом. Иногда (в литературе описано несколько сотен случаев) имеет место регионарное и/или отдаленное метастазирование, когда

локальное лечение неэффективно или невозможно [1, 2]. Согласно клиническим рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная онкологическая сеть США), главной целью лечебного вмешательства является не только излечение от первичного БКРК, но и максимальное сохранение функции при минимальном косметическом дефекте [3].

Патогенез

БКРК развивается из стволовых клеток воронки фолликула или межфолликулярного эпидермиса [4] и в большинстве случаев (до 90%) обусловлен патологической активацией клеточного сигнального пути *Hedgehog* (*Hh*) вследствие мутаций. Сигнальный путь *Hh* активируется при соединении лиганда *Sonic hedgehog* со своим рецептором *Patched* (*Ptch*) на по-

верхности клетки. В результате высвобождается внутриклеточный протеин *Smoothed* (*Smo*), который перемещается на поверхность клетки и активирует семейство протеинов *SuFu* и *GLI*, индуцирующих транскрипцию и трансляцию генов-мишеней *Hh*, принимающих участие в росте и делении клеток [5]. Чаще возникает мутация *Ptch* (11,5–66,7%), реже *Smo* (9,5–25,8%), *Sufu* (4,8%) [6]. Этот сигнальный путь играет фундаментальную роль в эмбриональном развитии, формировании органов и тканей, поэтому у детей и взрослых он неактивен.

Реактивация сигнального пути *Hh* обусловлена развитием ряда опухолей, в частности медуллобластомы, рабдомиосаркомы, злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, рака легкого, рака молочной и предстательной железы, БКРК [5].

Первые свидетельства о том, что сигнальный путь *Hh* может быть чувствителен к ингибированию, были получены при наблюдении за овцами, у которых вследствие употребления в пищу тератогенного растения (чемерицы калифорнийской) рождалось одноглазое потомство [7]. Позднее из этого растения было выделено активное вещество, получившее название циклопамина. В исследованиях на животных было показано, что циклопамин ингибирует сигнальный путь *Hh* [8] и вызывает регрессию БКР у мышей [9]. В дальнейшем усовершенствованное производное циклопамина



стало объектом клинических исследований.

Лекарственное лечение БКРК

Подобная терапия заключается в местном и системном лекарственном воздействии. Местное лекарственное лечение может быть применено при БКРК низкого риска. Главными преимуществами такого лечения являются хороший косметический эффект, сохранение окружающих тканей и возможность использования в домашних условиях.

5-фторурацил (5-ФУ), 5%-ная мазь/крем – противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, антагонистов пиримидинов. Может применяться при поверхностно-распространяющемся БКРК. Схема лечения: местно, два раза в день в течение 11 недель. Через три недели терапии отмечается до 90% полного лечебного патоморфоза. Однако систематических данных о частоте отдаленных рецидивов нет [10]. В России данная форма выпуска 5-ФУ не зарегистрирована.

Имиквимод, 5%-ный крем (ЛП-001612, 28.03.2012) – модификатор иммунного ответа, который стимулирует TLR-7 рецепторы на иммунных клетках, активируя неспецифический иммунный ответ и воспаление в зоне опухоли. Эффективен при поверхностно-распространяющемся БКРК небольших размеров вне зон высокого риска у иммунокомпетентных больных. Схема лечения: местно, пять дней в неделю до 6–12 недель. Частота рецидивов при пятилетнем наблюдении для первичного БКРК: при шестинедельной терапии – 22,1%, при 12-недельной – 19,1% [11]. В некоторых странах зарегистрированы и другие препараты для местного применения (ингенон мебулат, курадерм).

Системная лекарственная терапия может применяться при неоперабельном местно-распространенном (мрБКР) и/или метастатическом БКР (мБКР) либо в неoadъювантном режиме и заключается в ингибировании сигнального пути Hh.

Клинические исследования висмодегиба

Первой малой молекулой – ингибитором сигнального пути Hh стал GDC-0449 (висмодегиб), блокирующий Smo. Этот препарат уже в клинических исследованиях I фазы продемонстрировал высокую эффективность в лечении мрБКР и мБКР с частотой объективных ответов (ЧОО) 57,6% у 19 больных из 33 [12].

Эффективность ингибирования сигнального пути Hh в лечении мрБКР и мБКР была подтверждена в международном многоцентровом клиническом исследовании II фазы ERIVANCE. На основании результатов этого исследования висмодегиб в 2012 г. был одобрен FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), а в 2013 г. – EMEA (European Medicines Agency – Европейское агентство лекарственных средств). В России висмодегиб был зарегистрирован 26.09.2013 (ЛП-002252).

В исследовании ERIVANCE участвовали 104 пациента с неоперабельным БКР, из них мрБКР имел место у 71 больного, мБКР – у 33 больных. Все пациенты получили терапию висмодегибом 150 мг внутрь ежедневно до прогрессирования заболевания. О неоперабельном БКР говорят в том случае, если имеется опухоль с двумя и более рецидивами или опухоль, при которой проведение операции и лучевой терапии приведет к выраженному дефекту и деформации вплоть до потери органа из-за глубокой инвазии, больших размеров и/или локализации, прежде всего в области глаз и ушей, а также волосистой части головы. Дизайн исследования не предусматривал наличие контрольной группы из-за отсутствия стандартного метода лечения такой категории пациентов. Основная цель исследования заключалась в оценке эффективности (ЧОО по критериям RECIST1.0), которая подтверждалась независимым комитетом. Кроме того, оценивалась активность сигнального пути Hh в ар-

хивных образцах опухоли путем определения уровня экспрессии GLI1 and Ptch2. При этом опухолевый материал был доступен у 76% пациентов (таблица) [13].

