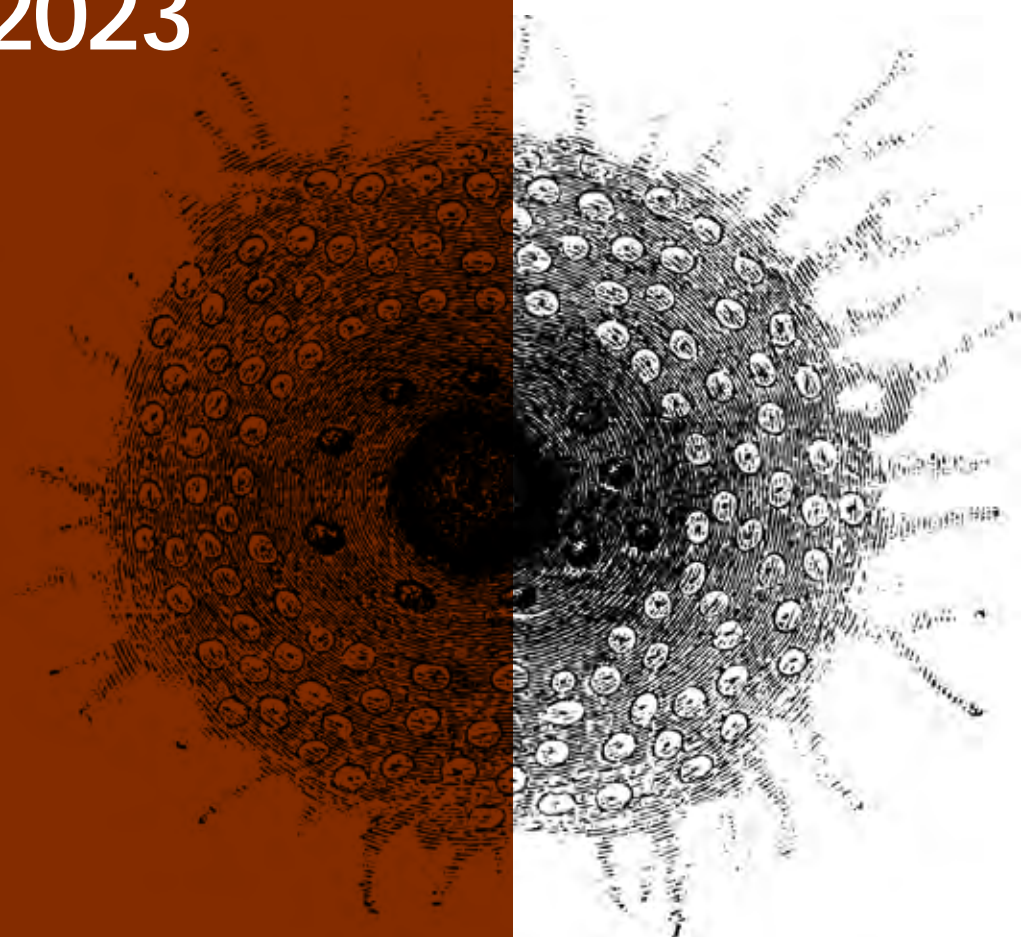


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№ **16** **ТОМ 19**
2023



ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ
И РАДИОЛОГИЯ

СПЕЦВЫПУСК
«Меланома и опухоли кожи»



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

XI ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ЗДОРОВЬЯ

КОНГРЕССНАЯ ПРОГРАММА

- **МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «МЕДИЦИНСКИЙ ПЕТЕРБУРГ»**
- **ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ**
с участием руководителей и специалистов органов здравоохранения, отраслевых министерств и ведомств, представителей ВОЗ в России, ученых, ведущих экспертов, представителей бизнес-сообщества, общественных объединений
- **ПРОГРАММА ОФИЦИАЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
 - заседание профильной Комиссии Законодательного Собрания Санкт-Петербурга
 - мероприятия, организуемые органами исполнительной государственной власти
 - открытые заседания отраслевых общественных ассоциаций, союзов
- **ПРОГРАММА ДЕЛОВЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
 - подписание соглашений
 - биржа деловых контактов. Матчмейкинг программа
 - закрытые клубы
 - деловые экскурсии
- **ПРОГРАММА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ (БАЛЛЫ НМО)**
Тематические конференции, круглые столы, сессии, семинары, др.
- **ТОРЖЕСТВЕННАЯ И КУЛЬТУРНАЯ ПРОГРАММА**

ВЫСТАВОЧНАЯ ПРОГРАММА

- **ЗДРАВООХРАНЕНИЕ**
Медицинская техника, изделия медицинского назначения, расходные материалы, услуги
- **ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ**
Фармацевтика, эстетическая и альтернативная медицина, товары для здорового образа жизни
- **МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЙ И МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ**
- **ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНКУРС ИННОВАЦИОННЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**
- **ПРОГРАММА СПЕЦИАЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
Общественное пространство «Территория здоровья»

МОЛОДЕЖНАЯ ПРОГРАММА

- **КВАНТОРИУМ «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»**
Комплекс интерактивных мероприятий и активных форм взаимодействия с молодежью для привлечения внимания к работе в научной и практической медицине, формирования навыков и умений инновационной деятельности, пропаганды в молодежной среде здорового образа жизни



Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 16.
Онкология, гематология и радиология

ISSN 2307-3586

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

Руководитель проекта
«Онкология, гематология и радиология»
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2023.
Volume 19. Issue 16.
Oncology, Hematology & Radiology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
'Oncology, Hematology & Radiology'
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

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

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

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

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

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

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

95-летие со дня рождения академика Н.Н. Трапезникова (1928–2001) 6

Клиническая эффективность

М.А. ЭБЕРТ, Г.В. ЗИНОВЬЕВ, И.Г. ГАФТОН, М.С. СИНЯЧКИН, П.И. КРЖИВИЦКИЙ, Г.И. ГАФТОН, Д.А. ЧУГЛОВА, А.Ю. МАЛЫГИН
Собственный опыт, практическое значение и перспективы биопсии сигнальных лимфатических узлов в РФ 8

А.Е. АХМЕТЬЯНОВА, К.В. ОРЛОВА, Л.В. ДЕМИДОВ
Современное представление об адъювантной лекарственной терапии меланомы кожи высокого риска 14

К.В. ОРЛОВА, А.Е. АХМЕТЬЯНОВА, И.В. САМОЙЛЕНКО, С.А. ТЮЛЯНДИН, Л.В. ДЕМИДОВ
Повторное применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов с метастатической меланомой кожи: обзор литературы и клинический пример 20

К.В. ОРЛОВА, Н.Н. ПЕТЕНКО, Е.А. НАЗАРОВА, В.В. НАЗАРОВА, Г.О. КАЙДАРОВА, Л.В. ДЕМИДОВ
Повторное применение ингибиторов BRAF и MEK у пациентов с метастатической меланомой кожи с мутацией в гене BRAF 30

Клинические исследования

А.С. САРМАТОВА, Р.В. ОРЛОВА, Н.В. ЖУКОВА, С.И. КУТУКОВА, Н.П. БЕЛЯК
Оценка качества жизни пациентов с распространенной/ рецидивирующей меланомой кожи на фоне лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа 42

А.В. НОВИК, Т.Л. НЕХАЕВА, Д.Х. ЛАТИПОВА, Н.В. ЕМЕЛЬЯНОВА, Н.А. ЕФРЕМОВА, А.Ю. ЗОЗУЛЯ, Г.М. ТЕЛЕТАЕВА, А.И. СЕМЕНОВА, С.А. ПРОЦЕНКО, И.А. БАЛДУЕВА
Оценка параметров иммунного статуса в качестве факторов прогнозирования эффективности терапии в контексте механизмов развития противоопухолевого иммунного ответа 48

Клиническая практика

А.В. СУЛТАНБАЕВ, К.В. МЕНЬШИКОВ, Ш.И. МУСИН
Эффективность тройной комбинации в терапии распространенной меланомы с мутацией BRAF V600. Разбор клинического случая пациента с метастатической меланомой 58

В.В. НАЗАРОВА, К.В. ОРЛОВА, И.А. УТЯШЕВ, А.А. ЯРОВОЙ, В.А. ЯРОВАЯ, И.Г. МАРКИНА, Г.Ю. ХАРКЕВИЧ, И.Ж. ШУБИНА, Л.В. ДЕМИДОВ
Комбинированная иммунотерапия при метастатической увеальной меланоме. Опыт одного центра 64

Н.В. ЖУКОВА, Р.В. ОРЛОВА, Е.А. КАЛЕДИНА, П.А. НАЙМУШИНА, А.М. МАЛКОВА, Н.П. БЕЛЯК
Поиск предикторов токсичности иммунотерапии при помощи дискриминантного анализа 72

Г.В. ЗИНОВЬЕВ, Д.А. ДРОЗДОВСКАЯ, Е.М. АНОХИНА, А.А. САБИТОВА, М.А. ЭБЕРТ, М.А. ГЕХТ, А.С. ПЛЕШКОВ, В.И. КОРНЕВ, М.В. НИКИФОРОВ, О.С. ОРЛОВА
Рецидивирующее течение плоскоклеточного рака кожи у пациента с дистрофическим типом буллезного эпидермолиза 76

Н.Н. ПЕТЕНКО, К.В. ОРЛОВА, В.В. НАЗАРОВА, Ю.А. ФИЛИППОВА, О.Н. ЧЕРЕПАНОВА, Л.В. ДЕМИДОВ
Базальноклеточный рак на фоне синдрома Горлина – Гольца: клинические особенности и возможности терапии 82

Д.Л. СТРОЯКОВСКИЙ, А.Н. ЮРЧЕНКОВ, А.С. ДАНИЛОВА, М.В. ВОЛКОНСКИЙ
Клинический случай применения пембролизумаба у пациента с метастатическим поражением лимфатических узлов, головного мозга без выявленного первичного очага 90

Приложение

Конференция «Меланомы и опухоли кожи – 2023». Тезисы 94

Contents

People. Events. Dates

95th Anniversary of the Birth of Academician N.N. Trapeznikov (1928–2001)

Clinical Efficacy

M.A. EBERT, G.V. ZINOVYEV, I.G. GAFTON, M.S. SINYACHKIN, P.I. KRZHIVITSKY, G.I. GAFTON, D.A. CHUGLOVA, A.J. MALUGIN
Our Experience, Practical Significance and Perspective of SLNB in the Russian Federation

A.E. AKHMETYANOVA, K.V. ORLOVA, L.V. DEMIDOV
State of the Art in Adjuvant Therapy in High Risk Melanoma

K.V. ORLOVA, A.E. AKHMETYANOVA, I.V. SAMOYLENKO, S.A. TYULYANDIN, L.V. DEMIDOV
Rechallenge of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Metastatic Melanoma of the Skin: Literature Review and a Clinical Case

K.V. ORLOVA, N.N. PETENKO, E.A. NAZAROVA, V.V. NAZAROVA, G.O. KAIDAROVA, L.V. DEMIDOV
Repeated Use of BRAF and MEK Inhibitors in Patients with BRAF-Mutated Metastatic Melanoma of the Skin

Clinical Studies

A.S. SARMATOVA, R.V. ORLOVA, N.V. ZHUKOVA, S.I. KUTUKOVA, N.P. BELYAK
Assessment of Quality of Life in Patients with Advanced Melanoma Receiving Immunotherapy with Checkpoint Inhibitors

A.V. NOVIK, T.L. NEHAIEVA, D.H. LATIPOVA, N.V. EMELYANOVA, N.A. EFREMOVA, A.Yu. ZOZULA, G.M. TELETAIEVA, A.I. SEMENOVA, S.A. PROTSSENKO, I.A. BALDUEVA
Evaluation of Parameters of Immune Status As Factors for Prediction of Therapy Efficacy in the Context of Mechanisms of Evolution of Anti-Tumor Immune Response

Clinical Practice

A.V. SULTANBAEV, K.V. MENSHIKOV, Sh.I. MUSIN
Efficacy of the Triple Combination in the Treatment of Advanced Melanoma with BRAF V600 Mutation. Analysis of the Clinical Case of a Patient with Metastatic Melanoma

V.V. NAZAROVA, K.V. ORLOVA, I.A. UTYASHEV, A.A. YAROVY, V.A. YAROVAYA, I.G. MARKINA, G.Yu. KHARKEVICH, I.Zh. SHUBINA, L.V. DEMIDOV
Combined Immunotherapy for Metastatic Uveal Melanoma. Single Centre Experience

N.V. ZHUKOVA, R.V. ORLOVA, E.A. KALEDINA, P.A. NAIMUSHINA, A.M. MALKOVA, N.P. BELYAK
Finding Predictors of Immunotherapy Toxicity Using Discriminant Analysis

G.V. ZINOVYEV, D.A. DROZDOVSKAYA, E.M. ANOKHINA, A.A. SABITOVA, M.A. EBERT, M.A. GECHT, A.S. PLESHKOV, V.I. KORNEV, M.V. NIKIFOROV, O.S. ORLOVA
Recurrent Course of Squamous Cell Skin Cancer in a Patient with Dystrophic Type of Epidermolysis Bullosa

N.N. PETENKO, K.V. ORLOVA, V.V. NAZAROVA, Yu.A. FILIPPOVA, O.N. CHEREPANOVA, L.V. DEMIDOV
Basal Cell Cancer in Patients with Gorlin-Goltz Syndrome: Clinical Features and Therapy Options

D.L. STROYAKOVSKY, A.N. YURCHENKOV, A.S. DANILOVA, M.V. VOLKONSKY
A Clinical Case of the Use of Pembrolizumab in a Patient with Metastatic Lesion of Lymph Nodes, Brain Without Identified Primary Focus

Application

Conference 'Melanoma and Skin Tumors – 2023'. Abstracts

Май

10 ср	Лекция Петра Владимировича Царькова Лапароскопическая лимфодиссекция при раке ободочной кишки	САМАРА
11 чт	Вебинар с профессором И.А. Золотухиным Патогенетические звенья хронических заболеваний вен и геморроя – совместная работа сосудистого хирурга и колопроктолога	ОНЛАЙН
24 ср	37-й вебинар Российской школы колоректальных хирургов Хирургический практикум: рак левой половины ободочной кишки	ОНЛАЙН
25 чт	Съезд хирургов Актуальные вопросы колоректальной хирургии	Тула
27 сб	38-й вебинар Российской школы колоректальных хирургов Мультидисциплинарный подход к лечению проктологических пациентов	ОНЛАЙН

Сентябрь

15 пт	Российская школа колоректальной хирургии - 2023	МОСКВА
16 сб	Российская школа колоректальной хирургии - 2023	МОСКВА
17 вс	Российская школа колоректальной хирургии - 2023	МОСКВА

Октябрь

20 пт	59-й мастер-класс Российской школы колоректальных хирургов Хирургический практикум: рак правой половины ободочной кишки	САМАРА
21 сб	60-й мастер-класс Российской школы колоректальных хирургов Общая проктология: узкие вопросы узкой специальности	САМАРА

Ноябрь

7 вт	22-й онлайн онкологический консилиум ККМХ ПМГМУ им. И.М. Сеченова Нейроэндокринные опухоли толстой кишки	ОНЛАЙН
17 пт	39-й вебинар Российской школы колоректальных хирургов Хирургический практикум: рак поперечно-ободочной кишки	ОНЛАЙН
18 сб	40-й вебинар Российской школы колоректальных хирургов Острые вопросы «острой» проктологии	ОНЛАЙН

Декабрь

15 пт	41-й вебинар Российской школы колоректальных хирургов Хирургический практикум: брюшно-анальная резекция прямой кишки	ОНЛАЙН
16 сб	42-й вебинар Российской школы колоректальных хирургов Малоинвазивная проктология - что нового?	ОНЛАЙН
26 вт	23-й онлайн онкологический консилиум ККМХ ПМГМУ им. И.М. Сеченова Наследственный колоректальный рак и наследственные синдромы	ОНЛАЙН





Глубокоуважаемые коллеги!

Спецвыпуск журнала «Меланома и опухоли кожи» приурочен к проведению ежегодной конференции «Меланома и опухоли кожи – 2023», которая посвящена 95-летию со дня рождения академика Н.Н. Трапезникова (1928–2001 гг.).



Николай Николаевич Трапезников, академик Российской академии наук и Российской академии медицинских наук, лауреат государственных премий СССР и Российской Федерации, возглавлял Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН с 1988 по 2001 г. Выдающийся врач и ученый, талантливый организатор, он получил заслуженное признание среди научно-медицинской общественности нашей страны. Н.Н. Трапезников руководил исследованиями новых подходов к терапии злокачественных новообразований костей и мягких тканей, работами в области иммунодиагностики, иммунотерапии и иммунохимиотерапии опухолей. Будучи заинтересованным в проведении мультидисциплинарных и широкомасштабных исследований в онкологии, Николай Николаевич инициировал кооперированное изучение современных методов лечения меланомы кожи и сарком.

Помимо многочисленных постов и заслуженных регалий на родине и за рубежом, он вписал свое имя в дело создания первой международной организации по изучению меланомы. Решение об этом было принято группой признанных экспертов того времени под руководством Умберто Веронези в 1966 г., а сама организация появилась чуть позже под названием Референсный международный центр по диагностике и лечению меланомы кожи Всемирной организации здравоохранения. К концу прошлого века эта организация была переименована в WHO Melanoma Program, а в настоящее время ее наследником выступает Melanoma World Society, с которым наша ассоциация поддерживает тесные контакты.

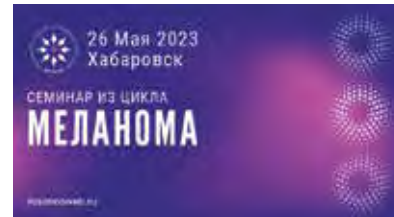
Учитывая неоценимый вклад академика Николая Николаевича Трапезникова в международное и национальное развитие стратегии лечения меланомы кожи, нами было принято решение посвятить в этом году ежегодную конференцию и спецвыпуск «Меланома и опухоли кожи» юбилейной дате Н.Н. Трапезникова.

*Редакция специального выпуска «Меланома и опухоли кожи»
журнала «Эффективная фармакотерапия»
Онкология, гематология и радиология»*



RUSSCO провело образовательный семинар в Хабаровске

Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) и Хабаровское региональное отделение RUSSCO провели образовательный семинар «Меланома». Он проходил в Краевом клиническом центре онкологии (г. Хабаровск) в рамках образовательной программы и плана работы Хабаровского онкологического общества.



На семинаре присутствовали 30 врачей-онкологов из лечебных учреждений Хабаровска. Кроме того, в семинаре по видеосвязи приняли участие специалисты из Комсомольска-на-Амуре. С приветственным словом к участникам обратился Евгений Петрович ШАПИРО, главный врач Краевого клинического центра онкологии, который отметил актуальность темы семинара, поскольку меланома – одна из агрессивных форм злокачественных новообразований, обладающая высоким потенциалом местного роста, регионарного метастазирования, способностью к диссеминации по коже, множественному метастазированию.

Ольга Юрьевна НОВИКОВА, к.м.н., председатель Хабаровского регионального отделения RUSSCO, отметила большую пользу региональных образовательных программ RUSSCO, позволяющих получать от ведущих специалистов страны самую актуальную информацию о возможностях современной диагностики и лечения злокачественных новообразований. С докладами, посвященными лечению метастатической меланомы кожи, новым подходам к лечению распространенной увеальной меланомы, выступила Кристина Вячеславовна ОРЛОВА, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В живой дискуссии обсуждались подходы различных онкологических школ (как российских, так и зарубежных) к вопросам лечения меланомы кожи. С разбором клинического случая выступила Валентина Александровна ФЕДОСЕНКО, врач отделения противоопухолевой терапии Краевого клинического центра онкологии. На конкретном примере слушателям была продемонстрирована высокая эффективность лечения при правильном выборе терапевтических схем.

По завершении мероприятия все участники получили зачетные баллы по программе непрерывного медицинского образования Министерства здравоохранения РФ. 🌟



Собственный опыт, практическое значение и перспективы биопсии сигнальных лимфатических узлов в РФ

М.А. Эберт, Г.В. Зиновьев, к.м.н., И.Г. Гафтон, к.м.н.,
М.С. Сиячкин, к.м.н., П.И. Крживицкий, д.м.н., Г.И. Гафтон, д.м.н.,
Д.А. Чуглова, А.Ю. Малыгин

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

Для цитирования: Эберт М.А., Зиновьев Г.В., Гафтон И.Г. и др. Собственный опыт, практическое значение и перспективы биопсии сигнальных лимфатических узлов в РФ. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (16): 8–13.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-16-8-13

Биопсия сторожевого (сигнального) лимфатического узла (БСЛУ) – стандартный компонент стадирования меланомы кожи I и II клинических стадий. Пациенты с меланомой IIB, IIC и IIIB стадий имеют схожие прогностические данные, но различную тактику ведения. Исследование KEYNOTE-716 показывает снижение риска местного рецидива на 37,5% у пациентов с IIB, IIC стадиями при лечении пембролизумабом в адъювантном режиме в сравнении с наблюдением. В рекомендациях NCCN версии 2.2023 от 10.03.2023 и рекомендациях RUSSCO уже введена возможность отказа от БСЛУ у пациентов с меланомой кожи IIB, IIC клинических стадий и назначения пембролизумаба в адъювантном режиме. В исследование были включены пациенты старше 18 лет с меланомой кожи IB, IIA, IIB или IIC клинических стадий (AJCC, 8-е издание), 234 мужчины (31%) и 521 женщина (69%). Метастатически измененный сторожевой лимфоузел (СЛУ) был выявлен в 17,2% случаев (n = 130). Пациенты категории T1a, T1b и T2a составили 7,4% (n = 56), 16,5% (n = 125) и 19,6% (n = 148) соответственно. Метастатически измененный СЛУ обнаруживался в 10% случаев для данных категорий, в 100% случаев это был единственный лимфатический узел с метастазом. Из 755 пациентов согласились принять участие в опросе 585 (77,5%). Все пациенты находятся под динамическим наблюдением по месту жительства. У 55 (9,4%) произошло прогрессирование меланомы кожи: у 27 (4,6%) пациентов – в лимфатические узлы, у 8 (1,3%) – сателлитные и транзитные метастазы, у 20 (3,4%) – отдаленные метастазы (легкие – 7 пациентов, печень – 5, головной мозг – 3, кости и др. – 5). У 5 пациентов зафиксирован летальный исход, причину смерти родственники отказались сообщать. Увеличение объема накопленной информации позволяют поднять вопрос о деэскалации хирургического лечения и расширении показаний для системного лечения пациентов с меланомой кожи IIB, IIC клинических стадий.

Ключевые слова: меланома кожи, биопсия сторожевого сигнального лимфатического узла, БСЛУ



Введение

Биопсия сторожевого (сигнального) лимфатического узла (БСЛУ) – стандартный метод стадирования меланомы кожи I и II клинических стадий, определяющий прогноз пациента и тактику дальнейшего лечения [1].

Рандомизированные клинические исследования MSLT-II и DeCOG подтверждают целесообразность выполнения лимфодиссекции при метастатически пораженном сторожевом лимфатическом узле (СЛУ) ввиду отсутствия влияния на общую выживаемость (трехлетняя меланомаспецифическая выживаемость (МСВ) составила $86 \pm 1,3\%$ vs $86 \pm 1,2\%$ между группами пациентов, которым соответственно была выполнена лимфодиссекция и которым она не выполнялась; $p = 0,42$) [2, 3].

При назначении пациентам в адъювантном режиме системной терапии отмечено увеличение безрецидивной выживаемости (БРВ). При назначении дабрафениба и траметиниба пятилетняя БРВ составляла 52% vs 36% при сравнении с плацебо; при назначении пембролизумаба 3,5-летняя БРВ насчитывала $65,3\%$ vs $49,4\%$ при сравнении с плацебо; при назначении ниволумаба четырехлетняя БРВ составляла соответственно $51,7\%$ vs $41,2\%$ при сравнении с ипилимумабом [4–6]. Результаты исследований MSLT-II и DeCOG, а также исследований адъювантной системной терапии (COMBI-AD, KEYNOTE-054, CheckMate 238) сместили парадигму лечения пациентов с меланомой кожи: хирургический подход к лечению меланомы все больше уступает системной терапии [2–6].

Пациенты с меланомой кожи IIB, IIC и IIIB стадий имеют схожие прогностические данные: БРВ и МСВ, но различную тактику ведения [1, 7]. Пациентам с III стадией меланомы кожи назначается адъювантная терапия, в то время как стандартом ведения пациентов с меланомой кожи II стадии является динамическое наблюдение [1]. Несоответствие прогностической информации и назначаемого лечения для пациентов с II и III стадий меланомы кожи создает предпосылки к проведению исследований, эскалирующих системную терапию для пациентов с IIB, IIC стадиями меланомы кожи. Ранние результаты первого рандомизированного клинического исследования III фазы KEYNOTE-716 показывают снижение риска местного рецидива на $37,5\%$ при медиане наблюдения 20,9 месяца для пациентов с меланомой кожи IIB, IIC стадий при лечении пембролизумабом в адъювантном режиме в сравнении с наблюдением [8]. В рекомендациях NCCN версии 2.2023 от 10.03.2023 и рекомендациях RUSSCO [10] уже введена возможность отказа от БСЛУ у пациентов с IIB, IIC клиническими стадиями меланомы кожи и назначения пембролизумаба в адъювантном режиме [9].

Метастатически пораженный СЛУ выявляется в $11,5\%$ случаев при выполнении БСЛУ пациентам с меланомой кожи T1b–T2a категории, причем в $99,5\%$ случаев выявляется от одного до трех метастатически пораженных СЛУ, что соответствует IIIA стадии (T1b–2aN1a–2aM0) [2, 11, 14]. Прогноз для пациентов с меланомой кожи T1b–T2a категории существенно не изменится вне зависимости от наличия или отсутствия метастаза в СЛУ: МСВ пациентов с IB стадией близка к МСВ пациентов с IIIA стадией [7].

Пациентам с IIIA стадией меланомы кожи на сегодняшний день назначается адъювантная системная терапия: пембролизумаб либо дабрафениб + траметиниб. Однако в регистрационном для пембролизумаба рандомизированном контролируемом исследовании KEYNOTE-054 было набрано лишь 16% пациентов с IIIA стадией, а количество событий было статистически незначимым (отношение рисков (ОР) $0,63$, доверительный интервал (ДИ) $0,19–2,041$, $p = 0,881$) [5].

В первом проспективном исследовании III фазы COMBI-AD, оценивающем эффективность схемы «дабрафениб + траметиниб» в качестве адъювантного лечения пациентов с полностью резецированной BRAF V600-мутированной меланомой III стадии, участники были стратифицированы по стадии меланомы: IIIA, IIIB и IIIC (согласно 7-му изданию AJCC). БРВ была значимо лучше во всех подгруппах по сравнению с плацебо [4]. Однако апостериорный анализ БРВ, проведенный на основе определенных стадий согласно 8-й редакции AJCC, показал, что результаты для меланомы кожи IIIA стадии были статистически незначимы (ОР $0,63$, ДИ $0,26–1,56$) [12].

Данные регистра больных со злокачественными заболеваниями, результаты крупных исследований (COMBI-AD, KEYNOTE-054, KEYNOTE-716) требуют переоценки тактики лечения и диагностики пациентов с меланомой кожи IB, IIB, IIC, IIIA стадий.

В текущем исследовании мы изучаем и сравниваем характеристики наших пациентов, а также результаты их лечения, сопоставляем с мировыми данными, чтобы применить новые парадигмы лечения меланомы кожи для нашего центра.

Материал и методы

С 1 июня 2019 г. по 23 декабря 2022 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова зарегистрированы 755 пациентов с меланомой, поступивших для оперативного вмешательства с БСЛУ. Объем оперативного вмешательства определяли в соответствии с клинической картиной и анамнезом пациента: реэксцизия послеоперационного рубца с БСЛУ при выполненной эксцизионной биопсии, иссечение меланомы кожи с БСЛУ при клинически диагностируемой меланоме кожи



или БСЛУ при выполненном ранее широком иссечении. Сбор данных производился при осмотре и опросе пациентов на амбулаторном этапе и во время их нахождения в отделении. Данные также были получены из медицинской информационной системы.

Пациенты были опрошены по телефону в сроки с 20 марта по 1 апреля 2023 г. Во время опроса выяснялось, жив ли пациент, наблюдается ли он у онколога по поводу меланомы кожи, было ли зарегистрировано у него прогрессирование меланомы кожи, и если да, то каким образом опухоль метастазировала (в лимфатические узлы, кости, головной мозг, легкие, печень, др.). Оценка возникновения послеоперационных осложнений во время нахождения пациентов в стационаре производилась при перевязках, после выписки из стационара и наблюдения по месту жительства – при опросе по телефону (припухлость в зоне операции с необходимостью откачивания жидкости; онемение, болезненность в зоне операции; гематома в зоне операции; покраснение и боль в зоне операции; необходимость приема антибактериальных препаратов).

В исследование были включены данные пациентов в возрасте 18 лет и старше с меланомой кожи IA, IB, IIA, IIB или IIC клинических стадий в соответствии с классификацией AJCC 2017 г. 8-го издания. Статус пациентов по шкале ECOG составил 0 или 1 балл. Первичная опухоль локализовалась на верхней конечности в 146 (19,3%) случаях, на нижней конечности – в 238 (31,5%), на туловище – в 371 (49,2%). БСЛУ выполнялась в течение не более 158 дней после эксцизионной биопсии новообразования кожи.

Ключевые критерии исключения – пациенты с отдаленными и/или регионарными метастазами меланомы кожи (клинически III и IV стадии меланомы кожи).

В исследование были включены 234 мужчины (31%) и 521 женщина (69%) в возрасте 19–86 лет (табл. 1). Средний возраст пациентов – 54,5 лет. Большинство пациентов зарегистрированы в Санкт-Петербурге (226 пациентов, 30%), Крас-

нодарском крае (138 пациентов, 18,2%), Ленинградской области (126 пациентов, 16,6%).

Радионуклидная диагностика выполнялась при помощи коллоидных радиофармпрепаратов (РФП), меченных ^{99m}Tc, с диаметром частиц от 80–100 до 1000 нм. РФП вводился в кожу в четыре точки вокруг послеоперационного рубца или меланомы кожи (на 3, 6, 9, 12 часов) интрадермально. Через 60–120 минут после введения РФП выполнялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография с компьютерной рентгеновской томографией по стандартному протоколу. Данные оценивались радиологом и рентгенологом, выполнялись трехмерные реконструкции с указанием положения СЛУ. Повторное введение РФП не требовалось.

Через 12–18 часов, согласно двухдневному протоколу, выполнялись оперативные вмешательства в объеме БСЛУ, иссечения меланомы кожи с БСЛУ или реэксцизии послеоперационного рубца с БСЛУ. За 30 минут до оперативного вмешательства всем проводилась профилактика антибиотиками широкого спектра действия пенициллинового ряда. БСЛУ выполнялась одновременно с иссечением первичной меланомы кожи 137 (18,1%) пациентам и отсроченно 618 (81,9%). При этом в 261 (42,2%) случае пациентам по месту жительства было выполнено широкое иссечение меланомы кожи, в результате чего в нашем центре была произведена только БСЛУ.

Пациенты находились в стационаре 2–4 дня, после чего были выписаны под наблюдение хирурга по месту жительства.

Результаты

По данным лимфосцинтиграфии, отток лимфы в одну область наблюдался у 609 (80,9%) пациентов, в две области – у 135 (17,8%), в три и более областей – у 9 (1,3%) пациентов. При локализации первичной опухоли на туловище лимфоотток осуществлялся в одну область (подмышечную или паховую) в 62,8% случаев (n = 233), в две – в 34,8% (n = 129), в три и более – в 2,4% (n = 9). При локализации первичной опухоли на верхней конечности лимфоотток в 99,3% случаев (n = 145) происходил в ипсилатеральную подмышечную область и в 0,7% (n = 1) – в ипсилатеральную кубитальную область. От нижней конечности лимфоотток был визуализирован в ипсилатеральной паховой области в 97,4% (n = 232), в подколенной и паховых областях – в 2,6% случаев (n = 6).

Среди общего числа пациентов метастатически измененный СЛУ был выявлен у 17,2% пациентов (n = 130). Метастатически измененный лимфоузел был обнаружен в 48 (18,4%) случаях после широкого иссечения меланомы кожи и в 68 (19%) случаях при проведении реэксцизии рубца после эксцизионной биопсии. Все пациенты данной категории получили иммунотерапию ингибито-

Таблица 1. Демографические показатели пациентов с меланомой кожи, включенных в исследование

Критерий		n	%
Пол	мужской	234	31
	женский	521	69
Возраст	19–30 лет	30	4
	31–50 лет	264	35
	51–70 лет	372	49,2
	71+ лет	89	11,8



Таблица 2. Патоморфологические характеристики первичной меланомы кожи

Параметры		п	%
Категория	X	19	2,8
	T1a	56	7,4
	T1b	125	16,5
	T2a	148	19,6
	T2b	69	9,1
	T3a	97	12,8
	T3b	101	13,3
	T4a	38	5
	T4b	102	13,5
Изъязвление	есть	295	39
	нет	436	57,7
	нет данных	24	3,3
СЛУ	есть метастаз	130	17,2
	нет метастаза	625	82,8

рами PD-L1 в стандартных дозировках в течение 7–12 месяцев по месту жительства.

Пациенты с меланомой кожи категории T1a, T1b и T2a составили 7,4% (n = 56), 16,5% (n = 125) и 19,6% (n = 148) соответственно (табл. 2). Метастатически измененный СЛУ обнаружен у 10% этих пациентов. В 100% случаев это был единственный лимфатический узел с метастазом. Стоит отметить, что в четырех случаях меланомы T1a были обнаружены метастатически измененные СЛУ, что привело к рестадированию и позволило назначить иммунотерапию вместо динамического наблюдения.

Доля пациентов с меланомой кожи категории T3b, T4a, T4b составила 31,8% (241 пациент). У этих пациентов метастатически измененный СЛУ обнаруживался в 30,2% случаев.

Среди пациентов, включенных в исследование, обнаружены 13 (10%) случаев экстранодального распространения – выхода метастаза за пределы капсулы лимфатического узла.

При удалении одного – трех СЛУ метастаз в единственном СЛУ был обнаружен у 82,8% пациентов (n = 87), в двух СЛУ – у 15,2% (n = 16). При удалении 4–12 СЛУ метастаз в одном СЛУ был обнаружен у 52% пациентов (n = 13), в двух – четырех СЛУ – у 48% (n = 12).

Из 755 включенных в исследование пациентов на телефонный звонок ответили и согласились принять участие в опросе 585 (77,5%) пациентов. Все пациенты находятся под динамическим наблюдением по месту жительства.

Ни у одного пациента не было обнаружено послеоперационных осложнений во время нахождения в стационаре. У 233 (20,3%) из 585 пациентов возникли послеоперационные осложнения: лим-

фокиста – у 92 (15,7%), нарушение чувствительности – у 14 (2,3%), раневая инфекция (покраснение, болезненность в послеоперационной области) – у 13 (2,2%). Всем 92 пациентам с лимфокистой послеоперационной области выполнялась пункция с целью эвакуации скопившейся жидкости, причем 25 (27,2%) пациентам пункция потребовалась один-два раза, а 18 (19,5%) – три и более раз. Среди наблюдающихся пациентов у 55 (9,4%) произошло прогрессирование меланомы кожи: у 27 (4,6%) – в лимфатические узлы, у 8 (1,3%) – сателлитные и транзитные метастазы, у 20 (3,4%) – отдаленные метастазы (легкие – 7 пациентов, печень – 5, головной мозг – 3, кости и др. – 5). У пяти пациентов зафиксирован летальный исход, причину смерти родственники отказались сообщать.

Обсуждение

БСЛУ стала неотъемлемым элементом диагностики и определения прогноза и тактики лечения меланомы кожи. В большинстве центров, в том числе и в нашем, выполняют БСЛУ пациентам с локализованной меланомой кожи толщиной 0,8 мм и более или имеющим неблагоприятные признаки (изъязвление, высокий митотический индекс, лимфоваскулярная инвазия и молодой возраст). Частота определения метастатически пораженного СЛУ в этой группе больных колеблется от 11,2 до 46,5% [13, 18].

Частота послеоперационных осложнений после БСЛУ, по литературным данным, составляет от 1,8 до 29,9% (в среднем 11,3%). Наиболее частыми осложнениями являются серома (0–38%, в среднем 5,1%), раневая инфекция (0,3–19%, в среднем 2,9%) и лимфедема (0–17%). Другие осложнения включают нарушение иннервации (двигательной и сенсорной), расхождение шва, болезненность в послеоперационной области, образование келоидного рубца, гранулемы в области шва, лимфатический свищ. К более редким осложнениям БСЛУ, описываемым в литературе, относятся инфекция мочевыводящих путей, тромбоз глубоких вен, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, инсульт. О смертях, вызванных БСЛУ, не сообщалось [15]. Среди наших пациентов тяжелых послеоперационных осложнений 3–5-й степени (согласно STCAE 5.0) не наблюдалось, так как БСЛУ – это малоинвазивная краткосрочная диагностическая операция с малой операционной раной, небольшим временем наркоза (или выполняемая под местной анестезией), профилактикой венозных тромбоэмболических осложнений.

Таким образом, данные мировой литературы соотносятся с данными, полученными в проведенном нами анализе. Однако в нашей выборке не встречались пациенты с лимфедемой конечностей, частым осложнением БСЛУ, что может быть объяснено ретроспективным ха-



рактором исследования, а также отсутствием физического осмотра пациента после выписки из стационара (замеры объемов конечностей не проводились). Низкая частота раневой инфекции у наших пациентов может быть объяснена (помимо вышеперечисленных факторов) тем, что БСЛУ – малое оперативное вмешательство с коротким периодом восстановления, минимальным периодом нахождения в стационаре (может быть выполнено даже амбулаторно) и выполнением предоперационной антибиотико-профилактики.

Хирургическое вмешательство влечет за собой появление послеоперационных рубцов на коже, что может оказывать влияние на качество жизни пациентов. У 19,1% пациентов лимфоотток был отмечен в двух и более областях, что привело к множественным рубцам.

Вероятность метастатически пораженного СЛУ при меланоме кожи IB стадии (T1b, T2a), по литературным данным, составляет 11,2–12,3%, что соответствует полученным нами данным [13, 18]. В 100% случаев этот лимфатический узел был единственным у наших пациентов, что подразумевает стадию IIIA. Возникает вопрос о динамическом наблюдении этих пациентов при отсутствии системного лечения, так как риск прогрессирования заболевания низкий, а прогноз для пациентов с этой категорией меланомы кожи практически идентичен при наличии и отсутствии метастаза в СЛУ.

В то время как пациенты с меланомой кожи IIB, IIC стадий (T3b, T4a, T4b) вне зависимости от статуса СЛУ имеют значимо худший прогноз в сравнении с пациентами с IIIA стадией, они получают современную иммунотерапию в Российской Федерации только в случае обнаружения метастаза в СЛУ, что соответствует 28–44% пациентов с меланомой кожи IIB, IIC стадии [13, 18]. На основании исследования KEYNOTE-716 уже произведена переоценка показаний для назначения системного лечения этим пациентам, и пембролизумаб одобрен для адъювантной терапии меланомы IIB и IIC.

Заключение

В среднем каждый десятый пациент сталкивается с осложнением после БСЛУ, диагностической процедуры, не имеющей лечебного потенциала [2, 15]. Причем при наличии показаний к системной терапии возникшие после БСЛУ осложнения могут привести к отсрочке системного лечения, влияние на безрецидивную выживаемость которой на текущий момент неизвестно. Шрамы на теле пациентов снижают качество жизни [16, 17]. Среди наших пациентов с меланомой кожи IB стадии каждый десятый имеет метастатически пораженный СЛУ, причем в 100% случаев этот СЛУ единственный, что конвертирует стадию меланомы кожи для этих пациентов в IIIA. Доказательная база системной терапии для этих пациентов на текущий момент скудна.

У каждого третьего нашего пациента с меланомой кожи диагностируется опухоль, толщина которой соответствует категориям T3b, T4a, T4b. Все эти пациенты вне зависимости от статуса СЛУ, вероятно, имеют потенциальную возможность улучшить безрецидивную выживаемость при назначении адъювантной системной терапии. Однако только у 30,2% этих пациентов обнаруживается метастаз в СЛУ и, следовательно, они получают системную терапию. Причем у большей части пациентов с прогрессированием заболевания метастаз в СЛУ на момент выполнения БСЛУ не был обнаружен, что ставит под сомнение целесообразность БСЛУ для таких пациентов. Увеличение объема накопленной информации, появление новых проспективных и ретроспективных исследований, сосредоточенность центров, владеющих технологией БСЛУ, в крупных городах РФ, отсутствие четкой маршрутизации пациента позволяют поднять вопрос о деэскалации хирургического лечения и диагностики и расширении показаний для системного лечения пациентов с меланомой кожи клинической стадии IIB, IIC. Стоит отметить, что все пациенты в данном исследовании с метастатически измененными лимфоузлами, выявленными посредством БСЛУ, получили современную адъювантную иммунотерапию. ☺

Литература

1. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2022.
2. Faries M.B., Thompson J.F., Cochran A.J., et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376: 2211–2222.
3. Leiter U., Stadler R., Mauch C., et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (6): 757–767.
4. Dummer R., Hauschild A., Santinami M., et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 1139–1148.
5. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandalà M., et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (5): 643–654.



6. Ascierto P.A., Vecchio M.D., Mandalá M., et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (11): 1465–1477.
7. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *Cancer J. Clin.* 2017; 67 (6): 472–492.
8. Luke J.J., Rutkowski P., Queirolo P. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2022; 399 (10336): 1718–1729.
9. NCCN Clinical practice guidelines in oncology version 2.2023: cutaneous melanoma. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf (10.03.2023).
10. Строяковский Д.Л., Абдулова Н.Х., Демидов Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022; 12: 287–307.
11. Cascinelli N., Bombardieri E., Bufalino R., et al. Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two-step prognostic indicators of survival. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (27): 4464–4471.
12. Larkin J.M.G., Hauschild A., Santinami M., et al. Dabrafenib plus trametinib (D + T) as adjuvant treatment of resected BRAF-mutant stage III melanoma: findings from the COMBI-AD trial analyzed based on AJCC 8 classification. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (15).
13. Teixeira V., Vieira R., Coutinho I., et al. Prediction of sentinel node status and clinical outcome in a melanoma centre. *J. Skin Cancer.* 2013; 904701.
14. Moncrieff J. et al. A Quest for the lost tribe: surgical management of AJCC IB melanoma with the advent of adjuvant systemic therapy. In: Abstract Book Society of Surgical Oncology SSO 2021 – International Conference on Surgical Cancer Care Virtual Meeting March 18-19, 2021. Abstract 59.
15. Moody J.A., Ali R.F., Carbone A.C., et al. Complications of sentinel lymph node biopsy for melanoma – a systematic review of the literature. *Rev. Eur. J. Surg. Oncol.* 2017; 43 (2): 270–277.
16. Brown B.C., McKenna S.P., Siddhi K., et al. The hidden cost of skin scars: quality of life after skin scarring. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2008; 61 (9): 1049–1058.
17. Hsieh J.-C., Maisel-Campbell A.L., Joshi C.J., et al. Daily quality-of-life impact of scars: an interview-based foundational study of patient-reported themes. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2021; 9 (4): e3522.
18. Chang J.M., Kosiorek H.E., Dueck A.C., et al. Stratifying SLN incidence in intermediate thickness melanoma patients. *Am. J. Surg.* 2018; 215 (4): 699–706.

Our Experience, Practical Significance and Perspective of SLNB in the Russian Federation

M.A. Ebert, G.V. Zinovyev, PhD, I.G. Gafton, PhD, M.S. Sinyachkin, PhD, P.I. Krzhivitsky, PhD, G.I. Gafton, PhD, D.A. Chuglova, A.Yu. Malugin

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

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

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is a standard component of I and II clinical stage skin melanoma staging. Patients with IIB, IIC, and IIIB stages have similar prognosis, but different tactic.

The KEYNOTE-716 study shows a 37,5% reduction in the risk of local recurrence in stage IIB, IIC with adjuvant treatment with pembrolizumab compared with observation. The NCCN recommendations version 2.2023 has already introduced the possibility of SLNB refusing in patients with skin melanoma clinical stage IIB, IIC and prescribing pembrolizumab in the adjuvant treatment.

The study included patients over 18 years old with clinical stage IB, IIA, IIB, or IIC skin melanoma – AJCC, 8th edition, 234 males (31%) and 521 females (69%). Metastasis was detected in 17.2% (n = 130). Patients in categories T1a, T1b and T2a were 7.4% (n = 56), 16.5% (n = 125) and 19.6% (n = 148). Metastaticall sentinel lymph node (SLN) was found in 10% of these categories, in 100% it was the only lymph node with metastasis. 585 patients (77.5%) agreed to participate in the survey. All patients are under observation. In 55 (9.4%) cases skin melanoma progression occurred: 27 (4.6%) in the lymph nodes, 8 (1.3%) – satellite and transit metastases, and 20 (3.4%) – distant metastases (lungs – 7, liver – 5, brain – 3, bones, other – 5). A lethal outcome was recorded in 5 cases, the relatives refused to report the cause of death.

New information raises the potential issue of de-escalation of surgical treatment and expansion of indications for systemic treatment of patients with clinical stage IB, IIB, IIC skin melanoma.

Key words: skin melanoma, sentinel lymph node biopsy, SLNB



Современное представление об адъювантной лекарственной терапии меланомы кожи высокого риска

А.Е. Ахметьянова, К.В. Орлова, к.м.н., Л.В. Демидов, д.м.н.

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

Для цитирования: Ахметьянова А.Е., Орлова К.В., Демидов Л.В. Современное представление об адъювантной лекарственной терапии меланомы кожи высокого риска. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (16): 14–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-16-14-19

Адъювантная лекарственная терапия меланомы кожи является стандартом лечения у пациентов группы высокого риска, включая стадии IIB, IIC, III и IV (после хирургического лечения). Варианты адъювантной терапии различны, включают в себя иммунотерапию в монорежиме, комбинированную иммунотерапию, таргетную терапию при наличии мутации в гене BRAF. Выбор варианта лечения зависит от множества факторов, таких как стадия заболевания, предшествующий анамнез заболевания, сопутствующая патология и предпочтения пациента. Данный обзор посвящен исследованиям, на результатах которых базируется современная адъювантная терапия.

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

Введение

Адъювантная лекарственная терапия направлена на снижение риска рецидива и прогрессирования заболевания, увеличение общей выживаемости (ОВ) при сохранении качества жизни, поскольку речь идет о потенциально хирургически излеченных пациентах. Вариантами лекарственной терапии у пациентов с наличием мутации в гене *BRAF* являются иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ) или комбинированная таргетная терапия *iBRAF/iMEK*. У пациентов без мутации в гене *BRAF* выбор более ограничен – использование ИКТИ или терапии интерфероном (по поводу которой споры и обсуждение потенциальной эффективности и переносимости идут уже долгие годы в профессиональном сообществе). Ежедневный выбор врача должен основываться на результатах имеющихся исследований, оценке рисков и пользы для каждого конкретного пациента.

Обсуждение

Назначение адъювантной лекарственной терапии требуется значительной доле пациентов с меланомой кожи, включая стадии IIB, IIC, III и IV при условии радикального хирургического лечения. Необходимость адъювантной терапии обусловлена отдаленными результатами и прогнозом: если у пациентов с IIA стадией пяти- и десятилетняя выживаемость составляет 94 и 88%, то начиная со стадии IIB эти показатели снижаются до 87 и 82% соответственно. Показатели выживаемости для пациентов с III стадией сильно различаются в зависимости от подстадии: если для IIIA стадии пяти- и десятилетняя выживаемость составляет относительно высокие значения 93 и 88%, сопоставимые с IIA стадией, то для IIID стадии эти значения резко снижаются до 32 и 24% соответственно [1]. Помимо этого, адъювантная терапия также проводится пациентам в случае рецидива или прогрессирования заболевания после радикального хирургического лечения.



Исследования препаратов в адъювантном режиме, используемых в настоящее время

Исследование	Фаза	Стадия	Препарат	Однолетняя БРВ	Двухлетняя БРВ	Трехлетняя БРВ	Четырехлетняя БРВ	Пятилетняя БРВ
KEYNOTE-716 [5]	III	IIВ–IIС	Пембролизумаб против плацебо	90,5% против 83,1%	81% против 73%	–	–	–
CheckMate-76K [6]	III	IIВ–IIС	Ниволумаб против плацебо	89% против 79%	–	–	–	–
KEYNOTE-054 [9–11]	III	III	Пембролизумаб против плацебо	75,4% против 60,2%	68,3% против 47,1%	63,7% против 44,1%	–	55,4% против 38,3%
CheckMate-238 [13–15]	III	IIIВ–IV	Ниволумаб против ипилимумаба	70,5% против 60,8%	–	58% против 45%	51,7% против 41,2%	50% против 39%
EORTC 18071 [16–18]	III	III	Ипилимумаб против плацебо	–	–	46,5% против 34,8%	–	40,8% против 30,3%
IMMUNED [20, 21]	II	IV	Ипилимумаб + ниволумаб против ниволумаба против плацебо	75% против 52% против 32%	70% против 42% против 14%	–	64,2% против 31,4% против 15%	–
CheckMate-915 [22]	III	IIIВ–IV	Ипилимумаб + ниволумаб против ниволумаба	–	64,6% против 63,2%	–	–	–
COMBI-AD [23, 24]	III	III	Дабрафениб + траметиниб против плацебо	88% против 56%	67% против 44%	58% против 39%	55% против 38%	52% против 36%

С целью улучшения результатов лечения активно ведутся исследования в области неоадъювантной терапии. В настоящее время имеющиеся данные представлены результатами исследований I–II фаз. Несмотря на первые успехи такого подхода, требуются дальнейшее наблюдение и исследования III фазы, чтобы определить место неоадъювантной терапии в лечении пациентов с меланомой кожи. Зарубежные рекомендации, в частности NCCN, предлагают использовать неоадъювантную терапию только в рамках клинических исследований [2]. Мы видим тенденцию – лекарственное лечение «переносится» на все более ранние и потенциально хирургически удалимые стадии, поскольку дальнейший прогноз и возможность улучшить результаты зависят от лекарственной терапии. Адъювантная терапия остается стандартом лечения пациентов с меланомой кожи стадий IIВ–IV, хотя результаты исследования II фазы SWOG S1801 [3] нашли свое отображение в последней версии практических рекомендаций Российского общества клинических онкологов (RUSSCO) [4], которые предлагают пациентам с клинически выявленными резектабельными метастазами в регионарных лимфоузлах (стадии IIIВ–IIID) проводить на первом этапе неоадъювантную терапию пембролизумабом. Большая часть адъювантной терапии меланомы кожи высокого риска (IIВ–IV стадии) представлена монотерапией анти-PD-1, за исключением вариантов комбинированной иммунотерапии

в IV стадии и комбинированной таргетной терапии в III стадии у пациентов с мутацией в гене BRAF V600E/K (таблица).

Адъювантная терапия стадий IIВ–IIС представлена иммунотерапией анти-PD-1, в первую очередь пембролизумабом. Данный подход основан на результатах исследования III фазы KEYNOTE-716, в котором 976 человек получили пембролизумаб против плацебо в соотношении 1:1 [5]. На медиане наблюдения 27 месяцев безрецидивная выживаемость (БРВ) была выше в группе пембролизумаба: двухлетняя БРВ составила 81% против 73% (отношение рисков (ОР) 0,64, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,84).

Первые результаты другого исследования III фазы CheckMate-76K были представлены относительно недавно – осенью 2022 г. [6]. В этом исследовании участвовали 790 человек, которые получили адъювантную терапию ниволумабом или плацебо в соотношении 1:1. На медиане наблюдения 16 месяцев однолетняя БРВ составила 89% в группе пембролизумаба против 79% в группе плацебо (ОР 0,42, 95% ДИ 0,30–0,59). На основании значимого различия в безрецидивной выживаемости год адъювантной терапии для стадий IIВ–IIС также является допустимой опцией, включенной в рекомендации RUSSCO [4].

Говоря о стадии IIВ–IIС, нельзя не упомянуть адъювантную терапию интерфероном, которая присутствует в рекомендациях RUSSCO и клинических рекомендациях, одобренных



Научно-практическим советом Министерства здравоохранения РФ [4, 7]. Сейчас этот подход практически не применяется в связи с появлением более современных препаратов для этих стадий (пембролизумаба и ниволумаба) и их лучшими результатами в отношении снижения риска рецидива и прогрессирования. Тем не менее один из наиболее крупных метаанализов, объединивший 15 исследований, изучавших адъювантную терапию интерфероном, продемонстрировал небольшое, но значимое преимущество в отношении БРВ (2,5%) и ОВ (2,6%) на интервале десять лет по сравнению с плацебо [8]. Стоит отметить, что данных по ОВ в исследованиях KEYNOTE-716 и CheckMate-76K в настоящее время нет в связи с малым периодом наблюдения. Терапия интерфероном может быть применена при отсутствии доступа к иммунотерапии анти-PD-1 у пациентов именно с изъязвленными формами меланомы – T3bN0M0 и T4bN0M0, поскольку подгрупповой анализ не продемонстрировал преимущества такого подхода у пациентов без изъязвления первичной опухоли. С учетом побочных эффектов, связанных с терапией интерфероном, возможной опцией при отсутствии доступа к иммунотерапии анти-PD-1 также может быть тщательное динамическое наблюдение для пациентов со стадией IIВ–IIС после радикального хирургического лечения.

Пембролизумаб и ниволумаб до их применения в адъювантной терапии меланомы кожи IIВ–IIС стадии длительное время применялись в III и IV стадиях (ниволумаб – для IIIВ–IV и пембролизумаб – для III). Пембролизумаб изучался в исследовании III фазы KEYNOTE-054 [9, 10]. В данное исследование были включены 1019 пациентов с III стадией, которые получали пембролизумаб или плацебо в течение года, в соотношении 1:1. Пембролизумаб достоверно улучшил трехлетнюю БРВ – 63,7% (95% ДИ 59,2–67,7) в группе пембролизумаба по сравнению с 44,1% (95% ДИ 39,6–48,4) в группе плацебо. В 2022 г. были опубликованы данные пятилетней БРВ, демонстрирующие преимущество назначения пембролизумаба: 55,4% в группе пембролизумаба по сравнению с 38,3% в группе плацебо (ОР 0,61, 95% ДИ 0,51–0,72) [11]. Результаты ОВ в настоящее время недоступны в рамках данного исследования, однако представляют интерес для медицинского сообщества, так как особенностью исследования была возможность перейти на пембролизумаб при прогрессировании. Это может позволить отчасти оценить влияние адъювантной иммунотерапии анти-PD-1 на общую выживаемость.

Другое исследование III фазы S1404, изучавшее адъювантную терапию пембролизумабом, также показало улучшение БРВ по сравнению с другими опциями лечения – высокими дозами интерферона и высокими дозами ипилимумаба (10 мг/кг) [12]. В исследование был включен 1301 пациент

с меланомой кожи III и IV стадии после радикального хирургического лечения. На медиане наблюдения 47,5 месяца пембролизумаб значимо улучшил БРВ по сравнению с другими опциями лечения (ОР 0,77, 99,62% ДИ 0,59–0,99), но не улучшил ОВ (ОР 0,82, 96,3% ДИ 0,61–1,09). Отсутствие различий в ОВ может быть обусловлено эффективной терапией метастатической меланомы кожи: почти половина больных в группе интерферона и ипилимумаба после прогрессирования получили препараты анти-PD-1 в последующих линиях лечения.

Ниволумаб в адъювантной терапии был изучен в исследовании III фазы CheckMate-238, в которое были включены 906 пациентов со стадией IIIВ–IV, получивших адъювантную терапию ниволумабом или ипилимумабом в течение года в соотношении 1:1 [13–15]. Ниволумаб достоверно улучшает пятилетнюю БРВ (50% против 39%, ОР 0,72, 95% ДИ 0,6–0,86), но не пятилетнюю ОВ (76% против 72%, ОР 0,86, 95% ДИ 0,66–1,12).

Отдельного внимания заслуживает одно из первых исследований III фазы, изучавших адъювантную терапию ипилимумабом в высоких дозах (10 мг/кг) по сравнению с плацебо у 951 пациента с меланомой кожи III стадии [16–18]. Отличием данного исследования от вышеописанных является то, что ипилимумаб достоверно увеличил не только БРВ, но и ОВ: на медиане наблюдения 6,9 года ипилимумаб по сравнению с плацебо улучшил БРВ (ОР 0,75, 95% ДИ 0,63–0,88; $p < 0,001$) и ОВ (ОР 0,73, 95% ДИ 0,60–0,89; $p = 0,002$), абсолютная разница в ОВ составила 8,7%. Данные результаты были достигнуты за счет высокой токсичности терапии: нежелательные явления 3–4-й степени были зарегистрированы более чем у половины пациентов, получивших ипилимумаб, в связи с чем данный дозовый режим не применяется в лечении меланомы кожи.

Другой дозовый режим ипилимумаба в адъювантной терапии изучался в исследовании III фазы E1609 [19]. В него были включены 1670 пациентов с IIIВ–IV стадией, которые получили адъювантную терапию ипилимумабом 10 мг/кг, ипилимумабом 3 мг/кг или высокими дозами интерферона в соотношении 1:1:1. Отмечено значимое снижение токсичности лечения: нежелательные явления 3–5-й степеней были зарегистрированы у 37% пациентов, получивших ипилимумаб в дозе 3 мг/кг, у 58% пациентов, получивших ипилимумаб в дозе 10 мг/кг, и у 79% пациентов, получивших высокие дозы интерферона. На медиане наблюдения 57,4 месяца ипилимумаб в дозе 3 мг/кг по сравнению с высокими дозами интерферона улучшил БРВ (ОР 0,85, 99,4% ДИ 0,66–1,09; $p = 0,065$) и пятилетнюю ОВ (72% против 67%, ОР 0,78 95%, ДИ 0,61–0,99), однако при этом ипилимумаб в дозе 10 мг/кг по сравнению с высокими дозами интерферона не продемонстрировал преимуществ в отношении БРВ и ОВ. Подобные



расхождения могут быть связаны с токсичностью терапии: 54% пациентов прекратили лечение ипилимумабом в дозе 10 мг/кг из-за развившихся нежелательных явлений, в то время как лечение интерферонами было прекращено только у 20% пациентов.

С учетом токсичности ипилимумаба и того факта, что результаты CheckMate-238 показали преимущество назначения ниволумаба в отношении БРВ, ипилимумаб более не является стандартной опцией адъювантной терапии. Тем не менее ипилимумаб в дозе 3 мг/кг можно рассматривать в отдельных случаях, например при необходимости повторного назначения адъювантной терапии после радикального хирургического лечения по поводу рецидива/прогрессирования в случае ранее проведенной неэффективной адъювантной терапии анти-PD-1.

Эффективность комбинированной иммунотерапии в лечении метастатической меланомы кожи привела к ее изучению в адъювантном режиме. Первым было представлено исследование II фазы IMMUNED, в котором 167 пациентов с IV стадией после радикального хирургического лечения получали адъювантную терапию в соотношении 1:1:1 (комбинированная иммунотерапия ипилимумабом с ниволумабом, иммунотерапия ниволумабом или плацебо) [20, 21]. Комбинированная иммунотерапия продемонстрировала достоверное преимущество по сравнению с плацебо. Четырехлетняя БРВ составила 64,2% (95% ДИ 49,2–75,9) в группе ипилимумаба с ниволумабом, 31,4% (95% ДИ 19,7–43,8) в группе ниволумаба и 15,0% (95% ДИ 6,7–26,6) в группе плацебо. Четырехлетняя ОВ составила 83,8% (95% ДИ 68,8–91,9) в группе ипилимумаба с ниволумабом, 72,6% (95% ДИ 57,4–83,2) в группе ниволумаба и 63,1% (95% ДИ 46,9–75,6) в группе плацебо. При этом ниволумаб по сравнению с плацебо продемонстрировал улучшение БРВ, но не ОВ, что, вероятно, обусловлено назначением в последующих линиях иммунотерапии анти-PD-1 у пациентов в группе плацебо после прогрессирования. Нежелательные явления 3–4-й степени были зарегистрированы у 71% пациентов в группе ипилимумаба с ниволумабом и у 27% пациентов в группе ниволумаба, что привело к прекращению терапии в 62 и 13% случаев соответственно. На основании этих данных комбинированная иммунотерапия в адъювантном режиме была внесена в рекомендации RUSSCO [4].

Результаты исследования III фазы CheckMate-915 были представлены позднее [22]. В исследование было включено 1833 пациента с меланомой кожи IIIБ–IV стадии, которые получили адъювантную терапию ниволумабом или комбинированную иммунотерапию ипилимумабом с ниволумабом. Это исследование оказалось негативным: комбинированная иммунотерапия не улучшила БРВ по сравнению с монотерапией ниволумабом.

Стоит отметить, что в данном исследовании применялся нестандартный режим комбинированной иммунотерапии с низкой дозой ипилимумаба, который мог повлиять на результаты: ниволумаб 240 мг каждые две недели с ипилимумабом 1 мг/кг каждые шесть недель, всего год терапии. Комбинированная иммунотерапия в адъювантном режиме может рассматриваться только для пациентов с IV стадией с учетом потенциального риска и пользы на основании результатов исследования IMMUNED.

Помимо различных вариантов иммунотерапии, адъювантная терапия меланомы кожи также представлена таргетной терапией для пациентов с мутацией в гене *BRAF* V600E/K.

Мутация в гене *BRAF* V600E/K встречается у 40–50% пациентов с меланомой кожи и определяет более неблагоприятное течение болезни. Косвенные данные по исторической выживаемости пациентов с III стадией можно получить из исследований KEYNOTE-054 и COMBI-AD, в которых терапия сравнивалась с плацебо [9–11, 23, 24]. В исследовании KEYNOTE-054 трехлетняя БРВ для пациентов без мутации в гене *BRAF* в группе плацебо составила 46,5%, в то время как для пациентов с мутацией в гене *BRAF* трехлетняя БРВ составила 37,1%. В исследовании COMBI-AD данные сопоставимы для пациентов с мутацией в гене *BRAF*, получивших плацебо, в отношении трехлетней БРВ – 40%.

В настоящее время доступны результаты двух исследований, изучавших таргетную терапию в адъювантном режиме: BRIM8 и COMBI-AD.

Исследование III фазы BRIM8 изучало эффективность вемурафениба по сравнению с плацебо в адъювантном режиме у пациентов со стадией ПС–III с мутацией в гене *BRAF* [25]. Всего было включено 498 пациентов. В исследовании не была достигнута первичная конечная точка, в связи с этим вемурафениб не был одобрен в лечении меланомы в адъювантном режиме. Хотя эффективность вемурафениба была численно выше в когорте 1 (для стадий ПС–IIIВ: медиана ВВП не была достигнута в группе вемурафениба по сравнению с 36,9 месяца (21,4 – не достигнуто) в группе плацебо (ОР 0,54, 95% ДИ 0,37–0,78; $p = 0,0010$)). В когорте 2 (стадия ПС) значимых различий получено не было. Гипотеза исследования предполагала статистическую значимость в случае, если в двух когортах будут значимые различия, поэтому в связи с незначительными различиями в когорте 2 исследование было признано негативным. Монотерапия ингибиторами *BRAF* в лечении меланомы в настоящее время не проводится в связи с более высокой эффективностью и лучшей переносимостью комбинированной таргетной терапии *BRAF*/МЕК-ингибиторами. Исследование III фазы COLUMBUS-AD для оценки эффективности и безопасности комбинированной таргетной



терапии энкорафенибом и биниметинибом при IIB–IIC стадии меланомы с мутацией в гене *BRAF* проводится в настоящее время, результатов пока нет (NCT05270044).

В исследование III фазы COMBI-AD было включено 870 пациентов на III стадии с мутацией в гене *BRAF* V600E/K, которые получили адъювантную терапию дабрафенибом с траметинибом в течение года или плацебо, в соотношении 1:1 [23, 24]. Результаты исследования демонстрируют выигрыш от назначения таргетной терапии: пятилетняя БРВ составила 52% в группе дабрафениба с тарметинибом против 36% в группе плацебо (ОР 0,51, 95% ДИ 0,42–0,61). Также были представлены данные трехлетней ОВ, которые продемонстрировали нумерическое, но не значимое увеличение ОВ в группе таргетной терапии: 86% против 77% (ОР 0,59, 95% ДИ 0,42–0,79; $p = 0,0006$ при заданной границе $p = 0,000019$). Повторный анализ ОВ не проводился в связи с недостаточным количеством наступивших событий для анализа. Нежелательные явления 3–4-й степени были зарегистрированы у 41% пациентов.

Выбор адъювантной иммунотерапии или таргетной терапии для пациентов с мутацией в гене *BRAF* в III стадии точно не определен. При непрямом сравнении результатов исследований KEYNOTE-054, CheckMate-238 и COMBI-AD данные в целом сопоставимы. Данные по общей выживаемости доступны в двух исследованиях (CheckMate-238 и COMBI-AD). Рандомизированных клинических исследований, сравнивающих опции двух видов лечения у пациентов с мутацией в гене *BRAF*, нет. Выбор терапии основан на предпочтениях и знаниях врача и пациента,

а также на противопоказаниях у пациента к тому или иному виду лечения.

Однако на конференции ASCO 2022 г. был представлен анализ пациентов реальной клинической практики из 13 центров Германии с меланомой кожи III стадии с мутацией в гене *BRAF*. Включено 288 пациентов, из которых 131 получал иммунотерапию анти-PD-1, 114 – комбинированную таргетную терапию и 43 не получали лечения, оставаясь под тщательным динамическим наблюдением. ВБП в течение 24 месяцев составила 66% по сравнению с 48 и 45% между группами соответственно. Медиана ВБП составила в группе ИКТИ 20,6 месяца (95% ДИ 11,3 – не достигнуто), а в группе комбинированной таргетной терапии не достигнута (95% ДИ 26,8 – не достигнуто) [26]. Требуется дальнейшие исследования и поиск биомаркеров для пациентов с мутацией в гене *BRAF*, чтобы более точно определить подгруппу пациентов, которая в большей степени выиграет от назначения таргетной или иммунотерапии.

Заключение

Современная адъювантная лекарственная терапия основана на результатах крупных рандомизированных исследований, преимущественно III фазы, и некоторым образом отличается в зависимости от стадии болезни (IIB–C vs III vs IV). Очевидно, что сегодня подавляющему большинству пациентов необходимо назначать современную адъювантную лекарственную терапию, которая позволяет значимо снизить риск рецидива и прогрессирования болезни и отчасти (в контексте комбинированной таргетной терапии при *BRAF*-мутации) повлиять на общую продолжительность жизни пациентов. ☺

Литература

1. Keung E.Z., Gershenwald J.E. The eighth edition American joint committee on cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2018; 18 (8): 775–784.
2. NCCN Guidelines Version 2.2023. Melanoma: Cutaneous.
3. Patel S.P., Othus M., Chen Y., et al. Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (9): 813–823.
4. Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022; 12: 287–307.
5. Luke J.J., Rutkowski P., Queirolo P., et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2022; 399 (10336): 1718–1729.
6. Long G.V., Del Vecchio M., Weber J. Adjuvant therapy with nivolumab versus placebo in patients with Stage IIB/C melanoma (CheckMate-76K). Society of Melanoma Research. Presented as a late-breaking plenary abstract on October 19, 2022. <https://clin.larvol.com/abstract-detail/SMR%202022/60490438> (Accessed on December 06, 2022).
7. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации, одобренные Научно-практическим советом Минздрава РФ. Год утверждения: 2020.
8. Ives N.J., Suci S., Eggermont A.M.M., et al. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis. *Eur. J. Cancer.* 2017; 82: 171–183.
9. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandala M., et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (19): 1789–1801.



10. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandalá M., et al. Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in high-risk stage III melanoma: updated results from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 trial. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (33): 3925–3936.
11. Eggermont A.M.M., Kicinski M., Blank C.U., et al. Five-year analysis of adjuvant pembrolizumab or placebo in stage III melanoma. *NEJM Evid.* 2022; 1 (11).
12. Grossmann K.F., Othus M., Patel S.P., et al. Adjuvant pembrolizumab versus IFN α 2b or ipilimumab in resected high-risk melanoma. *Cancer Discov.* 2022; 12 (3): 644–653.
13. Weber J., Mandalá M., Del Vecchio M., et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (19): 1824–1835.
14. Ascierto P.A., Del Vecchio M., Mandalá M., et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (11): 1465–1477.
15. Weber J., Larkin J., Mandalá M., et al. Five-year outcomes with adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C or IV melanoma (CheckMate 238). Presented at the Society for melanoma research October 28, 2021.
16. Eggermont A.M.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; 16 (5): 522–530.
17. Eggermont A.M.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J., et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (19): 1845–1855.
18. Eggermont A.M.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J., et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European organisation for research and treatment of cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur. J. Cancer.* 2019; 119: 1–10.
19. Tarhini A.A., Lee S.J., Hodi F.S., et al. Phase III study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon alfa-2b for resected high-risk melanoma: North American intergroup E1609. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (6): 567–575.
20. Zimmer L., Livingstone E., Hassel J.C., et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020; 395 (10236): 1558–1568.
21. Livingstone E., Zimmer L., Hassel J.C., et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet.* 2022; 400 (10358): 1117–1129.
22. Weber J.S., Schadendorf D., Del Vecchio M., et al. Adjuvant therapy of nivolumab combined with ipilimumab versus nivolumab alone in patients with resected stage IIIB–D or stage IV melanoma (CheckMate 915). *J. Clin. Oncol.* 2023; 41 (3): 517–527.
23. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (19): 1813–1823.
24. Dummer R., Hauschild A., Santinami M., et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (12): 1139–1148.
25. Maio M., Lewis K., Demidov L., et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (4): 510–520.
26. Livingstone E., Forschner A., Hassel J.C., et al. Multicenter real-world data of adjuvant treatment and disease outcome of patients with melanoma with high-risk of recurrence. *J. Clin. Oncol.* 2022; 40 (16): 9570–9570.

State of the Art in Adjuvant Therapy in High Risk Melanoma

A.E. Akhmetianova, K.V. Orlova, PhD, L.V. Demidov, PhD

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology

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

Adjuvant therapy in cutaneous melanoma is the standard of care in high-risk patients, including stages IIB, IIC, III and IV (after surgical treatment). Adjuvant therapy options are different, including single-agent immunotherapy, combined immunotherapy, targeted therapy in the patient with BRAF mutation. The choice of treatment option depends on many factors, such as the stage of the disease, previous history of the disease, concomitant disease and patient preferences. This review is a comprehensive summary of published research on the basis of which modern adjuvant therapy is based.

Key words: melanoma, adjuvant therapy, immunotherapy, targeted therapy, BRAF, anti-PD-1.



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

Повторное применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов с метастатической меланомой кожи: обзор литературы и клинический пример

К.В. Орлова, к.м.н., А.Е. Ахметьянова, И.В. Самойленко, к.м.н.,
С.А. Тюляндин, д.м.н., Л.В. Демидов, д.м.н.

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

Для цитирования: Орлова К.В., Ахметьянова А.Е., Самойленко И.В. и др. Повторное применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов с метастатической меланомой кожи: обзор литературы и клинический пример. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (16): 20–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-16-20-28

Прогноз жизни пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой кардинально изменился за последнее десятилетие. При использовании современных лекарственных препаратов (ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ) и ингибиторов BRAF/MEK) более 50% пациентов переживают 6,5 лет. Использование в качестве первой линии терапии ИКТИ (монотерапии анти-PD-1) позволяет снизить риск прогрессирования или смерти на 60% (в исследовании CheckMate 066 пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе ниволумаба составила 28%, в группе дакарбазина – 3%, отношение рисков 0,4, 95% доверительный интервал 0,33–0,54; $p = 0,0001$). Несмотря на высокие результаты ВБП и общей выживаемости, приблизительно у 15–20% пациентов с полным ответом на монотерапию анти-PD-1 и до 35–40% пациентов с частичным ответом на монотерапию анти-PD-1 прогрессирование болезни развивалось спустя 3–7 лет. При наличии активирующей мутации в гене BRAF пациентам может быть назначена эффективная терапия ингибиторами BRAF и MEK, которая будет поддерживать как минимум половину из них не менее 12 месяцев. У другой части пациентов иммунотерапия может быть прервана в более ранние сроки (как правило, еще до оценки противоопухолевого эффекта) из-за развития нежелательных явлений. Такие пациенты также могут получить пользу от комбинированной таргетной терапии и примерно в половине случаев в те же сроки (около 12 месяцев) вновь окажутся в ситуации выбора следующей линии терапии.

Наш обзор литературы и клиническая иллюстрация как раз и адресованы одной из таких ситуаций. Уместно ли повторное применение ИКТИ, эффективна ли и безопасна ли такая тактика для пациентов с приобретенной резистентностью или ранней непереносимостью ИКТИ?

Ключевые слова: повторное применение ингибиторов контрольных точек иммунитета, меланома кожи, анти-PD-1, пролголимаб

Введение

Ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) заняли прочное место в терапии пациентов с метастатической меланомой. Сегодня при лечении пациента с метастатической меланомой блокаторы PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб, а в России также и пролголимаб)

играют важнейшую роль. Медицинское и пациентское сообщества, пожалуй, единодушны в том, что наилучшие шансы на *излечение* от метастатической меланомы связаны с применением именно этого класса препаратов. Если обратиться к данным клинических исследований, которые к настоящему моменту имеют достаточ-



ный период наблюдения (CheckMate 067, CheckMate 066, KEYNOTE-001, KEYNOTE-006, DREAMSeq и MIRACULUM [1–6]), можно отметить вполне закономерную тенденцию. Применение ИКТИ (особенно комбинации анти-PD-1 + анти-CTLA-4 (aPD1 + aCTLA4) – ипилимумаба и ниволумаба) как можно раньше после выявления метастатической болезни приводит к невероятным до сегодняшнего дня результатам лечения: пациенты с метастатической меланомой, прежде в половине случаев не переживавшие и одного года, могут жить более шести или семи лет. Этот срок ограничен, пожалуй, только периодом наблюдения в рамках исследования. Впервые в истории клинических исследований с участием пациентов с метастатической меланомой меланома-специфическая выживаемость (то есть шансы умереть от прогрессирования меланомы) стала важным показателем, потеснив немного общую выживаемость (ОВ) [1]. Так, при анализе 7,5-летних результатов в исследовании CheckMate 067 ОВ составила 48% в группе комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом и 42% в группе ниволумаба, в то время как меланома-специфическая выживаемость составила 55 и 47% соответственно [1].

В ходе данных исследований было показано, что именно глубина ответа на лечение (полные ответы (ПО) vs частичные ответы (ЧО) vs стабилизация болезни (СБ) vs прогрессирование болезни (ПБ)) становится самым важным предиктором его длительности и шанса на *излечение*. К сожалению, глубокие (полные или частичные ответы) встречаются не слишком часто: приблизительно у 40% пациентов на фоне монотерапии блокаторами aPD1 и у 60% пациентов, получающих комбинированную терапию aPD1 + aCTLA4 [1–6], а первичная резистентность, особенно при отсутствии драйверных мутаций в опухоли, обнуляет все открытия фармакологии прошлого десятилетия и по сути подталкивает их к применению малоэффективных цитостатиков в качестве жеста отчаяния. Но те же пациенты, которые по все более понятным причинам хорошо отвечают на проводимую иммунотерапию (болезнь у них отступает или исчезает), оказываются перед выбором: продолжать начатую несколько месяцев назад терапию (как правило, отлично переносимую) или же делать «лекарственные каникулы».

При проведении противоопухолевого лечения по поводу других солидных опухолей «лекарственные каникулы», как правило, являются вынужденной мерой, так как мало кто из живущих людей сможет безопасно и длительно получать цитостатики.

Но в случае с ИКТИ подавляющее большинство нежелательных явлений (НЯ) происходит в первые несколько месяцев терапии (именно в этот срок реализуется и большинство противоопухолевых эффектов), а далее у большинства пациентов терапия не приносит существенного вреда.

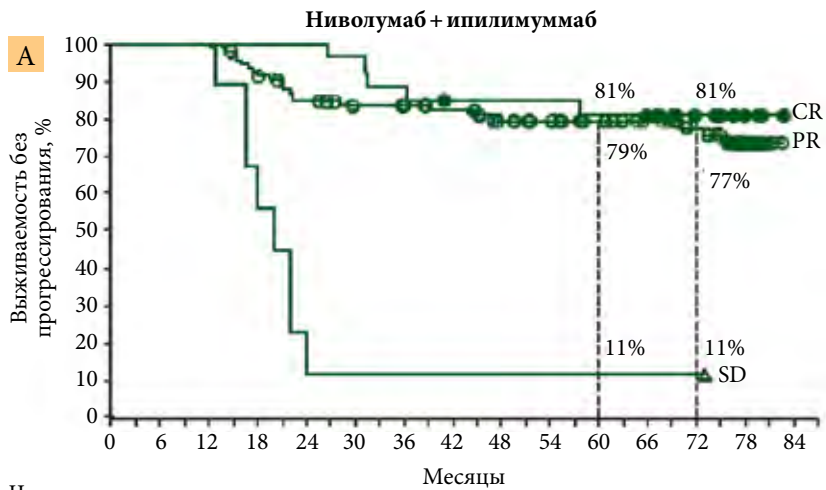
С другой стороны, предполагаемый механизм действия этого революционного класса лекарственных препаратов, отмеченный Нобелевской премией в 2018 г., рассчитывает на то, что лекарством становятся собственные иммунные клетки пациента. А раз они уже справились с опухолью, следует ли продолжать лекарственную стимуляцию [7]?

После публикации первых результатов и при меньшем периоде наблюдения казалось, что пациенты, глубоко ответившие на иммунотерапию в первые несколько месяцев, надежно защищены от возврата болезни, а лекарства можно даже полностью отменить спустя некоторое время (например, так было в исследовании KEYNOTE-006). Нельзя не отметить, что данные результаты в целом хорошо воспроизводятся и в реальной клинической практике с намного более разнообразной популяцией пациентов в контексте распространенности заболевания, коморбидности и нерегулярности доступа к препаратам [8]. Однако по мере увеличения периода наблюдения число случаев приобретенной резистентности стало вполне осязаемым: приблизительно у 15–20% пациентов с полным ответом на монотерапию aPD1 и до 35–40% у пациентов с частичным ответом на монотерапию aPD1 прогрессирование болезни развивалось спустя 3–7 лет [6]. Естественно, при наличии активирующей мутации в гене BRAF пациенты могут быть переведены на эффективную терапию ингибиторами BRAF и MEK, которая будет поддерживать как минимум половину из них не менее 12 месяцев [4, 9].

У другой части пациентов иммунотерапия может быть прервана в более ранние сроки (как правило, еще до оценки противоопухолевого эффекта) из-за развития НЯ. Такие пациенты также могут получить пользу от комбинированной таргетной терапии и примерно в половине случаев в те же сроки (через 12 месяцев) вновь окажутся в ситуации выбора следующей линии терапии.

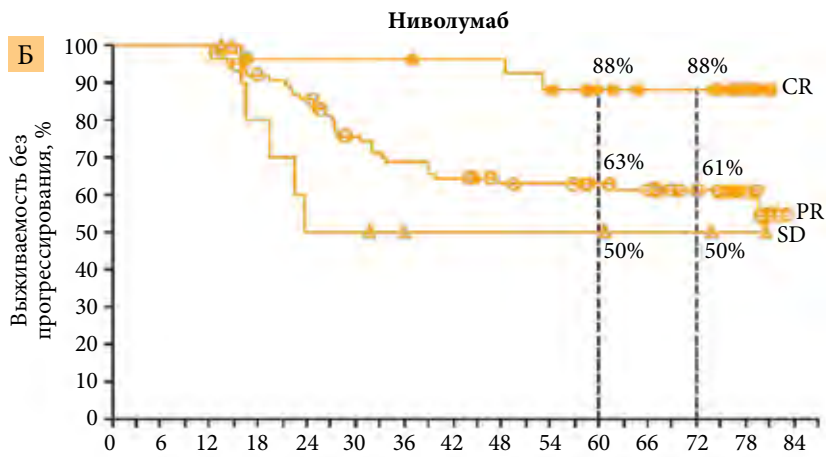
Развитие глубоких ответов на фоне ИКТИ и резистентность

С. Robert и соавт. в 2020 г. представили анализ пациентов, достигших ПО, получающих ниволумаб в комбинации с ипилимумабом или монотерапию ниволумабом в исследованиях CheckMate 067 и 066. Минимальное время наблюдения после рандомизации последнего пациента в каждое исследование составило 60 месяцев; объединенная из двух исследований медиана периода наблюдения составила 63 месяца для группы ипилимумаба с ниволумабом (n = 409) и 64 месяца для группы ниволумаба (n = 526) [2]. Полный ответ был зарегистрирован у 96 (23%) пациентов в группе комбинированной иммунотерапии и у 102 (19%) пациентов в группе ниволумаба. Среди пациентов, которые были живы через пять лет, ПО сохранялся у 75/79 (95%) и 85/91 (93%) между группами соответственно, и пациенты не получали последующей терапии. Исходные характеристики, которые в значительной степени были связаны с ПО: первоначально нормальный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и меньшее число органов с метастазами – меньшая опухолевая нагрузка (оба варианта лечения); М-подстадия M0–M1b IV стадии заболевания (для группы комбинированной иммунотерапии); PD-L1 \geq 5% при иммуногистохимическом исследовании (монотерапия ниволумабом). Медиана продолжительности ПО и медиана времени до последующей системной терапии не были достигнуты ни в одной из групп. Медиана времени до ПО составила 9,1 месяца (2,8–23,1) для комбинированной иммунотерапии и 11,8 месяца (5,8–26,5) для монотерапии aPD1.



Число пациентов в группе риска

ПО	26	26	26	26	25	23	21	21	21	20	20	15	11	0
ЧО	91	91	91	83	74	69	69	64	58	55	50	45	39	17
СБ	9	9	9	6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0



Число пациентов в группе риска

ПО	27	27	27	25	25	25	24	24	22	20	17	17	10	0
ЧО	78	78	78	70	64	53	48	45	41	40	37	36	30	13
СБ	12	12	12	8	5	4	3	3	3	3	2	2	1	0

Примечание. ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СБ – стабилизация болезни.

Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования у пациентов, получавших комбинированную терапию ипилимумабом и ниволумабом (А) и монотерапию ниволумабом (Б) в исследовании CheckMate 067 в зависимости от глубины ответа на лечение

У пациентов с ПО, который развился в срок 12 месяцев, пятилетняя ОВ составила 85 и 86%; выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 84 и 82% соответственно по группам.

Как было показано в исследовании CheckMate 067 и представлено на рис. 1, пациенты, достигшие полного ответа на фоне комбинированной иммунотерапии или на фоне монотерапии aPD1, лучше защищены от прогрессирования, но не на 100%. И, несмотря на высокие результаты ВБП, приблизительно у 15–20% пациентов с полным ответом на монотерапию aPD1 и 35–40% пациентов с частичным

ответом на монотерапию aPD1 прогрессирование болезни развивалось спустя 3–7 лет.

Еще одним исследованием, оценивающим роль монотерапии aPD1 в лечении пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой, является исследование KEYNOTE-006. Основной отличительной особенностью данного исследования было то, что лечение монотерапией aPD1 (в данном случае пембролизумабом) ограничивалось двумя годами терапии с последующей остановкой лечения вне зависимости от ответа, а также возможностью включения пациентов, которые ранее получали одну линию терапии (это в основном касалось пациентов с мутацией в гене *BRAF*, получавших в качестве терапии первой линии ингибиторы BRAF/МЕК) [10]. В исследование были включены 834 пациента в группу пембролизумаба (каждые две недели, $n = 279$; каждые три недели, $n = 277$) или группу ипилимумаба ($n = 278$). В течение двух лет 103 (19%) из 556 пациентов завершили лечение пембролизумабом, из которых 21 (20%) пациент достиг ПО, 69 (67%) – ЧО и 13 (13%) – СБ. Ответы сохраняются у 16 (76%) из 21 пациента с ПО, у 53 (77%) из 69 пациентов с ЧО и у 7 (54%) из 13 пациентов с СБ. У 8 (8%) пациентов с ЧО зарегистрирован ПО после прекращения терапии пембролизумабом.

Также в рамках данного исследования допускалось завершать терапию в случае развития ПО раньше окончания двухлетнего периода лечения. И были 23 пациента с ПО, которые завершили лечение по протоколу раньше двух лет (получали по крайней мере шесть месяцев терапии пембролизумабом и две дополнительные дозы после первого исследования, где ПО был зарегистрирован). Двухлетняя ВБП составила 86,4% (95% доверительный интервал (ДИ) 63,4–95,4), что сопоставимо с данными для пациентов с ПО, завершивших двухгодичный курс терапии пембролизумабом. После медианы наблюдения 34,2 месяца и завершения терапии пембролизумабом расчетная двухлетняя ВБП от момента завершения терапии пембролизумабом составила 78,4% (95% ДИ 68,3–85,6) для всех 103 пациентов и 85,4% (95% ДИ 61,3–95,1) для пациентов с ПО, 82,3% (95% ДИ 70,3–89,8) для пациентов с ЧО и 39,9% (95% ДИ 8,1–71,4) для пациентов с СБ. По цифрам ВБП в зависимости от ответа мы видим четкую связь: чем глубже и лучше ответ, тем больше шансы на стойкую ремиссию.

Несмотря на высокие показатели ВБП и ОВ, у четверти пациентов развивается прогрессирование заболевания в последующем даже при достижении исходно объективного ответа. Анализ 103 пациентов, завершивших двухгодичный курс терапии пембролизумабом, продемонстрировал, что 76 (74%) остаются без признаков прогрессирования заболевания, а у 27 (26%) развивается прогрессирование болезни с медианой времени до прогрессирования 33,3 месяца от момента окончания терапии пембролизумабом [10].

Исследование II фазы с российским оригинальным анти-PD-1-ингибитором пролголимабом (MIRACULUM) включало пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой вне зависимости от мутации в гене *BRAF* (допускалось включение пациентов с некожными формами меланомы, а также использование ингибиторов



Адьювантное назначение

Retreatment: повторное лечение с использованием того же самого класса препаратов при прогрессировании заболевания после окончания адьювантного лечения

Эскалация: лечение с использованием того же самого класса препаратов и добавление дополнительного препарата при прогрессировании заболевания



Примечание. ПБ – прогрессирование болезни; НЯ – нежелательное явление.