При более длительном наблюдении медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне терапии висмодегибом составила 12,8 месяца. При этом медиана продолжительности ответа у больных мрБКР достигла 26,2 месяца, а при мБКР – 14,8 месяца [14].

Наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ) были мышечные спазмы, alopecia, дисгевзия, снижение веса, утомляемость, тошнота, снижение аппетита, диарея. Большинство из них достигало 1–2-й степени. Серьезные НЯ отмечались у 26 (25%) пациентов. У 13 (12%) больных лечение было прекращено из-за токсичности. Несмотря на эффективность лечения, некоторые пациенты прекращали прием висмодегиба по собственному желанию вследствие длительных НЯ низкой степени, например дисгевзии (расстройство вкуса) или мышечных спазмов, что могло быть обусловлено влиянием на качество жизни [13].

В опухолевых образцах уровень экспрессии Ptch2 и GLI1 был достоверно выше, чем в нормальной коже [13].

В клиническом международном многоцентровом исследовании II фазы STEVIE, которое было приближено к реальным условиям, оценивали главным образом безопасность висмодегиба. Дополнительные цели заключались в оценке эффективности висмодегиба в лечении больных неоперабельным БКР (мрБКР (n = 1119) и мБКР (n = 96)). Кроме того, анализировали влияние препарата на качество жизни больных. Лечение висмодегибом проводили в стандартной дозе (150 мг внутрь ежедневно) до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Нежелательные явления включали мышечные спазмы (66,4%), alopecia (61,5%), дисгевзию (54,6%), снижение веса (40,6%) и аппетита (24,9%), астению (24,0%), тошноту

ОНКОЛОГИЯ



(17,9%) и агевзию (17,5%). Серьезные НЯ наблюдались у 289 (23,8%) пациентов.

По данным первичного анализа, ЧОО (оценка исследователями согласно критериям RECIST 1.1) при мрБКР и мБКР составила 68,5 и 37% соответственно. Медиана продолжительности ответа достигла 23 месяцев. Медиана ВВП составила 23,3 месяца при мрБКР и 13,1 месяца при мБКР.

Исследование STEVIE – самое крупное в мире у этой редкой категории пациентов. Полученные результаты подтверждают профиль безопасности и высокую эффективность висмодегиба.

Висмодегид также может быть использован в неoadъювантном режиме при БКР высокого риска в эстетически значимых зонах [15] и мрБКР с целью уменьшения объема хирургического вмешательства и травматизма (рисунок). При этом 12-недельная терапия оперебельного БКР только в 42–50% случаев обеспечивает полный лечебный патоморфоз [16].

Клинические исследования сонидегиба

Сонидегиб – еще один препарат, ингибирующий Smo, который также продемонстрировал эффективность и безопасность в терапии мрБКР и мБКР. Сонидегиб был одобрен FDA и EMEA в 2015 г. на основании результатов рандомизированного клинического исследования II фазы VOLT. В исследовании участвовали 230 больных неоперабельным мрБКР и мБКР, которые получали терапию сонидегибом в двух дозовых режимах: 200 мг (n = 79) и 800 мг (n = 151) внутрь ежедневно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Эффективность оценивали с помощью ЧОО (независимая оценка исхода из модифицированных критериев RECIST (для мрБКР) и RECIST 1.1 (для мБКР)). Препарат в дозе 200 мг продемонстрировал эффективность в 58% случаев, в дозе 800 мг – в 45% случаев. Как оказалось, повышение дозы сонидегиба не увеличивает эффективность

лечения. Именно поэтому 200 мг были выбраны в качестве эффективной дозы. Нежелательные явления на фоне терапии включали мышечные спазмы (54%), алопецию (53%), дисгевзию (46%), слабость (41%), тошноту (39%), боли в костях и мышцах (32%), диарею (32%), снижение веса (30%) и аппетита (23%). Самыми частыми НЯ 3–4-й степени были слабость (4%), мышечные спазмы (3%), уменьшение веса (3%), боли в костях и мышцах, головная боль, тошнота, диарея, рвота и снижение аппетита (по 1% для каждого НЯ) [17]. В России сонидегиб пока не зарегистрирован.

Перерывы в лечении ингибиторами Smo

Для препаратов этой группы характерны особенные НЯ, которые в большинстве случаев не превышают 1–2-й степени, но продолжают весь период лечения и способны влиять на качество жизни больных. При этом специфических мер терапии НЯ не существует, а симптоматическая терапия малоэффективна. Единственный способ приостановить указанные НЯ – прервать лечение. Подобные перерывы существенно не влияют на эффективность противоопухолевой терапии. Так, данные эксплоративного анализа результатов исследования STEVIE показали, что у больных распространенным БКР без перерыва в лечении висмодегибом, с одним, двумя и тремя перерывами, обусловленными НЯ, ЧОО составила 61, 65, 95 и 85% соответственно. Медиана ВВП достигла 19,8 и 19,0 месяца у больных в отсутствие перерыва или с одним перерывом в лечении, а при трех-четырёх перерывах медиана ВВП не была достигнута [18].

Заключение

Новые таргетные препараты, ингибирующие сигнальный путь Hh, который патологически активен в 90% случаев БКР, расширили возможности лечения распространенного БКР. Тем не менее неразрешенной остается проблема

Таблица. Эффективность висмодегиба у больных местно-распространенным и метастатическим БКР за 30 месяцев наблюдения

Эффективность	мБКР (n = 33)	мрБКР (n = 63)	Все пациенты (n = 96)
ЧОО (полный ответ + частичный ответ)	16 (48,5%)	38 (60,3%)	54 (56,3%)
Медиана длительности ответа, мес.	14,8	26,2	16,1
Медиана ВВП, мм	9,3	12,9	12,8

Примечание. ВВП – выживаемость без прогрессирования.