Рис. 2. Схематичное применение варианта retreatment и эскалации терапии при адьювантном лечении меланомы

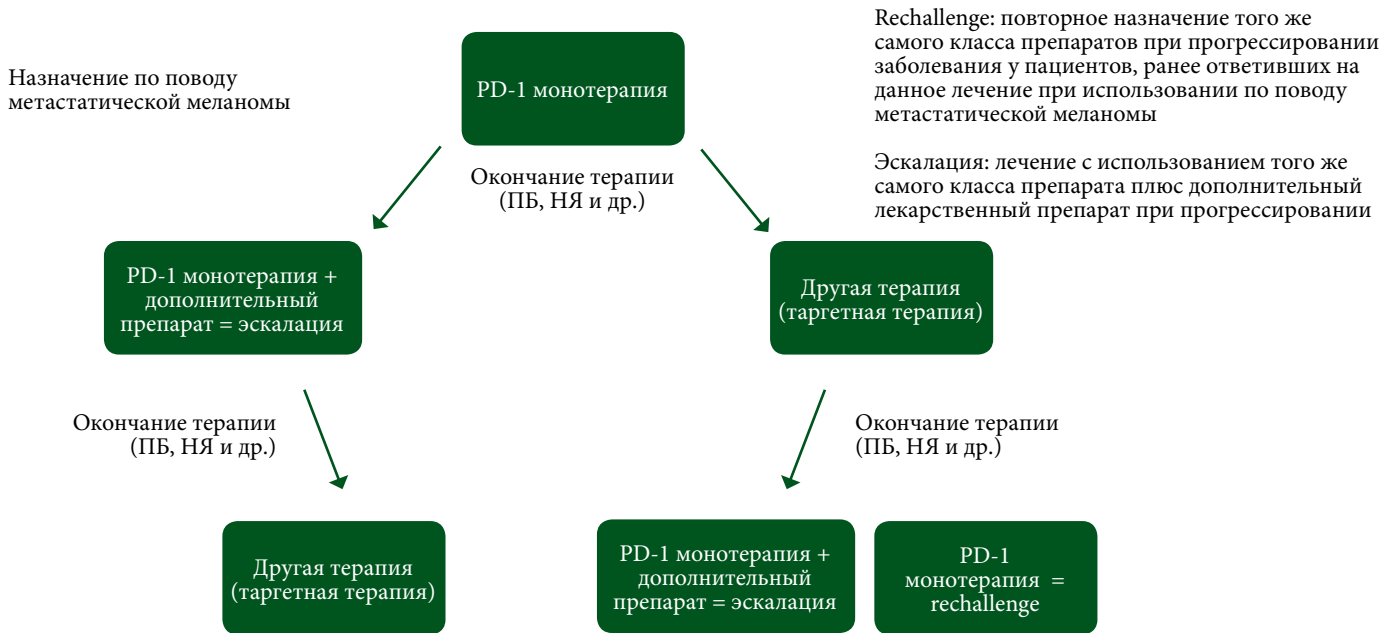
BRAF/MEK в качестве терапии первой линии) [5]. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 38%, трехлетняя ОВ – 57,1% для всех включенных в исследование пациентов. При анализе пациентов первой линии терапии при меланоме кожи ЧОО составляет 49% [5]. Исследование MIRACULUM было рассчитано на 12 месяцев терапии, и далее по решению исследователя пациенты, которым, по мнению врача, требовалось продолжение терапии, могли продолжить получать прололимаб в рамках продленной фазы исследования (Ext) столько, сколько это было необходимо по мнению исследователя. Примерно у 75% пациентов с объективным ответом он сохраняется при сроке наблюдения два года.

Повторное использование ИКТИ у пациентов с меланомой

С. Gebhardt и соавт. в 2020 г. опубликовали статью, касающуюся общей терминологии, которую целесообразно использовать в дальнейшем для лучшего понимания и интерпретации того, что происходит с пациентом в зависимости от сроков прогрессирования и варианта терапии [12]. Термины rechallenge и retreatment были разделены, и были даны определения. Rechallenge – повторное применение препаратов того же самого терапевтического класса после прогрессирования заболевания у пациентов, у которых ранее было зарегистрировано клиническое улучшение или ответ при использовании по поводу неоперабельной/метастатической меланомы. Retreatment – повторное лечение с использованием препаратов того же самого терапевтического класса при рецидиве/прогрессировании заболевания после завершения курса адьювантной терапии. В 2021 г. Schadendorf и соавт. более подробно описали сценарии rechallenge и retreatment применитель-

но к иммунотерапии ингибиторами контрольных точек при меланоме (рис. 2, 3) [13]. Среди пациентов с метастатической меланомой при лечении ИКТИ возможно выделить два типа: с первичной нечувствительностью опухоли к проводимой терапии и с приобретенной со временем резистентностью после ответа на проводимое лечение. Термин rechallenge (повторное назначение) более применим ко второму сценарию.

Одним из основных исследований, позволяющих четко провести анализ возможности повторного назначения aPD1, является исследование KEYNOTE-006: в соответствии с протоколом после двух лет терапии вне зависимости от достигнутого ответа лечение aPD1 (пембролизумабом) прекращали, а в случае, если позднее в ходе дальнейшего наблюдения развивалось прогрессирование заболевания, допускался повторный курс терапии пембролизумабом. В 2020 г. на конференции American Society of Clinical Oncology (ASCO) были представлены обновленные результаты, включая оценку 15 пациентов, которые получили повторный курс терапии. Наилучший ответ при первом назначении составил: ПО – шесть пациентов, ЧО – шесть пациентов, СБ – три пациента. Медиана времени от окончания первой линии терапии пембролизумабом до повторного назначения составила 24,5 месяца (4,9–41,4 месяца). Медиана наблюдения за пациентами, получившими повторное назначение пембролизумаба, составила 8,3 месяца (1,4–12,6 месяца). Наилучший ответ при повторном назначении пембролизумаба составил: ПО – три пациента, ЧО – пять пациентов (у семи пациентов ответы продолжают), СБ – три пациента (два ответа продолжают), и у двух пациентов зарегистрировано ПБ (один летальный исход); у двух пациентов ответ на момент публикации еще не оценен. Авторы делают вывод



Примечание. ПБ – прогрессирование болезни; НЯ – нежелательное явление.

Рис. 3. Схематичное применение варианта rechallenge и эскалации терапии при лечении метастатической меланомы

о том, что возможно повторное назначение того же самого лечения у пациентов, у которых ранее наблюдался объективный ответ или стабилизация заболевания [13]. Одно из крупных ретроспективных одноцентровых исследований, оценивающее роль повторного назначения aPD1 у пациентов с меланомой, было опубликовано А.В. Warner и соавт. в 2020 г. В данной работе коллеги из Memorial Sloan Kettering проанализировали исходы терапии у 396 пациентов, которые прекратили монотерапию aPD1 по разным причинам. У 102 (25,8%) был ранее зарегистрирован полный ответ на терапию тем или иным способом. При дальнейшем наблюдении 78 пациентам из 396, у которых было отмечено прогрессирование заболевания, повторно назначали ИКТИ: монотерапия aPD1 была назначена 34 (45,6%) пациентам, а комбинация aPD1 с aCTLA4 (ипилимумабом) – 44 (56,4%) пациентам. Эффективность повторного назначения aPD1 составила 14,7% (пятеро из 34 пациентов достигли объективного ответа, включая два полных ответа). Эффективность повторного назначения aPD1 с эскалацией и добавлением ипилимумаба составила 25% (11 из 44 пациентов достигли объективного ответа, включая три полных ответа). Взаимосвязь между достигнутым объективным ответом при первом использовании aPD1 и при повторном назначении в данной работе оценена не была [14]. Интересно, что только двое из десяти пациентов, которые при первом применении имели полный ответ на лечение, ответили на повторное применение ИКТИ.

Средняя продолжительность повторного курса терапии составила 1,6 месяца (диапазон < 1,0–28,3 месяца). Предполагаемая медиана ОВ для всех 78 пациентов, прошедших повторное лечение, с начала повторного лечения составила 9,9 месяца (95% ДИ 6,8–17,9 месяца); двухлетняя ОВ составила 37,6% (95% ДИ 25,5%–49,7%), что несопо-

ставимо меньше в сравнении с эффектом терапии при первом применении [14].

В 2021 г. был опубликован систематический обзор и мета-анализ данных повторного назначения ИКТИ при различных злокачественных новообразованиях [15]. Результаты отличались в зависимости от причин прекращения терапии ранее. Так, в подгруппе пациентов, которые ранее завершили лечение по поводу прогрессирования заболевания, ЧОО составила 15,2%, медиана ВВП – 2,9 месяца, медиана ОВ – 7,9 месяца. В подгруппе пациентов, которые завершили терапию по причине развития нежелательных явлений, ЧОО составила 44% с медианой ВВП 13,2 месяца. Следует также отметить, что приобретенная резистентность к ИКТИ, судя по всему, является серьезной клинической проблемой, которая хотя и встречается существенно реже, чем первичная резистентность, но по мере накопления популяции пациентов, получивших пользу от ИКТИ, может потребовать новых клинических подходов, например применения блокаторов новых контрольных точек [16] или клеточной терапии [17].

Но поскольку такие клинические подходы пока не слишком близки к реальной клинической практике, повторное назначение ИКТИ у пациентов, ранее ответивших на иммунотерапию, может быть вполне успешным.

Приводим клинический пример повторного назначения монотерапии aPD1 пролголимабом у пациента с метастатической и/или неоперабельной меланомой.

Клинический случай

Пациент, 1950 г.р., мужчина. Последнее обращение на консультацию в апреле 2022 г. в связи с прогрессированием меланомы кожи спины. Сопутствующая патология представлена сердечно-сосудистыми заболеваниями: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, по



поводу которой пациенту установлен искусственный водитель сердечного ритма в 2015 г., а также контролируемая гипертоническая болезнь. Пациент получает лекарственную терапию.

Из анамнеза известно, что в октябре 2016 г. пациенту было выполнено хирургическое лечение – иссечение меланомы кожи спины и установлена стадия на основании морфологического исследования первичной опухоли – T4bN0M0, ПС. В связи с высоким риском прогрессирования заболевания при данной стадии с октября 2016 г. по февраль 2017 г. пациент получал адъювантную терапию интерфероном, которая была прекращена в связи с локорегионарным прогрессированием в подмышечные лимфоузлы слева. В феврале 2017 г. выполнено хирургическое лечение в объеме подмышечной лимфаденэктомии слева. По данным молекулярно-генетического тестирования, в опухоли не было выявлено мутации в гене BRAF. Далее пациент наблюдался до декабря 2017 г., когда было диагностировано прогрессирование заболевания: метастазы в забрюшинные лимфоузлы, единичный метастаз в мягкие ткани спины. Уровень ЛДГ был в норме от декабря 2017 г.

В связи с прогрессированием заболевания, метастатической формой, что соответствует M1a подстадии IV стадии – поражению мягких тканей и отдаленных лимфатических узлов, при нормальном уровне ЛДГ, пациенту была начата иммунотерапия aPD1-препаратом пролголимабом в рамках клинического исследования II фазы MIRACULUM. Пациент получал лечение пролголимабом в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые 14 дней с декабря 2017 г. по декабрь 2019 г.

На фоне лечения у пациента развились следующие НЯ: гипертиреоз 1-й степени с января по февраль 2018 г., гипотиреоз 2-й степени с января 2019 г., по поводу которого пациент начал получать заместительную терапию левотироксином. Заместительная терапия продолжалась до 2021 г., далее терапия была отменена под контролем эндокринолога и регулярного мониторинга гормонов щитовидной железы (не обнаружено отклонений при

обследованиях после отмены левотироксина). В декабре 2018 г. у пациента развилась надпочечниковая недостаточность 2-й степени, по поводу нее была назначена заместительная терапия, которую пациент принимает по настоящее время. Других НЯ не отмечено.

Также у пациента в 2018 г. был зафиксирован пароксизм фибрилляции предсердий, связанный с сопутствующей патологией и купированный медикаментозно.

Одновременно с началом иммунотерапии у пациента в январе 2018 г. была диагностирована меланома кожи теменной области, по поводу которой выполнено хирургическое лечение – иссечение меланомы кожи теменной области, pT2aN0M0, IB.

Уже при первом обследовании спустя лишь три месяца от начала иммунотерапии aPD1 пролголимабом в марте 2018 г. у пациента был зафиксирован частичный ответ, который перешел в полный ответ, по данным обследования в январе 2019 г. Таким образом, у пациента спустя год лечения наступил полный ответ. Терапия была продолжена два года.

С декабря 2019 г. пациент перешел под динамическое наблюдение при сохранном качестве жизни и без дальнейшей противоопухолевой терапии до апреля 2022 г., когда при очередном контрольном обследовании было выявлено прогрессирование заболевания.

На момент обращения в апреле 2022 г. у пациента выявлены метастазы в мезентериальные лимфоузлы в виде конгломерата размерами 37 × 25 мм, SUVmax 23,26 и мягкотканый метастаз в малом тазу над семенными пузырьками размерами 49 × 39 × 46 мм без накопления SUV, по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) от 26.04.2022 (рис. 4).

13.05.2022 выполнена core-биопсия конгломерата лимфоузлов. По результатам морфологического исследования верифицирован метастаз меланомы. Уровень ЛДГ был в норме от апреля 2022 г. Таким образом, у пациента в настоящее время эквивалент IV стадии заболевания, M1a(0) подстадии – метастатическое поражение мяг-

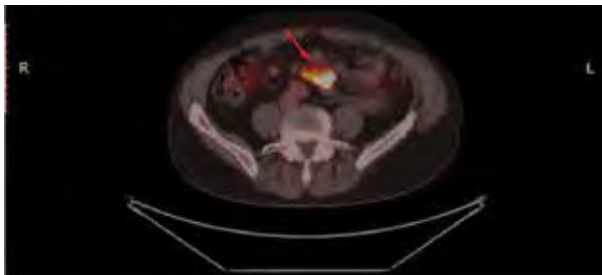


Рис. 4. ПЭТ/КТ от 26.04.2022

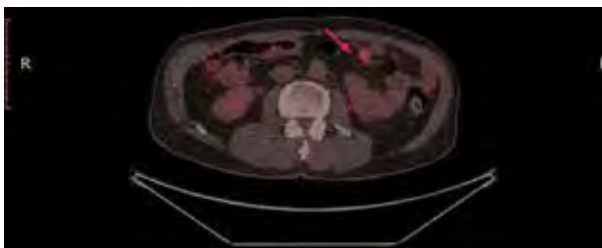
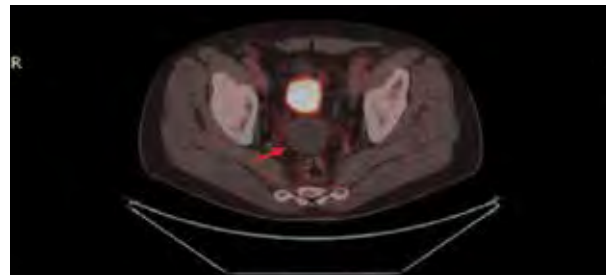


Рис. 5. ПЭТ/КТ от 22.08.2022





Ответ пациента на лечение по критериям RECIST 1.1

	26.04.2022	22.08.2022	17.11.2022	14.02.2023
Мезентериальные лимфоузлы	Конгломерат 37 × 25 мм SUVmax 23,26	Единичные 22 × 13 мм SUVmax 3,29	10 мм по к.о. SUVmax 1,05	8 мм по к.о. SUVmax 0,59
Мягкотканый метастаз в малом тазу	49 × 39 × 46 мм без SUV	14 мм без SUV	Не определяется	Не определяется
Общий ответ	Исходное	Частичный ответ	Полный ответ	Полный ответ

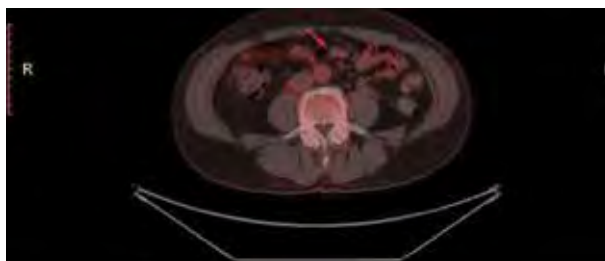


Рис. 6. ПЭТ/КТ от 17.11.2022

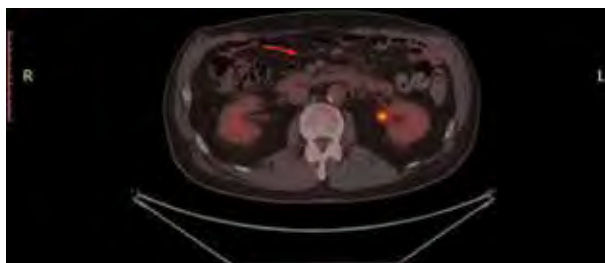
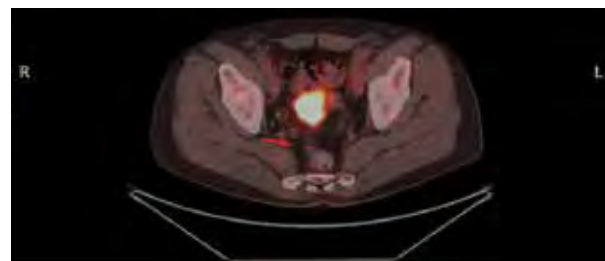


Рис. 7. ПЭТ/КТ от 14.02.2023



ких тканей и отдаленных лимфоузлов с нормальным уровнем ЛДГ.

С учетом ранее достигнутого полного ответа на фоне первой линии иммунотерапии aPD1, удовлетворительной переносимости терапии, длительного периода без лечения (более двух лет), отсутствия мутации в гене *BRAF* было принято решение о повторном назначении иммунотерапии aPD1 пролголимабом.

С 26.05.2022 начата терапия пролголимабом в рамках рутинной практики в зарегистрированной дозе 1 мг/кг каждые 14 дней в/в капельно. На фоне лечения не было отмечено НЯ. Мониторинг гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т3св, Т4св) проводится ежемесячно, отклонений в показателях не выявлено.

Уже при первом контрольном обследовании от 22.08.2022 (рис. 5) на фоне повторного назначения иммунотерапии у пациента был зафиксирован частичный ответ по критериям RECIST 1.1 (таблица).

С учетом ответа лечение было продолжено. При последующем обследовании от 17.11.2022 (рис. 6) был зафиксиро-

ван полный ответ по критериям RECIST 1.1 (см. таблицу). Таким образом, спустя полгода лечения у пациента повторно наступил полный ответ на фоне иммунотерапии aPD1. В настоящий момент пациент продолжает получать лечение пролголимабом (суммарно год от начала терапии), переносит лечение удовлетворительно. При последнем обследовании от 14.02.2023 (рис. 7) сохраняется полный ответ. Планируется проведение контрольного обследования в ближайшее время.

Выводы

На сегодняшний день нет данных проспективных исследований, позволяющих оценить роль повторного назначения при различных клинических сценариях: при прогрессировании на фоне терапии или после ее окончания, при развитии НЯ и др. Имеющиеся данные демонстрируют возможность использовать повторно ИКТИ как возможную стратегию лечения у некоторых пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой, в первую очередь у пациентов, прекративших лечение aPD1 без признаков прогрессирования заболевания. ☺

Литература

1. Hodi F.S., Chiarion-Sileni V., Lewis K.D., et al. Long-term survival in advanced melanoma for patients treated with nivolumab plus ipilimumab in CheckMate 067. *J. Clin. Oncol.* 2022; 40 (16): 9522.
2. Robert C., Long G.V., Brady B., et al. Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type *BRAF* advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (33): 3937–3946.
3. Hamid O., Robert C., Daud A., et al. Long-term outcomes in patients with advanced melanoma who had initial stable disease with pembrolizumab in KEYNOTE-001 and KEYNOTE-006. *Eur. J. Cancer.* 2021; 157: 391–402.



ФОРТЕКА®
пролголимаб

Возможность победить



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

Позволяет** достичь **ЧОО у 49%**,
24-месячной ВБП 42%
и 24-месячной ОВ 64%

в 1 линии терапии пациентов с метастатической меланомой кожи^{2,3}

Высокие показатели эффективности в минимальной дозировке 1 мг/кг 1 раз в 2 недели⁴

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

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

1. SA. Tsylyandin et al. / Journal of modern oncology. 2017; 19 (3): 5-12.
2. Строяковский Д.Л., «Эффективность препарата пролголимаб – что нам известно?», VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 25-28 июня 2020.
3. Tjulandin S, Demidov L et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. European Journal of Cancer. Vol. 149, P222-232, MAY 01, 2021.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРТЕКА®. Регистрационное удостоверение ЛП-06173 от 16.04.20.

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

RU.FOR.00008.10.03.2021. Реклама

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

Forte (лат.) — шанс

BIOCAD



- Atkins M.B., Lee S.J., Chmielowski B., et al. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF-mutant melanoma: the DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41 (2): 186–197.
- Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur. J. Cancer.* 2021; 149: 222–232.
- Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2022; 40 (2): 127–137.
- Hamid O., Robert C., Daud A., et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann. Oncol.* 2019; 30 (4): 582–588.
- Asher N., Ben-Betzalel G., Lev-Ari S., et al. Real world outcomes of ipilimumab and nivolumab in patients with metastatic melanoma. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (8).
- Dummer R., Long G.V., Tawbi H.A., et al. Dabrafenib (D) and trametinib (T) plus spartalizumab (S) in patients (pts) with previously untreated BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma: three-year overall survival (OS) data from the randomized part 3 of the phase III COMBI-i trial. *J. Clin. Oncol.* 2022; 40 (16): 9527.
- Robert C., Ribas A., Schachter J., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (9): 1239–1251.
- Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022; 12: 287–307.
- Gebhardt C., Ascierto P., Atkinson V., et al. The concepts of rechallenge and retreatment in melanoma: a proposal for consensus definitions. *Eur. J. Cancer.* 2020; 138: 68–76.
- Long G.V., Schachter J., Arance A., et al. Long-term survival from pembrolizumab (pembro) completion and pembro retreatment: phase III KEYNOTE-006 in advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38: 10013–10013.
- Warner A.B., Palmer J.S., Shoushtari A.N., et al. Long-term outcomes and responses to retreatment in patients with melanoma treated with PD-1 blockade. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38: 1655e63.
- Inno A., Roviello G., Ghidini A., et al. Rechallenge of immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2021; 165: 103434.
- Ascierto P.A., Lipson E.J., Dummer R., et al. Nivolumab and relatlimab in patients with advanced melanoma that had progressed on anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy: Results from the phase I/IIa RELATIVITY-020 trial. *J. Clin. Oncol.* 2023; JCO2202072.
- Chesney J., Lewis K.D., Kluger H., et al. Efficacy and safety of lifileucel, a one-time autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma after progression on immune checkpoint inhibitors and targeted therapies: pooled analysis of consecutive cohorts of the C-144-01 study. *J. Immunother. Cancer.* 2022; 10 (12).

Rechallenge of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Metastatic Melanoma of the Skin: Literature Review and a Clinical Case

K.V. Orlova, PhD, A.E. Akhmetianova, I.V. Samoylenko, PhD, S.A. Tyulyandin, PhD, L.V. Demidov, PhD
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

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

The prognosis of patients with metastatic and/or unresectable melanoma has changed dramatically over the past decade. When using modern medications (immune checkpoint inhibitors and BRAF/MEK inhibitors), more than 50% of patients survive 6.5 years. The use of immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1 monotherapy) as the first line of therapy reduces the risk of progression or death by 60% (5-year progression-free survival in the nivolumab group was 28%, and in the dacarbazine group 3%, OR 0.4, 95% CI: 0.33–0.54; $p = 0.0001$) in the CheckMate 066 study. Despite the high results of anti-PD-1 monotherapy and overall survival, approximately 15–20% of patients with a complete response to aPD1 monotherapy and up to 35–40% of patients with a partial response to aPD1 monotherapy developed disease progression after 3–7 years. If there is an activating mutation in the BRAF gene, patients can be prescribed effective therapy with BRAF and MEK inhibitors, which will support at least half of them for at least 12 months. In another part of patients, immunotherapy may be interrupted at an earlier date (usually even before the antitumor effect is assessed) due to the development of adverse events. And such patients can also benefit from combined targeted therapy and in about half of the cases, in the same time frame (about 12 months), they will again find themselves in the situation of choosing the next line of therapy.

Key words: rechallenge and retreatment immune response checkpoint inhibitors, cutaneous melanoma, anti-PD-1, prolgolimab

Научно-практическая конференция
с международным участием

ЛАЗЕРНАЯ МЕДИЦИНА В РОССИИ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

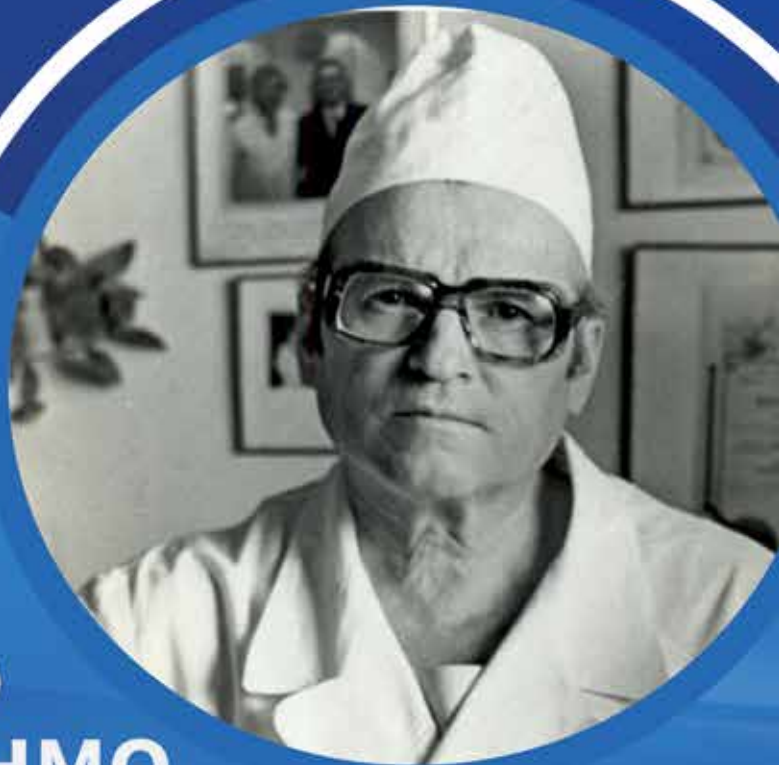
посвященная 100 - летию
Олега Ксенофонтовича Скобелкина

16 ИЮНЯ 2023

Москва,

Миклухо-Маклая, д. 6

Главный корпус РУДН



НМО

Реклама



регистрация



телеграм



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

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

³ Восточно-
Казахстанский
областной
многопрофильный
центр онкологии
и хирургии

Повторное применение ингибиторов BRAF и MEK у пациентов с метастатической меланомой кожи с мутацией в гене BRAF

К.В. Орлова, к.м.н.¹, Н.Н. Петенко, к.м.н.¹, Е.А. Назарова^{1, 2},
В.В. Назарова, к.м.н.¹, Г.О. Кайдарова³, Л.В. Демидов, д.м.н.¹

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

Для цитирования: Орлова К.В., Петенко Н.Н., Назарова Е.А. и др. Повторное применение ингибиторов BRAF и MEK у пациентов с метастатической меланомой кожи с мутацией в гене BRAF. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (16): 30–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-16-30-40

В статье представлен обзор существующих данных и собственный клинический опыт повторного использования комбинированной терапии ингибиторами BRAF/MEK (BRAFi/MEKi) в лечении больных метастатической меланомой кожи с мутацией в гене BRAF V600. Достижения последних лет в области лекарственного лечения привели к длительному и стойкому увеличению продолжительности жизни пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой кожи. Однако остается подгруппа пациентов, у которых развивается резистентность к проводимой терапии. Повторное лечение после перерыва или «промежуточной» терапии может принести клиническую пользу. Доступность современных лекарственных препаратов становится шире, вопросов о выборе первой и второй линии терапии у пациента с метастатической и/или неоперабельной меланомой все меньше, но в противоположность этому – все больше вопросов о последующих линиях терапии в тех случаях, когда терапия BRAFi/MEKi уже была и после достижения объективного ответа было зарегистрировано прогрессирование заболевания. В данной статье мы рассмотрим определения «повторное лечение» или «повторное применение», представим обзор существующих данных и собственный клинический опыт.

Ключевые слова: меланома, BRAF/MEK-ингибиторы, BRAF V600, дабрафениб, траметиниб, повторное применение, rechallenge

Введение

Мутация BRAF V600E или V600K является предиктором ответа на терапию ингибиторами BRAF/MEK (BRAFi/MEKi). Некоторые мутации в гене BRAF (более 90% из них составляет мутация BRAF V600E) ответственны за конститутивную активацию сигнального пути MAPK/ERK, что приводит к неконтролируемой пролиферации клеток. Мутации BRAF обнаружены у 40–50% пациентов с меланомой кожи [1–3].

Для пациентов с мутацией в гене BRAF существует несколько опций выбора терапии первой линии: комбинированная иммунотерапия (анти-CTLA-4 + анти-PD-1/ ипилимумаб + ниволумаб), иммунотерапия анти-PD-1-препаратами (пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб), комбинированная таргетная терапия (ТТ) ингибиторами BRAF/MEK (вемурафениб + кобиметиниб,

дабрафениб + траметиниб, энкорафениб + биниметиниб) или сочетание таргетной и иммунотерапии. Монотерапия BRAFi показала меньшую частоту объективных ответов, меньшую выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ). В плацебо-контролируемом исследовании III фазы COMBI-d 423 ранее не получавших лечения пациента с мутацией BRAF V600E или V600K были рандомизированы для получения дабрафениба и траметиниба (n = 211) или только дабрафениба (n = 212). Медиана ОВ составила 25,1 месяца (95% доверительный интервал (ДИ) 19,2 – не достигнуто) в группе дабрафениба и траметиниба по сравнению с 18,7 месяца (95% ДИ 15,2–23,7) в группе только дабрафениба (отношение рисков (ОР) 0,71, 95% ДИ 0,55–0,92; p = 0,0107). Риск наступления летального исхода снижался на 29% при использовании комбинации BRAFi/MEKi по сравнению с монотерапией



BRAFi. Общая выживаемость составила 74% через один год и 51% через два года в группе дабрафениба и траметиниба по сравнению с 68 и 42% соответственно в группе только дабрафениба. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,0 месяца (95% ДИ 8,0–13,9) в группе дабрафениба и траметиниба и 8,8 месяца (95% ДИ 5,9–9,3) в группе дабрафениба (ОР 0,67, 95% ДИ 0,53–0,84; $p=0,0004$). В связи с этим монотерапия BRAFi может быть назначена только тем пациентам, которым противопоказаны ингибиторы MEK [4].

Если ранее медиана ОВ пациентов с метастатической меланомой составляла 6–9 месяцев, а большинство пациентов не переживали год после постановки диагноза метастатической меланомы, то с появлением ТТ и иммунотерапии ингибиторами контрольных точек (ИКТ) пациенты переживают семилетний рубеж наблюдения [5]. В исследовании CheckMate-067 по результатам 6,5-летнего наблюдения за пациентами медиана общей продолжительности жизни в группе комбинированной иммунотерапии составила 72,1 месяца (95% ДИ 38,2 – не достигнуто), в группе моноиммунотерапии (ниволумаб) – 36,9 месяца (95% ДИ 28,2–58,7), а в группе ипилимумаба – 19,9 месяца (95% ДИ 16,8–24,6). Медиана меланома-специфичной ОВ в группе комбинированной иммунотерапии не достигнута (95% ДИ 71,9 – не достигнуто), в группе ниволумаба составила 58,7 месяца (95% ДИ 35,9 – не достигнуто), в группе ипилимумаба – 21,9 месяца (95% ДИ 18,1–27,4) [6, 7].

Для лечения пациентов из группы благоприятного прогноза (ECOG=0, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) равен или ниже верхней границы нормы, менее трех метастатических очагов) с мутацией в гене BRAF, как правило, в первой линии отдают предпочтение иммунотерапии – комбинированной иммунотерапии или моноиммунотерапии анти-PD-1-препаратами. При быстром прогрессировании метастатического процесса, наличии жалоб со стороны метастатических очагов, уровне ЛДГ выше нормы наиболее предпочтительным вариантом терапии с целью реализации быстрого противоопухолевого ответа является комбинация BRAFi/MEKi.

При прогрессировании заболевания после первой линии терапии BRAFi/MEKi стандартом терапии второй линии является иммунотерапия [8] или наоборот: если пациент в первой линии терапии получал ИКТ, то при прогрессировании будет назначена вторая линия терапии с использованием BRAFi/MEKi. Однако что можно предложить пациентам, которые последовательно прогрессируют на фоне таргетной терапии BRAFi/MEKi и иммунотерапии (анти-PD-1 ± анти-CTLA-4)? Есть ли возможность и клиническая целесообразность повторного использования того варианта лекарственной терапии, который ранее уже был использован с эффектом?

Материал и методы

Для начала необходимо определиться с терминами. Коллеги, занимающиеся лечением пациентов с метастатической меланомой и выработкой клинических рекомендаций в странах Европейского союза, в 2020 г. опубликовали статью, касающуюся общей терминологии, которую целесообразно использовать

Метастатическая меланомы

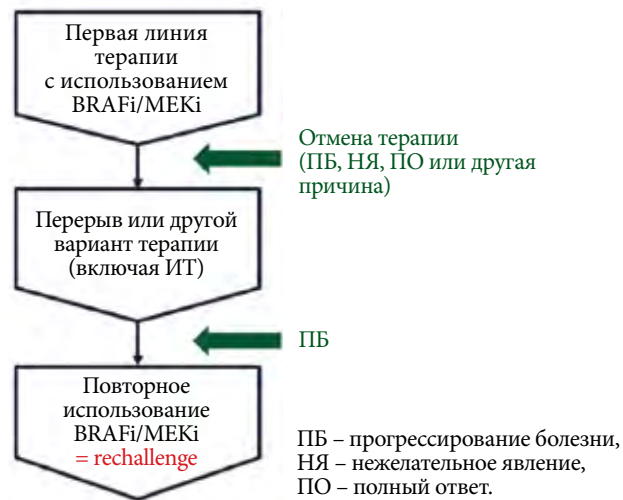


Рис. 1. Схематичное изображение варианта rechallenge

Адьювантная терапия



Рис. 2. Схематичное изображение варианта retreatment

в дальнейшем для лучшего понимания и интерпретации того, что происходит с пациентом [9]. Термины rechallenge и retreatment были разделены, и им даны определения.

Rechallenge – повторное применение препаратов того же самого терапевтического класса после прогрессирования заболевания у пациентов, у которых ранее были зарегистрированы клиническое улучшение или ответ при использовании по поводу неоперабельной/метастатической меланомы (рис. 1).

Retreatment – повторное лечение с использованием препаратов того же терапевтического класса при рецидиве/прогрессировании заболевания, которое возникло после завершения адьювантной терапии (рис. 2).

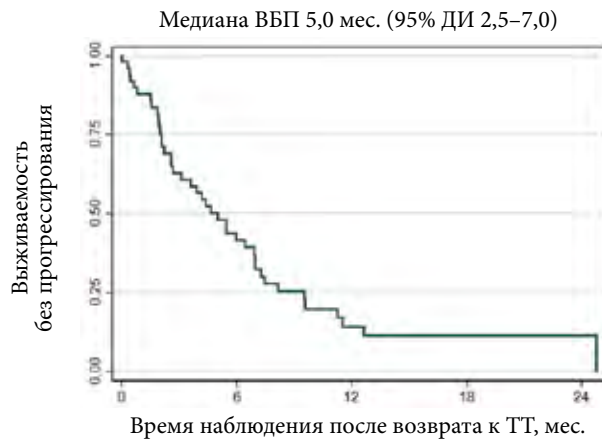


Рис. 3. Медиана выживаемости без прогрессирования

В период с 2018 по 2019 г. проходил набор в многоцентровое наблюдательное исследование по оценке эффективности и переносимости таргетной терапии BRAFi/MEKi в РФ под научным руководством Ассоциации специалистов по проблемам меланомы [10]. Исследование одобрено на заседании Независимого комитета по этической экспертизе клинических исследований от 24 августа 2018 г. и зарегистрировано на clinicaltrials.gov (NCT03663647). Все пациенты, принимавшие участие в наблюдательном исследовании, подписали форму информированного согласия. Медицинская информация о пациенте из истории болезни вносилась в электронную индивидуальную регистрационную карту для последующего анализа. Основными критериями включения были возраст старше 18 лет на момент начала таргетной терапии, морфологически подтвержденный диагноз меланомы, метастатическая и/или неоперабельная форма заболевания, по поводу которой пациент получал таргетную терапию, наличие мутации в гене *BRAF*, наличие хотя бы одной оценки эффективности таргетной терапии в соответствии с рутинной клинической практикой. Первоначально в задачи исследования не входил анализ пациентов, которым терапия была назначена повторно. Однако удалось проанализировать показатели ВВП и ОВ, принимая во внимание все ограничения ретроспективного исследования, включая неполные данные в медицинских картах и не всегда достаточный период наблюдения. Основными оцененными показателями стали: ВВП (рассчитана как время от начала повторного назначения таргетной терапии до прогрессирования заболевания или летального исхода), а также ОВ (время от начала повторного назначения таргетной терапии до летального исхода). Ситуации, когда у пациента не зарегистрированы прогрессирование или летальный исход на момент даты последнего наблюдения, рассматривались как цензурированные события.

Результаты и описания клинических случаев

В период с октября 2018 г. по апрель 2019 г. проводился набор в исследование пациентов, которые ранее или на момент участия в исследовании получали таргетную терапию BRAFi/MEKi, а также имели

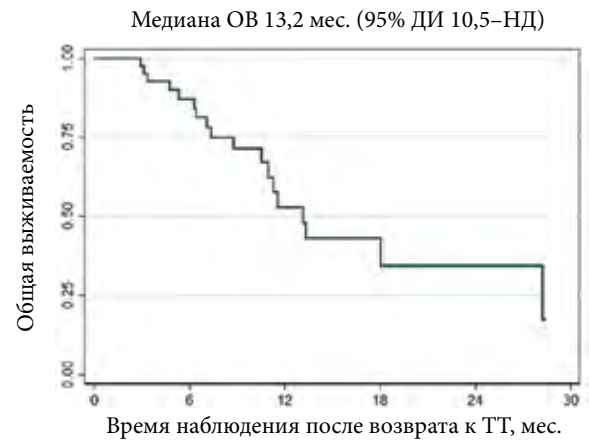


Рис. 4. Медиана общей выживаемости

данные по оценке эффективности проводимой им терапии BRAFi/MEKi.

В окончательный анализ были включены 382 пациента с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF*. Достоверно известно, что у 50 из них таргетная терапия использовалась дважды по показанию «метастатическая и/или неоперабельная меланома». Медиана ВВП составила 5,0 месяца (95% ДИ 2,5–7,0) (рис. 3). Медиана ОВ составила 13,2 месяца (95% ДИ 10,5 – не достигнуто) (рис. 4). Эти данные сопоставимы с результатами уже опубликованных работ, которые более подробно будут представлены в разделе «Обсуждение».

Приводим два клинических случая повторного назначения комбинированной таргетной терапии (BRAFi/MEKi) пациентам в рамках общей медицинской практики.

Клинический случай 1 (Москва)

Пациентка Т., женщина, бухгалтер, 61 год.

В марте 2013 г. выполнено иссечение новообразования кожи правой голени. По данным гистологического исследования – меланома, pT2a. В опухоли выявлена мутация в гене *BRAF* V600E. 4 июня 2013 г. в Израиле выполнена биопсия сторожевых лимфоузлов, обнаружены микрометастазы меланомы. В июле 2013 г. выполнена пахово-бедренная лимфаденэктомия справа. После оперативного лечения пациентке в течение года проводилась адъювантная иммунотерапия интерфероном альфа-2b в высоких дозах по 20 млн МЕ/м² в/в капельно с первого по пятый дни, два дня перерыв, суммарно четыре недели. Далее до года – терапия интерфероном альфа-2b по 6 млн МЕ п/к три раза в неделю. С октября 2014 г. пациентка находилась под динамическим наблюдением. В 2017 г. самостоятельно отметила появление мягкотканых очагов на коже правой голени. В декабре 2017 г. было выполнено их иссечение (гистологически – метастазы меланомы). По данным обследования (компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), органов брюшной полости (ОБП), органов малого таза (ОМТ) и головного мозга (ГМ) с в/в контрастированием от июня 2018 г.), были выявлены метастазы в наружные подвздошные



Рис. 5. КТ органов малого таза с в/в контрастированием: А – от июня 2018 г.; Б – от сентября 2018 г., В – от апреля 2019 г.

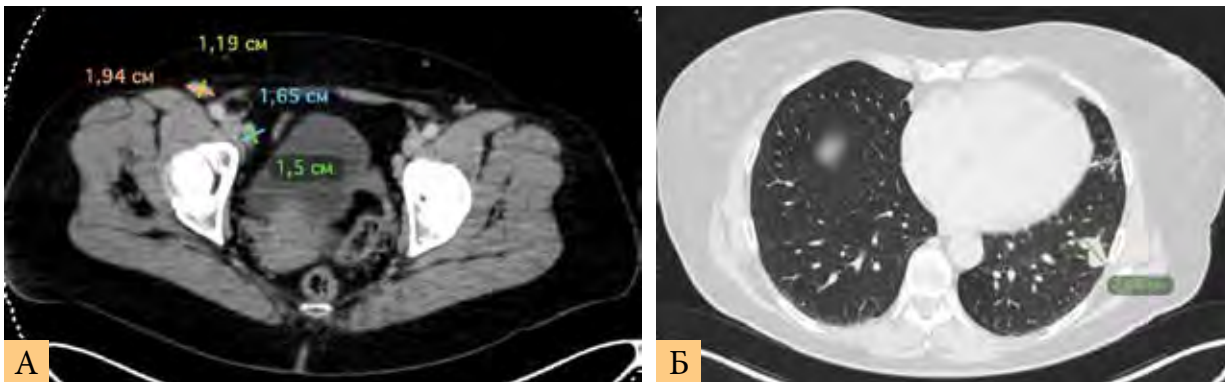


Рис. 6. КТ с в/в контрастированием от июля 2022 г.: А – органов грудной клетки; Б – органов малого таза

лимфоузлы справа (размерами до 31×26 мм) с вовлечением правой наружной подвздошной вены, а также метастаз в паховый лимфоузел справа (размером до 20×11 мм) (рис. 5, А). Сумма коротких аксиальных d-таргетных очагов составила 26 мм. Пациентка также стала отмечать боли в паховой области небольшой интенсивности, которые беспокоили ее периодически. В связи с распространенностью заболевания и наличием мутации в гене *BRAF* с июня 2018 г. по сентябрь 2021 г. проводилась комбинированная иммунотаргетная терапия по схеме «дабрафениб 150 мг два раза в сутки + траметиниб 2 мг в сутки ежедневно + анти-PD-1 (спартализумаб) 400 мг в/в капельно один раз в 28 дней» в рамках клинического исследования. В августе 2018 г. произошла непродолжительная приостановка терапии в связи с диареей 2-й степени тяжести, которая разрешилась самостоятельно. Далее терапия сопровождалась рядом нежелательных явлений (НЯ) 1–2-й степени тяжести, среди которых: утомляемость, повышение уровня креатинфосфокиназы, сухость кожи и слизистых оболочек, эписклерит, синдром сухого глаза, боли в конечностях, сыпь с зудом, которые контролировались при помощи симптоматической терапии и не требовали отмены терапии или снижения дозы. При первом же контрольном обследовании (КТ с в/в контрастированием) в сентябре 2018 г. отмечен полный ответ с уменьшением пораженных лимфоузлов до нормальных размеров (короткий аксиальный диаметр $< 1,0$ см), который сохранялся при всех последующих обследованиях за 2018–2021 гг. (рис. 5, Б, В).

Периодически в процессе терапии также проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) ГМ с в/в контрастированием для исключения интракраниального прогрессирования.

При сравнении данных КТ от июня 2018 г. (рис. 5, А) и от сентября 2018 г. (рис. 5, Б), апреля 2019 г. (рис. 5, В) отмечено, что на фоне терапии дабрафенибом, траметинибом и спартализумабом отмечается полный ответ в виде уменьшения пораженных лимфоузлов – наружных подвздошных справа, пахового лимфоузла справа – до нормальных размеров (на рис. 5 красные стрелки). В апреле 2021 г. были получены результаты клинического исследования тройной комбинированной иммунотаргетной терапии. В связи с отсутствием доказанной эффективности тройной комбинации и по желанию пациентки отменена терапия спартализумабом. В связи с длительным полным ответом (три года), достигнутым на фоне комбинированной иммунотаргетной терапии, и по желанию пациентки терапия дабрафенибом + траметинибом была прекращена в сентябре 2021 г., далее осуществлялось динамическое наблюдение.

По данным контрольной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) всего тела с в/в контрастированием от июля 2022 г., отмечено увеличение размеров наружного подвздошного лимфоузла справа до 16×15 мм с SUV 5,5, пахового лимфоузла справа до 19×12 мм с SUV 2,31, появления очага в S8 левого легкого до 20 мм с SUV 3,8 (рис. 6). Сумма коротких аксиальных и максимальных d-таргетных очагов составила 35 мм.



Рис. 7. КТ с в/в контрастированием от декабря 2022 г.: А – органов грудной клетки; Б – органов брюшной полости; В – органов малого таза



Рис. 8. КТ с в/в контрастированием от марта 2023 г.: А – органов грудной клетки; Б – органов брюшной полости; В – органов малого таза

С учетом прогрессирования заболевания пациентке была рекомендована комбинированная иммунотерапия. С июля по август 2022 г. проведено четыре введения ипилимумаба 3 мг/кг и ниволумаба 1 мг/кг. На фоне терапии отмечался конъюнктивит 1–2-й степени тяжести, который контролировался при помощи гормональных и противовоспалительных глазных капель. После четвертого введения развился гипофизит с вторичной надпочечниковой недостаточностью 3-й степени тяжести, который был купирован преднизолоном. Впоследствии проводилась поддерживающая терапия преднизолоном по 5 мг в сутки внутрь. При обследовании в октябре 2022 г. наблюдалась отрицательная динамика в виде увеличения размеров метастатических узлов. Учитывая стабильное состояние пациентки и возможность развития псевдопрогрессирования заболевания, иммунотерапия была продолжена с согласия пациентки. С октября по декабрь 2022 г. проведено четыре цикла анти-PD-1-терапии (монотерапия прогалимабом) 1 мг/кг один раз в 14 дней. По данным КТ ОГК, ОБП, ОМТ с в/в контрастированием от декабря 2022 г., отмечена дальнейшая отрицательная динамика с увеличением очага в S8 левого легкого до 36 мм, увеличением размеров правого наружного подвздошного лимфоузла до 49 × 30 мм, увеличением пахово-бедренных лимфоузлов справа до 24 × 12 мм, слева до 15 × 10 мм, появлением очага в S5 печени до 33 мм (рис. 7). Сумма коротких аксиальных и максимальных d-таргетных очагов достигла 130 мм. Появились болевые ощущения в паховой области справа умеренной интенсивности.

При сравнении КТ от июля 2022 г. (рис. 6, А, Б) и КТ от декабря 2022 г. (рис. 7, А, Б, В) отмечается прогрессирования заболевания после иммунотерапии (увеличение размеров наружного подвздошного лимфоузла справа,

пахового лимфоузла справа, очага в S8 левого легкого, появление очага в S5 печени).

С учетом подтвержденного прогрессирования заболевания пациентке рекомендовано возобновление комбинированной таргетной терапии по схеме «дабрафениб 150 мг два раза в сутки + траметиниб 2 мг в сутки ежедневно». С декабря 2022 г. пациентка возобновила комбинированную таргетную терапию. По данным контрольной ПЭТ/КТ всего тела с в/в контрастированием от марта 2023 г., отмечена выраженная положительная динамика в рамках частичного ответа по критериям RECIST 1.1 с уменьшением размеров правого наружного подвздошного лимфоузла до 17 × 15 мм, полным регрессом ранее определявшегося метастаза в нижней доле левого легкого, уменьшением размеров очага в S5 печени до 14 мм, уменьшением размеров пахового лимфоузла справа до 17 × 10 мм (рис. 8). Сумма max d достигла 42 мм (–67%). На данный момент пациентка продолжает получать комбинированную таргетную терапию в прежнем режиме. Среди НЯ – конъюнктивит 1–2-й степени, который контролируется при помощи симптоматической терапии.

На серии снимков КТ от марта 2023 г. (рис. 8, А, Б, В) отмечен частичный ответ. Пациентка продолжает получать комбинированную таргетную терапию в прежнем режиме при удовлетворительной переносимости.

Данный случай подтверждает возможность повторного применения комбинированной таргетной терапии с эффектом. Обратите внимание: прогрессирование болезни зарегистрировано после отмены таргетной терапии при достижении длительного и стойкого полного ответа в первой линии терапии. На сегодняшний день не получено убедительных данных о точной подгруппе пациентов, у которых возможно «безопасно» (с низкой вероятностью развития прогрессирования) отменять



Рис. 9. Вид конгломерата метастазов в левой подмышечной области с переходом на переднюю грудную стенку до начала второй линии терапии – таргетной терапии (после двух курсов первой линии химиотерапии)



Рис. 10. Динамика ответа на фоне таргетной терапии дабрафенибом в комбинации с траметинибом через один месяц

таргетную терапию при достижении максимальной клинической эффективности с последующим динамическим наблюдением. Поэтому вопрос об отмене таргетной терапии и переходе пациента под динамическое наблюдение должен решаться индивидуально с каждым конкретным пациентом, с обсуждением всех возможных рисков и дальнейших сценариев. У данной пациентки при достижении длительного и стойкого полного ответа решение об отмене таргетной терапии было принято совместно с ней, принимая во внимание длительность полного ответа (три года), а также то, что пациентка получала в рамках первой линии не только таргетную терапию, но и тройную комбинацию – комбинированную таргетную терапию и иммунотерапию анти-PD-1. В большинстве случаев и в соответствии с инструкцией по применению комбинированная таргетная терапия должна проводиться длительно до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

Клинический случай 2 (Казахстан)

Мужчина, 1951 г. рождения, пенсионер.

В августе 2020 г. произведено широкое иссечение новообразования кожи. При проведении морфологического исследования выявлена пигментная меланома кожи передней грудной клетки 3-й степени инвазии по Кларку. В декабре 2020 г. выявлено прогрессирование заболевания: увеличение подмышечных лимфоузлов с двух сторон (больше слева), метастаз в правом легком. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия с цитологическим исследованием из лимфоузлов, заключение: меланома.

С января 2021 г. начато проведение первой линии химиотерапии дакарбазином, проведен один курс, осложнившийся гастроинтестинальной токсичностью. Клинически зарегистрировано прогрессирование (рис. 9). В феврале 2021 г. проведен второй курс с использованием темозоломида. 19 февраля 2021 г. получены результаты молекулярно-генетического



Рис. 11. Динамика ответа на фоне таргетной терапии дабрафенибом в комбинации с траметинибом через два месяца

исследования: в исследуемом образце обнаружена мутация в гене *BRAF V600E*.

С 10 марта 2021 г. была назначена комбинированная таргетная терапия: дабрафениб 75 мг по две таблетки два раза в день + траметиниб 2 мг по одной таблетке один раз в день внутрь ежедневно. Клинически в первые несколько месяцев отмечено выраженное уменьшение размеров и объема метастатического поражения левой подмышечной области (рис. 10, 11).

Однако уже с сентября 2021 г. пациент стал отмечать ухудшение самочувствия, быстрый рост образования в левой подмышечной области. При осмотре вновь выявлено образование в левой подмышечной области с зоной некроза в центре (рис. 12). К данному моменту общая длительность таргетной терапии составила шесть месяцев.



Рис. 12. Прогрессирование процесса. Рост образования левой подмышечной области с появлением зоны некроза в центре узла



Рис. 13. Увеличение надключичного лимфоузла справа



Рис. 14. Образование мягких тканей грудной клетки

В октябре 2021 г. выполнено паллиативное хирургическое лечение – иссечение конгломерата подмышечных лимфатических узлов. Гистологическое заключение: в девяти выделенных лимфатических узлах метастазы меланомы; очаги некроза. По результатам выполненного обследования (КТ ОГК, МРТ ОБП, МРТ ГМ), отдаленные метастазы не выявлены. С учетом прогрессирования заболевания на фоне комбинированной таргетной терапии, после хирургического лечения пациенту была назначена иммунотерапия с использованием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. С ноября 2021 г. проводилась иммунотерапия пембролизумабом в дозе 200 мг в/в капельно каждый 21 день. После третьего введения клинически была отмечена отрицательная динамика: увеличился надключичный лимфоузел справа до 5 см в диаметре (рис. 13), появились образование в мягких тканях грудной клетки, гиперемия кожных покровов (рис. 14, 15), ухудшение общего состояния, выраженная слабость, болевой синдром.

В феврале 2022 г. принято решение отменить терапию пембролизумабом в связи с прогрессированием болезни и в рамках четвертой линии терапии повторно назначить (rechallenge) таргетную терапию, которая ранее приносила пользу пациенту с метастатической меланомой. С 16 февраля 2022 г. пациент возобновил комбинированную таргетную терапию по схеме: дабрафениб 300 мг в сутки ежедневно длительно + траметиниб 2 мг в сутки ежедневно. На фоне терапии сразу было отмечено клиническое улучшение в виде исчезновения гиперемии кожных покровов и уменьшения размеров образования передней грудной клетки (рис. 16), а также уменьшения размеров лимфатического узла правой надключичной области и исчезновения образования передней грудной клетки (рис. 17).



Рис. 15. Гиперемия кожных покровов

Пациент продолжает принимать комбинированную таргетную терапию по прежней схеме: дабрафениб 75 мг по две таблетки два раза в день + траметиниб 2 мг по одной таблетке один раз в день внутрь ежедневно. Длительность таргетной терапии к моменту написания статьи составляет десять месяцев.

Приведенный клинический пример демонстрирует, что, с одной стороны, эффективность и длительность комбинированной таргетной терапии оказались выше при возврате к терапии в четвертой линии, чем при первом ее назначении, а с другой стороны,



Рис. 16. Динамика опухолевого процесса на фоне повторного назначения таргетной терапии (rechallenge) через один месяц от начала терапии

вероятно, этому способствовала мультидисциплинарность подхода в тактике ведения пациента с метастатической меланомой – с возможностью выполнения хирургического этапа лечения и удаления резистентного к комбинированной таргетной терапии клона опухолевых клеток. Переносимость лечения была удовлетворительной.

Приведенные данные и клинические примеры в очередной раз демонстрируют возможность и, самое главное, клиническую целесообразность возврата к комбинированной таргетной терапии, которая ранее была использована с эффектом.

Обсуждение

Несмотря на быстрый эффект на фоне комбинированной таргетной терапии, у половины пациентов наблюдается прогрессирование заболевания в течение примерно первого года лечения вследствие первичной или приобретенной лекарственной резистентности [11]. К наиболее часто встречающимся механизмам резистентности относится реактивация сигнального пути MAPK или пути PI3K-PTEN-AKT. Несколько механизмов резистентности могут быть обнаружены одновременно у одного и того же пациента (гетерогенность) или даже в одной и той же опухоли (внутриопуховая гетерогенность) [12, 13]. В случаях, когда таргетная терапия была назначена в рамках первой линии терапии, иммунотерапия будет являться вариантом терапии второй линии у пациентов при прогрессировании заболевания. Однако у пациентов с прогрессированием заболева-



Рис. 17. Динамика опухолевого процесса на фоне повторного назначения таргетной терапии (rechallenge) через шесть месяцев от начала терапии

ния на фоне комбинированной таргетной терапии (или при ее отмене по различным причинам: НЯ, достижение максимальной клинической пользы и др.) и при неэффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета прогноз остается неблагоприятным, а возможности терапии очень ограничены.

Повторное назначение комбинации BRAFi и MEKi может быть рассмотрено в качестве третьей или последующей линии терапии у пациентов с мутацией в гене BRAF. На исходном уровне опухоли с BRAF-мутацией представляют собой гетерогенную популяцию чувствительных и резистентных к таргетной терапии клонов клеток. В ходе лечения клоны, чувствительные к таргетной терапии, погибают и в опухоли начинают преобладать резистентные клоны, что в конечном итоге ведет к прогрессированию или рецидиву заболевания. Во время периода без лечения или применения терапии, не нацеленной на BRAF, чувствительные клетки могут восстановить свою численность, что может возобновить у опухоли чувствительность к BRAFi + MEKi и обосновывает подход с возобновлением ТТ [14].

Данные ретроспективного анализа и проспективного исследования выявили возможность повторной индукции ответа более чем у 30% пациентов, при этом медиана ВВП составила примерно пять месяцев [15, 16].

В ретроспективное исследование S. Valpione и соавт. [15] было включено 116 пациентов с метастатической меланомой, которые получили терапию первой линии ингибиторами BRAF (58,6%) / BRAF + MEK (35,3%) / BRAF + IT (4,3%) и впоследствии получили терапию ингибиторами BRAF / BRAF + MEK в качестве терапии третьей линии. Медиана продолжительности первой линии терапии BRAFi ± MEKi составила 9,4 месяца. Было установлено, что длительность терапии первой линии была связана с частотой объективных ответов при повторном назначении таргетной терапии в третьей линии (14,8 месяца для пациентов, у которых развился ответ на терапию, против 9,7 месяца для пациентов, которые не ответили на лечение, $p=0,014$). У пациентов, достигших контроля над заболеванием

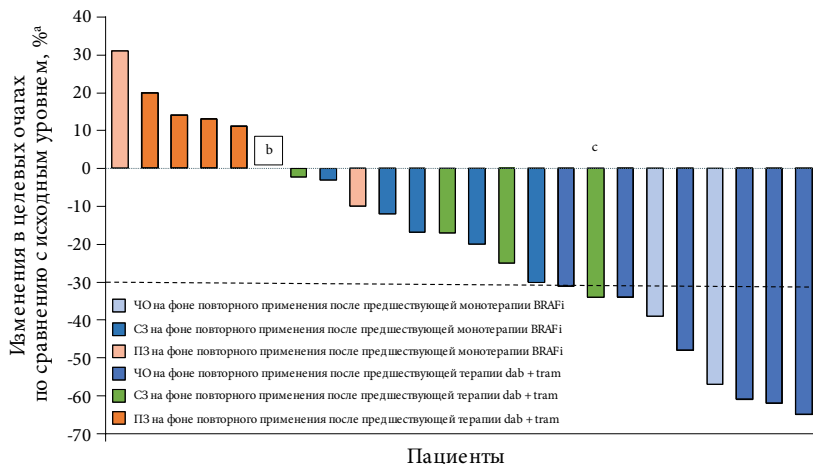


Рис. 18. 72% пациентов достигают контроля заболевания при повторном применении терапии BRAFi + MEKi

на фоне повторного назначения ТТ, отмечен более длительный интервал между первичным и повторным назначением BRAFi ± MEKi (8,8 месяца против 6,7 месяца соответственно, $p = 0,011$). Наиболее частыми причинами прекращения терапии были прогрессирование заболевания – у 83 больных (71,6%), НЯ – у 16 (13,8%), другие причины – у 9 (7,8%) пациентов. В интервале между назначением таргетной терапии 71,5% пациентов в качестве второй линии получили иммунотерапию, причем 22 (18,9%) пациентам проводилась последовательная иммунотерапия анти-CTLA-4 с последующим переходом на анти-PD-1-терапию. Другие методы лечения получили 17% пациентов, «лекарственные каникулы» были у 11% пациентов. Медиана продолжительности без лечения таргетными препаратами составила 7,7 месяца (95% ДИ 0,9–34,9). Большинство пациентов (62,9%), которые получили монотерапию BRAFi в первой линии, получили комбинированную таргетную терапию во второй линии (66,3%), что было связано с изменением рекомендаций по лечению. Частота объективных ответов при повторном применении BRAFi ± MEKi составила 42%: полный ответ наблюдался у 3% пациентов, частичный ответ – у 39%, стабилизация заболевания – у 24%, прогрессирование заболевания – у 30%, данные по 4% пациентов отсутствуют. Примечательно, что из 80 пациентов, ранее прекративших прием BRAFi ± MEKi по причине прогрессирования заболевания, у 30 пациентов ранее отмечался частичный ответ, а у одного – полный ответ. Медиана ОВ после повторного лечения составила 9,8 месяца (95% ДИ 0,2–34,4), медиана ВВП – 5 месяцев (95% ДИ от 0,2 до 31,7). Общая выживаемость составила 42,8%, однолетняя ВВП – 23,1%. Таким образом, при повторном назначении ТТ у четверти пациентов удается достичь 12-месячной ВВП.

В проспективное исследование II фазы COMBI-rechallenge M. Schreuer и соавт. [16] было включено 25 пациентов, которые в качестве первой линии получали таргетную терапию BRAFi/MEKi/

BRAF + MEK. Все 25 пациентов прервали лечение таргетными препаратами вследствие прогрессирования заболевания. Медиана ВВП составила 6,9 месяца (95% ДИ 4,8–9,1). В интервале между назначением таргетной терапии 1 (4%) пациент получил анти-PD-1-терапию, 9 (36%) – анти-CTLA-4, 15 (60%) – последовательную анти-PD-1- и анти-CTLA-4-терапию. Медиана времени между первым применением таргетной терапии и повторным назначением составила 6,1 месяца (95% ДИ 4,6–7,8). Медиана ВВП во время повторного назначения ТТ составила 4,9 месяца (95% ДИ 3,6–6,2). Частота контроля над заболеванием составила 72% (рис. 18). Подтвержденный частичный ответ был задокументирован у 8 (32%) пациентов (при этом у шести пациентов было метастатическое поражение головного мозга), стабилизация заболевания – у 10 (40%) пациентов, у 7 (28%) пациентов было отмечено прогрессирование заболевания в течение двух месяцев после начала терапии. В данном исследовании не было обнаружено корреляции между продолжительностью интервала без терапии BRAFi/MEKi у пациентов с последующим ответом на лечение (29,5 недели, 95% ДИ 22,0–44,8) и без него (26,0 недели, 95% ДИ 15,0–32,5; $p = 0,157$). У четырех пациентов была достигнута более длительная выживаемость без прогрессирования во время повторного назначения ТТ по сравнению с ее назначением в первой линии. Разница в ВВП составила 0,3; 1,5; 2,3; 4,6 месяца. Медиана ОВ составила 19,9 месяца (95% ДИ 0–1,2). Данные, полученные в ходе исследования II фазы, сопоставимы с результатами нашего исследования, где медиана ВВП составила 5,0 месяца.

Заключение

Результаты опубликованных работ и наш собственный опыт демонстрируют, что повторное назначение (rechallenge) BRAFi и MEKi для пациентов можно считать оправданным в качестве варианта лекарственной терапии в третьей или последующих линиях. Данные ретроспективных и проспективных исследований подтверждают, что повторное применение таргетной терапии (преимущественно представлены данные для дабрафениба и траметиниба) дает клинические преимущества с возможностью достижения у четверти пациентов ВВП в течение одного года. Остается ряд нерешенных вопросов. Каким должен быть минимальный период без таргетной терапии перед возобновлением лечения? Как сроки и причины прекращения лечения влияют на последующие результаты? Какие клинические данные или биомаркеры лучше всего позволяют идентифицировать пациентов, которые ответят на лечение?

Ответы на эти вопросы могут быть получены в будущих исследованиях, однако выбор в пользу наших пациентов мы делаем уже сегодня. Повторное назначение комбинированной таргетной терапии может быть рассмотрено у пациентов с метастатической/неоперабельной меланомой в качестве терапии третьей и последующих линий. ☺

МЕЛАНОМА – ОПАСНОЕ ПУТЕШЕСТВИЕ ВКЛЮЧИТЕ ДАЛЬНИЙ СВЕТ



Направьте пациента на BRAF-тестирование и выберите оптимальную схему адъювантной терапии

Определение BRAF-мутации позволяет использовать персонализированный подход к терапии и прицельно воздействовать на важнейший патогенетический механизм для увеличения продолжительности жизни.

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

При поддержке компании ООО «Новартис Фарма» 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70.
Тел.: +7 (495) 967-12-70. Факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru



Литература

1. Davies M.A. Finding the right balance of BRAF inhibition in melanoma. *Cancer Discov.* 2014; 4: 510–512.
2. Friedlander P., Hodi F.S. Advances in targeted therapy for melanoma. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2010; 8: 619–635.
3. Davies H., Bignell G.R., Cox C., et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002; 417: 949–954.
4. Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386 (9992): 444–451.
5. Luke J.J., Flaherty K.T., Ribas A., et al. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017; 14 (8): 463–482.
6. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Overall survival results from a phase III trial of nivolumab combined with ipilimumab in treatment naive patients with advanced melanoma (CheckMate 067). In: AACR Annual Meeting: April 5 2017; Walter E. Washington Convention Center, Washington, D.C., USA; 2017.
7. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2022; 40 (2): 127–137.
8. Kaufman H.L., Margolin K., Sullivan R. Management of metastatic melanoma in 2018. *JAMA Oncol.* 2018; 4 (6): 857–858.
9. Gebhardt C., Ascierto P., Atkinson V., et al. The concepts of rechallenge and retreatment in melanoma: a proposal for consensus definitions. *Eur. J. Cancer.* 2020; 138: 68–76.
10. Orlova K.V., Ledin E.V., Zhukova N.V., et al. Real-world experience with targeted therapy in BRAF mutant advanced melanoma patients: results from a multicenter retrospective observational study advanced melanoma in Russia (experience) (ADMIRE). *Cancers (Basel).* 2021; 13 (11): 2529.
11. Kozar I., Margue C., Rothengatter S., et al. Many ways to resistance: how melanoma cells evade targeted therapies. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer.* 2019; 1871 (2): 313–322.
12. Spagnolo F., Ghiorzo P., Orgiano L., et al. BRAF-mutant melanoma: treatment approaches, resistance mechanisms, and diagnostic strategy. *Onco Targets Ther.* 2015; 8: 157–168.
13. Klein O., Clements A., Menzies A.M., et al. BRAF inhibitor activity in V600R metastatic melanoma. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49 (5): 1073–1079.
14. Gebhardt C., Ascierto P., Atkinson V., et al. The concepts of rechallenge and retreatment in melanoma: a proposal for consensus definitions. *Eur. J. Cancer.* 2020; 138: 68–76.
15. Valpione S., Carlino M.S., Mangana J., et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: a multi-institutional retrospective study. *Eur. J. Cancer.* 2018; 91: 116–124.
16. Schreuer M., Jansen Y., Planken S., et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (4): 464–472.

Repeated Use of BRAF and MEK Inhibitors in Patients with BRAF-Mutated Metastatic Melanoma of the Skin

K.V. Orlova, PhD¹, N.N. Petenko, PhD¹, E.A. Nazarova^{1,2}, V.V. Nazarova, PhD¹, G.O. Kaidarova³, L.V. Demidov, PhD¹

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

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

³ East Kazakhstan Regional Multidisciplinary Center of Oncology and Surgery

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

In this paper we review the existing data and our clinical experience of repeated use of combination therapy with BRAF/MEK inhibitors (BRAFi/MEKi) in the treatment of patients with BRAF-mutated metastatic melanoma of the skin. Recent advances in medical oncology significantly increased the life expectancy of patients with metastatic and/or unresectable melanoma of the skin. However, some patients develop resistance to therapy. Retreatment after interruption or "intermediate" therapy may be of clinical benefit. Contemporary drug therapy becomes more available and there are fewer challenges to choose the first and second line therapy for patients with metastatic and/or unresectable melanoma, but there are still questions on subsequent treatment options when BRAFi/MEKi therapy had been used after the disease progression following the initial objective response. In this article, we review the definitions of "retreatment" or "rechallenge", give the overview of the literature data, and present our clinical experience.

Key words: melanoma, BRAF/MEK inhibitors, BRAF V600, dabrafenib, trametinib, retreatment, rechallenge



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии





Оценка качества жизни пациентов с распространенной/рецидивирующей меланомой кожи на фоне лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

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

Адрес для переписки: Александра Сергеевна Сарматова, sashademchenkova@gmail.com

Для цитирования: Сарматова А.С., Орлова Р.В., Жукова Н.В. и др. Оценка качества жизни пациентов с распространенной/рецидивирующей меланомой кожи на фоне лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (16): 42–47.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-16-42-47

Цель – оценить качество жизни пациентов с распространенной/рецидивирующей меланомой на фоне лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Материал и методы. В исследование включено 30 пациентов, получавших лечение ингибиторами контрольных точек по поводу распространенной/рецидивирующей меланомы в условиях Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера с 2020 по 2023 г. Измерение показателей качества жизни по опроснику SF-36 и симптомов по шкале ESAS-R проводили до начала терапии, через один и три месяца.

Результаты. Возраст включенных пациентов варьировал от 30 до 87 лет (средний возраст – 64 ± 11 лет (95% ДИ 57,20–71,11)). Меланома кожи встречалась у 90% пациентов, меланома слизистой оболочки – у 10%. Функциональный статус у 40% пациентов по шкале ECOG был 2–3 балла. Пролголимаб получали 40% пациентов ($n = 12$), 26,7% ($n = 8$) – комбинацию «ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг», 23,3% ($n = 7$) – ниволумаб в монорежиме, 6,7% ($n = 2$) – ипилимумаб, 3,3% ($n = 1$) – комбинацию «ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг». Зарегистрировано значимое снижение интенсивности боли (до начала лечения – $2,29 \pm 1,979$, через три месяца – $1,29 \pm 1,922$ ($p = 0,021$)), улучшение общего профиля симптомов (до начала лечения – $15,79 \pm 11,127$, через месяц – $12,00 \pm 8,899$, через три месяца – $12,82 \pm 12,157$ ($p = 0,006$)) по опроснику ESAS-R. По большинству шкал анкеты SF-36 отмечено улучшение показателя в сравнении с исходным уровнем, статистически значимое изменение получено для физического функционирования ($p = 0,05$), боли ($p = 0,01$), социального функционирования ($p = 0,013$), психического здоровья ($p = 0,01$), общего показателя физического компонента здоровья ($p = 0,001$), общего показателя психического компонента здоровья ($p = 0,042$).

Выводы. Полученные результаты демонстрируют положительное влияние назначения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа на качество жизни и профиль симптомов пациентов с диагнозом «распространенная/рецидивирующая меланома».

Ключевые слова: качество жизни, реальная клиническая практика, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, метастатическая меланома



Введение

Увеличение продолжительности жизни принято считать главной целью лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. Однако важно помнить, что современная стандартная терапия предполагает, кроме улучшения показателя общей выживаемости, также сохранение или улучшение качества жизни [1].

Качество жизни – это многомерная концепция, представляющая собой субъективное восприятие человеком уровня своего физического, психологического, эмоционального и социального функционирования [2]. Это единственный измеримый показатель, отражающий опыт самого пациента, который часто значительно отличается от представлений врача.

Основными функциями мониторинга качества жизни в онкологии являются:

- 1) дополнение данных об эффективности и переносимости противоопухолевого препарата, необходимых для принятия решения о назначении терапевтической опции;
- 2) раннее выявление симптомов заболевания и нежелательных явлений в процессе лечения;
- 3) оценка прогноза течения онкологического заболевания [3].

Модуляторы иммунного синапса (анти-CTLA, анти-PD-1/PD-L1) – основные агенты лечения распространенной/рецидивирующей меланомы, демонстрирующие драматическое увеличение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [4, 5]. Учитывая значительное бремя симптомов больных с метастатической меланомой, потенциально высокий риск развития нежелательных явлений при применении ингибиторов контрольных точек, нам представляется необходимым изучение качества жизни таких пациентов [6, 7].

Основной источник информации о качестве жизни – клинические испытания. В исследовании CheckMate 067 пациенты, получавшие иммунотерапию ниволумабом и ипилимумабом, несмотря на большую частоту осложнений 3–4-й степени (59% в группе комбинированной иммунотерапии, 22% в группе моноклональной иммунотерапии), сообщали о стабильном уровне качества жизни, сопоставимым с таковым у пациентов, получавших ниволумаб [5, 8]. Введение пембролизумаба лучше переносится по показателю качества жизни в сравнении с химиотерапией (KEYNOTE-002) [9] и ипилимумабом (KEYNOTE-006) [10, 11]. Назначение ниволумаба также значимо улучшало качество жизни в сравнении с использованием дакарбазина (CheckMate 066) [9]. На сегодняшний день не опубликованы данные по качеству жизни на фоне терапии пролголимабом.

Исследования в условиях реальной клинической практики имеют большое значение [12], во все вышеперечисленные клинические испытания включали только пациентов с функциональным статусом ECOG 0–1, во всех проведенных исследованиях качество жизни являлось лишь эксплоративной конечной точкой.

Цель исследования – оценить качество жизни пациентов с распространенной/рецидивирующей меланомой на фоне лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Материал и методы

В анализ включено 30 пациентов с диагнозом метастатической или рецидивирующей меланомы, получавших лечение ингибиторами контрольных точек в условиях Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера с 2020 по 2023 г.

Для оценки уровня качества жизни использовались следующие инструменты: общий опросник SF-36 (The Short Form 36), специальный опросник ESAS-R (The Edmonton Symptom Assessment System Revised). Измерения проводились до начала лечения, через один и три месяца терапии.

Анкета SF-36 составлена из 36 вопросов, которые сгруппированы в восемь шкал:

- физическое функционирование;
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием;
- боль;
- общее здоровье;
- психическое здоровье;
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием;
- социальное функционирование;
- жизненная активность.

Первые четыре шкалы объединяются в показатель физического компонента здоровья, последующие – в показатель психологического компонента здоровья. Результат рассчитывается по формуле, максимальное значение 100 баллов указывает на полное благополучие [13]. Клинически значимым является изменение баллов по шкалам опросника SF-36 на 5 и более пунктов [14].

Эдмонтонская шкала оценки симптомов (ESAS-R) содержит девять цифровых оценочных шкал для наиболее часто встречающихся симптомов у онкологических пациентов (боль, усталость, сонливость, тошнота, снижение аппетита, одышка, депрессия, тревога, ухудшение самочувствия) и одного симптома по выбору пациента. Выраженность каждого симптома оценивается в баллах от 0 до 10, где 0 – отсутствие симптома, 10 – сильно выраженный симптом. Результатом является сумма баллов всех симптомов. Чем он выше, тем ниже качество жизни [15].

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) определялась как время от начала лечения до регистрации прогрессирования. Общая выживаемость (ОВ) рассчитывалась как время от начала лечения до летального исхода или последнего визита пациента, если событие не произошло. Оценка иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) проводилась в соответствии с СТСАЕ v. 5.0 (Общие терминологические критерии нежелательных явлений). Ответ на лечение вычислялся по критериям iRECIST.



Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с распространенной/рецидивирующей меланомой кожи на фоне лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Показатель		Количество пациентов, n (%)
Тип меланомы	кожа	27 (90,0%)
	слизистые	3 (10,0%)
Стадия	1	2 (6,7%)
	2	16 (53,3%)
	3	7 (23,3%)
	4	5 (16,7%)
BRAF-статус	BRAFwt	24 (80,0%)
	BRAFmut	6 (20,0%)
PD-L1-статус	PD-L1 не определен	16 (53,3%)
	PD-L1 < 10	9 (30,0%)
	PD-L1 > 10	5 (16,7%)
Иммунопрепарат	ниволумаб + ипилимумаб, прямая комбинация	8 (26,7%)
	ниволумаб	7 (23,3%)
	пембролизумаб	–
	ипилимумаб	2 (6,7%)
	пролголимаб	12 (40,0%)
	ниволумаб + ипилимумаб, обратная комбинация	1 (3,3%)
Уровень лактатдегидрогеназы	норма	18 (60,0%)
	повышен	5 (16,7%)
	не определен	7 (23,3%)
ECOG-статус	0–1	18 (60,0%)
	2	10 (33,3%)
	3	2 (6,7%)
Метастазы в кости	10 (33,3%)	
Метастазы в отдаленные лимфоузлы	23 (76,6%)	
Метастазы в кожу, мягкие ткани	20 (66,7%)	
Метастазы в печень	4 (13,3%)	
Метастазы в головной мозг	8 (26,7%)	
Метастазы в легкие	10 (33,3%)	

Таблица 2. Нежелательные явления на фоне терапии ингибиторами контрольных точек

иНЯ	Все, n (%)	1–2-й степени, n (%)	3–4-й степени, n (%)
Пневмонит	1 (3,3%)	1 (3,3%)	–
Миозит	2 (6,7%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Тиреодит	5 (16,7%)	5 (16,7%)	–
Гепатит	8 (26,7%)	1 (3,3%)	7 (23,3%)
Надпочечниковая недостаточность	2 (6,7%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Колит	2 (6,7%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Лихорадка	3 (10%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Гематологическая токсичность (нейтропения)	1 (3,3%)	–	1 (3,3%)
Гиперкреатининемия	1 (3,3%)	–	1 (3,3%)
Кожная токсичность (сыпь, зуд, фоточувствительность)	9 (30,0%)	7 (23,3%)	2 (6,7%)

Статистический анализ. Применялась описательная статистика (для выборок с нормальным распределением – средние значения, стандартное отклонение, 95% доверительный интервал (ДИ); для выборок, распределение которых отличалось от нормального, – медиана и 25-й и 75-й квартили). ВВП и ОВ рассчитывались с помощью метода Каплана – Мейера. Характер распределения данных проанализирован тестом Шапиро – Уилка. Для оценки статистической значимости изменений качества жизни использовался критерий Фридмана. Взаимосвязь между количественными переменными с ненормальным распределением, количественными и качественными переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты

Характеристика пациентов

Возраст пациентов варьировал от 30 до 87 лет (средний возраст – 64 ± 11 лет (95% ДИ 57,20–71,11)). Половина (50%) исследуемой группы – женщины. Большую часть составляли пациенты с меланомой кожи, однако три пациента (10%) имели диагноз «меланома слизистых оболочек». BRAF-мутации встречались в 20% случаев (у шести пациентов). У 40% пациентов общесоматический статус по шкале ECOG составлял 2–3 балла. Диапазон предшествующих линий лечения – от 0 до 3. Пролголимаб получали 40% (n = 12) пациентов, 26,7% (n = 8) – комбинацию «ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг», 23,3% (n = 7) – ниволумаб в монорежиме, 6,7% (n = 2) – ипилимумаб, 3,3% (n = 1) – комбинацию «ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг». Медиана наблюдения за пациентами составила девять месяцев [4–14]. Полная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Безопасность лечения

У 50% больных на фоне лечения развились иммуноопосредованные нежелательные явления, частота осложнений 3–4-й степени составила 36,7%. Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями иммунотерапии были следующие: кожная токсичность (30%), гепатит (26,7%), тиреодит (16,7%). Кроме того, были зафиксированы такие редкие иНЯ, как нейтропения 4-й степени (у одной пациентки), гиперкреатининемия 3-й степени (у одного пациента), миозит (у двух пациентов). Редкие осложнения разрешились после назначения глюкокортикостероидов, однако иммунотерапия была отменена. Полная информация о частоте нежелательных явлений представлена в табл. 2.

Результаты лечения

Медиана ВВП не достигнута, средняя ВВП составила 14,540 месяца (95% ДИ 11,317–17,763), через 22 месяца наблюдения прогрессирование произошло у 12 (40%) пациентов (рис. 1). Медиана ОВ не достигнута, средняя ОВ составила 18,203 месяца (95% ДИ 15,538–20,868), через 22 месяца наблюдения 6 (20%) пациентов погибли (рис. 2).

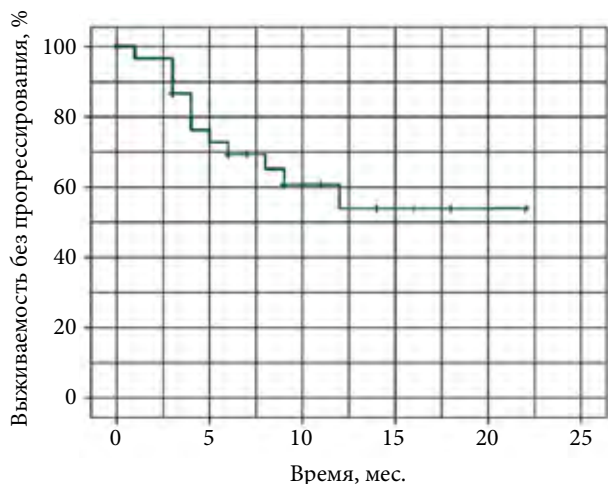


Рис. 1. ВВП пациентов с распространенной/рецидивирующей меланомой кожи на фоне лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

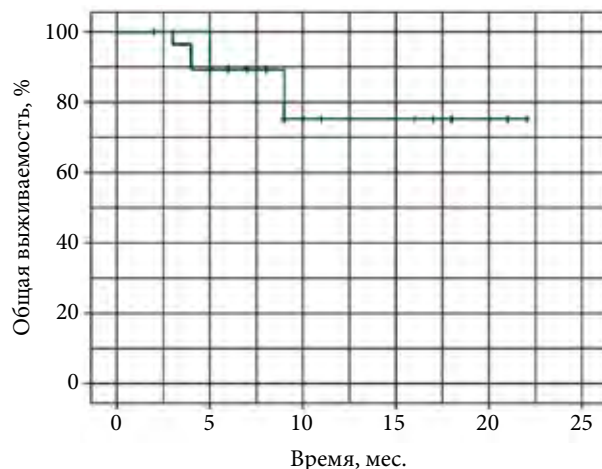


Рис. 2. ОВ пациентов с распространенной/рецидивирующей меланомой кожи на фоне лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Таблица 3. Изменение средних показателей симптомов (по опроснику ESAS-R) среди пациентов с распространенной/рецидивирующей меланомой на фоне иммунотерапии (до начала лечения, через один и три месяца лечения)

Симптомы	До начала лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца
Боль	2,2	1,4	1,2
Усталость	2,6	1,8	2,3
Сонливость	1,7	1,2	1,6
Тошнота	0,2	0,2	0,7
Снижение аппетита	0,7	0,3	0,9
Одышка	1,0	0,9	1,2
Депрессия	1,4	1,2	1,3
Тревога	1,5	1,1	1,3
Самочувствие	2,9	2,1	2,4
Другое	1,0	1,3	1,1
Общий балл	15,2	11,4	13,6

Показатели качества жизни

По результатам самооценки пациентов по опроснику ESAS-R, в процессе лечения отмечено значимое снижение интенсивности боли (до начала лечения – $2,29 \pm 1,979$, через один месяц – $1,46 \pm 1,598$, через три месяца – $1,29 \pm 1,922$ ($p = 0,021$)), улучшение общего профиля симптомов (до начала лечения – $15,79 \pm 11,127$, через один месяц – $12,00 \pm 8,899$, через три месяца – $12,82 \pm 12,157$ ($p = 0,006$)). Выраженность таких явлений, как тошнота, плохое самочувствие, сонливость, снижение аппетита, одышка, депрессия, тревога, оставалась без существенных изменений. Профиль симптомов по опроснику ESAS-R в динамике представлен в табл. 3.

При анализе ответов пациентов на анкету SF-36 по большинству шкал выявлено улучшение показателя в сравнении с исходным уровнем. Значимое улучшение

Таблица 4. Изменение средних показателей конструктов качества жизни (по опроснику SF-36) среди пациентов с распространенной/рецидивирующей меланомой на фоне иммунотерапии (до начала лечения, через один и три месяца лечения)

Показатель	До начала лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца
ФФ	68,0	68,8	72,2
РФФ	43,3	49,2	53,9
Б	73,5	79,7	85,6
ОЗ	61,4	62,5	60,9
Ж	60,9	62,0	64,0
СФ	74,4	78,0	80,3
РЭФ	65,6	58,9	63,5
ПЗ	70,9	72,8	73,8
ФКЗ	44,2	44,5	46,5
ПКЗ	48,8	48,6	49,3

Примечание. ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое физическое функционирование; Б – боль; ОЗ – общее здоровье; Ж – жизнеспособность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ – психическое здоровье; ФКЗ – физический компонент здоровья; ПКЗ – психический компонент здоровья.

не отмечено для физического функционирования ($p = 0,05$), боли ($p = 0,01$), социального функционирования ($p = 0,013$), психического здоровья ($p = 0,01$), общего показателя физического компонента здоровья ($p = 0,001$), общего показателя психического компонента здоровья ($p = 0,042$). Клинически значимые улучшения, влияющие на самочувствие пациента, зарегистрированы для шкал физического функционирования (изменение среднего балла на 6 пунктов), боли (изменение среднего балла на 14 пунктов), социального функционирования

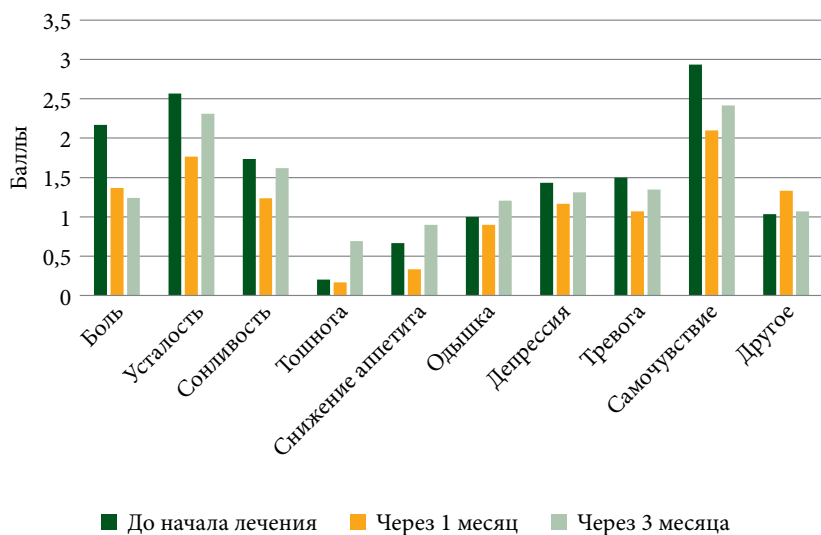
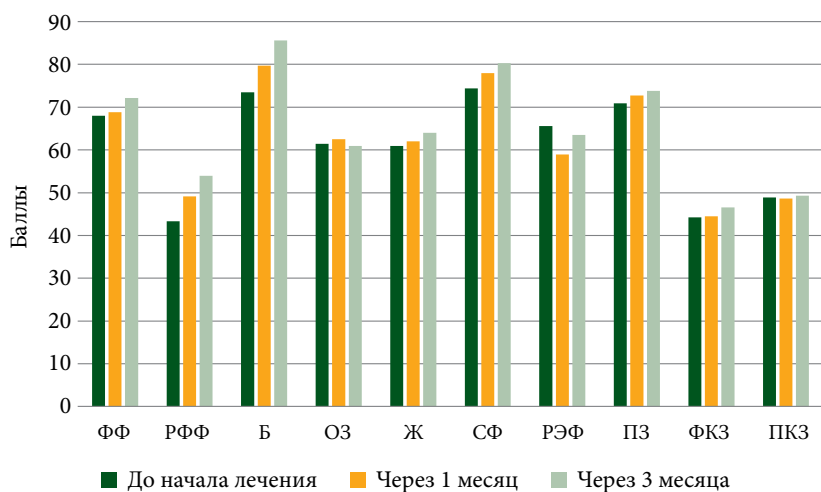


Рис. 3. Изменение средних показателей профиля симптомов (по опроснику ESAS-R) среди пациентов с распространенной/рецидивирующей меланомой на фоне иммунотерапии



Примечание. ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое физическое функционирование; Б – боль; ОЗ – общее здоровье; Ж – жизнеспособность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ – психическое здоровье; ФКЗ – физический компонент здоровья; ПКЗ – психический компонент здоровья

Рис. 4. Изменение средних показателей качества жизни (по опроснику SF-36) среди пациентов с распространенной/рецидивирующей меланомой на фоне иммунотерапии

(изменение среднего балла на 8 пунктов). Качество жизни по опроснику SF-36 в динамике детализировано в табл. 4. Результаты по обоим опросникам представлены на рис. 3 и 4.