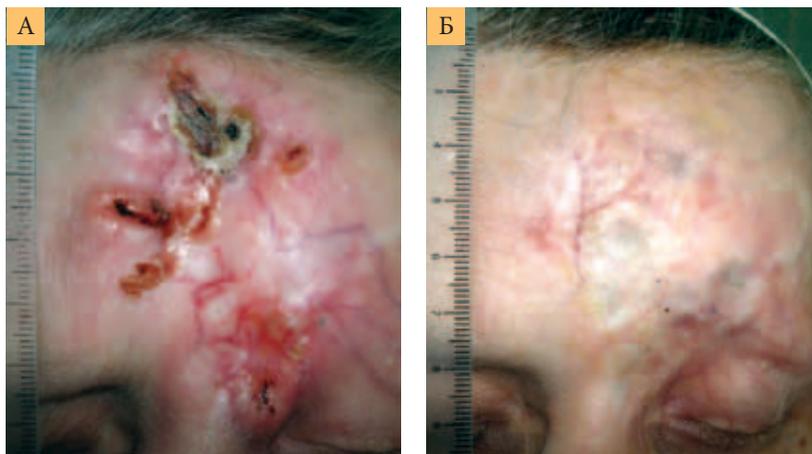


Рисунок. Эффективность висмодегиба у пациентки 72 лет, получавшей препарат по поводу мрБКР на коже лобной области (А – до лечения, Б – в процессе лечения)



первичной и приобретенной резистентности к ингибиторам Smo. Ожидается появление новых ингибиторов сигнального пути Hh, среди которых саридегиб, XL139, LEQ506 (второе поколение Smo-ингибиторов), PF-04449913 и др. Эти препараты находятся на разных стадиях исследования при различных злокачественных опухолях. Изучаются дополнительные сигнальные пути, которые в той или иной мере могут быть задействованы в патогенезе БКР (Notch, Wnt) [19, 20]. ☺

Литература

1. *Trakatelli M., Morton C., Nagore E. et al.* Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management // *Eur. J. Dermatol.* 2014. Vol. 24. № 3. P. 312–329.
2. *Wadhera A., Fazio M., Bricca G., Stanton O.* Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? // *Dermatol. Online J.* 2006. Vol. 12. № 5. P. 7.
3. *Bichakjian C.K., Olencki T., Aasi S.Z. et al.* Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2016. Vol. 14. № 5. P. 574–697.
4. *Youssef K.K., Van Keymeulen A., Lapouge G. et al.* Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma // *Nat. Cell Biol.* 2010. Vol. 12. № 3. P. 299–305.
5. *Kasper M., Jaks V., Hohl D., Toftgård R.* Basal cell carcinoma – molecular biology and potential new therapies // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122. № 2. P. 455–463.
6. *Saran A.* Basal cell carcinoma and the carcinogenic role of aberrant Hedgehog signaling // *Future Oncol.* 2010. Vol. 6. № 6. P. 1003–1014.
7. *Binns W., James L.F., Shupe J.L., Everett G.* A congenital cyclopi-an-type malformation in lambs induced by maternal ingestion of a range plant, *veratrum californicum* // *Am. J. Vet. Res.* 1963. Vol. 24. P. 1164–1175.
8. *Cooper M.K., Porter J.A., Young K.E., Beachy P.A.* Teratogen-mediated inhibition of target tissue response to Shh signaling // *Science.* 1998. Vol. 280. № 5369. P. 1603–1607.
9. *Athar M., Li C., Tang X. et al.* Inhibition of smoothened signaling prevents ultraviolet B-induced basal cell carcinomas through regulation of Fas expression and apoptosis // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64. № 20. P. 7545–7552.
10. *Gross K., Kircik L., Kricorian G.* 5% 5-Fluorouracil cream for the treatment of small superficial basal cell carcinoma: efficacy, tolerability, cosmetic outcome, and patient satisfaction // *Dermatol. Surg.* 2007. Vol. 33. № 4. P. 433–439.
11. *Quirk C., Gebauer K., De'Ambrosio B. et al.* Sustained clearance of superficial basal cell carcinomas treated with imiquimod cream 5%: results of a prospective 5-year study // *Cutis.* 2010. Vol. 85. № 6. P. 318–324.
12. *LoRusso P.M., Rudin C.M., Reddy J.C. et al.* Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17. № 8. P. 2502–2511.
13. *Sekulic A., Migden M.R., Oro A.E. et al.* Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 23. P. 2171–2179.
14. *Sekulic A., Robert Migden M., Basset-Seguín N. et al.* Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update (30-month) of the pivotal ERIVANCE BCC study // *J. Clin. Oncol.* 2014. Abstr. 9013.
15. *Ally M.S., Aasi S., Wysong A. et al.* An investigator-initiated open-label clinical trial of vismodegib as a neoadjuvant to surgery for high-risk basal cell carcinoma // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. Vol. 71. № 5. P. 904–911.e1.
16. *Sofen H., Gross K.G., Goldberg L.H. et al.* A phase II, multicenter, open-label, 3-cohort trial evaluating the efficacy and safety of vismodegib in operable basal cell carcinoma // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015. Vol. 73. № 1. P. 99–105.e1.
17. *Kish T., Corry L.* Sonidegib (Odomzo) for the systemic treatment of adults with recurrent, locally advanced basal cell skin cancer // *P T.* 2016. Vol. 41. № 5. P. 322–325.
18. *Dummer R., Basset-Seguín N., Hansson J. et al.* A Hauschild Impact of treatment breaks on vismodegib patient outcomes: exploratory analysis of the STEVIE study // *J. Clin. Oncol.* 2015. Abstr. 9024.
19. *Nicolas M., Wolfer A., Raj K. et al.* Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin // *Nat. Genet.* 2003. Vol. 33. № 3. P. 416–421.
20. *Yang S.H., Andl T., Grachtchouk V. et al.* Pathological responses to oncogenic Hedgehog signaling in skin are dependent on canonical Wnt/beta3-catenin signaling // *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40. № 9. P. 1130–1135.

Modern Opportunities of Drug Therapy of Basal Cell Carcinoma

N.N. Petenko

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Contact person: Nataliya Nikolayevna Petenko, n.petenko@gmail.com

Drug therapy of skin basal cell carcinoma (BCC) includes a set of topical and systemic drugs. Systemic drug therapy is based on inhibition of pathologically active Sonic hedgehog (Hh) signaling pathway by using modern targeted drugs, which are efficient in irresectable BCC (locally advanced and/or metastatic BCC). Moreover, use of such drugs may be possible in non-adjuvanted protocol in order to reduce volume of surgery and traumatism.

Key words: basal cell carcinoma, Sonic hedgehog signaling pathway, vismodegib, sonidegib



Карцинома Меркеля: современные возможности терапии

К.В. Орлова, Н.Ф. Орел, О.П. Трофимова, Н.П. Костина, Л.В. Демидов

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

Карцинома Меркеля – агрессивная первичная опухоль кожи, преимущественно располагающаяся на участках кожных покровов, подвергшихся воздействию солнечных лучей, а также ассоциированная с полиомавирусом клеток Меркеля. Диагноз устанавливается на основании результатов морфологического и иммуногистохимического исследования. Лечение метастатической карциномы Меркеля с использованием стандартной химиотерапии сопровождается высокой частотой ответов, правда непродолжительных. Поиск новых терапевтических возможностей и проведение клинических исследований позволят улучшить ситуацию с лечением распространенных форм заболевания.

Ключевые слова: карцинома Меркеля, полиомавирус клеток Меркеля, PD-1, PDL-1, лучевая терапия, химиотерапия

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения карцинома Меркеля (КМ) – редкая злокачественная первичная опухоль кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой [1]. Исходя из современных

эпидемиологических данных США и некоторых стран Европы, заболеваемость КМ продолжает увеличиваться. По данным базы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results database), заболеваемость в 2006 г. составила 0,6 случая на 100 000 (0,15 слу-

чая на 100 000 в 1986 г.) (рис. 1) с преобладанием мужчин (60%). Ежегодно в США регистрируется около 1500 новых случаев КМ [2]. Эпидемиологических данных по Российской Федерации нет. Несмотря на рост заболеваемости в мире, КМ остается редкой болезнью, что позволяет относить ее к так называемым орфанным заболеваниям. Одним из факторов риска развития КМ, скорее всего влияющих на рост заболеваемости, является возраст старше 65 лет (рис. 2). Средний возраст большинства пациентов (71,6%) на момент постановки диагноза – 69–70 лет [3]. При этом наблюдается 5–10-кратное увеличение заболеваемости среди пациентов старше 70 лет по сравнению с пациентами в возрасте до 60 лет.

Факторы риска

Увеличение риска развития КМ связывают с длительным пребыванием на солнце, воздействием ультрафиолетовых лучей. Под-



тверждение тому – частая локализация КМ на открытых, наиболее подверженных воздействию солнечных лучей участках кожи (голова и шея, конечности).

На увеличение риска развития КМ влияет и состояние иммуносупрессии. Так, КМ среди больных СПИДом наблюдается в 2,3 раза чаще, чем в обычной популяции, в пять раз чаще среди пациентов после трансплантации органа. 15,7-кратное увеличение риска КМ имеет место у пациентов с В-клеточными неоплазиями. В 50% случаев возраст таких пациентов менее 50 лет.

Пациенты, которые получают лечение метоксаленом и PUVA (фотохимиотерапия) по поводу псориаза, характеризуются 100-кратным увеличением риска КМ. Известно несколько клинических случаев спонтанной регрессии КМ после нормализации состояния иммунной системы [4, 5]. Кроме того, в литературе описаны случаи спонтанной регрессии опухоли, как правило у лиц женского пола.

В январе 2008 г. Н. Feng и соавт. представили доказательства возможного вирусного онкогенеза. Авторы исследовали образцы опухоли КМ и обнаружили новый полиомавирус, который был назван полиомавирусом клеток Меркеля [6].

После открытия L. Gross в 1953 г. мышинового полиомавируса было высказано предположение, что полиомавирусы способны вызывать развитие рака у человека [7]. Полиомавирусы могли вызывать развитие опухоли у животных, но это не означало их участие в канцерогенезе опухолей человека. Полиомавирусы часто вызывают латентные инфекции без манифестации болезни, но, например, на фоне иммуносупрессии способны провоцировать развитие опухоли.

Клинические проявления

Как правило, КМ представлена в виде единичного, безболезненного, однородного, неизъязвленного, красно-фиолетового узла. Вместе с тем иногда может наблюдаться

изъязвление опухолевого образования, а также мультифокальное распространение заболевания [8].

Локализация

В 50% случаев КМ локализуется в области головы и шеи, в 40% – на коже конечностей, в 10% – на коже туловища и половых органов [8]. На момент постановки диагноза у 15% пациентов уже имеются метастазы в лимфатических узлах, а у 50–70% пациентов они реализуются в более поздние сроки.

Наиболее часто КМ метастазирует в кожу (28%) и регионарные лимфатические узлы (27%), реже –

в печень (13%), легкие (10%), кости (10%), головной мозг (6%) [9].

В литературе описаны редкие локализации метастатического процесса: яичко, сердце, поджелудочная железа, желудок, конъюнктура глаза, радужка, костный мозг [9–12].