Не было выявлено статистически значимой связи между осложнениями и изменениями показателей качества жизни.

Оценена связь между объективным ответом на лечение и изменением компонентов качества жизни. Отмечена положительная умеренная взаимосвязь между ответом на лечение и улучшением по опроснику ESAS-R (коэффициент корреляции 0,434, $p = 0,017$), а также между ответом на лечение и улучшением физического компонента здоровья по опроснику SF-36 (коэффициент корреляции 0,371, $p = 0,043$).

Обсуждение и выводы

Полученные результаты демонстрируют положительное влияние назначения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа на качество жизни и профиль симптомов пациентов с диагнозом «распространенная/рецидивирующая меланома». В процессе лечения зарегистрированы статистически значимое улучшение физического и социального функционирования, общих показателей физического и психического компонентов здоровья, снижение боли и общего бремени симптомов. Это влияние может быть обусловлено не только клинической эффективностью модуляторов иммунного синапса и хорошей переносимостью лечения, но и непосредственным положительным воздействием такого лечения на различные области функционирования пациента.

Основные ограничения данного наблюдательного исследования в условиях реальной клинической практики – это небольшой объем и разнородность изучаемой группы, а также отсутствие валидированного для иммунотерапии инструмента для оценки качества жизни.

Корреляционный анализ не выявил связи между развитием осложнений терапии и изменением качества жизни. Среди прочего объяснением может быть недостаточная чувствительность существующих опросников для исследуемой выборки или отсутствие влияния некоторых тяжелых иНЯ (гепатит, нейтропения) на самочувствие пациента.

Необходимо продолжить подобные исследования для лучшего понимания воздействия иммунотерапии на жизнь пациента в широком смысле. 🌞

Литература

1. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Руководство. Под ред. А.М. Беляева, В.А. Чулковой, Т.Ю. Семиглазовой, М.В. Рогачева. СПб.: Любавич, 2017. 352 с.
2. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 4-е изд., перераб. и доп. Под ред. акад. РАН Ю.А. Шевченко. М.: Издательство Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2021. 664 с.
3. Efficace F., Collins G.S., Cottone F., et al. Patient-reported outcomes as independent prognostic factors for survival in oncology: systematic review and meta-analysis. Value Health. 2021; 24 (2): 250–267.



4. Weiss S.A., Kluger H. CheckMate-067: raising the bar for the next decade in oncology. *J. Clin. Oncol.* 2022; 40 (2): 111–113.
5. Hodi F.S., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (11): 1480–1492.
6. Lai-Kwon J., Inderjeeth A.-J., Lisy K., et al. Impact of immune checkpoint inhibitors and targeted therapy on health-related quality of life of people with stage III and IV melanoma: a mixed-methods systematic review. *Eur. J. Cancer.* 2023; 184: 83–105.
7. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Малкова А.М. и др. Предииктивные маркеры развития иммуноопосредованных нежелательных явлений. *Вопросы онкологии.* 2022; 68 (1): 29–33.
8. Schadendorf D., Larkin J., Wolchok J., et al. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *Eur. J. Cancer.* 2017; 82: 80–91.
9. Long G.V., Atkinson V., Ascierto P.A., et al. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (10): 1940–1946.
10. Petrella T.M., Robert C., Richtig E., et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Eur. J. Cancer.* 2017; 86: 115–124.
11. Schachter J., Ribas A., Long G.V., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017; 390: 1853–1862.
12. Ионова Т.И., Виноградова О.Ю., Кочкарева Ю.Б. и др. Качество жизни пациентов и эффективность лечения рецидивов/рефрактерной множественной миеломы по трехкомпонентной схеме IxαRd: результаты многоцентрового пилотного исследования в условиях реальной клинической практики. *Клиническая онкогематология.* 2022; 15 (3): 240–252.
13. Hays R.D., Sherbourne C.D., Mazel R. User's Manual for the Medical Outcomes Study (MOS) core measures of health-related quality of life. RAND Corporation, 1995.
14. Лактионов К., Арзумян А., Болотина Л. и др. Эффективность ниволюмаба в процессе второй и последующей линии терапии и качество жизни у больных с распространенным рефрактерным немелкоклеточным раком легкого: промежуточные результаты проспективного наблюдательного исследования. *Вопросы онкологии.* 2019; 65 (1): 99–105.
15. Nikolaichuk C., Watanabe S., Beaumont C., et al. The Edmonton symptom assessment system: a 15-year retrospective review of validation studies (1991–2006). *Palliat. Med.* 2008; 22 (2): 111–122.

Assessment of Quality of Life in Patients with Advanced Melanoma Receiving Immunotherapy with Checkpoint Inhibitors

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

¹ St. Petersburg State University

² St. Petersburg City Clinical Oncology Center

³ I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University

Contact person: Alexandra S. Sarmatova, sashademchenkova@gmail.com

Objective. To evaluate the quality of life in patients with advanced/recurrent melanoma receiving immunotherapy with checkpoint inhibitors.

Material and methods. The study enrolled 30 patients with advanced/recurrent melanoma treated with checkpoint inhibitors in the City Clinical Oncology Center, Saint Petersburg from 2020 to 2023. Quality of life was measured by SF-36 questionnaire and ESAS-R scale thrice: before treatment, after one and three months.

Results. The age of the included patients ranged from 30 to 87 years (mean age is 64 ± 11 years, 95% CI 57.20–71.11). Cutaneous melanoma was present in 90% of the patients, while melanoma of mucosal origin was found in 10% of the patients. The functional status of 40% of the patients on the ECOG scale was 2–3 points.

40% ($n = 12$) of patients received Prolgolimab, 26.7% ($n = 8$) received the combination of Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg, 23.3% ($n = 7$) received Nivolumab in mono regimen, 6.7% ($n = 2$) received Ipilimumab, and 3.3% ($n = 1$) received the combination Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg. There was a significant decrease in pain (before treatment 2.29 ± 1.979 , after 3 months 1.29 ± 1.922 ($p = 0.021$)), an improvement in the overall symptom profile (before treatment 15.79 ± 11.127 , after 1 month – 12.00 ± 8.899 , after 3 months – 12.82 ± 12.157 ($p = 0.006$)) on ESAS-R questionnaire was registered. Improvement was noted in most scales of the SF-36 questionnaire compared with baseline, with statistically significant changes obtained for physical functioning ($p = 0.05$), pain ($p = 0.01$), social functioning ($p = 0.013$), mental health ($p = 0.01$), overall index of physical health component ($p = 0.001$), overall index of mental health component ($p = 0.042$).

Conclusion. The results demonstrate a positive effect of treatment with checkpoint inhibitors on the quality of life and symptom profile of patients diagnosed with advanced/recurrent melanoma.

Key words: quality of life, real-life clinical practice, immune checkpoint inhibitors, metastatic melanoma



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

² Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский
университет

Оценка параметров иммунного статуса в качестве факторов прогнозирования эффективности терапии в контексте механизмов развития противоопухолевого иммунного ответа

А.В. Новик, д.м.н.^{1,2}, Т.Л. Нехаева, к.м.н.¹, Д.Х. Латипова, к.м.н.^{1,2},
Н.В. Емельянова¹, Н.А. Ефремова, к.м.н.¹, А.Ю. Зозуля, к.м.н.¹,
Г.М. Телетаева, к.м.н.¹, А.И. Семенова, к.м.н.¹, С.А. Проценко, д.м.н.¹,
И.А. Балдуева, д.м.н.¹

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

Для цитирования: Новик А.В., Нехаева Т.Л., Латипова Д.Х. и др. Оценка параметров иммунного статуса в качестве факторов прогнозирования эффективности терапии в контексте механизмов развития противоопухолевого иммунного ответа. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (16): 48–56.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-16-48-56

Цель исследования – изучение прогностической и предиктивной значимости определения субпопуляций лимфоцитов в периферической крови при системной терапии солидных опухолей.

Материал и методы. В пулированный анализ результатов ряда проспективных клинических исследований I–II или IV фазы, проведенных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 1998 по 2017 г., включены 2932 оценки состояния иммунной системы (ИС) у 532 больных. У 64,5% пациентов диагностирована меланома, у 16,5% больных – рак почки, у 11,4% – саркома мягких тканей, у 7,6% – первично-множественные опухоли с включением указанных локализаций. У 12,1% больных установлена I–II стадия, у 27,5% – III, у 60,5% – IV. Представлены результаты комплексной оценки иммунологических показателей в качестве факторов прогноза общей выживаемости, времени до прогрессирования и частоты объективного ответа.

Результаты. При комплексном анализе показана предиктивная роль анергии ИС для развития эффекта вакцинотерапии у больных меланомой. Выявлен ряд факторов, менявших свое прогностическое и предиктивное значение на противоположное в зависимости от локализации первичной опухоли, характера лечения (адъювантное или самостоятельное) и вида проведенного лечения. Показаны эффективность химиотерапии и таргетной терапии при повышенном уровне CD3⁺CD4⁺CD24^{high}CD127^{low}-лимфоцитов; благоприятное прогностическое значение повышенного уровня CD3⁺CD4⁺CD8⁺-клеток; связь поляризации иммунного ответа с механизмом действия и эффективностью применения различных видов вакцин. Представлены особенности иммунологических профилей предиктивных факторов при разных заболеваниях, разных видах терапии.

Заключение. С целью прогнозирования эффективности терапии необходимы оценка основных звеньев ИС и выделение отдельных иммунологических синдромов на основании полученных результатов.

Ключевые слова: меланома, саркома мягких тканей, рак почки, иммунный статус, субпопуляции лимфоцитов, прогностические факторы



Введение

В последнее время достигнуты существенные успехи в области иммунотерапии злокачественных новообразований [1]. Показана возможность увеличения продолжительности жизни больных с различными солидными опухолями при применении клеточных технологий (противоопухолевых вакцин, клонов Т-лимфоцитов, НК-клеток), моноклональных антител (антител к EGFR, HER2, VEGF, CD20, CTLA-4, PD-1, PD-L1 и др.), цитокинов (интерферон-альфа, интерлейкин-2) [2]. Однако новые подходы к лечению ставят ряд проблем, требующих разрешения для успешного проведения данных лечебных методов. В первую очередь это проблема отбора пациентов. Гетерогенность популяции больных, несмотря на, казалось бы, равные диагнозы и стадии болезни, очень велика, что обусловлено эволюцией опухоли с течением времени [3, 4]. Вместе с тем выявляемые изменения иммунной системы (ИС) часто оказываются схожими при разных локализациях злокачественных новообразований [5]. Это позволяет предположить, что иммунологические нарушения могут не зависеть от локализации первичной опухоли, но определяться дефектом в том или ином звене ИС [5, 6]. Такие нарушения в конечном итоге могут определять эффективность разных видов лекарственной терапии. Применение современных средств иммунотерапии выявило возможность позднего развития эффекта лечения и наличие особых типов ответа на лечение [7]. Кроме того, феномен иммунологической памяти [8] позволяет предположить возможность длительного влияния иммунотерапевтических средств на контроль за течением опухолевого процесса. В настоящее время учет таких результатов затруднителен, что может приводить к отмене высокоэффективной терапии. Вместе с тем известно много случаев повышения качества лечения при сочетании использования цитостатиков, лучевой терапии и иммунотерапии [9]. Описано влияние каждого из существующих на сегодняшний день методов лечения злокачественных опухолей на иммунную систему. Можно предположить, что учет данных влияний позволит не только оптимизировать выбор метода или комбинации лечебных воздействий, но и адаптивно менять подходы к лечению в зависимости от ответа больного на терапию и вносить коррективы до формальной оценки эффекта на основании размеров опухолевых очагов [10].

Цель исследования – оценить возможность использования состояния ИС в качестве фактора прогнозирования эффективности терапии у больных солидными опухолями.

Материал и методы

Данное исследование представляет собой пулированный анализ результатов ряда проспективных клинических исследований I–II или IV фазы, проведенных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 1998 по 2017 г., во время которых пациенты с диссеминированными солидными опухолями получали противоопухолевое лечение. В ходе каждой научно-исследовательской работы проводилась оценка состояния ИС до, во время и после лечения в период наблюдения за пациентами. Результаты оценки являлись дополнительными конечными

точками в каждом из этих исследований. В исследовании допускалось повторное включение пациентов с отличающимся от ранее использованных данных оценки состояния иммунной системы – иммунного статуса. Всего в исследование включено 2932 иммунных статуса у 523 больных. Во время исследования проводилась оценка следующих параметров у каждого включенного больного: пол, возраст, общая выживаемость (ОВ), группа, подгруппа и стадия заболевания, динамика развития опухолевого процесса на момент оценки иммунного статуса, режим лечения, тип лечения (адъювантное или паллиативное (самостоятельное)), количество этапов предшествующего системного лечения, наличие на момент оценки иммунного статуса иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) определенного типа и механизма развития (в соответствии с описанными нами ранее [11]), эффект терапии по системе RECIST [12] и iRC [7], время до прогрессирования, наличие и характер иНЯ в соответствии с предложенной нами классификацией [11, 13], уровень показателей иммунного статуса, наличие иммунологических нарушений отклонений от референсных значений определенного типа. В качестве характеристик иммунного статуса использовались следующие показатели в абсолютных ($\times 10^9/\text{л}$) и относительных (%) величинах, а также их соотношения: лейкоциты, моноциты, базофилы, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, Т- и В-лимфоциты, Т-хелперы (Th), цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), естественные/натуральные киллеры (NK), НКТ (Т-клетки с рецептором НК-клеток), уровень CD14⁺, CD25⁺, CD38⁺, CD71⁺, CD95⁺ и HLA-DR⁺ лимфоцитов и/или мононуклеаров периферической крови, CD25⁺ и HLA-DR⁺ активированные Th, HLA-DR⁺ЦТЛ, НСТ спонтанная, фагоцитарные число и индексы моноцитов и нейтрофилов, NKG2D⁺ЦТЛ, спонтанная и стимулированная конкавалином А или фитогемагглютинином миграция, CD1d⁺ лимфоциты, клетки памяти (T_{em}, T_{cm}, T_{naiv}), CD3⁺CD4⁺CTLA-4⁺, NKG2D⁺NK, CD127^{low}Treg, FOXP3⁺Treg, двойные негативные Т-лимфоциты (DP, DN), иммуноглобулины (IgA, IgG, IgM), циркулирующие иммунные комплексы. При сопоставлении уровней показателей выделялись значения выше и ниже референсных (снижение до 50% и более). Сами референсные значения определялись на основании данных лаборатории, в которой проводился анализ.

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице.

Методы лечения пациентов были определены в соответствии с предложенной нами ранее классификацией методов иммунотерапии [11]. В нашем исследовании наличие иНЯ на момент оценки иммунного статуса использовалось только в качестве кофактора для прогнозирования эффективности терапии. Под благоприятным влиянием фактора понималось повышение частоты объективного ответа (ОО) или снижение риска прогрессирования или смерти с ростом уровня фактора.

Статистический анализ и визуализация результатов выполнялись с использованием статистических пакетов SPSS v22. Использовались методы описательной статистики, методы семейства хи-квадрат, метод пропорциональных рисков Кокса, метод Каплана – Майера.



Характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика	Количество включенных больных (полицевой учет)	
	абс.	%
Всего ИС	2932	100,0
Пол:		
мужской	1356	46,2
женский	1576	53,8
Медиана возраста, лет	54	
Диапазон	20–86	
<i>Локализация первичной опухоли</i>		
Меланома	1891	64,5
Рак почки	483	16,5
Саркома мягких тканей	334	11,4
Первично-множественная опухоль	224	7,6
<i>Стадия заболевания</i>		
I–II	354	12,1
III	805	27,5
IV	1773	60,5
<i>Лечение на момент оценки состояния ИС*</i>		
Хирургическое лечение	150	5,1
Химиотерапия	201	6,9
Химиоиммунотерапия	76	2,5
Ингибиторы тирозинкиназ	52	1,8
Иммунотерапия: вакцины	1738	59,3
Иммунотерапия: цитокины	147	5
Иммунотерапия: модуляторы иммунного синапса	475	16,2
Прочие	93	3,2
<i>Характер проводимого лечения</i>		
Самостоятельная системная терапия	1943	66,3
Адьювантная терапия	988	33,7

* Некоторые пациенты получали комбинированное и комплексное лечение.

Результаты

Нарушения распознавания опухоли ИС происходят на самом раннем этапе противоопухолевого иммунного ответа и приводят к развитию анергии. В нашем исследовании подобная ситуация чаще встречалась у больных с саркомой мягких тканей (СМТ) и редко – у больных меланомой и первично-множественными опухолями. Повышение эффективности вакцинотерапии наблюдалось при анергии (вакцинотерапия специфически воздействует на данное нарушение), в то время как явления анергии часто снижали эффективность других видов лечения. Это получило отражение в низком уровне маркеров поздней активации (CD38⁺, CD71⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺Th, HLA-DR⁺ЦТЛ) на фоне референсных значений экспрессии маркеров ранней активации (CD25), низкого уровня Т-лимфоцитов, ЦТЛ и Th, снижения фагоцитарной активности и повышения НСТ, сниженного уровня спонтанной миграции, низкого уровня Treg. Низкий уровень Treg был значимым только у больных меланомой, тогда как при СМТ или почечно-клеточном раке (ПКР) снижение Treg не приводило к повышению эффективности тера-

пии дендритноклеточной вакциной (ДКВ), а, наоборот, повышалось вероятность прогрессирования заболевания (ПЗ) ($p < 0,05$), не влияя при этом на показатели ОВ. Повышенный уровень моноцитов, обеспечивающих распознавание антигена и сопровождающий воспалительные процессы, при СМТ и ПКР был неблагоприятным прогностическим фактором ($p < 0,05$). С повышением абсолютного числа CD14⁺ моноцитов при адьювантной терапии меланомы, преимущественно за счет применения генно-модифицированных вакцин (ГМВ), но не ДКВ, наблюдалось улучшение показателей общей выживаемости ($p < 0,05$). Неблагоприятная прогностическая роль моноцитов также отражена в систематическом обзоре [14]. Уровень Th оказывал неоднозначное влияние на эффективность терапии, меняя свое прогностическое значение в зависимости от типа солидной опухоли, лечебной тактики и адьювантного характера лечебного воздействия ($p < 0,05$). Важное значение имела экспрессия маркеров активации на Th. При этом разнонаправленные изменения содержания клеток с экспрессией CD25 для иммунотерапии оказывали благоприятное прогностическое значение, тогда как при таргетной терапии – неблагоприятное ($p < 0,05$).

Экспрессия антигена CD38 в нашем исследовании подтвердила ранее описанную связь с регуляторными популяциями иммунокомпетентных клеток [15], поскольку при низком содержании этих клеток повышалась эффективность терапии ГМВ у больных меланомой, тогда как рост уровня CD38⁺ значительно повышал риск прогрессирования заболевания при всех методах системной терапии. Любое отклонение относительного уровня CD38⁺ЦТЛ от референсных значений снижало эффективность ипилимумаба, тогда как при повышенном уровне этих клеток росла эффективность анти-PD-1-терапии ($p < 0,05$).

Treg- и NKT-клетки были двумя основными регуляторными популяциями, изученными в нашем исследовании. В целом уровень Treg являлся фактором неблагоприятного прогноза ОВ и времени до прогрессирования (ВДП) во всех анализируемых локализациях, что соответствует данным метаанализа опубликованных исследований [16] и проведенному нами ранее систематическому обзору [17]. Эффективность химиотерапии при повышенном содержании Treg может быть объяснена ее известной особенностью в подавлении пролиферации регуляторных Т-клеток [18, 19]. Ингибиторы BRAF могут обладать аналогичным действием [20], что получило подтверждение в нашем исследовании. Необычным наблюдением оказалась неблагоприятная прогностическая роль снижения уровня регуляторных субпопуляций – как собственно CD127^{low}Treg, так и абсолютного уровня CD25⁺ активированных Th. При этом снижение относительного уровня CD25⁺-клеток продемонстрировало явный благоприятный прогностический характер и было ассоциировано с повышенной частотой ответа на лечение и снижением риска смерти.

Уровень NKT-клеток в нашем исследовании был неоднозначным и зависел от проводимого лечения, что позволяет расценить данный показатель как предиктивный. Уровень CD1d⁺-лимфоцитов, участвующих в активации NKT-клеток, оказался фактором благоприятного про-



гноза у пациентов, получавших ипилимумаб ($p < 0,05$). NKT-клетки обладали благоприятным прогностическим значением у больных ПКР и СМТ вне зависимости от вида проведенного лечения ($p < 0,05$). Прогностическое значение относительного содержания DN (двойные негативные Т-лимфоциты CD3⁺CD4⁻CD8⁻), среди которых, благодаря особенностям гейтирования, могли быть представлены и NKT-клетки, было показано только у больных меланомой, у которых они повышали вероятность ОО, но при этом увеличивали риски ПЗ и смерти в адъювантной терапии.

DP (двойные положительные Т-лимфоциты CD3⁺CD4⁺CD8⁺) в нашем исследовании имели благоприятное прогностическое значение до лечения при полихимиотерапии у больных СМТ и лечения цитокинами больных меланомой ($p < 0,05$). На фоне терапии ипилимумабом при повышенном уровне DP-клеток реже наблюдалось ПЗ ($p < 0,05$). Наши данные в целом предполагают скорее иммуносупрессивную роль DP при опухолевом росте. Было установлено, что снижение уровня Т-лимфоцитов при всех видах терапии, за исключением ГМВ, снижало эффективность лечения ($p < 0,05$). В то же время повышение содержания Т-лимфоцитов снижало эффективность терапии ипилимумабом у больных меланомой ($p < 0,05$), но их снижение у больных СМТ на фоне химиотерапии повышало вероятность ОО ($p < 0,05$). Накопление клеток T_{cm} (Т-клетки центральной памяти), полностью лишенных эффекторных свойств, оказалось маркером неблагоприятного прогноза у пациентов с меланомой на фоне лечения ипилимумабом (относительный риск (ОР) смерти 1,02; $p = 0,02$), тогда как рост эффекторных (T_{em}, CD3⁺CD45RA⁺CD62L⁻) клеток памяти на фоне этой терапии был благоприятным фактором прогноза ОВ (ОР 0,401; $p = 0,008$) и ВДП (ОР 0,961; $p = 10^{-5}$). Это согласуется и с литературными данными [21–23].

Оценка направления поляризации ИС является важным фактором прогнозирования эффективности иммунотерапии. В нашем исследовании уровни ЦТЛ и НК-клеток как основных эффекторов противоопухолевого иммунного ответа имели противоречивое прогностическое значение при разных типах солидных опухолей и методах лечения, что отражает их различное функциональное состояние и процесс развития анергии эффекторных клеток. Уровень В-лимфоцитов также играл неоднозначную роль при различных злокачественных опухолях. Так, его повышение ассоциировалось с повышенной частотой ОО при ПКР, повышением ОВ при СМТ и демонстрировало выраженный неблагоприятный характер при меланоме ($p < 0,05$). При меланоме сниженный уровень основных классов Ig имел благоприятное прогностическое значение только при использовании цитокинов, тогда как при всех других видах терапии у больных меланомой снижалась вероятность ОО и повышались риски ПЗ и смерти ($p < 0,05$). При СМТ низкий уровень В-лимфоцитов ассоциировался с повышенной частотой клинического эффекта и увеличением ОВ ($p < 0,05$).

При анализе В-клеточного звена ИС и содержания основных классов Ig были выявлены отличия между различными клеточными вакцинами. Так, отклонения в уровне сывороточного IgA у пациентов, получавших

адъювантную терапию при меланоме, увеличивали риск ПЗ и смерти у пациентов на терапии немодифицированными вакцинами из инактивированных аутологичных опухолевых клеток и ГМВ, но при этом являлись фактором благоприятного прогноза у пациентов, которые получали ДКВ ($p < 0,05$). Повышение уровня IgM у пациентов, получавших ДКВ как самостоятельное лечение, оказалось неблагоприятным фактором, тогда как при ГМВ в этих ситуациях снижался риск ПЗ и смерти ($p < 0,05$). Высокий уровень НК-клеток являлся значимым благоприятным прогностическим фактором для больных меланомой, которые получали ГМВ, и неблагоприятным для пациентов на терапии ДКВ в адъювантном режиме ($p < 0,05$). Лимфоидные клетки врожденного звена ИС 2-го типа (ILC2) и эозинофилы в последнее время также рассматриваются как необходимые эффекторы в защите от опухоли при различных злокачественных новообразованиях [24]. В нашем исследовании пониженный уровень эозинофилов ассоциировался с повышенным риском смерти больных меланомой и ПКР, риск ПЗ и смерти возрастал, тогда как при СМТ снижался. При адъювантной терапии меланомы и при использовании ГМВ при ПКР наблюдалась обратная статистически значимая тенденция ($p < 0,05$). Кроме того, результаты нашего исследования свидетельствуют о неблагоприятном значении нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (NLR), нейтрофильно-лимфоцитарно-моноцитарного индекса (NMLR) и признаков системного воспаления при всех оцениваемых типах солидных опухолей ($p < 0,05$). Неожиданным для нас стала не описанная ранее повышенная эффективность терапии больных меланомой на фоне как увеличения относительного уровня нейтрофилов, так и роста NLR в динамике ($p < 0,05$). Сравнивая между собой больных с различными видами противоопухолевого лечения, можно проанализировать иммунологические различия между отдельными типами солидных опухолей. В нашем исследовании такими видами терапии были применение ДКВ при всех оцениваемых локализациях солидных опухолей и применение химиотерапии при меланоме и СМТ. Различия (все при $p < 0,05$) обобщены на рис. 1. При СМТ большое участие в иммунном ответе принимают НК-клетки, используются иные системы регуляции и другие варианты противоопухолевого иммунного ответа, о чем говорит важная роль Th, NKT-клеток и негативное влияние сниженного уровня Treg на прогноз заболевания. При ПКР важным оказалась первый тип поляризации иммунного ответа и участие клеток врожденной ИС, которые являются его основными эффекторами.

Анализируя различные методы терапии при одинаковой стадии заболевания, можно выделить особенности иммунологического профиля отдельных злокачественных опухолей. В адъювантной терапии наглядно проявляются различия между разными видами вакцин. Так, ГМВ, которые секретируют цитокины, активирующие преимущественно Th1, вероятно, активируют главным образом клеточный противоопухолевый иммунный ответ. ДКВ рассчитаны на элиминацию более глубокой анергии ИС и способны активировать, кроме клеточного, гуморальный противоопухолевый иммунный ответ. Иммунологическое профилирование различных вариантов

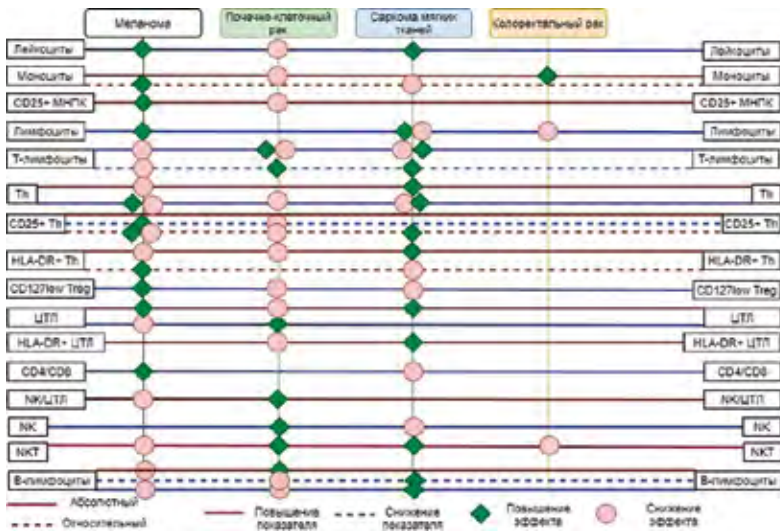


Рис. 1. Качественные иммунологические различия между отдельными типами солидных опухолей

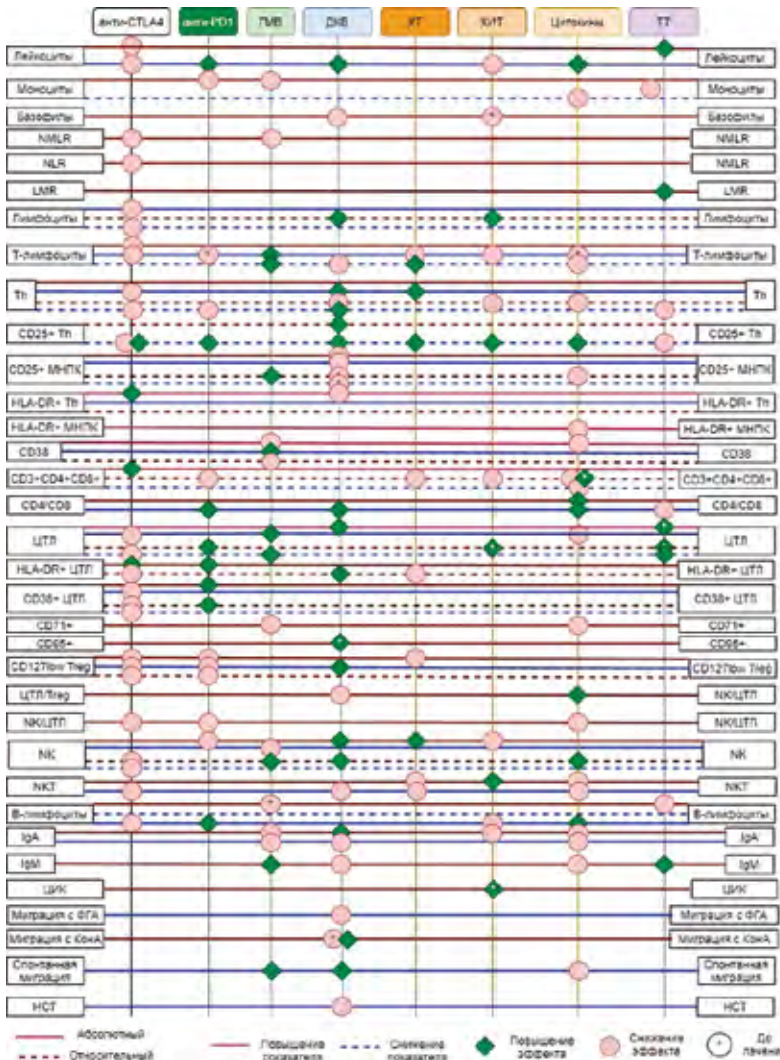


Рис. 2. Иммуные профили эффективности различных видов терапии у больных метастатической меланомой

изучаемой нами терапии позволило хорошо отразить возможные ниши для применения каждого из них для лечения метастатической меланомы (рис. 2).

Представленная широкая сеть взаимодействий иммунокомпетентных клеток становится важной при разработке комбинированных стратегий с учетом осцилляций иммунологических показателей, позволяющих рационально усиливать достигнутый эффект предшествующей терапии.

В настоящем исследовании мы использовали несколько наборов показателей ИС, которые лишь частично пересекаются между собой. В соответствии с рекомендациями по оценке состояния иммунной системы, они были нацелены на оценку различных ее звеньев и состояния активации [21, 25]. При этом активность изучалась на разных уровнях – от общей экспрессии маркеров активации до их оценки на отдельных субпопуляциях иммунокомпетентных клеток. Наибольшее число связей в исследовании было выявлено при оценке наиболее крупных субпопуляций иммунных клеток – лейкоцитов и показателей первого уровня иммунного статуса, относящихся преимущественно к Т-клеточному звену ИС (рис. 3). Роль остальных показателей была менее значительной.

Обсуждение

В ходе исследования при оценке параметров иммунного статуса мы использовали как абсолютные, так и относительные показатели. С одной стороны, относительные показатели являются первичными данными, которые измеряют при оценке состояния ИС, тогда как абсолютные получаются путем пересчета, что теоретически позволяет накапливать ошибку измерений. Тем не менее наши данные свидетельствуют о меньшем размере вариабельности абсолютных показателей. С другой стороны, как абсолютные, так и относительные иммунологические показатели используются в клинических исследованиях и в реальной клинической практике большинства лабораторий [26].

Относительные показатели предоставляют дополнительную информацию о соотношении субпопуляций иммунных клеток. Фактически их изменение свидетельствует о синхронности реакций различных звеньев иммунной системы. В наших ранних исследованиях [27] показано, что взаимосвязь параметров ИС сама по себе является фактором прогноза эффективности терапии. Однако в реальной практике эти связи оценить затруднительно. Поэтому единственно возможным способом оценки взаимосвязи параметров в одном иммунном статусе является оценка относительных показателей и индексов, то есть соотношений различных клеток, которые показали свое значение как в нашем исследовании, так и в ряде других. Важно подчеркнуть, что при построении многофакторных прогностических моделей как относительные, так и абсолютные уровни показателей оказались статистически значимыми и не имели высоких корреляций регрессионных остатков, что говорит об их независимости в модели. При этом в ряде случаев влияние отклонений показателей было разнонаправленно. Так, в нашем исследовании рост абсолютного уровня CD14⁺-моноцитов значительно снижал риск смерти пациентов с мелано-



мой, получавших адъювантную терапию. Повышение относительного уровня при этом повышало вероятность ПЗ, уменьшая влияние абсолютных показателей. Разнонаправленное влияние на риск ПЗ и смерти оказывали относительные и абсолютные уровни лимфоцитов, эозинофилов, базофилов, CD38⁺-лимфоцитов, HLA-DR⁺ЦТЛ у больных меланомой, уровни NKT у больных с саркомами мягких тканей. Таким образом, представляется рациональным при оценке значимости изменений иммунологических показателей учитывать их значения как в абсолютных, так и в относительных единицах.

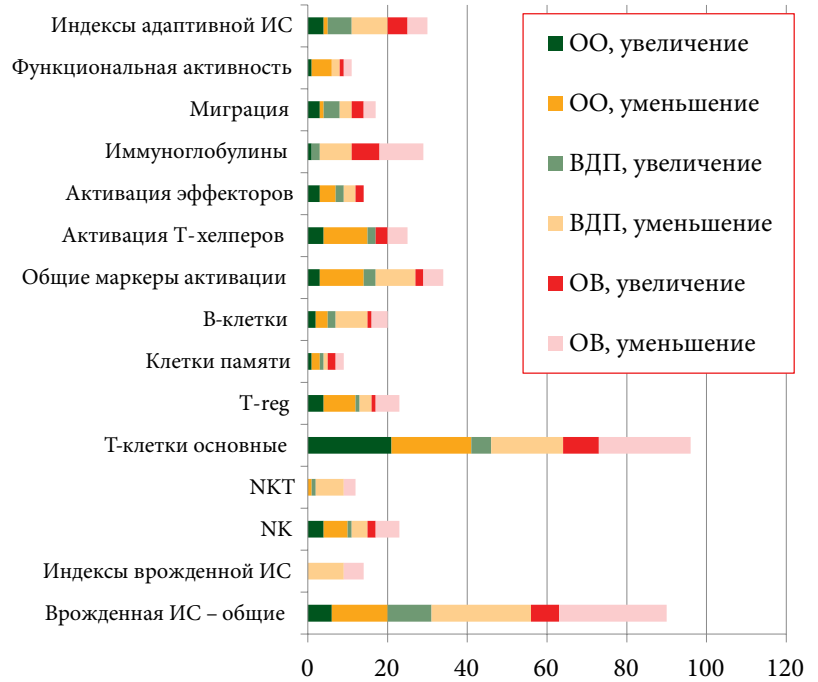
В нашем исследовании мы использовали все доступные оценки состояния ИС, что отличается от большинства исследований, где многие потенциальные предиктивные и прогностические маркеры изучаются до лечения. Такой подход требует обсуждения в нескольких аспектах.

ИС – динамически изменяющаяся система. Для инфекционного процесса динамика соотношения и активности отдельных компонентов ИС уже хорошо описана [8]. Для злокачественной опухоли начало заболевания остается неизвестным фактором. Таким образом, мы оцениваем состояние ИС в неопределенной фазе развития противоопухолевого иммунного ответа, пытаясь предсказать долговременный успех или неудачу терапии. С одной стороны, своевременность воздействия может являться определяющим фактором эффективности лечения. С другой стороны, хорошо описаны осцилляции состояния ИС с периодами, измеряющимися неделями, тогда как длительность иммунотерапии может превышать несколько лет [8, 28]. Таким образом, мы можем предполагать изменение значения фактора в динамике, что нарушает иначе предположение о равной степени действия фактора с течением времени, заложенное в основу метода пропорциональных рисков Кокса, который чаще всего используется для выявления важных факторов прогноза [29]. То есть мониторинг и оценка состояния ИС в динамике являются методологически обоснованными.

Учет динамических маркеров эффективности иммунотерапии позволяет отражать разные аспекты механизмов действия препаратов [30]. Большинство воздействий на ИС оказывают множественные эффекты, отличающиеся в зависимости от ее состояния в момент воздействия, что подтверждается результатами математического моделирования [31]. Клинические данные о применении современной иммунотерапии свидетельствуют о возможности достижения стабильного эффекта иммунотерапии после относительно короткого и, что более важно, конечного по длительности курса терапии [32–36].

Важным компонентом разработки прогностических моделей, особенно в исследованиях по иммунотерапии, является выбор конечной точки исследования. Общепринятым подходом во всех исследованиях, включенных в наш систематический обзор, был выбор бинарного исхода для определения факторов, связанных с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания. В нашем исследовании мы использовали несколько общепринятых делений исходов: по непосредственному эффекту, ВДП и ОВ. Различная методология, используемая в таких расчетах, позволяет использовать результаты в качестве внутреннего контроля при совпадении прогностического

Количество значимых связей



Treg – CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}-лимфоциты, NKT – CD3⁺CD16⁺CD56⁺-лимфоциты, NK – CD3⁺CD16⁺CD56⁺-лимфоциты

Рис. 3. Частота корреляций показателей ИС с эффективностью терапии. Всего выявлено 673 статистически значимых связи

значения, оцененного по разным методам. Вместе с тем большее количество сравнений может привести к известной переоценке результатов, вызванной проблемой множественных сравнений. Тем не менее биологическая обоснованность многих наблюдений, с одной стороны, и сопоставление полученных результатов с литературными данными, с другой, подтверждают сделанные нами выводы о прогностической значимости параметров периферической ИС и свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения данного направления для разработки оптимальных схем индивидуального лечения. Возможность оценивать эффективность иммунотерапии на кратких отрезках времени и своевременно изменять вид и направление иммунологического воздействия может стать основой для адаптивного проведения терапии с учетом достижения или недостижения целевого состояния ИС. Исследования адаптивных стратегий, основанных на изменении биомаркеров, считаются наиболее перспективными, но в то же время наиболее сложными и малоизученными в связи с сопряженными с ними рисками [37]. Они требуют разработки риск-адаптированных подходов к лечению, основанных на повторных оценках состояния ИС. Предложенные в нашем исследовании способы решения подобной задачи могут быть использованы как отправная точка для разработки подобных стратегий персонализированной терапии, которая в перспективе может позволить излечивать значительное число больных.

Кроме того, изучение динамики иммунологических показателей позволяет выявлять необычную динамику



иммунологических показателей, что создает основу для новых направлений научного поиска. Так, неожиданным для нас стало снижение риска прогрессирования у больных с нарастающим относительного уровня нейтрофилов в динамике, поскольку эти клетки относятся к эффекторам врожденной иммунной системы и, следовательно, обычно отражают неблагоприятный прогноз по данным многочисленных исследований [14]. Тем не менее в нашей работе как повышение относительного уровня нейтрофилов, так и рост NLR в динамике был ассоциирован с повышенной эффективностью лечения. Возможной причиной такой находки является поляризация нейтрофилов, определенные субпопуляции которых могут, по данным некоторых исследований, обладать противоопухолевыми функциями [38, 39].

Другим необычным наблюдением в нашем исследовании является негативная прогностическая роль снижения уровня регуляторных субпопуляций – как собственно Treg, так и абсолютного уровня CD25⁺Th. При этом снижение относительного уровня последних клеток носило явно позитивный прогностический характер и было ассоциировано с повышенной частотой ответа на лечение и снижением риска смерти. Подобные изменения свидетельствуют о необходимости гармоничной активации иммунной системы и о негативной роли дисбаланса в ее работе при изолированном изменении количества отдельных субпопуляций лимфоцитов. Однако наше наблюдение лишь отчасти согласуется с результатами других исследователей, в которых наблюдалась противоположная по значению связь данного показателя с эффективностью лечения, не всегда подтверждавшаяся статистически [40]. Различные профили и разная прогностическая значимость иммунологических параметров при разных заболеваниях подчеркивают проблему свободной экстраполяции данных и перенесения эффектов терапии одним препаратом с одной локализации злокачественных опухолей на другую. Возможно, именно различия в иммунных профилях приводят к возникновению нескольких паттернов ответа на иммунотерапию, представленных в работе K. Suda [41], а также к неэффективности некоторых иммунотерапевтических подходов при различных солидных опухолях, например анти-PD-терапии при саркомах [42–44].

В то же время наше исследование показало как количественные, так и качественные различия в основных иммунологических параметрах. Принимая во внимание прогностическую значимость выявленных отклонений в показателях ИС в периферической крови и продемонстрированную нами структуру иммунологических нарушений, можно предполагать, что изучение направленных воздействий на иммунную систему должно проводиться как минимум с учетом подобных синдромов и механизмов иммунопатогенеза заболевания. Из опыта применения таргетной терапии известно, что она эффективна только у пациентов с известным нарушением сигнальных

путей, управляемых конкретным видом лечения. Иммунотерапия также обладает свойствами таргетной терапии и эффективна только при определенных нарушениях в работе периферической ИС. Мы показали разную частоту встречаемости иммунологических синдромов при отдельных заболеваниях. Поэтому отсутствие информации об иммунопатогенезе может привести к ошибочным выводам о неэффективности того или иного метода лечения. Примером такой недооценки могут быть ранние этапы изучения ингибиторов EGFR, где до открытия мутаций в этом гене современные и эффективные препараты признавались неэффективными [45].