КМ относится к опухолям, тактику лечения которых должна определять мультидисциплинарная команда специалистов, состоящая из хирургов, радиотерапевтов и онкологов [13].

Хирургическое лечение

Основным вариантом лечения первичной опухоли в отсутствие

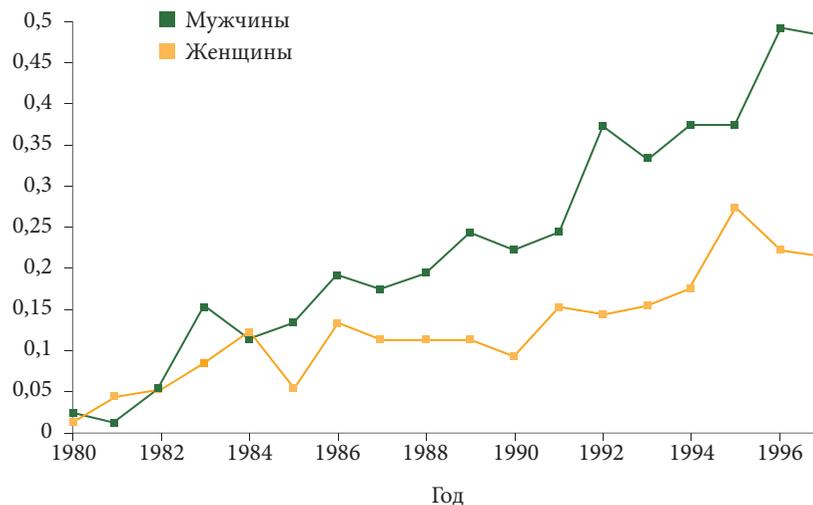


Рис. 1. Заболеваемость карциномой Меркеля по годам в США

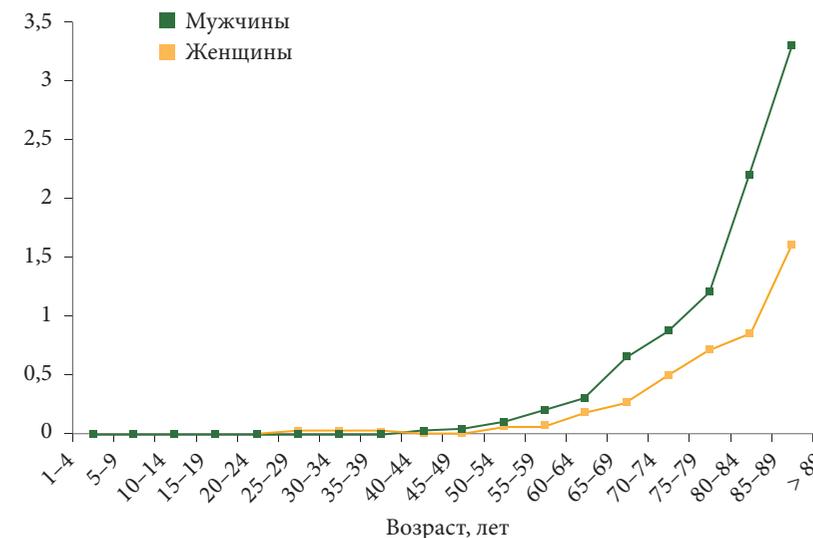


Рис. 2. Заболеваемость карциномой Меркеля в зависимости от возраста

ОНКОЛОГИЯ



При наличии метастатического поражения лимфатических узлов целесообразно проведение лимфоаденэктомии. В отсутствие клинических и инструментальных данных о метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов показано выполнение биопсии сторожевого лимфатического узла.

Это позволяет выявить микрометастазы в регионарных лимфоузлах в 25% случаев

отдаленного метастазирования считается хирургический. Из-за высокой частоты местных рецидивов рекомендуется делать разрез, отступая 1–3 см от видимых краев опухоли. Традиционно рекомендуется делать отступ 2–3 см в пределах неизмененных тканей. Однако в ряде работ приводится незначительное число местных рецидивов при отступе в пределах 1,1 см [14–16]. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная всеобщая онкологическая сеть) 2016 г. (version 1. 2016) целесообразно делать отступ в пределах неизмененных тканей на 1–2 см. При наличии метастатического поражения лимфатических узлов выполняется лимфоаденэктомия. В отсутствие клинических и инструментальных данных о метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов показано выполнение биопсии сторожевого лимфоузла. Это позволяет выявить микрометастазы в регионарных лимфоузлах у 25% пациентов.

При невозможности выполнения хирургического иссечения опухоли рекомендуется подведение дозы ионизирующего излучения 60–66 Гр. Для создания адекватного дозного распределения используются тканеэквивалентные болусы. При наличии клинически измененных лимфатических узлов и невозможности выполнения лимфодиссекции целесообразно проведение лучевой

терапии на вовлеченный лимфоколлектор в дозе 60–66 Гр.

Адьювантное лечение

КМ чувствительна к лучевой терапии. В рекомендациях NCCN лучевая терапия рекомендована в качестве адьювантной терапии для улучшения местного и регионарного контроля роста опухоли. К. Lewis и соавт. описали значительное снижение частоты локорегионарных рецидивов (относительный риск (ОР) 0,27) и отдаленных метастазов (ОР 0,34) при проведении лучевой терапии как на ложе удаленной опухоли, так и на зоны регионарного метастазирования после радикального хирургического лечения.

Т. Jouary и соавт. в 2012 г. опубликовали данные многоцентрового исследования о пользе адьювантной лучевой терапии на ложе удаленной опухоли после широкого иссечения и проведении профилактического облучения на зоны лимфооттока у 83 больных КМ I стадии. При медиане наблюдения 58 месяцев выявлено значительное снижение частоты регионарных рецидивов в группе больных с проведенным профилактическим облучением (n = 39) по сравнению с контрольной группой (n = 44) – 0 и 16,7% соответственно (p = 0,007) [17].

Рекомендуемая доза послеоперационной лучевой терапии – 50–56 Гр с подведением дозы методом классического фракционирования. При наличии опухолевых клеток в краях резекции дозу целесообразно увеличивать до 60–66 Гр. В целях профилактики в отсутствие пораженных лимфатических узлов показано лучевое воздействие на регионарный коллектор в дозе 46–50 Гр. При проведении регионарной лимфодиссекции, наличии значительного числа пораженных лимфатических узлов, экстракапсулярном распространении опухоли доза облучения увеличивается до 50–60 Гр [18].

Рутинное использование адьювантной химиотерапии не рекомендовано. Исследования,

посвященные адьювантной химиотерапии, показали увеличение количества осложнений, а также летальности, обусловленной лечением, без преимуществ в выживаемости [19].

Адьювантная химиотерапия может быть использована только у пациентов с факторами высокого риска прогрессирования заболевания: молодой возраст, состояние иммуносупрессии, метастазы в регионарных лимфатических узлах.

Режимы химиотерапии предусматривают использование препаратов платины (цисплатин или карбоплатин) и этопозиды. Одновременная химиолучевая терапия может применяться в адьювантном режиме, но статистически значимых преимуществ в выживаемости при ее использовании не получено. При этом наиболее частым осложнением одновременной химиолучевой терапии являются кожные реакции – 60% и нейтропения – 40% [20–22].

Лечение метастатической болезни

Морфологическая картина КМ схожа с таковой при мелкоклеточном раке легкого (МРЛ). Не случайно в лекарственном лечении этой болезни используются схемы, применяемые при МРЛ. Это режимы с включением антрациклинов, антиметаболитов, циклофосфида, этопозиды и производных платины. Использование данных схем часто сопряжено с высокой токсичностью. Ремиссии непродолжительны, что не приводит к значительному увеличению выживаемости. Поэтому химиотерапия часто используется в качестве паллиативной терапии у пациентов с метастатической болезнью. Из-за высокой степени токсичности большинства препаратов назначение химиотерапии должно рассматриваться в каждом случае индивидуально (особенно у пожилых пациентов). Предпринимаются попытки использования других лекарственных препаратов. Проводилось исследование II фазы по оценке



Таблица. Клинические исследования таргетных препаратов при КМ

Международное название	Механизм действия	Фаза исследования	Статус исследования	Дополнительно
Пазопаниб	Мультикиназный ингибитор	II	Продолжается набор	
Кабозантиниб	c-MET и VEGFR2	II	Продолжается набор	
Циксутумумаб	МАТ к IGF-1R	I	Набор не открыт	В комбинации с эверолимусом
Эверолимус	Ингибитор mTOR	I	Набор не открыт	
Ваталаниб	VEGF 1 и 2, PDGFR β и KIT	I	Набор не открыт	
Темсиролимуc	Ингибитор mTOR	I	Набор не открыт	В комбинации с винорелбином

клинической эффективности иматиниба при распространенной КМ (Southwest Oncology Group Study, 2009), но набор пациентов был прекращен из-за отсутствия эффекта [23]. Вероятно, отсутствие эффективности иматиниба было обусловлено некорректным набором пациентов в исследование. На примере гастроинтестинальных стромальных опухолей показано, что иматиниб работает при наличии в опухоли мутации в гене KIT, которая не была определена в рамках данного исследования.

В литературе описаны единичные случаи успешного применения пазопаниба (Вотриент – мульти-таргетный киназный ингибитор) при КМ [24]. Эффективность других таргетных препаратов при КМ, в том числе препаратов, зарегистрированных для лечения низкодифференцированных нейроэндокринных опухолей, в настоящее время изучается (в основном I–II фазы исследований) (таблица).

При местно-распространенной или метастатической стадии КМ для уменьшения размеров образования или симптомов болезни успешно применяется лучевая терапия. Если выполнение хирургического иссечения опухоли не представляется возможным, рекомендуется подведение дозы ионизирующего излучения 60–66 Гр. С паллиативной целью лучевую терапию проводят разовой дозой 3 Гр 10–12 фракций.

По данным литературы, химиотерапия, молекулярно-таргетные препараты не показали высокой эффективности в терапии метастатической болезни. Назрела необходимость создания реестра больных КМ, а также проведения многоцентровых клинических исследований по лечению этого редкого заболевания.

С учетом орфанности заболевания выполнение масштабных клинических исследований затруднено. Не случайно в литературе часто встречается описание клинических случаев, ретроспективные анализы баз данных или результаты небольших по численности клинических исследований.

Клинический случай

Рассмотрим результаты клинического наблюдения за пациенткой К. 76 лет с третьим рецидивом КМ, которая была успешно излечена с использованием химиолучевой терапии.

В 2011 г. пациентка впервые отметила появление на коже правой щеки образование по типу атеромы, которое лечила самостоятельно антибактериальными мазями. Имел место быстрый рост образования – в течение четырех месяцев более чем в 7–10 раз. После обращения к хирургу в июне 2011 г. выполнено иссечение образования. Заключение гистологического исследования: карцинома Меркеля. В декабре 2011 г. появилось образование в проекции

послеоперационного рубца. Больная обратилась к врачу. В связи с небольшими размерами уплотнения рекомендовано наблюдение. После увеличения размеров образования в июне 2012 г. выполнено его иссечение. В ноябре 2012 г. – повторное иссечение рецидива. В декабре 2012 г. появилось уплотнение в околоушной области справа. Пациентка обратилась в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. После цитологического исследования пунктата из околоушной области справа сделано заключение: рак из клеток Меркеля. При выполнении иммуногистохимического исследования выявлена экспрессия CK20, хромогранина А, Ki67 – 40%, SSTR 2+, MСРyV 1+, p53 2+.