Ранее мы предложили разделить методы лекарственного лечения на основании их первичного иммунологического воздействия на ряд категорий, из которых в нашем исследовании изучалось четыре: методы усиления презентации антигена, методы модуляции активности иммунного сигнала, методы усиления кинетики иммунных процессов и методы воздействия на опухоль с последующей активацией иммунной системы [11]. Наше исследование отчасти подтвердило общность закономерностей для препаратов из одной группы, однако был выявлен и ряд внутригрупповых различий. Так, например, гуморальный иммунный ответ играл разную и подчас противоположную роль в достижении эффекта ГМВ и ДКВ. Прогностическое значение сниженного уровня В-лимфоцитов и повышенного содержания CD38⁺ЦТЛ было разным для ипелимумаба и анти-PD1-терапии. Подобные различия в механизмах иммунологического действия препаратов разных классов поддерживаются и результатами некоторых зарубежных исследований [46], что подтверждает выявленные нами внутригрупповые различия.

Нами показана зависимость значимости отклонения показателей иммунного статуса от проводимого лечения как в количественном, так и в качественном отношении. Таким образом, мы можем предполагать прежде всего предиктивную значимость параметров ИС. Систематические обзоры подтверждают подобное неоднозначное взаимодействие для большинства факторов, характеризующих состояние ИС, при оценке периферической крови [14, 17, 40, 47]. Интересно подчеркнуть, что в некоторых из включенных в указанные обзоры исследованиях не была отмечена связь исследованных нами субпопуляций клеток, например Treg, с эффективностью анти-PD-1-терапии. Данные результаты могут объясняться как относительно небольшим количеством пациентов в исследованиях, так и особенностями их дизайна (использованные конечные точки, методы измерения параметра и т.д.).

Таким образом, для оценки состояния иммунной системы с целью прогнозирования эффективности терапии необходимы оценка ее основных звеньев и выделение отдельных иммунологических синдромов на основании полученных результатов. При этом целесообразно использование как абсолютных, так и относительных значений показателей с учетом их референсных значений. ☺

Литература

1. Tan A.C., Bagley S.J., Wen P.Y., et al. Systematic review of combinations of targeted or immunotherapy in advanced solid tumors. *J. Immunother. Cancer.* 2021; 9 (7).



2. Моисеенко В.М., Волков Н.М. История иммунотерапии рака. *Практическая онкология*. 2016; 17 (2): 53–61.
3. Davis A., Gao R., Navin N. Tumor evolution: linear, branching, neutral or punctuated? *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*. 2017; 1867 (2): 151–161.
4. Wang S., Xie K., Liu T., et al. Cancer immunotherapies: from efficacy to resistance mechanisms – not only checkpoint matters. *Front. Immunol.* 2021; 12: 690112.
5. Blank C.U., Haanen J.B., Ribas A., et al. Cancer immunology. The "cancer immunogram". *Science*. 2016; 352 (6286): 658–660.
6. Mitsuhashi A., Okuma Y. Perspective on immune oncology with liquid biopsy, peripheral blood mononuclear cells, and microbiome with non-invasive biomarkers in cancer patients. *Clin. Transl. Oncol.* 2018; 20 (8): 966–974.
7. Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S., et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15 (23): 7412–7420.
8. Атретхань К.-С.Н.К., Байсангуров А.С., Боголюбова А.В. и др. *Иммунология по Ярилину: учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
9. Bhtia S.K., Mallick S.K., Maiti T.K., et al. Tumour escape mechanisms and their therapeutic implications in combination tumour therapy. *Cell. Biol. Int.* 2010; 34 (5): 553–563.
10. Emens L.A., Ascierto P.A., Darcy P.K., et al. Cancer immunotherapy: opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape. *Eur. J. Cancer.* 2017; 81: 116–129.
11. Новик А.В. Принципы современной иммунотерапии. *Фарматека*. 2018; 7 (360): 10–18.
12. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009; 45 (2): 228–247.
13. Новик А.В., Анохина Е.М., Проценко С.А. и др. Алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений. Под ред. С.А. Проценко, А.В. Новика, И.А. Балдуевой. СПб.: СПбГПМУ, 2019. 56 с.
14. Новик А.В., Проценко С.А., Балдуева И.А. Использование оценки состояния врожденной иммунной системы у больных со злокачественными солидными опухолями в качестве предиктивных или прогностических факторов: систематический обзор. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16 (8): 58–77.
15. Kar A., Mehrotra S., Chatterjee S. CD38: T cell immuno-metabolic modulator. *Cells*. 2020; 9 (7).
16. Shang B., Liu Y., Jiang S.J., et al. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 15179.
17. Новик А.В., Проценко С.А., Балдуева И.А. Использование оценки состояния адаптивной иммунной системы у больных со злокачественными солидными опухолями в качестве предиктивных или прогностических факторов: систематический обзор. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16 (33): 58–78.
18. Ouyang Z., Wu H., Li L., et al. Regulatory T cells in the immunotherapy of melanoma. *Tumour Biol.* 2016; 37 (1): 77–85.
19. Zhao P., Zhu D., Zhang Z., et al. Gemcitabine treatment enhanced the anti-tumor effect of cytokine induced killer cells by depletion of CD4(+)CD25(bri) regulatory T cells. *Immunol. Lett.* 2017; 181: 36–44.
20. Shabaneh T.B., Molodtsov A.K., Steinberg S.M., et al. Oncogenic BRAF (V600E) governs regulatory T-cell recruitment during melanoma tumorigenesis. *Cancer Res.* 2018; 78 (17): 5038–5049.
21. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В. и др. Протоочная цитометрия в медицине и биологии. Екатеринбург: Редакционно-издательский отдел Уральского отделения РАН, 2019. 552 с.
22. Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018; 359 (6382): 1350–1355.
23. Xia A., Zhang Y., Xu J., et al. T cell dysfunction in cancer immunity and immunotherapy. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1719.
24. Jacquelot N., Belz G.T. Type 2 innate lymphoid cells: a novel actor in anti-melanoma immunity. *Oncoimmunology*. 2021; 10 (1): 1943168.
25. *Аллергология и иммунология: национальное руководство*. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-медицина, 2009. 656 с.
26. Whitby L., Whitby A., Fletcher M., et al. Current laboratory practices in flow cytometry for the enumeration of CD 4(+) T-lymphocyte subsets. *Cytometry B Clin. Cytom.* 2015; 88 (5): 305–311.
27. Оганесуан А.Р., Гирдюк Д.В., Новик А.В. и др. Оценка взаимодействия звеньев иммунной системы в качестве факторов прогноза общей выживаемости у больных диссеминированными солидными опухолями. *Материалы IV Петербургского Международного онкологического форума «Белые ночи 2018»*. СПб., 2018; 397.
28. Frisch H.P., Sprau A., McElroy V.F., et al. Cancer immune control dynamics: a clinical data driven model of systemic immunity in patients with metastatic melanoma. *BMC Bioinformatics*. 2021; 22 (1): 197.
29. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А. и др. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и здравоохранение*. 2017; 6: 5–27.
30. *Advances in Precision Medicine Oncology*. InTechOpen, 2021.
31. Greenplate A.R., Johnson D.B., Ferrell P.B., et al. Systems immune monitoring in cancer therapy. *Eur. J. Cancer.* 2016; 61: 77–84.
32. Dafni U., Michielin O., Lluesma S.M., et al. Efficacy of adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2 in advanced cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Oncol.* 2019; 30 (12): 1902–1913.
33. Larkin J., Lao C.D., Urba W.J., et al. Efficacy and safety of nivolumab in patients with BRAF V600 mutant and BRAF wild-type advanced melanoma: a pooled analysis of 4 clinical trials. *JAMA Oncol.* 2015; 1 (4): 433–440.



34. Liu L., Bai H., Wang C., et al. Efficacy and safety of first-line immunotherapy combinations for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *J. Thorac. Oncol.* 2021; 10: 1016.
35. Mohr P., Toor K., Goring S., et al. 3556 – Long-term efficacy of combination nivolumab and ipilimumab for first-line treatment of advanced melanoma: a network meta-analysis. *Ann. Oncol.* 2019; 30 (5): 533–563.
36. Toor K., Middleton M.R., Chan K., et al. Comparative efficacy and safety of adjuvant nivolumab versus other treatments in adults with resected melanoma: a systematic literature review and network meta-analysis. *BMC Cancer.* 2021; 21 (1): 3.
37. Kent P., Cancelliere C., Boyle E., et al. A conceptual framework for prognostic research. *BMC Med. Res. Methodol.* 2020; 20 (1): 172.
38. Coffelt S.B., Wellenstein M.D., de Visser K.E. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nat. Rev. Cancer.* 2016; 16 (7): 431–446.
39. Shaul M.E., Fridlender Z.G. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2019; 16 (10): 601–620.
40. Ouwerkerk W., van den Berg M., van der Niet S., et al. Biomarkers, measured during therapy, for response of melanoma patients to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Melanoma Res.* 2019; 29 (5): 453–464.
41. Suda K. The ABCs of preventing hyperprogressive disease after immunotherapy: awareness, biomarkers, and combination. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (3): 347–351.
42. Boye K., Longhi A., Guren T., et al. Pembrolizumab in advanced osteosarcoma: results of a single-arm, open-label, phase 2 trial. *Cancer Immunol. Immunother.* 2021; 70 (9): 2617–2624.
43. Ben-Ami E., Barysaukas C.M., Solomon S., et al. Immunotherapy with single agent nivolumab for advanced leiomyosarcoma of the uterus: results of a phase 2 study. *Cancer.* 2017; 123 (17): 3285–3290.
44. D'Angelo S.P., Mahoney M.R., Van Tine B.A., et al. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (3): 416–426.
45. Burton A. What went wrong with Iressa? *Lancet Oncol.* 2002; 3 (12): 708.
46. Gide T.N., Quek C., Menzies A.M., et al. Distinct immune cell populations define response to anti-PD-1 monotherapy and anti-PD-1/anti-CTLA-4 combined therapy. *Cancer Cell.* 2019; 35 (2): 238–255.
47. Jessurun C.A.C., Vos J.A.M., Limpens J., et al. Biomarkers for response of melanoma patients to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Front. Oncol.* 2017; 7: 233.

Evaluation of Parameters of Immune Status As Factors for Prediction of Therapy Efficacy in the Context of Mechanisms of Evolution of Anti-Tumor Immune Response

A.V. Novik, PhD^{1,2}, T.L. Nehaeva, PhD¹, D.H. Latipova, PhD^{1,2}, N.V. Emelyanova¹, N.A. Efremova, PhD¹, A.Yu. Zozula, PhD¹, G.M. Teletaeva, PhD¹, A.I. Semenova, PhD¹, S.A. Protsenko, PhD¹, I.A. Baldueva, PhD¹

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

² St. Petersburg State Pediatric Medical University

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

The purpose of the study was to evaluate the prognostic and predictive value of lymphocyte subpopulations estimation in the peripheral blood during systemic therapy in patients with solid tumors.

Material and methods. We performed a pooled analysis of a series of phase I–II or IV prospective trials conducted in the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology since 1998 to 2017. Immune system condition (immune status) was assessed 2932 times in 532 patients. 64.5% of patients had melanoma, 16.5% – kidney cancer, 11.4% – soft tissue sarcoma, 7.6% – primary multiple tumors with inclusion of above mentioned diseases. Stages I–II was diagnosed in 12.1% of cases, stage III in 27.5%, stage IV in 60.5%. We present results of the complex assessment of immune factors as predictors of objective response, time to progression or overall survival.

Results. We confirmed predictive role of the anergy for efficacy of anticancer vaccines in melanoma. We found several factors that have change their prognostic and predictive value to the opposite in relation to primary tumor, therapy setting (adjuvant or therapeutic), type of therapy. We have shown the efficacy of chemotherapy and targeted therapy in patients with high CD3⁺CD4⁺CD24^{high}CD127^{low} lymphocytes level. We have shown favorable prognostic value of elevated CD3⁺CD4⁺CD8⁺ cells level. We demonstrated relation between immune response evaluation and mechanism of action in different types of vaccines. Features of immunological profiles of predictive factors for different diseases, different types of therapy are presented.

Conclusion. Evaluation of the main parts of the immune system and allocation of different syndromes is essential for the prediction do the therapy efficacy based on immune system parameters.

Key words: melanoma, soft tissue sarcoma, kidney cancer, immune status, lymphocyte subpopulations, prognostic factors

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





Эффективность тройной комбинации в терапии распространенной меланомы с мутацией BRAF V600. Разбор клинического случая пациента с метастатической меланомой

А.В. Султанбаев, к.м.н., К.В. Меньшиков, к.м.н., Ш.И. Мусин, к.м.н.

Адрес для переписки: Александр Валерьевич Султанбаев, rkodrb@yandex.ru

Для цитирования: Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И. Эффективность тройной комбинации в терапии распространенной меланомы с мутацией BRAF V600. Разбор клинического случая пациента с метастатической меланомой. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (16): 58–62.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-16-58-62

Меланома кожи – одна из наиболее агрессивных злокачественных форм новообразований, плохо поддающаяся лечению, обладающая высоким потенциалом роста и диссеминирования, а также регионарного и распространенного метастазирования. На протяжении последних лет активно обсуждаются вопросы эффективности и безопасности ряда препаратов, применяемых для лечения пациентов как в монорежиме, так и в схемах комбинированной терапии. Одно из примечательных исследований эффективности новой комбинации препаратов – IMspire150. Использование тройной комбинации (атезолизумаб, вемурафениб, кобиметиниб) в первой линии терапии распространенной меланомы с положительной мутацией BRAF V600 представлено в данном клиническом случае.

Ключевые слова: распространенная меланома, мутация BRAF V600, атезолизумаб, вемурафениб, кобиметиниб

Вмногоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование III фазы IMspire150, которое проводилось в 108 академических и общественных больницах 20 стран, были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с ранее не леченной нерезектабельной меланомой стадии IIIc или IV и статусом 0 или 1 по шкале Восточной кооперативной онкологической группы. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения в 28-дневных циклах либо атезолизумаба (840 мг внутривенно в первый и 15-й дни), либо плацебо и вемурафениба (960 мг или 720 мг два раза в день перорально) и кобиметиниба (60 мг один раз в день перорально). Атезолизумаб и плацебо добавлялись к схемам лечения начиная со второго цикла. Общая выживаемость (ОВ) была проанализирована в начавшей лечение популяции, а безопасность – у всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата в соответствии с фактически полученным лечением. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП). В исследовании приняли участие 514 пациентов (средний возраст – 54 года; 299 (58%) мужчин и 215 (42%) женщин). На момент окончания сбора данных умерли 273 пациента (126 в группе атезолизумаба и 147 в контрольной группе). При анализе эффективности медиана ВБП составила 15,1 месяца (95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–18,4)

в группе тройной терапии (атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб) и 10,6 месяца (9,3–12,7) в группе двойной комбинации (вемурафениб + кобиметиниб) с более выраженным эффектом в субпопуляции пациентов с мутацией V600E, наиболее часто встречающейся при меланоме (рис. 1). Также при применении тройной комбинации было показано увеличение длительности ответа практически вдвое по сравнению с двойной комбинацией – 21,0 месяца (95% ДИ 16,6–32,2) в группе тройной терапии и 12,6 месяца (10,5–16,7) в контрольной группе (рис. 2) [1, 2].

Помимо увеличения выживаемости без прогрессирования и длительности ответа в группе тройной комбинации по сравнению с двойной, первичный анализ III фазы IMspire150 также показал существенный тренд на улучшение общей выживаемости при применении атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба в первой линии терапии. При медиане наблюдения 18,9 месяца (IQR 10,4–23,8) при первичном анализе данные об общей выживаемости были неполными. Однако недавно были опубликованы результаты второго промежуточного анализа общей выживаемости.

Медиана периода наблюдения составила 29,1 месяца для группы атезолизумаба по сравнению с 22,8 месяца для контрольной группы, а медиана ОВ составила 39,0 ме-



Общая популяция	A + B + K	П + B + K
Медиана ВВП, месяцы	15,1	10,6
ОР 0,78 (95% ДИ 0,63–0,97); логранговый критерий p = 0,0249		

Поданализ в зависимости от подтипа мутации BRAF	A + B + K	П + B + K
V600E (n = 197, n = 182)	16,2	10,0
ОР 0,68 (95% ДИ 0,53–0,87); логранговый критерий p = 0,003		

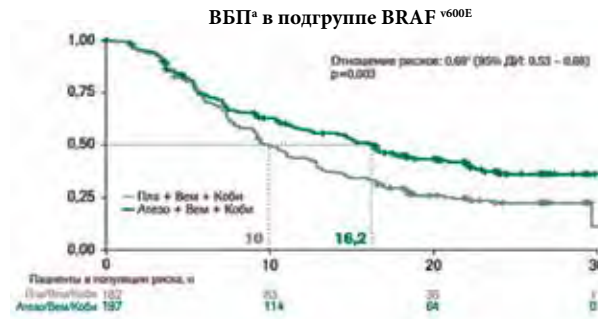
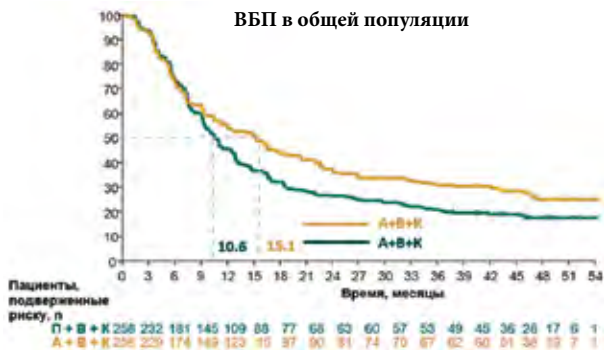


Рис. 1. IMspire150: достоверные различия по медиане ВВП (первичная конечная точка) в группе тройной терапии (атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб) с более выраженным эффектом в субпопуляции пациентов с мутацией V600E

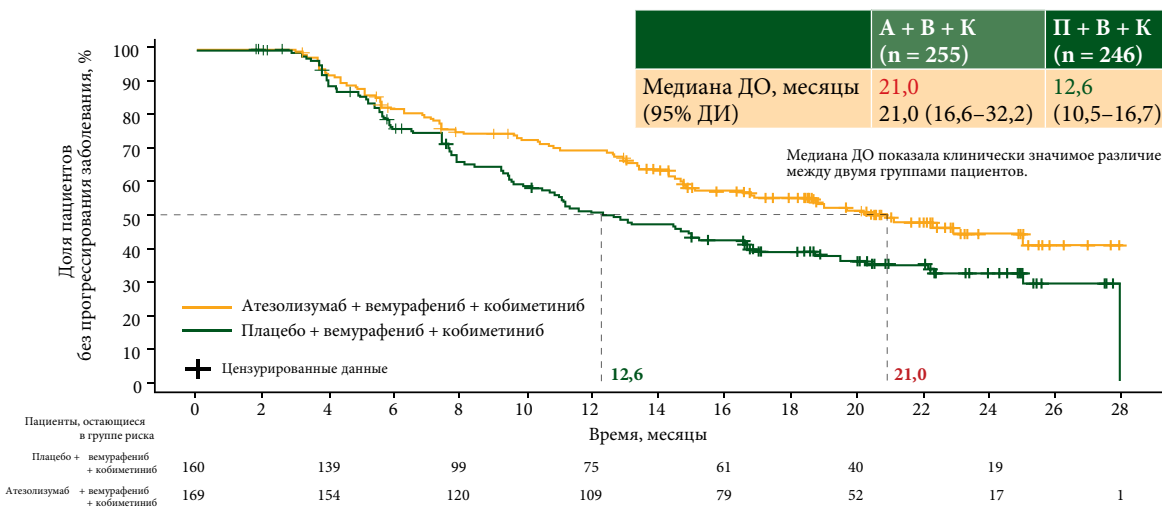


Рис. 2. IMspire 150: добавление атезолизумаба к таргетной терапии привело к выраженному удлинению ответа

сяца (95% ДИ 29,9 – не достигнуто) против 25,8 месяца (22,0–34,6) соответственно (отношение рисков (ОР) 0,84 (95% ДИ 0,66–1,06)).

Интересно отметить, что при подгрупповом анализе общей выживаемости наилучший результат с применением тройной комбинации по сравнению с двойной был достигнут в группе пациентов с мутацией BRAF V600E, наиболее часто встречающейся при меланоме. Медиана ОВ составила 42,2 месяца (30,4 – не достигнуто) по сравнению с 25,1 месяца (19,3–31,6), ОР 0,76 (95% ДИ 0,58–1,00) (рис. 3).

Таким образом, показатель медианы общей выживаемости в данной группе пациентов с применением тройной комбинации более чем на 17 месяцев превысил аналогичный при применении лишь двойной терапии (вемурафениб + кобиметиниб) [2].

По параметрам безопасности между профилями тройной и двойной комбинаций существенных различий выявлено не было. Нежелательные явления (НЯ), приведшие

к досрочному прекращению исследуемой терапии по причине токсичности, встречались в 16% случаев в группе тройной и в 15% случаев в группе двойной комбинации. Использование тройной комбинации (атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб) в первой линии терапии распространенной меланомы с положительной мутацией BRAF V600 представлено в данном клиническом случае. Из анамнеза заболевания: пациент Х., 42 года, с лета 2019 г. отмечает появление новообразования на фоне пигментного невуса, рост опухоли наблюдался на протяжении трех месяцев. За медицинской помощью не обращался. Только после появления изъязвления опухоли обратился к врачу-онкологу.

На первичном осмотре: на коже боковой стенки грудной клетки слева пигментная опухоль до 1 см с изъязвлением, сателлитов нет. Цитологическое исследование показало наличие меланомы. На рентгенографии органов грудной клетки патологии нет; на ультразвуковом исследовании периферических лимфоузлов и органов брюшной полости



ОВ в общей популяции

Период наблюдения	ОР	Медиана ОВ, месяцы А + В + К	Медиана ОВ, месяцы П + В + К
18,9 месяца	ОР 0,85 (0,64–1,11), p = 0,2310	28,8 (27,4–NE)	25,1 (22,3–NE)
29,1 месяца	ОР 0,84 (0,66–1,06), p = 0,1432	39,0 (29,9–NE)	25,8 (22,0–34,6)

ОВ в подгруппе V600E

Медиана ОВ, месяцы (95% ДИ)	А + В + К	П + В + К
	42,2 (30,4–NE)	25,1 (19,3–31,6)

ОР 0,76 (95% ДИ 0,58–1,00);
логранговый критерий p = 0,0519

У пациентов с мутацией BRAFV600E (n = 379) наблюдается еще более клинически значимое преимущество в отношении ОВ в группе А + В + К

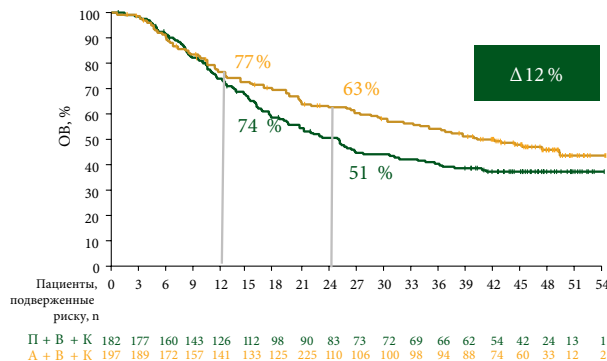
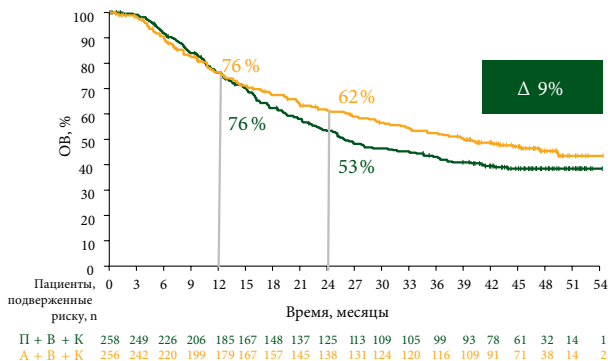


Рис. 3. IMspire150: второй срез данных. Наблюдается расхождение кривых Каплана – Майера, более выраженное в подгруппе V600E

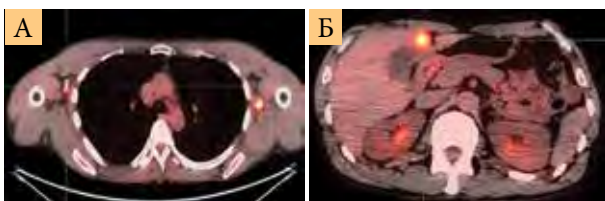


Рис. 4. Контрольные очаги по данным ПЭТ/КТ от 17.06.2022: А – в левой подмышечной области; В – в печени

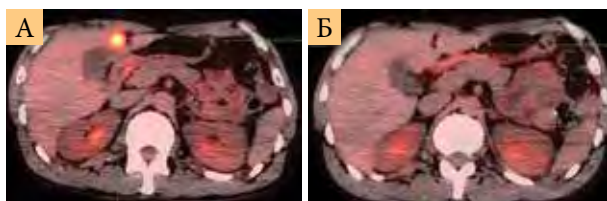


Рис. 5. Состояние очага в печени по данным ПЭТ/КТ: А – до начала ТТ + ИТ; В – после восьми месяцев ТТ + ИТ

метастазы не выявлены. Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови – норма.

Выставлен диагноз: меланома кожи грудной клетки Т3bN0M0, стадия IIb. Проведено широкое иссечение меланомы кожи грудной клетки без биопсии сигнальных лимфатических узлов. Гистология: меланома кожи с изъязвлением, IV уровень инвазии по Кларку, толщина опухоли по Бреслоу – 2,9 мм. Линия резекции свободна от опухолевого роста.

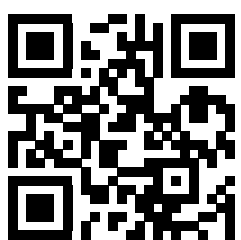
Проводилась иммунотерапия интерфероном α-2b 3–5 млн МЕ подкожно три раза в неделю (через день). Лечение протекало без осложнений. По состоянию на 20.02.2020 на позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), признаков прогрессирования заболевания не выявлено. Пациент находился под динамическим наблюдением. В апреле 2021 г. проведено исследование методом прямого секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе 3500x: в 15-м экзоне гена BRAF обнаружена активирующая мутация V600E (с.1799T > A), что определяет чувствительность к терапии BRAF-ингибиторами. Контрольное обследование ПЭТ/КТ от 07.04.2021 показало: периферические лимфоузлы справа не увеличены, подмышечный лимфоузел 1-го уровня кальцинирован, менее активный в динамике – до 17 × 8 мм, SUV_{max} 2,9 (ранее

18 × 10 мм, SUV_{max} 6); выше 2-го уровня единичные мелкие кальцинированные лимфоузлы с фоновой активностью (ранее 6 мм, SUV_{max} 2,3); слева – увеличился, стал активным аксиллярный лимфоузел до 15 × 18,5 мм, SUV_{max} 9,2 (ранее 6,5 × 10 мм, метаболически неактивный), мелкие аксиллярные лимфоузлы 2-го уровня до 4,5 × 6 мм, фоновые. Клиническая картина без ухудшения, жалоб не предъявляет. Состояние не расценено как прогрессирование заболевания. Наблюдение продолжено до июня 2022 г., когда отмечалось прогрессирование, появились жалобы на слабость. Результаты ПЭТ/КТ от 17.06.2022 показали прогрессирование заболевания и появление множественных метастазов в мягкие ткани, легкие, печень, кости, лимфатические узлы. ЛДГ от 28.08.2022 – 241,36 ед. – норма (рис. 4).

С 01.08.2022 проводилась первая линия лечения – комбинированная иммунотаргетная терапия ингибиторами BRAF/MEK + анти-PD-1/PD-L1-ингибитором: атезолизумаб 840 мг внутривенно один раз в первый и 15-й дни, вемурафениб 720 мг два раза в сутки (1440 мг/сут) ежедневно, кобиметиниб 60 мг/сут 21 день, затем перерыв семь дней. Пациент показал удивительную переносимость лечения, НЯ были легкой степени. В первые шесть-семь недель приема отмечались кожная токсичность 2-й степени, артралгия 1-й степени. Редукция дозы не проводилась, назначения не отменялись.



ЗА РУКУ



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



Рак легкого



Рак мочевого
пузыря



Рак молочной
железы



Рак печени



Меланома



Лимфома

Портал «За руку» посвящен темам:

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



Динамика клинических данных пациента X.

Параметр	Июль 2022 г., до начала ТТ + ИТ	Сентябрь 2022 г., через 2 мес. ТТ + ИТ	Ноябрь 2022 г., через 3,5 мес. ТТ + ИТ	Февраль 2023 г.	Апрель 2023 г.
ECOG	1	1	1	1	1
Состояние	Удовлетворительное	Удовлетворительное	Удовлетворительное	Удовлетворительное	Удовлетворительное
Жалобы	Слабость, наличие образований в коже	Кожная сыпь, наличие образований в коже	Слабость	Слабость	Слабость
При осмотре/ пальпации Сателлиты на коже	Множественные на коже грудной клетки до 10 мм	Уменьшение до 50%	Практически не определяются	Не определяются	Не определяются
Наличие метастазов и их локализация	Да, мягкие ткани, легкие, печень, кости, лимфатические узлы				
Уровень ЛДГ (норма < 250 Ед/л)	Норма (241,36 Ед/л от 28.08.2022)	Норма	Норма	Норма	Норма
Трудоспособность	Снижена, не работает	Восстановлена, работает	Трудоспособен	Трудоспособен	Трудоспособен

Примечание. ТТ – таргетная терапия; ИТ – иммунотерапия.

Через три месяца на фоне терапии тройной комбинацией на ПЭТ/КТ выявлен регресс очагов в печени и легких (рис. 5).

Положительная динамика заболевания наблюдается по настоящее время (таблица).

По состоянию на апрель 2023 г. отмечалось развитие частичного ответа: уменьшение очагов на 54%, регресс очага в левой подмышечной области, печени, мягких тканях. Продолжена первая линия лечения: атезолизумаб 840 мг внутривенно один раз в первый и 15-й дни, вемурафениб 720 мг два раза в сутки (1440 мг/сут) ежедневно, кобиметиниб

60 мг/сут 21 день, семь дней перерыв. Осложнений не выявлено.

Выводы

Окончательные результаты по показателям ОВ тройной комбинации по сравнению с двойной в исследовании IMspire150 еще ожидаются, но уже сейчас можно сделать вывод о впечатляющей клинической эффективности сочетанного применения иммунотерапевтического компонента атезолизумаб (PD-L1-ингибитор) в комбинации с таргетной BRAF+МЕК терапией препаратами вемурафениб + кобиметиниб. 🌟

Литература

1. Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF V600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395: 1835–1844.
2. Ascierto P.A., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Overall survival with first-line atezolizumab in combination with vemurafenib and cobimetinib in BRAF V600 mutation-positive advanced melanoma (IMspire150): second interim analysis of a multicentre, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncology*. 2023; 24: 33–44.

Efficacy of the Triple Combination in the Treatment of Advanced Melanoma with BRAF V600 Mutation. Analysis of the Clinical Case of a Patient with Metastatic Melanoma

A.V. Sultanbaev, PhD, K.V. Menshikov, PhD, Sh.I. Musin, PhD

Ufa Clinical Oncology Center

Contact person: Alexander V. Sultanbaev, rkodrb@yandex.ru

Skin melanoma is one of the most aggressive malignant forms of neoplasms, difficult to treat, has a high potential for growth and dissemination, as well as regional and widespread metastasis. Over the past few years, the issues of efficacy and safety of a number of drugs used to treat patients both in mono mode and in combination therapy regimens have been actively discussed. One notable study on the efficacy of a new drug combination is IMspire150. The use of a triple combination (atezolizumab, vemurafenib, cobimetinib) in the first line of therapy for advanced melanoma with a positive BRAF V600 mutation is presented in this clinical case.

Key words: advanced melanoma, BRAF V600 mutation, atezolizumab, vemurafenib, cobimetinib



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



Реклама

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

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



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

² Клиника Хадасса
в Москве

³ Межотраслевой
научно-технический
комплекс
«Микрохирургия глаза»
им. С.Н. Федорова

Комбинированная иммунотерапия при метастатической увеальной меланоме. Опыт одного центра

В.В. Назарова, к.м.н.¹, К.В. Орлова, к.м.н.¹, И.А. Утяшев, к.м.н.²,
А.А. Яровой, д.м.н.³, В.А. Яровая, к.м.н.³, И.Г. Маркина, к.м.н.¹,
Г.Ю. Харкевич, к.м.н.¹, И.Ж. Шубина, д.б.н.¹, Л.В. Демидов, д.м.н.¹

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

Для цитирования: Назарова В.В., Орлова К.В., Утяшев И.А. и др. Комбинированная иммунотерапия при метастатической увеальной меланоме. Опыт одного центра. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (16): 64–71.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-16-64-71

Увеальная меланома (УМ) – самая частая внутриглазная опухоль. Несмотря на удовлетворительные результаты лечения первичной увеальной меланомы, почти у 50% пациентов развивается метастатическое поражение, преимущественно печени. У пациентов с метастатической увеальной меланомой общая выживаемость в течение одного года составляет 13–40%. Разные показатели выживаемости обусловлены клиническими и биологическими особенностями течения увеальной меланомы и разными группами прогноза. До сих пор нет стандарта терапии метастатической увеальной меланомы. Несмотря на успехи, достигнутые при лечении пациентов с метастатической меланомой кожи, увеальная меланома характеризуется низкой чувствительностью к лекарственной терапии (будь то современная иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа или таргетная или химиотерапия). Однако, несмотря на более низкие показатели эффективности комбинированной иммунотерапии при УМ по сравнению с результатами для пациентов с меланомой кожи, в последние годы отмечена ее положительная роль. По данным разных авторов, несмотря на показатель однолетней выживаемости 30–50%, на сегодняшний день комбинация ипилимумаба и ниволумаба признана наиболее эффективной среди других малоэффективных опций терапии. В статье представлен опыт применения комбинированной иммунотерапии у пациентов с метастатической увеальной меланомой (n = 33), которые обращались в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2019 по 2021 г.

Ключевые слова: увеальная меланома, ипилимумаб, ниволумаб

Введение

Увеальная меланома (УМ) – первичная внутриглазная злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов радужки (3–5% случаев), цилиарного тела (5–8% случаев) или сосудистой оболочки (приблизительно 85% случаев) [1, 2]. Это редкое заболевание с частотой встречаемости примерно 1 случай на 100 тыс. человек в год в Европе или от 5,3 до 10,9 случая на 1 млн человек в год в мире [3]. В то же время УМ является и наиболее распространенной злокачественной первичной внутриглазной опухолью среди взрослого населения. К факторам риска развития увеальной меланомы относят свет-

лую кожу, врожденный меланоз глаз и меланоз [4]. Несмотря на относительно неплохие результаты по лечению первичной увеальной меланомы, почти у 50% пациентов развивается метастатическое поражение. Клинические признаки метастатического поражения обнаруживаются при первичном обращении и диагностике первичной опухоли менее чем в 1% всех случаев [5]. При долгосрочном наблюдении у пациентов, получивших лечение, метастазы обнаруживают в 31% случаев в течение пяти лет, в 45% – в течение 15 лет и почти в 50% – в течение 25 лет [6]. При прогрессировании и появлении отдаленных метастазов общая выживаемость (ОВ)



в течение одного года составляет 13–40% [7, 8]. По данным метаанализа, медиана ОВ при метастатической увеальной меланоме составляет от 10,2 месяца до 1,07 года [9, 10].

Чаще всего метастазы УМ обнаруживают в печени (89% всех случаев) [7]. Метастазы в печени часто являются единственным обнаруживаемым проявлением IV стадии заболевания. По причине отсутствия лимфатических сосудов в сосудистой оболочке и склере глаза первичная увеальная меланома распространяется почти исключительно гематогенным путем [11–13]. По данным проспективных рандомизированных исследований, различные локальные методы лечения, такие как хирургическое вмешательство, интраартериальная химиотерапия печени, трансартериальная химиоэмболизация, изолированная химиоперфузия печени и селективная внутренняя радиотерапия (SIRT), не оказывают влияния на ОВ пациентов с метастазами увеальной меланомы [14]. К сожалению, системная химиотерапия при метастатической увеальной меланоме также не влияет на ОВ [15]. Частота объективных ответов (ЧОО) составляет менее 5% [16].

К настоящему времени хорошо известно, что биология опухоли и клиническая картина увеальной меланомы и меланомы кожи различны. Так, примерно в 83% случаев первичной увеальной меланомы наблюдаются мутации в G-протеин- α -субъединице GNAQ или GNA11, что приводит к активации MAPK, PI3K/Akt, YAP и других сигнальных путей [17–19]. Однако попытки воздействия на мишени этих путей пока не принесли положительных результатов. При меланоме кожи наиболее частой мутацией является мутация в гене BRAF. Также, несмотря на различия увеальной меланомы и меланомы кожи, они часто имеют одни и те же специфические антигены (например, тирозиназу и gp100) [1]. Этот факт лег в основу клинических исследований при метастатической увеальной меланоме, например исследования молекулы ImmTAC gp100-202. В 2021 г. на конференции AACR (American Association for Cancer Research) были представлены результаты III фазы клинического исследования по применению тебентофаспа среди пациентов с метастатической увеальной меланомой. Первичной конечной точкой данного исследования была оценка ОВ. Медиана общей выживаемости составила 22 месяца в подгруппе пациентов, получавших тебентофасп, по сравнению с 16 месяцами в подгруппе пациентов, получавших препарат по выбору исследователя (дакарбазин/пембролизумаб/ипилимумаб). Отмечено значимое снижение риска прогрессирования или смерти – на 49%, $p < 0,001$. Показатель однолетней ОВ составил 73,2% для пациентов, получавших тебентофасп, по сравнению с 58,5% [20] у пациентов из другой подгруппы. Однако данный вариант терапии подходит не для всех пациентов с метастатической меланомой, а только для пациентов с определенным подтипом главного комплекса гистосовместимости HLA (human leukocyte antigens).

В целях улучшения эффективности лечения больных УМ ведутся поиск и исследования новых биомаркеров [13]. Однако пока нет убедительных данных, позволяющих более обоснованно делать выбор терапии для конкретного пациента.

Незадолго до публикации результатов исследования IMC gp100-202 (ClinicalTrials.gov number NCT03070392) были получены впечатляющие для метастатической увеальной меланомы результаты лечения меланомы кожи с использованием комбинации ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ).

В 2017 г. M.V. Herpt и соавт. сообщили о результатах лечения 96 пациентов с увеальной меланомой, получивших ИКТИ в режимах монотерапии анти-PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) и комбинированной иммунотерапии с применением ипилимумаба и ниволумаба. Большинство пациентов не получали предшествующего лечения или получали монотерапию ИКТИ (анти-PD-1) в качестве терапии первой линии. Пациенты, получившие комбинированную иммунотерапию (ИТ), были значительно моложе тех, кто получал монотерапию анти-PD-1. В группе монотерапии анти-PD-1-препаратами (ниволумаб или пембролизумаб) наблюдали ЧОО примерно 5%, выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила примерно три месяца. Для группы комбинированной иммунотерапии ипилимумабом и ниволумабом ЧОО составила 17% при аналогичной ВБП в течение трех месяцев на фоне комбинированной иммунотерапии и при применении монотерапии анти-PD-1 ниволумабом зарегистрировали два случая частичного ответа (ЧО), а также один случай ЧО при применении пембролизумаба. Полных ответов отмечено не было. В группе лечения пембролизумабом у 4 (7%) пациентов зарегистрировали нежелательные явления (НЯ) 3-й степени и выше (артрит, аутоиммунный гепатит, кардиотоксичность и повышение уровня сывороточной липазы). У 3 (13%) пациентов из группы лечения ниволумабом зафиксировали НЯ 3-й степени и выше (колит, кардиотоксичность, артралгия и усталость). В результате развития НЯ у одного пациента наступила смерть. В группе комбинированной иммунотерапии у 2 (13%) пациентов наблюдались НЯ 3-й степени и выше (гипофизит, колит и тиреоидит) [21].

На конгрессе ESMO (European Society for Medical Oncology) в 2018 г. J.M. Piulats Rodriguez и соавт. представили последние данные промежуточного анализа проспективного открытого несравнительного многоцентрового исследования II фазы Испанской группы по меланоме (NCT02626962). Проанализированы результаты лечения 50 больных УМ с апреля 2016 г. по май 2017 г. Средний возраст пациентов в группе – 59 лет (26–84 года), 48% пациентов составляли мужчины. Группа в количестве 50 пациентов с метастатической увеальной меланомой получала комбинированную иммунотерапию (ниволумаб + ипилимумаб). Метастатическое поражение печени обнаружили у 76% пациентов, внепеченоч-



ные метастазы – у 56%. ЧОО составила 12%, частота контроля заболеваемости (ЧКЗ) – 64%. Авторы отметили, что ВВП составила 3,3 месяца, а медиана ОВ – 12,7 месяца. НЯ 3-й степени или выше были зарегистрированы у 27 (54%) пациентов, включая кожную токсичность, гепатит, колит, неврологические нарушения, анемию, эндокринопатии, что привело к приостановке терапии в 9 случаях [22]. V. Karivedu и соавт. в 2019 г. провели ретроспективный анализ результатов лечения восьми больных метастатической увеальной меланомой. Пациенты получили комбинированную иммунотерапию ипилимумабом (3 мг/кг) и ниволумабом (1 мг/кг) каждые три недели в течение четырех циклов совместно с трансартериальной химиоэмболизацией и последующей поддерживающей терапией ниволумабом (240 мг). У пяти из восьми пациентов со стадией M1a продолжительность жизни с момента постановки диагноза метастатического заболевания до даты смерти/даты последнего наблюдения составила 12, 14, 16, 23 и 24 месяца соответственно. У остальных трех пациентов со стадией M1b продолжительность жизни составила 7, 15 и 30 месяцев соответственно. Из общей группы два пациента достигли ЧО, четыре – стабилизации заболевания, у двух пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания. Медиана ОВ (от даты начала иммунотерапии до даты смерти/даты последнего наблюдения), рассчитанная по методике Каплана – Мейера, для восьми пациентов составила 14,2 месяца. У четырех из восьми пациентов наблюдался аутоиммунный колит (50%) [23].

Результаты самой большой ретроспективной когорты пациентов с метастатической увеальной меланомой (89 пациентов из 14 клинических медицинских центров), получивших комбинированную иммунотерапию ипилимумабом и ниволумабом, представили Y.G. Najjar и соавт. в 2020 г. [24].

Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составлял 53 года, а на момент начала лечения – 60 лет. Большинство пациентов (79%) были европейцами. На момент постановки диагноза у 93% пациентов не было обнаружено метастатического поражения. Пациенты получили в среднем три цикла комбинированной терапии ипилимумабом и ниволумабом. 37 (42%) пациентов получили четыре цикла ипилимумаба с ниволумабом, 18 (20%) – три цикла, 20 (22%) – два цикла и 14 (16%) пациентов – один цикл комбинированной иммунотерапии. Медиана наблюдения составила 9,2 месяца. 51 (57%) пациент прервал лечение: 29 – из-за токсичности, 18 – из-за прогрессирования, данные по четырем пациентам отсутствовали. 29 пациентов получали в дальнейшем поддерживающую терапию: 26 пациентов – ниволумабом, два – пембролизумабом и один – ипилимумабом. Среднее число курсов ниволумаба составило семь (диапазон 1–29 доз). Из 89 пациентов в этом исследовании у 1 (1%) пациента был достигнут полный ответ (ПО), у 9 (10%) – частичный ответ (ЧО), у 21 (24%) – стабилизация заболевания (СЗ)

и у 55 (62%) – прогрессирование заболевания (ПЗ). Данные о результатах проведенного лечения не удалось получить для трех пациентов. ЧОО составила 11,6%, контроль заболеваемости – 36,0%. Медиана длительности ответа составила в среднем 6 (3,0–10,3) месяцев. 20 (22%) пациентов из общей когорты оставались без прогрессирования в течение шести месяцев. Длительный клинический эффект, определяемый как полный ответ, частичный ответ или стабилизация заболевания в течение шести месяцев или более, достигнут у 10 (11%) пациентов. Медиана ВВП – 2,7 месяца. При средней продолжительности наблюдения 9,2 месяца медиана ОВ с момента начала применения ипилимумаба с ниволумабом составила 15,0 месяца.

Интересно отметить отсутствие статистически значимой разницы в ОВ у пациентов, которые завершили три-четыре цикла терапии ипилимумабом в комбинации с ниволумабом, по сравнению с пациентами, получившими один-два цикла этой терапии. Также не было получено разницы в ВВП и ОВ между пациентами, которым ранее проводили локорегиональное (или системное) лечение либо применяли терапию стероидами по поводу развившегося НЯ.

Таким образом, анализ результатов лечения больных УМ показал, что использование ИКТИ может приводить к развитию НЯ и токсичности. Частота нежелательных явлений выше при комбинированном лечении ингибиторами PD-1 и CTLA-4 по сравнению с частотой возникновения побочных эффектов для любого из этих препаратов, используемых в режиме монотерапии. Но при этом комбинированная иммунотерапия на сегодняшний день – одна из самых эффективных опций для пациентов с метастатической увеальной меланомой, несмотря на свои скромные результаты. Эти результаты являются одними из лучших на сегодняшний день для данной категории пациентов.

Материал и методы

Данное исследование является опытом одного центра (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) и представляет собой ретроспективный анализ результатов лечения с использованием комбинированной иммунотерапии ипилимумабом с ниволумабом среди пациентов с метастатической увеальной меланомой за период с 2019 по 2021 г. За этот период комбинированную иммунотерапию ипилимумабом и ниволумабом получили 38 пациентов с метастатической увеальной меланомой, из них в окончательный анализ эффективности были включены 33 пациента.

Режим лечения предусматривал проведение комбинированной иммунотерапии по схеме: ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг один раз в 21 день в/в капельно с последующей терапией анти-PD-1 – ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг один раз в 14 дней в/в капельно.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).



Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде среднего (стандартное отклонение) и медианы (первый и третий квартили), для качественных переменных – в виде наблюдаемого числа наблюдений (относительная частота). Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана – Мейера.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 51 год, медиана возраста – 51,2 (40,0–60,6) года. Среди участников было 28 (73,7%) женщин, 10 (26,3%) мужчин (рис. 1). 35 (92,1%) пациентов имели метастатические проявления на момент включения в исследование. На рис. 2 показана локализация метастатических очагов.

Медиана наблюдения от момента первичного лечения по поводу увеальной меланомы составила 45,7 (31,2–69,3) месяца.

Медиана времени до прогрессирования составила 19,8 месяца (95% доверительный интервал (ДИ) 15,5–41,0) (рис. 3).

Из 38 пациентов, включенных в анализ, 13 (34,2%) получили комбинированную иммунотерапию в рамках первой линии терапии. Как видно из табл. 1, другими опциями первой линии терапии были химиотерапия (12/31,5%), монотерапия анти-PD-1 (5/13,1%) и др. Данное разнообразие еще раз подчеркивает отсутствие стандартов терапии первой линии для пациентов с метастатической УМ.

Оценить эффективность первой линии терапии удалось у 33 пациентов (данные для оценки эффективности были доступны в медицинской документации). Частичный ответ был зарегистрирован у 3%, стабилизация заболевания – у 18,2%.

На рисунке 4 представлены результаты оценки эффективности терапии в первой линии (n = 33).

Медиана ОВ от момента прогрессирования составила 29,7 месяца (нижняя граница 95% ДИ – 18,9) (рис. 5, табл. 2).

Дополнительно была проведена оценка эффективности в зависимости от варианта терапии, и в данном случае мы видим преимущество комбинированной иммунотерапии. Комбинированная иммунотерапия позволила добиться контроля над заболеванием у трети пациентов – 30,8%, включая один частичный ответ (табл. 3).

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от варианта первой лечебной линии (n = 38)

Вариант первой линии терапии	Количество пациентов	
	абс.	%
Химиотерапия	12	31,5
Анти-PD-1-терапия	5	13,1
Локорегиональное лечение (химиоэмболизация, изолированная перфузия печени)	4	10,5
Клиническое исследование IMC gr 100-202	2	5,2
Ипилимумаб и ниволумаб	13	34,2
Нет данных	2	5,2

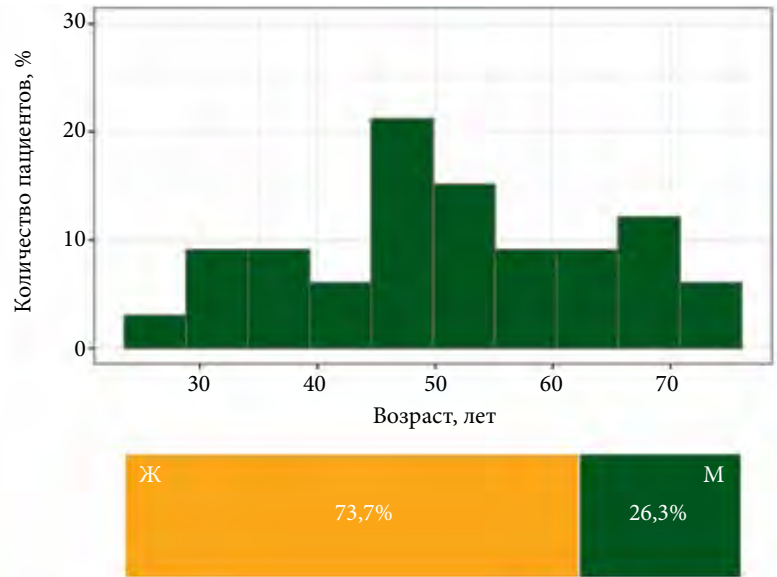


Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту (n = 38)

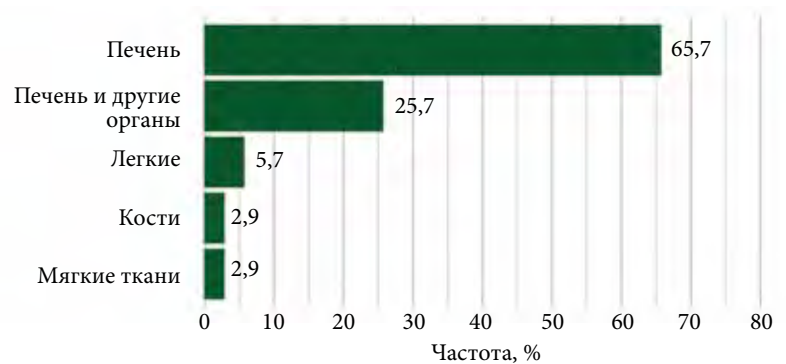


Рис. 2. Локализация метастатических очагов (n = 35)

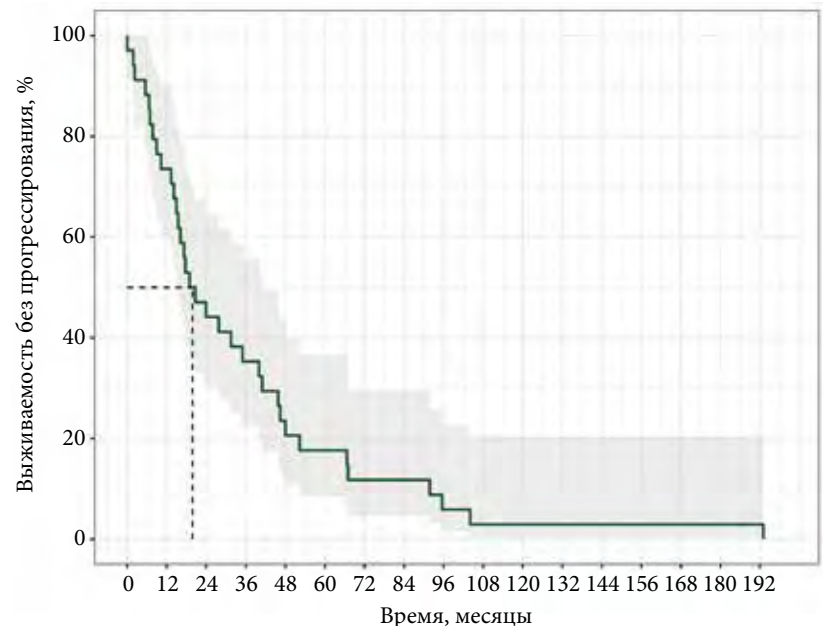


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования с момента постановки диагноза (n = 34)

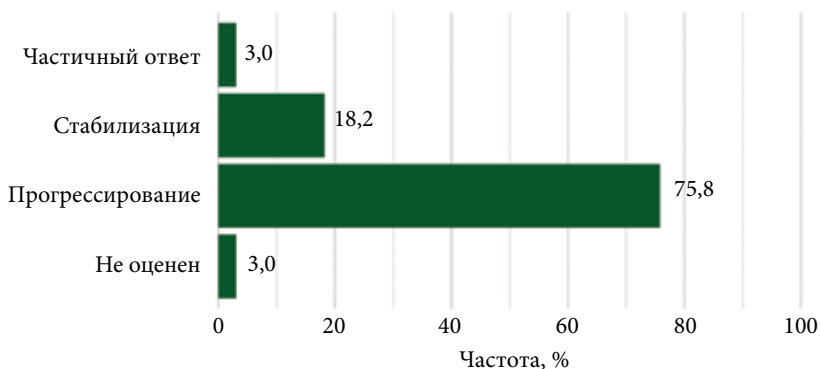


Рис. 4. Эффективность различных лечебных опций в первой линии (n = 33)

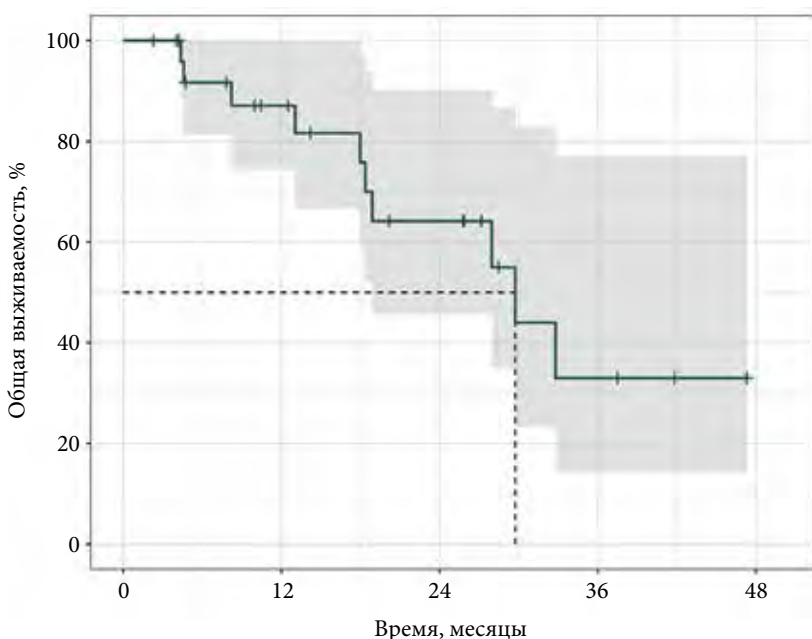


Рис. 5. Общая выживаемость от момента прогрессирования (n = 26)

Таблица 2. Общая выживаемость от момента прогрессирования

Период, месяцы	Выживаемость (95% ДИ)
12	87,1 (74,4–100,0)
24	64,1 (45,7–90,1)
36	33,0 (14,1–77,0)

Таблица 3. Эффективность различных вариантов первой линии терапии в реальной клинической практике

Вариант первой линии терапии	Количество пациентов		ЧОО, %	ЧКЗ, %
	абс.	%		
Химиотерапия	12	31,5	0	8,3
Анти-PD-1-терапия	5	13,1	0	0
Локорегиональное лечение (химиоэмболизация, изолированная перфузия печени, РЧА)	4	10,5	0	50
Клиническое исследование IMC gr 100-202	2	5,2	0	50
Ипилимумаб и ниволумаб – индукционная фаза	13	34,2	7,7	30,8
Нет данных	2	5,2	–	–

Примечание. ЧОО – частота объективного ответа (полный и частичный ответы); ЧКЗ – частота контроля заболевания (ПО + ЧО + стабилизация болезни).

В таблице 4 представлены результаты оценки эффективности терапии среди пациентов, получавших комбинированную иммунотерапию в первой линии. По данным первичной медицинской документации была проведена оценка безопасности терапии. Оценить развитие НЯ удалось среди семи пациентов, у одного пациента не было зарегистрировано НЯ, у трех пациентов были описаны явления 1–2-й степени в виде повышения температуры тела, общей слабости, лейкопении 1-й степени и нейтропении 2-й степени. У трех пациентов зарегистрирована токсичность 3–4-й степени – два случая аутоиммунного гепатита и один случай аутоиммунного колита, при этом индукционная фаза была завершена у всех трех пациентов.

Во вторую и последующие линии комбинированная иммунотерапия была использована у 22 пациентов, у шести пациентов оценить клинический эффект не удалось в связи с проведением первого-второго циклов иммунотерапии и отсутствием данных по оценке эффективности в медицинской карте пациента (рис. 6).

В большинстве случаев (87,5%) было зарегистрировано прогрессирование заболевания, и лишь у 12,5% пациентов удалось достичь стабилизации заболевания.

Распределение пациентов в зависимости от линии терапии, в которую назначалась комбинированная иммунотерапия, представлено на рис. 7.

Как мы видим, наиболее часто данный режим лечения используется в рамках первой и второй линии терапии (68,4%) с примерно сопоставимыми результатами эффективности терапии.

Обсуждение

Метастатическая увеальная меланома по-прежнему характеризуется плохим прогнозом. Очевидно, иммунотерапия изменила парадигму лечения метастатической увеальной меланомы, но показатели выживаемости остаются неизменными на протяжении десятилетий.

Наша работа демонстрирует, что эффективность комбинированной иммунотерапии значительно ниже, чем для меланомы кожи. Это подтверждают данные других исследователей [21–24]. Иммунотерапия значительно улучшила прогноз у пациентов с меланомой кожи, но аналогичного клинического



Таблица 4. Оценка эффективности комбинированной иммунотерапии в рамках первой линии терапии при метастатической УМ (n = 13)

Оцениваемый показатель	Значение
Частичный ответ n (%)	1 (7,7)
Полный ответ n (%)	0
Стабилизация n (%)	3 (23,1)
Прогрессирование n (%)	9 (69,2)
Медианное время от начала лечения до прогрессирования, месяцы	5,95 (нижняя граница 95% ДИ – 3,38)
Медианное время от прогрессирования до смерти	Медиана не достигнута

эффекта не наблюдается при метастатической увеальной меланоме. Ретроспективные исследования иммунотерапии у пациентов с УМ показали ЧОО в диапазоне 10–21% при комбинации ипилимумаба и ниволумаба, 3,6% при использовании анти-PD-1 и 5% при монотерапии ипилимумабом. Однако эффективность комбинированной иммунотерапии выше, чем при использовании других вариантов лекарственной терапии (монотерапии анти-PD-1, химиотерапии и др.) при увеальной меланоме. Вопрос о лекарственной терапии этих пациентов открыт в настоящее время, изучаются различные режимы и комбинации иммунотерапевтических препаратов, однако все еще не удалось добиться значительных успехов. Даже при использовании тебентафаса удается достичь ЧОО лишь в 20%. Но данный вариант лечения доступен не во всех странах и не для всех пациентов, а только при определенном подтипе НЛА.

В конце 2020 г. были представлены результаты исследования II фазы, куда вошли 35 пациентов, получавших комбинированную ИТ в рамках любой линии терапии. ЧОО составила 18%, включая один подтвержденный полный ответ и пять частичных ответов. Медиана ВВП составила 5,5 месяца (95% ДИ 3,4–9,5), а медиана ОВ – 19,1 месяца (95% ДИ 9,6 – до настоящего времени). У 40% пациентов были зарегистрированы НЯ 3–4-й степени. Эти показатели эффективности являются удручающими по сравнению с результатами исследования CheckMate 067 (комбинация ипилимумаба и ниволумаба у пациентов с метастатической меланомой кожи), в котором удалось достичь впечатляющей медианы ОВ – 72,1 месяца и ЧОО – 58%, а самое главное, значимого увеличения продолжительности жизни. Более 50% пациентов с метастатической меланомой кожи переживают шесть и более лет [25, 26].

В наше исследование вошли 38 пациентов, ЧОО вне зависимости от линии терапии составила 7,7%, медиана ВВП – два месяца (95% ДИ 1,1–3,1) и медиана ОВ – 28,3 месяца (нижняя граница 95% ДИ – 17,7). При сравнении с исследованием, представленным выше, несмотря на более низкие ЧОО и ВВП, в нашем исследовании мы наблюдаем более высокую ОВ, что подчеркивает важность применения ИКТИ у пациентов с УМ.

M.S. Pelster и соавт. удалось достичь даже одного полного ответа [27]. Но мы видим, что при исполь-

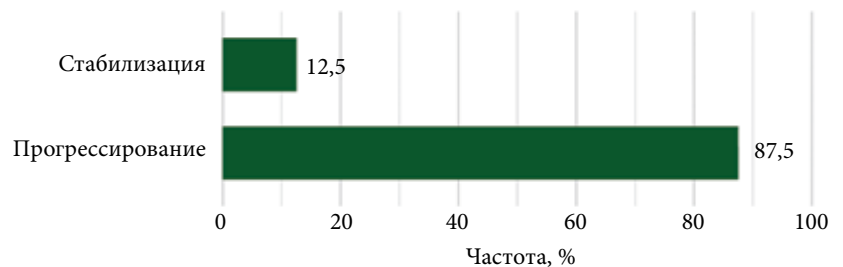


Рис. 6. Оценка эффективности комбинированной иммунотерапии во второй линии лечения (n = 16)

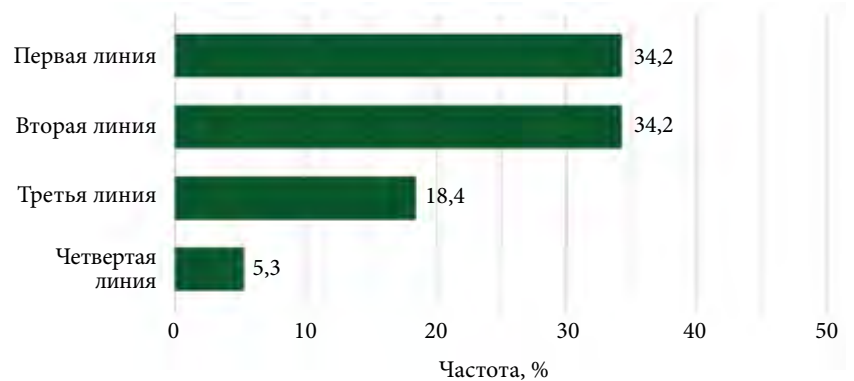


Рис. 7. Распределение пациентов, получивших комбинированную иммунотерапию в первой – четвертой линиях (n = 38)

зовании комбинированной иммунотерапии у пациентов с метастатической увеальной меланомой улучшились количественные показатели ОВ (при сравнении с историческими данными выживаемости пациентов с метастатической увеальной меланомой, не получавших ИКТИ).

Сегодняшние данные позволяют предположить, что наличие мутации SF3B (Splicing Factor 3 Subunit B1 (SF3B1)) может быть предиктором ответа на иммунотерапию. Приблизительно 25% всех УМ содержат драйверные мутации в гене, кодирующем фактор сплайсинга SF3B1, и хотя у пациентов с мутациями SF3B1 обычно наблюдается промежуточный риск развития метастатического заболевания, у трети из них развиваются ранние метастазы в течение пяти лет после постановки диагноза [28].

В недавнем многоцентровом ретроспективном анализе оценивались пациенты с мутациями SF3B1



после проведения иммунотерапии ингибиторами контрольных точек [29]. 58 пациентов с мутациями в гене *SF3B1* получали иммунотерапию: монотерапию PD-1 – 15 пациентов, монотерапию CTLA-4 – четыре пациента, комбинированную иммунотерапию получили 15 пациентов. Среднее время от постановки первичного диагноза до метастазирования составило 6,1 года, у 29% пациентов была отмечена внепеченочная локализация метастатического процесса. 27% пациентов ранее получали системную терапию, а 35% пациентов была выполнена локальная терапия по поводу метастатического поражения печени. Медиана ОВ и однолетняя опухоль-специфическая выживаемость численно превосходили исторический контроль. Медиана ОВ для всех пациентов с момента метастазирования составила 3,9 года, а однолетняя ОВ с момента метастазирования – 94% [29]. Таким образом, представленные в этом исследовании данные позволяют сделать вывод о том, что пациенты с мутацией *SF3B1*, получающие ИКТИ, имеют более высокие показатели выживаемости. В подтверждении этому J. Bigot и соавт. продемонстрировали,

что мутации *SF3B1* генерируют общие неоантигены, которые уникально экспрессируются клетками УМ, что приводит к распознаванию и уничтожению специфическими CD8-Т-клетками [30]. Это потенциально может объяснить более длительные показатели выживаемости при иммунотерапии и в целом у пациентов с мутацией *SF3B1*.

Заключение

Согласно имеющимся данным, комбинация ипилимумаба и ниволумаба представляет собой схему терапии, которую следует рассматривать как одну из основных опций среди доступных вариантов лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой. При метастатической УМ отмечается невысокий уровень экспрессии PD-L1 и мутационной нагрузки и, соответственно, эти показатели могут играть лишь минимальную роль в качестве биомаркеров при выборе терапии. Возможно, наличие опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов и статус мутации *SF3B1* могут быть предикторами большей эффективности комбинированной иммунотерапии. ☺

Литература

1. McLaughlin C.C., Wu X.-C., Jemal A., et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005; 103: 1000–1007.
2. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton lecture. *Eye*. 2012; 26: 1157–1172.
3. Schank T.E., Hassel J.C. Immunotherapies for the treatment of uveal melanoma-history and future. *Cancers (Basel)*. 2019; 11 (8): 1048.
4. Nayman T., Bostan C., Logan P., et al. Uveal melanoma risk factors: A systematic review of meta-analyses. *Curr. Eye Res*. 2017; 42: 1085–1093.
5. Diener-West M., Reynolds S.M., Agugliaro D.J., et al. Screening for metastasis from choroidal melanoma: The Collaborative Ocular Melanoma Study Group report 23. *J. Clin. Oncol*. 2004; 22: 2438–2444.
6. Kujala E., Makitie T., Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2003; 44: 4651–4659.
7. 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. *Arch. Ophthalmol*. 2005; 123: 1639–1643.
8. Eskelin S., Pyrhönen S., Hahka-Kemppinen M., et al. A prognostic model and staging for metastatic uveal melanoma. *Cancer*. 2003; 97: 465–475.
9. Khoja L., Atenafu E.G., Suci S., et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an International Rare Cancers Initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann. Oncol*. 2019; 30: 1370–1380.
10. Rantala E.S., Hernberg M., Kivelä T.T. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*. 2019; 29: 561–568.
11. Schlereth S.L., Neuser B., Herwig M.C., et al. Absence of lymphatic vessels in the developing human sclera. *Exp. Eye Res*. 2014; 125: 203–209.
12. Schroedl F., Brehmer A., Neuhuber W.L., et al. The normal human choroid is endowed with a significant number of lymphatic vessel endothelial hyaluronate receptor 1 (LYVE-1)-positive macrophages. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2008; 49: 5222–5229.
13. Bande Rodriguez M.F., Fernandez M.B., Lago Baameiro N., et al. Blood biomarkers of uveal melanoma: current perspectives. *Clin. Ophthalmol*. 2020; 14: 157–169.
14. Olofsson R., Ny L., Eilard M.S., et al. Isolated hepatic perfusion as a treatment for uveal melanoma liver metastases (the SCANDIUM trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014; 15: 317.
15. 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; 21: 217–222.



16. Bhatia S., Moon J., Margolin K.A., et al. Phase II trial of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma: SWOG S0512. *PLoS One*. 2012; 7 (11): e48787.
17. Li H., Dang K., Ma S., et al. YAP/TAZ activation drives uveal melanoma initiation and progression. *Cell Rep*. 2019; 29 (10): 3200–3211.
18. Van Raamsdonk C.D., Griewank K.G., Crosby M.B., et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2191–2199.
19. Van Raamsdonk C.D., Bezrookove V., Green G., et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*. 2009; 457: 599–602.
20. Piperno-Neumann S., Hassel J., Rutkowski P., et al. Phase 3 randomized trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first-line metastatic uveal melanoma. *AACR Annual Meeting 2021*. Abstract CT002. Presented April 10, 2021.
21. Heppt M.V., Heinzerling L., Kähler K.C., et al. Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibition. *Eur. J. Cancer*. 2017; 82: 56–65.
22. Piulats Rodriguez J.M., De La Cruz Merino L., Espinosa E., et al. 1247PD phase II multicenter, single arm, open label study of nivolumab in combination with ipilimumab in untreated patients with metastatic uveal melanoma (GEM1402. NCT02626962). *Ann. Oncol.* 2018; 29 (8).
23. Karivedu V., Eldessouki I., Taftaf A., et al. Nivolumab and ipilimumab in the treatment of metastatic uveal melanoma: a single-center experience. *Case Rep. Oncol. Med.* 2019: 3560640.
24. Najjar Y.G., Navrazhina K., Ding F., et al. Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study. *J. Immunother Cancer*. 2020; 8 (1): e000331.
25. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39: 9506.
26. Piulats Rodriguez J.M., De La Cruz Merino L., Espinosa E., et al. Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: an open-label, multicenter, phase II trial by the Spanish multidisciplinary melanoma group (GEM-1402) *J. Clin. Oncol.* 2021; 39 (6): 586–598.
27. Pelster M.S., Gruschkus S.K., Bassett R., et al. Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39 (6): 599–607.
28. Drabarek W., Man Riet J., Nguyen J.Q.N., et al. On behalf of the Rotterdam ocular melanoma study group. Identification of early-onset metastasis in SF3B1 mutated uveal melanoma. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (3): 846.
29. Grimes J., Shoushtari A.N., Orloff M., et al. Clinical characteristics of SF3B1 mutant (mut) uveal melanoma (UM) and response to immune checkpoint inhibition (ICI) *J. Clin. Oncol.* 2021; 39: 9535.
30. Bigot J., Lalanne A.I., Lucibello F., et al. Splicing patterns in SF3B1-mutated uveal melanoma generate shared immunogenic tumor-specific neopeptides. *Cancer Discov.* 2021; 11: 1938–1951.

Combined Immunotherapy for Metastatic Uveal Melanoma. Single Centre Experience

V.V. Nazarova, PhD¹, K.V. Orlova, PhD¹, I.A. Utyashev, PhD², A.A. Yarovoy, PhD³, V.A. Yarovaya, PhD³, I.G. Markina, PhD¹, G.Yu. Kharkevich, PhD¹, I.Zh. Shubina, PhD¹, L.V. Demidov, PhD¹

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

² Hadassah Medical Moscow

³ S.N. Fedorov National Medical Research Center 'Eye Microsurgery'

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

Uveal melanoma (UM) is the most common intraocular tumor. Despite satisfactory results in the treatment of primary uveal melanoma, almost 50% of patients develop a metastatic lesion. Overall one-year survival in patients with metastatic uveal melanoma reaches 13–40%. Different survival rates are due to the clinical and biological features of uveal melanoma and different prognosis. There is still no standard therapy for metastatic uveal melanoma. Despite all the success achieved in the treatment of patients with metastatic skin melanoma, uveal melanoma is characterized by low sensitivity to drug therapy (whether it is modern immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICTIs) or targeted or chemotherapy). However, despite the lower efficacy of combined immunotherapy in UM compared with the results for patients with skin melanoma, in recent years its positive role has been noted for UM patients, as well. According to various authors, despite the one-year survival rate of 30–50%, to date, the combination of ipilimumab and nivolumab is recognized as the most effective scheme among other ineffective therapy options. The paper presents the authors' experience of combined immunotherapy in patients with metastatic uveal melanoma (n = 33) who were treated at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 2019 to 2021.

Key words: uveal melanoma, ipilimumab, nivolumab



¹ Санкт-Петербургский
государственный
университет

² Санкт-Петербургский
городской клинический
онкологический
диспансер

Поиск предикторов токсичности иммунотерапии при помощи дискриминантного анализа

Н.В. Жукова, к.м.н.^{1,2}, Р.В. Орлова, д.м.н.^{1,2}, Е.А. Каледина²,
П.А. Наймушина¹, А.М. Малкова¹, Н.П. Беляк, к.м.н.^{1,2}

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

Для цитирования: Жукова Н.В., Орлова Р.В., Каледина Е.А. и др. Поиск предикторов токсичности иммунотерапии при помощи дискриминантного анализа. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (16): 72–75.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-16-72-75

Иммуноопосредованные нежелательные явления терапии с использованием чекпойнт-ингибиторов могут достигать тяжелых степеней и даже приводить к летальному исходу. Выявление показателей, которые позволят прогнозировать токсичность иммунотерапии, является актуальной задачей. В данной работе предпринята попытка определить предикторы токсичности иммунотерапии при помощи метода дискриминантного анализа. Смысл дискриминантного анализа – на основании обучающих выборок преобразовать многомерный массив в одномерный показатель для прогнозирования принадлежности наблюдений к группам. После проведения расчетов программой из семи анализируемых показателей были отобраны два: CPS и количество лимфоцитов до начала терапии. Оба независимых показателя, включенных в прогностическую модель, имеют прямую связь со значением дискриминантной функции: увеличение как значений CPS, так и количества лимфоцитов ведет к увеличению вероятности наличия аутоиммунных проявлений. Чувствительность модели составила 100%, специфичность – 75%.

На основе построенной модели возможно создание калькулятора, позволяющего прогнозировать риск развития иммуноопосредованных осложнений у конкретного пациента, согласно его лабораторным данным.

Ключевые слова: иммунотерапия, иммуноопосредованные нежелательные явления, деревья классификации

Введение

Профиль токсичности нового класса препаратов – чекпойнт-ингибиторов – значительно отличается от более привычных побочных эффектов химиотерапии. В отличие от химиотерапевтических препаратов, которые действуют на быстро делящиеся клетки и напрямую повреждают их, действие иммунотерапевтических агентов реализуется опосредованно – через «нацеливание» клеток иммунной системы на клетки опухоли. Вследствие этого их использование сопряжено с принципиально иным типом токсичности – иммуноопосредованными нежелательными явлениями (иНЯ). иНЯ связаны с неспецифической активацией иммунной системы и могут вовлекать практически любую систему органов. Особенностью иммуноопосредованных побочных явлений является то, что они могут иметь отсроченное начало и большую продолжительность по сравнению с нежелательными явлениями, возни-

кающими в результате химиотерапии [1]. Это связано с различиями в фармакодинамике. Более того, еще не выяснены механизмы дозозависимости иНЯ, их предостой установить.

Современное состояние проблемы

Согласно данным метаанализа А. Bertrand и соавт., общая частота встречаемости иНЯ при лечении анти-CTLA-4 составила 72% (95% доверительный интервал (ДИ) 65–79) для всех степеней и 24% (95% ДИ 18–30) для токсичности высокой степени (3–4-й по STCAE) [2]. Частота иНЯ любой степени варьировала в зависимости от дозировки препарата: от 61% (95% ДИ 56–66) у пациентов, получавших ипилимумаб в дозе 3 мг/кг, до 79% (95% ДИ 69–89) у пациентов, получавших ипилимумаб в дозе 10 мг/кг. Этот дозозависимый эффект наблюдался и при иНЯ высокой степени и составил 17% (95% ДИ 10–23) при приеме



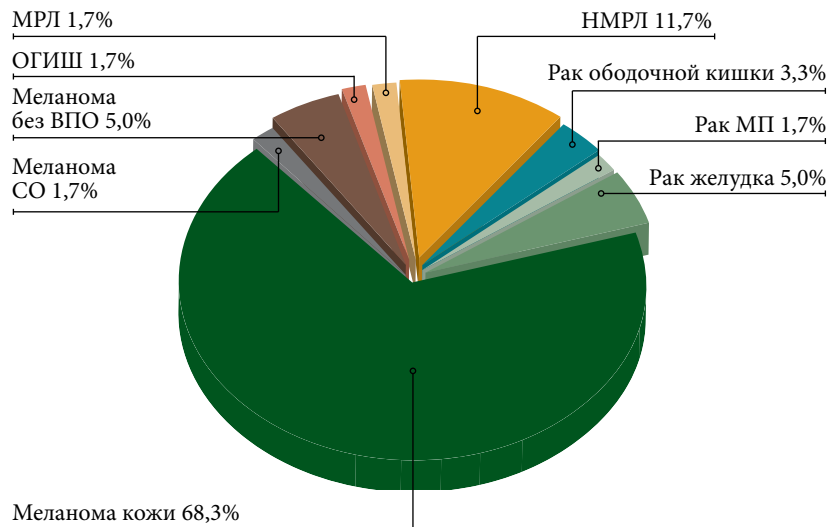
ипилимумаба в дозе 3 мг/кг и 31% (95% ДИ 22–39) при приеме ипилимумаба в дозе 10 мг/кг. Отношение рисков (ОР) развития иНЯ высокой степени при применении ипилимумаба в дозе 10 мг/кг по сравнению с 3 мг/кг составило 3,10 (1,59–6,03; $p = 0,0008$). ОР общего уровня заболеваемости иНЯ всех степеней не достигло статистически значимой разницы (ОР 1,16 (0,97–1,38); $p = 0,10$).

Смертельные иНЯ были зарегистрированы у 11 (0,86%) пациентов. Чаще всего они были сопряжены с перфорацией кишечника у пациентов с колитом. Токсичность моноклональных антител против PD-1/PD-L1, по-видимому, встречается реже и, как правило, менее серьезна по сравнению с анти-CTLA-4. Тяжелые иммуноопосредованные реакции (3–4-й степени по СТСАЕ) наблюдались у 7–12% пациентов, получавших монотерапию анти-PD(L)-1, в отличие от 10–18% пациентов, которые получали монотерапию анти-CTLA-4, в исследованиях III фазы [3, 4].

Наиболее частым нежелательным явлением в исследованиях препаратов анти-PD-1/PD-L1 является утомляемость. Как правило, утомляемость бывает легкой и не связана с другими системными симптомами. Конкретный механизм, с помощью которого ингибиторы контрольных точек могут вызывать утомляемость, в настоящее время неизвестен, но, судя по всему, этот эффект не является дозозависимым. Лихорадка, озноб и инфузионные реакции являются нередкими осложнениями иммунотерапии с применением различных агентов, в том числе чекпоинт-ингибиторов. Предполагается, что механизм, лежащий в основе развития этой токсичности, связан с высвобождением цитокинов и неспецифической активацией иммунного ответа. Однако инфузионные реакции, связанные с анти-PD-1/PD-L1, очень редки и составляют < 1% НЯ в исследованиях фазы III [5]. Учитывая тот факт, что в случае развития серьезных иНЯ (3–4-й степени по СТСАЕ) многие международные организации рекомендуют прекратить использование иммунотерапевтических препаратов [5, 6], а также то, что тяжелые побочные явления могут значимо ухудшать качество жизни пациента и даже представлять опасность для жизни, важность их предотвращения становится очевидной. Более того, в метаанализе S. Hussaini и соавт. было показано, что, по-видимому, существует тесная связь между возникновением и выраженностью иммуноопосредованных явлений и противоопухолевой эффективностью ингибиторов контрольных точек [7]. Поскольку показания к назначению этих препаратов постоянно расширяются, поиск предикторов эффективности и токсичности становится первостепенной задачей.

Материал и методы

Работа выполнена на основе ретроспективного анализа данных 60 пациентов, проходивших лечение в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере. Среди них 41 (65%) больной с меланомой кожи, 1 (1,6%) – с меланомой



Примечание. МРЛ – мелкоклеточный рак легкого; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ОГИШ – опухоли головы и шеи; ВПО – верифицированный первичный очаг; МП – мочевого пузыря; СО – слизистые оболочки.

Рис. 1. Структура диагнозов пациентов, получающих иммунотерапию

слизистых оболочек, 3 (5%) – с метастазами меланомы без верифицированного первичного очага, 1 (1,7%) – с опухолью головы и шеи, 7 (13,3%) – с немелкоклеточным раком легкого, 1 (1,7%) – с мелкоклеточным раком легкого, 2 (3,3%) – с раком ободочной кишки, 1 (1,6%) – с раком мочевого пузыря, 3 (5%) больных с раком желудка (рис. 1).

Средний возраст пациентов составил $61,053 \pm 11,767$ года, среди них мужчин было 29 (48,3%), женщин – 31 (51,6%). Во всех 60 наблюдениях диагноза злокачественного новообразования желудка был верифицирован морфологическим способом (гистологически). Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием программы SPSS v.26. Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического (M), стандартную ошибку среднего значения (m). Для поиска связи между исследуемыми количественными признаками использовался метод дискриминантного анализа.

Дискриминантный анализ – метод многомерного статистического анализа. Он включает в себя методы классификации многомерных наблюдений по принципу максимального сходства при наличии обучающих признаков. В отличие от кластерного анализа новые кластеры не образуются, а являются правилом, по которому объекты относятся к определенной группе. Задачи дискриминантного анализа во многом схожи с задачами логистической регрессии – классификация наблюдений на группы на основе прогностической модели. Несмотря на некоторые сходства, дискриминантный анализ и логистическая регрессия обладают существенными различиями. Идеи дискриминантного анализа тесно связаны с дисперсионным, регрессионным анализом. Смысл дискриминантного анализа – на основании обучающих выборок преобразовать многомерный



массив в одномерный показатель для прогнозирования принадлежности наблюдений к группам. Иными словами, построить новый обобщенный показатель, значения которого максимально различаются для объектов, отнесенных к разным группам. Обучающая выборка – это множество объектов, которые заданы значениями признаков и принадлежность которых к тому или иному классу достоверно известна. При проведении дискриминантного анализа находят дискриминантную функцию (линейную комбинацию независимых переменных), которая наилучшим образом различает категории или группы зависимой переменной.

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Для анализа методом дискриминантного анализа в модель были включены следующие переменные:

- возраст пациента;
- индекс массы тела (ИМТ);
- количество пораженных опухолью или метастазами органов;
- количество лейкоцитов (тыс./мкл);
- количество нейтрофилов (тыс./мкл);
- количество лимфоцитов (тыс./мкл);
- значение СРС.

Методом пошагового исключения переменных в качестве предикторов были отобраны значение СРС и количество лимфоцитов (тыс./мкл). Остальные переменные (возраст, ИМТ, количество пораженных опухолью или метастазами органов, количество лейкоцитов, количество нейтрофилов) были исключены программой как не вносящие статистически значимого предиктивного веса.

В результате дискриминантного анализа была получена следующая модель:

$$Y_{\text{АИП}} = -4,98 + 0,05 \cdot X_{\text{СРС}} + 2,23 \cdot X_{\text{лимф}}$$

где $Y_{\text{АИП}}$ – дискриминантная функция, характеризующая вероятность наличия аутоиммунных проявлений, $X_{\text{СРС}}$ – значение СРС, $X_{\text{лимф}}$ – лимфоциты, тыс./мкл.

Значения лямбды Уилкса для переменных СРС и количество лимфоцитов (тыс./мкл)

Пошаговая статистика

Введенные/удаленные переменные^{a, b, c, d}

Шаг	Введено	Статистика	Лямбда Уилкса			Точное F			знач.
			ст. св. 1	ст. св. 2	ст. св. 3	Статистика	ст. св. 1	ст. св. 2	
1	СРС	,659	1	1	9,500	4,651	1	9,000	,059
2	лф тыс./мкл	,385	2	1	9,000	6,380	2	8,000	,022

На каждом шаге вводится переменная, минимизирующая общую лямбду Уилкса

- a. Максимальное количество шагов равно 14.
- b. Минимальное частное F для ввода – 3,84.
- c. Максимальное частное F для удаления – 2,71.
- d. Уровень F, допуск или VIN недостаточны для дальнейших вычислений.

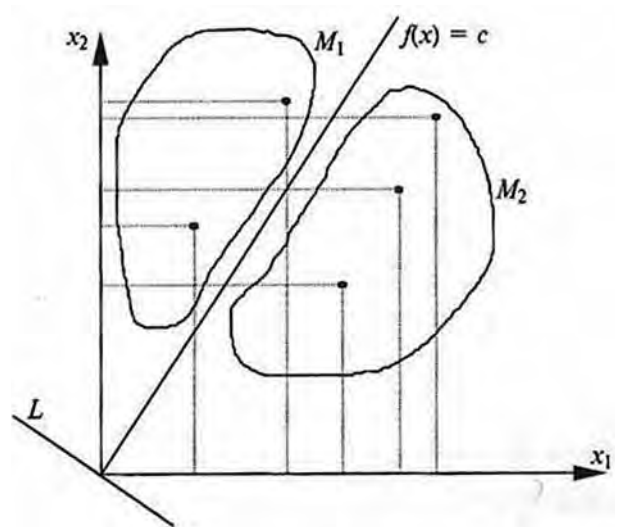


Рис. 2. Геометрическая интерпретация дискриминантной функции

Оба независимых показателя, включенных в прогностическую модель, имеют прямую связь со значением дискриминантной функции: увеличение как значений СРС, так и количества лимфоцитов ведет к увеличению вероятности наличия аутоиммунных проявлений (таблица).

Константа дискриминации, разделяющая исследуемых на две группы, определялась как значение функции, равноудаленное от центроидов, которые составили в группе с отсутствием аутоиммунных проявлений -0,86, а в группе наличия – 1,51. Соответственно константа дискриминации равна 0,33 (рис. 2).

При сравнении средних значений дискриминантной функции в обеих группах с помощью коэффициента л Уилкса были установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Принадлежность пациентов к группе с риском вероятности наличия или отсутствия аутоиммунных проявлений определялась исходя из рассчитанных



значений прогностической дискриминантной функции (1): при значении функции более 0,33 пациент относился к группе высокого риска выявления аутоиммунных проявлений, при значении функции менее 0,33 – к группе низкого риска вероятности наличия аутоиммунных проявлений.