Учитывая рецидивирующее течение опухоли, короткие периоды ремиссии, локализацию опухоли (околоушная слюнная железа), возраст больной, низкую степень дифференцировки опухоли, специалисты по итогам мультидисциплинарного консилиума рекомендовали проведение химиолучевой терапии с индукционной химиотерапией. С 30 января по 31 мая 2013 г. больной К. выполнено шесть курсов полихимиотерапии по схеме: этопозид 100 мг/м² с первого по третий день внутривенно, карбоплатин АUC 5 внутривенно в первый день.

С 17 апреля по 13 июня 2013 г. пациентке проведен курс 3D-конформной дистанционной лучевой терапии. Предлечевая

ОНКОЛОГИЯ



При местно-распространенной или метастатической стадии карциномы Меркеля для уменьшения размеров образования или симптомов болезни успешно применяется лучевая терапия. Если выполнение хирургического иссечения опухоли не представляется возможным, рекомендуется подведение дозы ионизирующего излучения 60–66 Гр. С паллиативной целью лучевую терапию проводят разовой дозой 3 Гр 10–12 фракций

подготовка включала разметку зоны интереса на компьютерном томографе и 3D-планирование лучевой терапии в планирующей системе Eclipse. Лучевая терапия проводилась на аппарате Clinac 2300 C/D на мягкие ткани правой щеки ежедневно, пять раз в неделю, с использованием фотонов энергией 6 MeV, разовая очаговая доза (РОД) – 2,5 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) – 50 Гр (55 иГр), на шейно-надподключичную зону справа ежедневно, пять раз в неделю, энергия фотонов – 6 MeV, РОД – 2,5 Гр, СОД – 40 Гр (45 иГр).

Для достижения однородности дозы ионизирующего излучения и ее увеличения в коже и мягких тканях правой щеки использовали тканеэквивалентный болюс. Лечение пациентка перенесла удовлетворительно. Лучевые реакции: мукозит слизистой оболочки полости рта 2-й степени по шкале RTOG/EORTC; гиперемия кожи зон облучения 1-й степени по шкале RTOG/EORTC [25]. При обследовании через месяц терапии у пациентки достигнут полный регресс опухоли. Очередное контрольное обследование выполнено в марте 2016 г. (33 месяца после завершения лечения).

Признаков прогрессирования болезни не зафиксировано.

Перспективы. Иммуноонкологическая терапия

Наилучшие результаты были получены при использовании иммуноонкологической терапии (анти-PD1 и анти-PD-L1). В 2015 г. появились первые данные об успешном использовании анти-PD1-препарата (пембролизумаб) в рамках многоцентрового исследования II фазы. Эти результаты были дополнены и обновлены в 2016 г. [26].

В исследование было включено 26 пациентов с метастатической или местно-распространенной неоперабельной КМ, которые ранее не получали системной терапии. Пембролизумаб вводили в дозе 2 мг/кг каждые три недели внутривенно. Частота объективного ответа среди 25 пациентов, прошедших по крайней мере одно контрольное обследование на фоне терапии, составила 56% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 35–76) (у четырех пациентов достигнут полный ответ, у десяти – частичный). При медиане наблюдения 33 недели (7–53) рецидивы наблюдались у двух (14%) пациентов из 14 с ответом на терапию. Продолжительность ответа варьировалась от 2,2 до 9,7 месяца. Показатель выживаемости без прогрессирования в течение шести месяцев составил 67% (95% ДИ 49–86). Из 26 пациентов 17 (65%) имели полиомавирус-позитивный статус опухоли. Частота объективного ответа среди пациентов с полиомавирус-позитивным статусом опухоли составила 62% (десять из 16 пациентов) и 44% среди пациентов с полиомавирус-негативным статусом опухоли (четверо из девяти). Нежелательные явления 3–4-й степени наблюдались у 15% пациентов. Таким образом, авторы сделали вывод о возможности использо-

вания пембролизумаба в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатической или местно-распространенной неоперабельной опухолью.

На ASCO 2016 г. также были представлены обновленные результаты изучения анти-PD-L1-препарата (авелумаб) в качестве терапии второй и последующей линий после прогрессирования заболевания на фоне предшествующей стандартной химиотерапии [27]. Внутривенные инфузии авелумаба в дозе 10 мг/кг вводили каждые две недели. Из 88 пациентов, включенных в исследование, 40% получили две и более предшествующие линии химиотерапии (26 пациентов – две линии, десять – три и более). Частота объективного ответа достигла 31,8% (у восьми (9,1%) пациентов полный ответ, у 20 (22,7%) – частичный). Медиана продолжительности ответа не достигнута (95% ДИ 8,3 месяца – оценить невозможно). При этом у 23 (82,1%) из 28 пациентов сохранялся ответ на фоне терапии на момент проведения анализа. Медиана времени до ответа – шесть недель. Показатель выживаемости без прогрессирования в течение шести месяцев составил 40% (95% ДИ 29–50), общей выживаемости – 69% (95% ДИ 58–78). Исследователи пришли к заключению, что авелумаб эффективен у пациентов неблагоприятной группы – рефрактерной к стандартной химиотерапии.



К сожалению, на сегодняшний день анти-PD-1- и анти-PD-L1-препараты не зарегистрированы в России. Впервые в нашей стране планируется проведение на базе нашего центра (отделение биотерапии) клинического исследования препарата авелумаб у пациентов с метастатической или местно-распространенной неоперабельной КМ. ☺

Литература

1. Kohler S., Kerl H. Neural tumors. WHO Classification of tumours. 2006. Chapter 6. P. 272.
2. Schwartz R.A. Skin Cancer. Recognition and Management Book. 2nd ed. 2008. Chapter 13. P. 220–225.
3. Albores-Saavedra J., Batich K., Chable-Montero F. et al. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population



- based study // *J. Cutan. Pathol.* 2010. Vol. 37. № 1. P. 20–27.
4. Iyer J., Thibodeau R., Nghiem P. Merkel cell carcinoma / ASCO educational book. 2010. P. 343–348.
 5. Turk T., Orlic Z.C., Smoljan I. et al. Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma in a patient with chronic lymphocytic leukemia: a case report // *J. Med. Case Rep.* 2009. Vol. 3. ID 7270.
 6. Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P.S. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma // *Science.* 2008. Vol. 319. № 5866. P. 1096–1100.
 7. Gross L. A filterable agent, recovered from Ak leukemic extracts, causing salivary gland carcinomas in C3H mice // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1953. Vol. 83. № 2. P. 414–421.
 8. Groessling W., MsKee H., Mayer R. Merkel cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 2. P. 588–598.
 9. Rigel D.S., Friedman R.J., Dzubow L.M. et al. Cancer of the skin. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005.
 10. Ro J.Y., Ayala A.G., Tetu B. et al. Merkel cell carcinoma metastatic to the testis // *Am. J. Clin. Pathol.* 1990. Vol. 94. № 4. P. 384–389.
 11. Rufini V., Perotti G., Brunetti M. et al. Unsuspected testicular metastases from Merkel cell carcinoma: a case report with therapeutic implications // *Am. J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 27. № 6. P. 636–637.
 12. Tummala M.K., Hausner P.F., McGuire W.P. et al. CASE 1. Testis: a sanctuary site in Merkel cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 6. P. 1008–1009.
 13. Nghiem P. Merkel cell carcinoma: diagnosis, management and controversies. American Academy of Dermatology Annual Meeting, 2008.
 14. Saito A., Tsutsumida A., Furukawa H. et al. Merkel cell carcinoma of the face: an analysis of 16 cases in the Japanese // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2009. Vol. 62. № 10. P. 1272–1276.
 15. Dancey A.L., Rayatt S.S., Soon C. et al. Merkel cell carcinoma: a report of 34 cases and literature review // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2006. Vol. 59. № 12. P. 1294–1299.
 16. Allen P.J., Bowne W.B., Jaques D.P. et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 10. P. 2300–2309.
 17. Jouary T., Leyral C., Dreno B. et al. Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. № 4. P. 1074–1080.
 18. Rush Z., Fields R.C., Lee N., Brownell I. Radiation therapy in the management of Merkel cell carcinoma: current perspectives // *Expert Rev. Dermatol.* 2011. Vol. 6. № 4. P. 395–404.
 19. Tai P.T., Yu E., Winquist E. et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. № 12. P. 2493–2499.
 20. Poulsen M., Rischin D., Walpole E. et al. High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study – TROG 96:07 // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 23. P. 4371–4376.
 21. Lewis K.G., Weinstock M.A., Weaver A.L., Otley C.C. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma // *Arch. Dermatol.* 2006. Vol. 142. № 6. P. 693–700.
 22. Eng T.Y., Boersma M.G., Fuller C.D. et al. A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma // *Am. J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 30. № 6. P. 624–636.
 23. Samlowski W.E., Moon J., Tuthill R.J. et al. A phase II trial of imatinib mesylate in merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin): a Southwest Oncology Group study (S0331) // *Am. J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 33. № 5. P. 495–499.
 24. Davids M.S., Charlton A., Ng S.S. et al. Response to a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor pazopanib in metastatic Merkel cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 26. P. e97–100.
 25. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995. Vol. 31. № 5. P. 1341–1346.
 26. Nghiem P.T., Bhatia S., Lipson E.J. et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. № 26. P. 2542–2552.
 27. Kaufman H. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic Merkel cell carcinoma previously treated with chemotherapy: results of the phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. ASCO 2016. Abstr. 9508.

Merkel Cell Carcinoma: Current Treatment Options

K.V. Orlova, N.F. Oryol, O.P. Trofimova, N.P. Kostina, L.V. Demidov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

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

Merkel cell carcinoma is an aggressive skin cancer that is linked to exposure to ultraviolet light and the Merkel-cell polyomavirus. The diagnosis is made by histopathology, and immunohistochemical staining. Advanced Merkel-cell carcinoma often responds to chemotherapy, however, responses are usually short. Clearly, additional studies are needed to continue to improve the care of patients with MCC.

Key words: Merkel cell carcinoma, Merkel-cell polyomavirus (MCPyV), PD-1, PDL-1, radiotherapy, chemotherapy



КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ

ГБОУ ДПО РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МЗ РФ



VI Научно-практическая конференция Современные вопросы педиатрии

12 декабря 2016

Здание Правительства Москвы

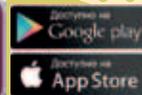
МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495) 699 14 64, 699 81 84

www.medQ.ru info@medQ.ru



MedQ+



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

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

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для провизоров и фармацевтов



Журнал для организаторов здравоохранения



БОЛЕЕ 350 КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

30 РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ОПУХОЛЕЙ

**НАУЧНЫЕ РАЗРАБОТКИ
В ИММУНООНКОЛОГИИ:
ВНЕДРЯЕМ ИДЕИ В ПРАКТИКУ**



MSD Oncology

ООО «МСД Фармасьютикалс»
119049, Москва, ул. Павловская, 7, БЦ «Павловский».
Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94
www.msd.ru
ONCO-1174309-0020; 10-2016

реклама