Чувствительность модели составила 100%, специфичность – 75%.

На основании полученной модели возможно построение калькулятора, позволяющего прогнозировать вероятность развития иммуноопосредованной токсичности, вызванной иммунотерапией.

Заключение

В работе предпринята попытка выявить факторы, потенциально способные быть предикторами нежелательных явлений терапии ингибиторами

иммунных контрольных точек. Согласно полученной при помощи метода дискриминантного анализа модели, с возрастанием значений как CPS, так и количества лимфоцитов до терапии увеличивается риск развития иммуноопосредованной токсичности. Необходимость верификации предикторов токсичности не оставляет сомнений, поскольку развитие тяжелых степеней токсичности служит основанием для прекращения иммунотерапии. В то же время именно иммунотерапия зачастую является единственным шансом на продление жизни для многих пациентов. Определение предикторов токсичности терапии с использованием чекпойнт-ингибиторов – сфера, которая требует дальнейшего более глубокого изучения на выборках с большим количеством пациентов. 🌟

Литература

1. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М. и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями: 3s2-2. Злокачественные опухоли. 2021; 10: 168–199.
2. Bertrand A., Kostine M., Barnetche T., et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2015; 13 (1): 211.
3. Robert C., Schachter J., Long G.V., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N. Engl. J. Med. 2015; 372 (26): 2521–2532.
4. 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; 16 (4): 375–384.
5. Puzanov I., Diab A., Abdallah K., et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the society for immunotherapy of cancer (SITC) toxicity management working group. J. Immunother. Cancer. 2017; 5 (1): 95.
6. Haanen J.B., Carbonnel F., Robert C., et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2017; 28: iv119–iv142.
7. Hussaini S., Chehade R., Boldt R.G., et al. Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors – a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat. Rev. 2021: 92.

Finding Predictors of Immunotherapy Toxicity Using Discriminant Analysis

N.V. Zhukova, PhD^{1,2}, R.V. Orlova, PhD^{1,2}, E.A. Kaledina², P.A. Naimushina¹, A.M. Malkova¹, N.P. Belyak, PhD^{1,2}

¹ St. Petersburg State University

² St. Petersburg City Clinical Oncology Center

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

Immune-mediated adverse events in therapy with checkpoint inhibitors can be severe and even fatal. The identification of indicators that will allow predicting the toxicity of immunotherapy is an urgent task. In this work, an attempt was made to determine the predictors of immunotherapy toxicity using the discriminant analysis method. The meaning of discriminant analysis is to convert a multidimensional array into a one-dimensional indicator based on training samples to predict whether observations belong to groups. After the calculations were made by the program, 2 out of 7 analyzed indicators were selected: CPS and the number of lymphocytes before the start of therapy. Both independent indicators included in the prognostic model are directly related to the value of the discriminant function: an increase in both CPS values and the number of lymphocytes leads to an increase in the likelihood of autoimmune manifestations. The sensitivity of the model was 100%, the specificity was 75%. Based on the constructed model, it is possible to create a calculator that allows predicting the risk of developing immune-mediated complications in a particular patient, according to his laboratory data.

Key words: immunotherapy, immune-mediated adverse events, classification trees



¹ Благотворительный фонд «БЭЛА. Дети-Бабочки»

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

³ Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой

⁴ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова

⁵ Клиническая больница Святого Луки

Рецидивирующее течение плоскоклеточного рака кожи у пациента с дистрофическим типом буллезного эпидермолиза

Г.В. Зиновьев, к.м.н.^{1, 2}, Д.А. Дроздовская, к.м.н.^{1, 3}, Е.М. Анохина, к.м.н.^{1, 5}, А.А. Сабитова¹, М.А. Эберт², М.А. Гехт¹, А.С. Плешков^{1, 4}, В.И. Корнев, к.м.н.^{1, 4}, М.В. Никифоров^{1, 4}, О.С. Орлова¹

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

Для цитирования: Зиновьев Г.В., Дроздовская Д.А., Анохина Е.М. и др. Рецидивирующее течение плоскоклеточного рака кожи у пациента с дистрофическим типом буллезного эпидермолиза. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (16): 76–80.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-16-76-80

Развитие плоскоклеточного рака кожи (ПКРК) является одним из наиболее частых осложнений при пограничной и дистрофической форме буллезного эпидермолиза. В настоящее время своевременное обнаружение и хирургическое иссечение кожных опухолей являются золотым стандартом лечения. Однако обнаружение ПКРК на фоне поражения кожного покрова при буллезном эпидермолизе представляет сложную задачу даже для опытного клинициста. Кроме того, существуют нюансы выполнения оперативного вмешательства, а также течения раннего послеоперационного периода у пациентов с особенностями строения кожи. В данной статье мы хотим поделиться редким опытом лечения рецидивирующей плоскоклеточной карциномы кожи у молодого пациента с дистрофическим буллезным эпидермолизом с рецессивным типом наследования.

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз, дистрофический буллезный эпидермолиз с рецессивным типом наследования, коллаген VII типа, генодерматоз, плоскоклеточный рак кожи

Введение

Буллезный эпидермолиз (БЭ) включает в себя группу редких наследственных заболеваний, которые характеризуются особой хрупкостью кожного покрова. Данная особенность обусловлена мутациями в генах, кодирующих белки дермально-эпидермальной адгезии. В зависимости от уровня поражения кожи выделяют четыре типа БЭ: простой БЭ, пограничный БЭ, дистрофический БЭ и синдром Киндлера. Наиболее тяжелое, инвалидизирующее течение заболевания характерно для генерализованного дистрофического буллезного эпидермолиза с рецессивным типом наследования (РДБЭ). Патогенетическое лечение данного заболевания на сегодняшний день отсутствует. Продолжительность жизни таких больных во многом зависит от качества ухода, а также спектра осложнений БЭ. Так, одним из самых грозных последствий генодерматоза является развитие плоскоклеточного рака кожи (ПКРК) и слизистых оболочек. В отличие от ПКРК в общей

популяции, когда хроническое воздействие ультрафиолетового излучения является ведущей причиной развития опухолей на участках, подверженных воздействию солнца, карцинома кожи, ассоциированная с БЭ, возникает на участках, подверженных хроническому воспалительному процессу: пузыри, раны, рубцовые изменения [1–3]. Можно предположить, что тяжесть течения БЭ коррелирует с частотой развития ПКРК, и это будет совершенно верным утверждением. Более того, чем старше пациент, тем выше риск развития рака кожи. Большинство эпидемиологических данных о плоскоклеточном раке при БЭ получено из Национального реестра БЭ США, который показал повышенный кумулятивный риск развития ПКРК при БЭ с возрастом. У пациентов с РДБЭ кумулятивный риск развития одного плоскоклеточного рака составил 7,5% к возрасту 20 лет, 67,8% к 35 годам и 90,1% к 55 годам, параллельно с повышенным кумулятивным риском смерти, связанным с плоскоклеточным раком: 38,7% к возрасту



35 лет, 70,0% к 45 годам и 78,7% к 55 годам [4]. Несмотря на столь высокие цифры заболеваемости, данных о лечении ПКРК на фоне БЭ недостаточно. Поэтому мы считаем необходимостью публикации случаев лечения злокачественных поражений кожного покрова, возникших на фоне столь редкого генодерматоза.

Описание клинического случая

Молодая женщина 27 лет. Дистрофический буллезный эпидермолиз с рецессивным типом наследования (генерализованный подтип, тяжелая степень с мутацией в гене COL7) диагностирован в раннем детстве, клинические проявления заболевания манифестировали в первые сутки после рождения. Нужно отметить, что, несмотря на тяжелое течение БЭ, состояние пациентки сохранялось удовлетворительным благодаря своевременному и грамотному уходу. Родственниками пациентки на протяжении четырех месяцев отмечены незаживающие изъязвления кожи, локализованные в межлопаточной области и нижней трети шеи. Несмотря на неоднократную смену подходов локального ухода, эпителизация так и не была достигнута, в связи с чем пациентка была осмотрена онкологом. В ходе осмотра в указанной анатомической области визуализировались дефекты кожного покрова, представленные глубокими эрозиями с небольшим возвышением по периферии, площадь эрозивной поверхности имела разную глубину и не имела четкой границы с предполагаемыми здоровыми участками кожного покрова (рис. 1). Учитывая тип БЭ, возраст пациентки, принято решение о цитологической верификации патологических участков кожного покрова. В исследуемом материале диагностирована псевдокарциноматозная гиперплазия многослойного плоского эпителия, а также подозрительные в отношении высокодифференцированного плоскоклеточного рака одиночные клетки. Учитывая данные мировой литературы, мы определили, что пациентка относится к группе высокого риска прогрессирования ПКРК. Дополнительное обследование в объеме компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза и ультразвукового исследования регионарной группы лимфатических узлов не выявило признаков регионарного и отдаленного метастазирования. Стандартом лечения локализованных форм ПКРК является оперативное лечение, что и было выполнено в объеме иссечения опухоли с пластикой перемещенными лоскутами кожи. В послеоперационном периоде произошла несостоятельность швов, что привело к вторичному заживлению раны. Послеоперационное гистологическое исследование подтвердило наличие опухоли – умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак кожи (EGFR – интенсивно положителен в большинстве клеток опухоли; PD-L1-позитивен в 80% клеток опухоли и в иммунных клетках, занимающих около 10% площади опухоли). Кроме этого, выявлены опухолевые клетки в одном из маркированных краев резекции, что потребовало повторного вмешательства в послеоперационном периоде для достижения «чистого» края резекции. После заживления раны адьювантная терапия не проводилась. Уход за кожными покровами пациентки осуществлялся в полном привычном объеме близкими родственниками.



Рис. 1. Ороговевающий плоскоклеточный рак кожи задней поверхности шеи и межлопаточной области



Рис. 2. Ороговевающий плоскоклеточный рак кожи боковой поверхности шеи слева

Спустя год и два месяца выявлен новый подозрительный очаг роста опухоли по заднелатеральной поверхности шеи слева и верхней трети спины (рис. 2) в виде гиперкератотических бляшек с приподнятыми краями по периферии. С целью получения диагностически достаточного материала была выполнена мультифокальная панч-биопсия. Такой характер биопсии позволил получить адекватный материал для гистологического исследования, а также повысил шансы верификации диагноза, поскольку существует значительная сложность в выборе зоны биопсии на фоне столь измененных кожных покровов. Во всех биоптатах подтвержден плоскоклеточный ороговевающий рак. При этом скорость роста опухолевых очагов приобрела галопирующий характер (рис. 3). С учетом мультифокального рецидивирующего течения заболевания принято решение о проведении иммунотерапии с целью уменьшения размеров новообразований, а также снижения риска системного прогрессирования. После двух введений анти-PD-1-ингибитора пембролизумаба отмечено увеличение размеров опухоли, что могло расцениваться как псевдопрогрессирование, но в связи



Рис. 3. Продолженный рост очагов плоскоклеточного рака кожи боковой поверхности шеи и верхней трети спины



Рис. 4. Прогрессирование плоскоклеточного рака кожи боковой поверхности шеи и верхней трети спины

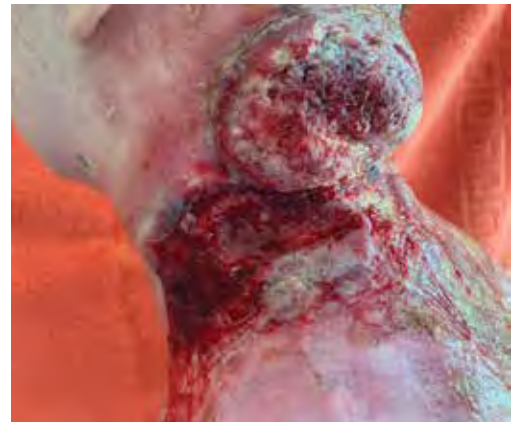


Рис. 5. Состояние после криодеструкции очагов плоскоклеточного рака кожи боковой поверхности шеи справа и верхней трети спины

с быстрым ростом новообразований (рис. 4) принято решение о циторедуктивном пособии – криодеструкции. С целью попытки локального контроля выполнена струйная криодеструкция очагов спины и шеи (рис. 5). После криодеструкции выполнено еще три введения пембролизумаба. Несмотря на продолжение иммунотерапии, отмечалось бурное локальное прогрессирование

основного опухолевого очага (рис. 6 А), что ставило под угрозу возможность выполнения условно-радикального оперативного пособия. С учетом резектабельности процесса на тот момент и отсутствия отдаленных метастазов принято решение о циторедуктивном хирургическом вмешательстве. Выполнено удаление новообразования кожи и подлежащих мягких тканей с резекцией мышечных структур с пластикой расщепленным свободным кожным лоскутом (рис. 6 Б).

В послеоперационном периоде в связи с хронической инфекцией кожных покровов, несмотря на антибактериальную профилактику, произошел субтотальный некроз кожного трансплантата. В течение месяца достигнуто появление активных грануляций (рис. 7 А), а затем и полная эпителизация раны (рис. 7 Б). При контрольном обследовании и осмотрах свидетельств о продолженном росте, появлении новых очагов опухоли и отдаленных метастазов получено не было. Аджьювантная терапия не проводилась.

Спустя восемь месяцев обнаружено появление нового очага, подозрительного в отношении ПКРК, но уже в области верхней трети спины (рис. 9).

Выполнено иссечение новообразования кожи передней грудной стенки с пластикой композитной матрицей. Результат гистологического исследования ткани: изъязвленная ороговевающая плоскоклеточная карцинома кожи передней поверхности грудной стенки, 2,1 см в наибольшем измерении, с инвазией в дерму на глубину 5 мм, на фоне выраженной лимфоидной инфильтрации. Периневральная инвазия не выявлена. Послеоперационный период протекал благополучно. Матрица, покрывавшая дефект, эпителизовалась. Спустя еще пять месяцев обнаружен новый очаг ПКРК по задней поверхности шеи (рис. 8). Выполнено иссечение опухоли, заживление произошло вторичным натяжением, без особенностей.

В настоящее время состояние пациентки удовлетворительное, продолжено наблюдение (рис. 10), длительность которого на момент публикации составляет пять месяцев от последнего хирургического вмешательства, три года от манифестации первого очага опухоли.

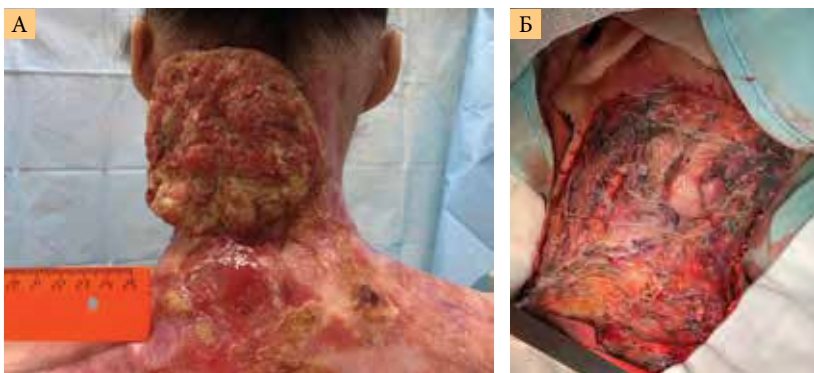


Рис. 6. А – прогрессирование очага плоскоклеточного рака кожи заднебоковой поверхности шеи слева; Б – удаление новообразования кожи с пластикой расщепленным свободным кожным лоскутом



Рис. 7. Появление активных грануляций на 21-е сутки после операции: А – полная эпителизация раны; Б – после циторедуктивного удаления опухоли



Рис. 8. Очаг плоскоклеточного рака кожи в области передней грудной стенки слева



Рис. 9. Очаг плоскоклеточного рака кожи верхней трети спины



Рис. 10. Состояние кожных покровов спустя пять месяцев от последнего хирургического вмешательства, три года от манифестации первого очага опухоли

Мы посчитали важным представить клиническую презентацию лечебного процесса в отношении опухоли у данной пациентки. Хотелось бы обратить внимание на полиморфность очагов ПКРК у одного и того же пациента. Несмотря на тяжелое фоновое заболевание, что безусловно затрудняет хирургические этапы лечения, в большинстве случаев послеоперационный период протекал без осложнений. Благодаря своевременному обнаружению опухоли удалось не только выполнить адекватный объем оперативного лечения, но и сохранить качество жизни пациентки.

Результаты и обсуждение

В данной статье продемонстрирован пример течения ПКРК на фоне тяжелой формы БЭ. С учетом данных мировой литературы, а также нашего опыта мы можем говорить о том, что подобное рецидивирующее или хроническое течение ПКРК является классическим для пациентов с РДБЭ. Почему же это происходит? Почему ПКРК при БЭ проявляет себя столь агрессивно?

Мутации в гене COL7A1 вызывают все формы дистрофического буллезного эпидермолиза. Если в результате мутации выработка коллагена VII типа значительно снижается или прекращается вовсе, у пациента проявляется тяжелое генерализованное течение дистрофического БЭ. У таких пациентов из-за малого количества или отсутствия коллагена VII типа нарушается соединение эпидермиса с дермой, вследствие чего любое трение или травма могут привести к разделению двух слоев кожи. Клинически это проявляется повреждением кожного покрова вплоть до дермы, образуются волдыри, эрозии, язвы, множественные очаги рубцовой ткани. Таким образом, в коже и слизистых оболочках персистирует процесс воспаления. В настоящее время патогенез развития ПКРК на фоне БЭ недостаточно изучен и четкого ответа на вопрос о причинах развития опухоли нет. Однако большинство исследований выделяют следующие предрасполагающие патологические процессы: хроническое воспаление, измененный процесс заживления ран у пациентов с РДБЭ – повторяющаяся реэпителизация, фиброз, бактериальная и грибковая контаминация ран, повторное повреждение тканей вследствие иммун-

ного ответа, генетическая предрасположенность [1, 2, 5]. Вышеперечисленные патологические процессы создают идеальные условия для роста и развития ПКР, а также для изменения ее биологического поведения. Для пациентов с тяжелыми формами БЭ характерны ранняя манифестация опухоли кожи (средний возраст 32–36 лет), первично-множественный характер распространения – наличие нескольких очагов ПКРК при первичном обращении, раннее метастазирование, агрессивный метастатический потенциал, высокая смертность [2, 3].

Таким образом, ПКРК у пациентов с БЭ является серьезной терапевтической проблемой. Безусловно, существует проблема низкой осведомленности среди медицинского персонала о проблеме БЭ и ПКРК, сами пациенты с течением времени негативно относятся к частым осмотрам специалистов, ведь в их случае смена перевязочного материала неизменно ассоциируется с болью. Кроме того, при тяжелом кожном патологическом процессе своевременное обнаружение начальных очагов ПКРК представляет очень сложную поисковую задачу, в связи с чем некоторые ранние очаги опухоли могут быть пропущены, а значит, риск обнаружить ПКРК на ранней стадии снижается. Таким образом, большинство пациентов с БЭ обращаются за медицинской помощью, когда опухолевый процесс носит распространенный характер.

На сегодняшний день отсутствуют исследования в области лечения ПКРК на фоне БЭ, а следовательно, нет и рекомендаций [6]. Безусловно, мы можем и должны опираться на современные международные рекомендации по лечению злокачественных опухолей кожи. Однако тяжелое течение БЭ оказывает влияние на функционирование практически всех систем организма, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения ПКРК. Стандартные курсы полихимиотерапии или таргетная терапия EGFR-ингибиторами для нерезектабельных или метастатических форм ПКРК могут быть использованы с особой осторожностью ввиду высокого риска развития побочных эффектов. Опыт иммунотерапии PD-1-ингибиторами у пациентов с РДБЭ также весьма ограничен, но должен быть рассмотрен в качестве наиболее перспективного подхода в лечении данной группы



больных [7–9]. Когда речь идет о локальном контроле при локализованных опухолевых очагах, золотым стандартом остается хирургическое иссечение в пределах здоровых тканей. Необходимо учитывать тот факт, что опухоль характеризуется более агрессивным биологическим поведением, следовательно, отрицательный край резекции играет еще большую роль в дальнейшем прогнозе. Другие методы локального контроля, такие как криодеструкция опухоли, фотодинамическая терапия, могут быть использованы, если в конкретном клиническом случае это будет потенциально выполнимой и перспективной задачей. Дистанционная лучевая терапия имеет еще более ограниченный опыт применения, поскольку является опасным методом лечения для высокочувствительной кожи пациентов с БЭ, однако может быть использована

с целью снижения выраженности симптомов опухоли и у паллиативных пациентов [6].

Выводы

На сегодняшний день БЭ является неизлечимым заболеванием, а значит, повлиять на риск развития ПКРК мы можем лишь повышением онконастороженности среди медицинского персонала и пациентов, а также улучшением мер, направленных на совершенствование мультидисциплинарного подхода в отношении пациентов с тяжелыми формами данного фонового заболевания. В первую очередь раннее обнаружение опухоли, своевременное ее удаление могут позволить не только снизить риск мучительной смерти от прогрессирующего ПКРК, но и предотвратить проведение калечащих оперативных вмешательств. ☺

Литература

1. Condorelli A.G., Dellambra E., Logli E., et al. Epidermolysis bullosa-associated squamous cell carcinoma: from pathogenesis to therapeutic perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (22): 5707.
2. Bonamonte D., Filoni A., De Marco A., et al. Squamous cell carcinoma in patients with inherited epidermolysis bullosa: review of current literature. *Cells.* 2022; 11 (8): 1365.
3. Montaudié H., Chiaverini C., Sbidian E., et al. Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases. *J. Rare Dis.* 2016; 11 (1): 117.
4. Fine J.-D., Johnson L.B., Weiner M., et al. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60 (2): 203–211.
5. Filoni A., Cicco G., Cazzato G., et al. Immune dysregulation in cutaneous squamous cell carcinoma of patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a single pilot study. *Life (Basel).* 2022; 12 (2): 213.
6. Mellerio J.E., Robertson S.J., Bernardis C., et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br. J. Dermatol.* 2016; 174 (1): 56–67.
7. Khaddour K., Gorell E.S., Dehdashti F., et al. Induced remission of metastatic squamous cell carcinoma with an immune checkpoint inhibitor in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Case Rep. Oncol.* 2020; 13 (2): 911–915.
8. Ansary T.M., Hossain R., Komine M., et al. Immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma: potential benefits and challenges. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (15): 8530.
9. Vasilev P., Kalev D., Karamanliev M. Cemiplimab treatment of squamous cell carcinoma in a patient with severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2023; 21 (3): 295–297.

Recurrent Course of Squamous Cell Skin Cancer in a Patient with Dystrophic Type of Epidermolysis Bullosa

G.V. Zinovyev, PhD^{1,2}, D.A. Drozdovskaya, PhD^{1,3}, E.M. Anokhina, PhD^{1,5}, A.A. Sabitova¹, M.A. Ebert², M.A. Gecht¹, A.S. Pleshkov^{1,4}, V.I. Kornev, PhD^{1,4}, M.V. Nikiforov^{1,4}, O.S. Orlova¹

¹ Charitable Foundation 'BELA. Butterfly Children'

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

³ R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology

⁴ A.M. Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine

⁵ Clinical Hospital of St. Luke

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

The development of squamous cell skin carcinoma (SCCC) is one of the most common complications in the junctional and dystrophic form of epidermolysis bullosa. Currently, early detection and surgery is the gold standard for treatment of skin tumors. However, detection of SCCC in patients with epidermolysis bullosa is a challenge even for an experienced clinician. In addition, there are nuances of performing a surgery, as well as postoperative care in these patients. In this article, we would like to share a rare experience of treatment of recurrent squamous cell skin carcinoma in young patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa.

Key words: epidermolysis bullosa, dystrophic epidermolysis bullosa with recessive inheritance, type VII collagen, genodermatosis, squamous cell skin cancer



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

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

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!





Базальноклеточный рак на фоне синдрома Горлина – Гольца: клинические особенности и возможности терапии

Н.Н. Петенко, к.м.н.¹, К.В. Орлова, к.м.н.¹, В.В. Назарова, к.м.н.¹,
Ю.А. Филиппова¹, О.Н. Черепанова, к.м.н.², Л.В. Демидов, д.м.н.¹

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

Для цитирования: Петенко Н.Н., Орлова К.В., Назарова В.В. и др. Базальноклеточный рак на фоне синдрома Горлина – Гольца: клинические особенности и возможности терапии. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (16): 82–89.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-16-82-89

Синдром Горлина – Гольца – редкая наследственная патология, которая характеризуется широким спектром аномалий развития и предрасположенностью к возникновению злокачественных опухолей – базальноклеточного рака кожи (БКРК) и медуллобластомы. На протяжении всей жизни у большинства пациентов отмечается появление очагов БКРК, количество которых может достигать нескольких тысяч. В статье приведены особенности диагностики данного состояния и возможности терапии БКРК на фоне синдрома Горлина – Гольца. Представлены и проанализированы данные по пациентам с множественным БКРК на фоне синдрома Горлина – Гольца, которые обращались в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2012 по 2023 г. (n = 10).

Ключевые слова: синдром Горлина – Гольца, *PTCH1*, базальноклеточный рак кожи (БКРК), висмодегиб, медуллобластома, пальмарные вдавления

Введение

Синдром Горлина – Гольца (синдром Горлина, синдром базальноклеточного невуса, синдром невоидной базальноклеточной карциномы, синдром множественных базальноклеточных опухолей, пятый факоматоз) – редкий врожденный или развившийся *de novo* (около 30%) синдром с аутосомно-доминантным наследованием и высокой пенетрантностью (около 97%). Вероятность наследования составляет 50%.

Первые упоминания о синдроме относятся к 1894 г. (Jarisch W., White J.C.), основные клинические проявления были описаны и систематизированы в 1960 г. американскими врачами R.J. Gorlin (дерматолог) и R.W. Goltz (стоматолог) по результатам наблюдения за группой пациентов [1].

Синдром базальноклеточного невуса обусловлен инактивирующей гетерозиготной герминальной мутацией преимущественно в гене *PTCH1* (9q-хромосомы, до 70%) и значительно реже в гене *PTCH2* (1p-хромосомы, частота неизвестна) или *SUFU* (10q-хромосомы, до 4%) [2, 3].

Однако у каждого четвертого пациента при генетическом исследовании не удается выявить вышеупомянутые варианты мутаций [4], что может быть обусловлено постзиготическим мозаицизмом (при развитии синдрома *de novo*), несовершенством использованных молекулярно-генетических методов исследования или иными генами, вовлеченными в патологический процесс. Ген *PTCH1* кодирует трансмембранный гликопротеин *PTCH1*, опухолевый супрессор сигнального пути Hedgehog, который играет ключевую роль в регуляции эмбрионального развития, а также пролиферации и дифференцировке клеток [5].

Данный синдром характеризуется нарушением эмбриогенеза в виде скелетных, офтальмологических, неврологических и других аномалий развития, а также предрасположенностью к развитию первично-множественного базальноклеточного рака кожи (БКРК) и медуллобластомы. БКРК может развиваться с двухлетнего возраста, но в среднем проявляется к 20 годам [6]. Риск развития БКРК в течение жизни достигает 90%, при этом



Рис. 1. Множественный БКРК: А – на коже шеи у женщины 35 лет; Б – на коже спины у женщины 66 лет; В – на коже поясицы у женщины 45 лет (собственные наблюдения)

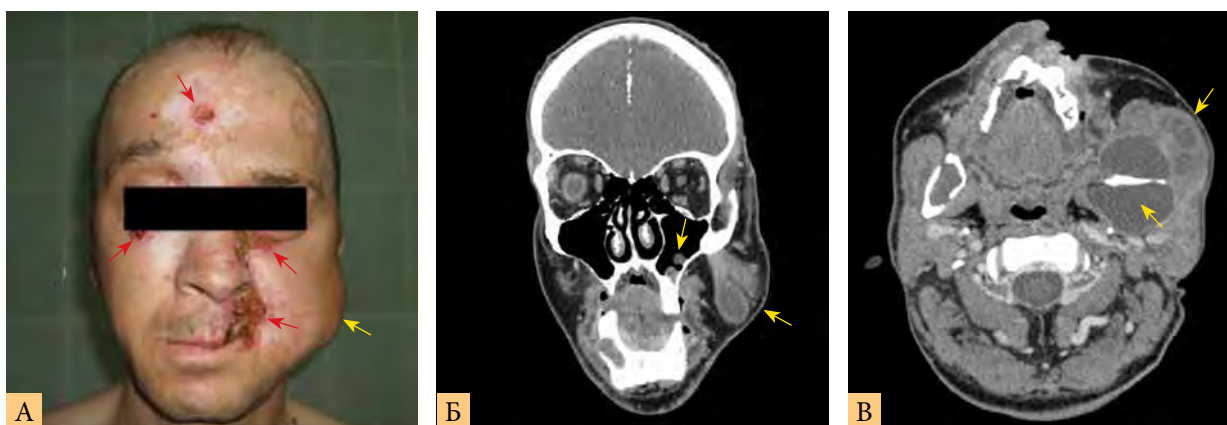


Рис. 2. Множественный БКРК (красные стрелки) и одонтогенные кисты (желтые стрелки) у мужчины 45 лет (собственные наблюдения)

количество опухолевых образований может варьировать от нескольких единиц до нескольких тысяч. Опухолевые очаги чаще возникают на открытых участках кожи (голова, шея, верхняя часть туловища и верхние конечности), однако также могут появиться на коже, не подверженной инсоляции [7] (рис. 1).

Инактивация одной копии гена *PTCH1* вследствие герминальной мутации обуславливает дизэмбриогенез и характерный для данного синдрома фенотип, в то время как инактивация второй копии гена вследствие внешнего воздействия (ультрафиолет, ионизирующая радиация, химические канцерогены и др.) приводит к полному прекращению функционирования опухолевого супрессора и активации канцерогенеза. Поэтому пациентам с синдромом Горлина – Гольца необходима максимальная защита от солнечного воздействия (использование солнцезащитных средств с высоким SPF 50+, закрытой одежды и головных уборов), а также противопоказано проведение лучевой терапии и ряда методов лучевой диагностики (выполнять лучевую диагностику в тех случаях, когда она повлияет на выбор тактики лечения), которые сами по себе могут провоцировать появление новых опухолей кожи [8–10] (рис. 2, А).

Клинически и гистологически БКРК на фоне генетического заболевания не отличается от спорадических форм БКРК, однако имеет тенденцию к более агрессивному течению.

Распространенность синдрома Горлина – Гольца варьирует от 1 на 31 000 до 1 на 256 000 человек, с частотой 1 на 18 976 новорожденных [11, 12], который выявляется примерно в 1% случаев БКРК. При нетипичном клиническом течении опухоли кожи, наличии стигм дизэмбриогенеза, а также необычном внешнем виде пациента нельзя исключить наследственный генодерматоз, что крайне важно для выбора правильной тактики лечения БКРК.

Риск развития медуллобластомы достигает 1,2–2,4% при гетерозиготной мутации в гене *PTCH1* и повышается в 20 раз при варианте синдрома, обусловленном гетерозиготной мутацией в гене *SUFU* [13, 14].

Клинические особенности синдрома Горлина – Гольца

Клинические диагностические критерии для синдрома Горлина – Гольца были впервые предложены D.G. Evans и соавт. в 1993 г. и впоследствии неоднократно дополнялись и обновлялись (V.E. Kimonis и соавт., 1997; A.F. Vree и соавт., 2011) [15–17]. Всего описано более 100 клинических признаков, разделенных по значимости на большие и малые диагностические критерии, наличие которых позволяет установить диагноз клинически. К большим диагностическим критериям относятся:

- раннее развитие БКРК (в возрасте до 20 лет) или множественный БКРК (рис. 1, рис. 2, А);

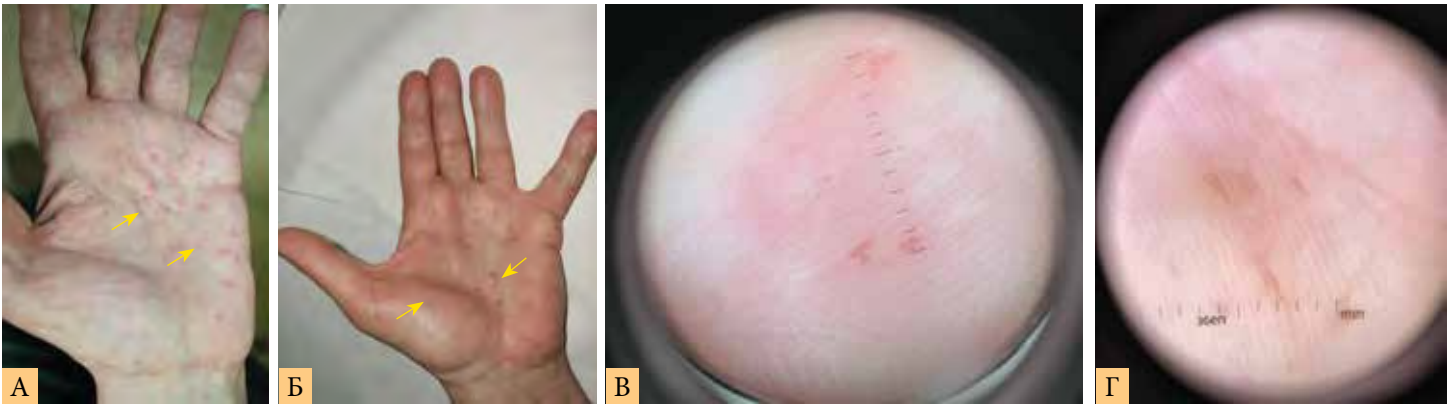


Рис. 3. Пальмарные вдавления: А – у женщины 66 лет; Б, В, Г – у мужчины 37 лет (собственные наблюдения)

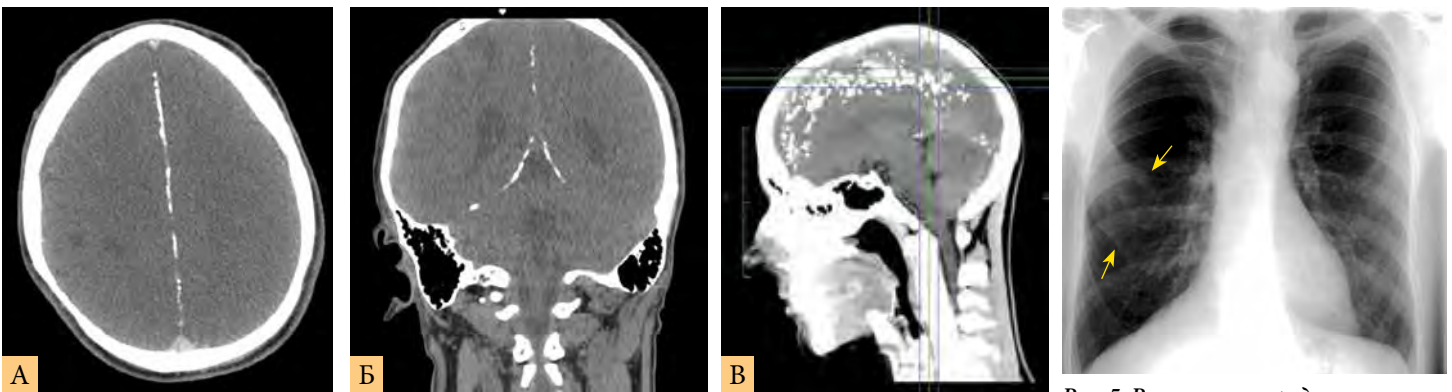


Рис. 4. Кальцификация серпа мозга и намета мозжечка: А, Б – у мужчины 45 лет; В – у женщины 32 лет (собственные наблюдения)

Рис. 5. Расщепление грудного конца ребер (желтые стрелки) у мужчины 37 лет (собственные наблюдения)

- одонтогенные кисты (в возрасте до 20 лет) (рис. 2);
 - пальмарные/плантарные вдавления (≥ 2) – бессимптомные, непальпируемые углубления от 1 до 3 мм на коже ладоней и/или подошв, обусловленные частичным или полным отсутствием рогового слоя (рис. 3);
 - интракраниальная эктопическая кальцификация – ламеллярная кальцификация серпа мозга, намета мозжечка (рис. 4);
 - медуллобластома (десмопластический вариант) в возрасте до трех лет;
 - синдром Горлина – Гольца у близкого родственника.
- Среди малых клинических критериев:
- реберные аномалии: расщепление или слияние ребер (рис. 5);
 - макроцефалия;
 - выступающие лобные бугры (рис. 6, Г), расширенная переносица, прогнатизм;
 - расщелина губы/неба;
 - лимфомезентериальные кисты, единичные или множественные (чаще всего бессимптомные, могут кальцифицироваться);
 - глазные аномалии (косоглазие, гипертелоризм, врожденная катаракта, глаукома, колобома) и др.;
 - пороки развития костной системы (клиновидная деформация позвонков, кифосколиоз, spina bifida, укорочение четвертой пястной кости,

постаксиальная полидактилия, синдактилия, деформация Шпренгеля, воронкообразная или клиновидная деформация грудной клетки и др.);

- патология развития турецкого седла;
- фиброма яичника/сердца и др.

В соответствии с современными представлениями (консенсус экспертов) и клиническими рекомендациями, синдром Горлина – Гольца может быть установлен на основании [9, 17]:

- наличия одного большого клинического критерия и генетического подтверждения;
- наличия двух больших клинических критериев;
- наличия одного большого и двух малых клинических критериев.

Таким образом, синдром Горлина – Гольца может быть диагностирован и без генетического подтверждения. Тем не менее генетическое исследование может быть рекомендовано в следующих случаях:

- 1) подтверждение диагноза у пациентов с недостаточным количеством клинических диагностических критериев;
- 2) прогностическое исследование у пациентов из группы риска, у которых имеется близкий родственник с синдромом Горлина – Гольца;
- 3) пренатальное тестирование при наличии известной семейной мутации.

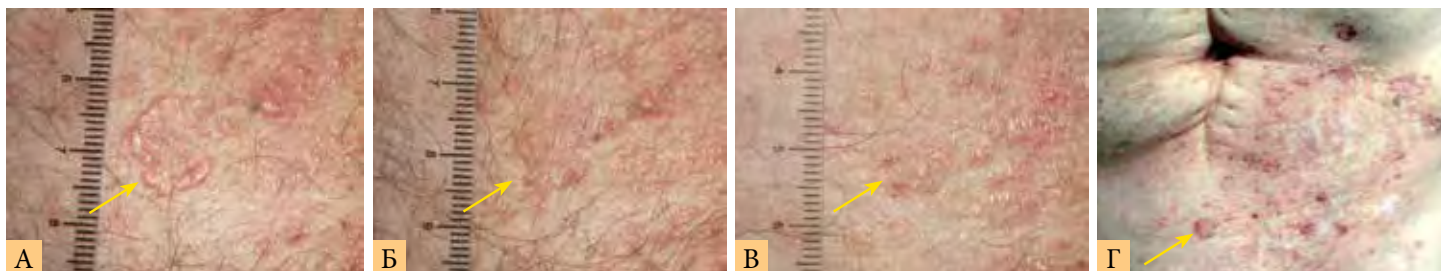


Рис. 6. Множественный БКРК на коже передней брюшной стенки слева у мужчины 37 лет (после лучевой терапии): А – морфологически подтвержденный БКРК до таргетной терапии (ТТ); Б – БКРК после 1 месяца ТТ; В – морфологически подтвержденный полный ответ после 11,5 месяца ТТ; Г – рецидив БКРК после отмены ТТ (собственные наблюдения)

При установлении синдрома Горлина – Гольца в связи с высоким риском развития злокачественного новообразования рекомендовано следующее.

1. По поводу риска развития БКРК. Ежегодный осмотр кожи всей поверхности тела, включая кожные покровы, защищенные от солнца, до появления первого очага БКРК, далее осмотры каждые 3–6 месяцев в зависимости от количества и частоты появления новых очагов БКРК [9].

2. По поводу риска развития медуллобластомы. Детям с мутацией в гене *PTCH1* – выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга при наличии неврологических симптомов. Детям с синдромом Горлина – Гольца без генетического подтверждения или с мутацией в гене *SUFU* – МРТ головного мозга каждые четыре месяца до трех лет и далее два раза в год до пяти лет (медуллобластома чаще проявляется в возрасте до трех лет) [9].

3. Дифференциальный диагноз следует проводить прежде всего с синдромом Базекса, множественной папулезной трихоэпителиомой и синдромом Мьюира – Торре.

Возможности терапии БКРК на фоне синдрома Горлина – Гольца

Лечение БКРК следует проводить в соответствии с международными/национальными клиническими рекомендациями [9]. В настоящее время научно обоснованного подхода к лечению множественного БКРК у пациентов с синдромом Горлина – Гольца не существует, поэтому варианты терапии БКРК на фоне наследственного заболевания такие же, как и при спорадическом БКРК, за исключением лучевой терапии, которая в данном случае противопоказана [8–10] (см. рис. 2, А).

Методы локального воздействия

Хирургическое иссечение является золотым стандартом и основным методом лечения при немногочисленных очагах БКРК. При локально-агрессивных опухолях и/или опухолях, расположенных в зонах высокого риска (центральные отделы лица, веки, брови, периорбитальные области, нос, губы, подбородок, нижняя челюсть, околоушная и заушная области, складки кожи лица, висок, ушная раковина, а также гениталии, ладони и стопы), хирургия по методу Моса предпочтительнее обычного хирургического иссечения [10].

У пациентов с многочисленными опухолями небольших размеров, узловыми или поверхностно-распространяющимися формами БКРК могут также применяться другие методы локального воздействия, включая кюретаж с электрокоагуляцией, лазерную/криодеструкцию, фотодинамическую терапию (ФДТ), применение крема имихимод, а также их комбинирование, поскольку множественные хирургические вмешательства сами по себе могут являться источником болевых ощущений, дискомфорта, а также обуславливать неудовлетворительные функциональные и эстетические результаты лечения.

Методы локального воздействия обеспечивают удовлетворительный локальный контроль отдельных опухолевых очагов [8, 10].

Системная терапия

При неэффективности или невозможности применения локальных методов лечения по поводу первично-множественного и/или местно-распространенного БКРК может быть назначена таргетная терапия висмодегибом, ингибирующим патологически активный сигнальный путь Hedgehog в опухоли. Таргетная терапия демонстрирует высокую эффективность (рис. 6, 7), частота объективных ответов достигает 80% [18], однако контроль болезни сохраняется в процессе терапии и некоторое время после ее окончания, что требует непрерывного и длительного применения препарата. После прекращения таргетной терапии рост опухолей возобновляется даже при морфологически подтвержденном полном ответе [19] (рис. 6, Г).

Прерывистое применение висмодегиба

В настоящее время режимы прерывистого применения висмодегиба не одобрены, однако в ходе рандомизированного клинического исследования MIKIE были апробированы два прерывистых режима применения висмодегиба с оценкой их эффективности и безопасности. Пациенты с множественным БКРК (не менее шести очагов) распределялись в две группы терапии висмодегибом: в группе А – 116 пациентов (44 пациента с синдромом Горлина – Гольца) получали терапию висмодегибом в течение 12 недель, далее 8 недель плацебо, далее 12 недель терапии; в группе В – 113 пациентов (41 пациент с синдромом Горлина – Гольца) получали терапию висмодегибом в течение



Рис. 7. Множественный местно-распространенный БКРК у женщины 35 лет: А – на коже шеи, лица до лечения; Б – после 5,5 месяца терапии висмодегибом; В – на волосистой части головы до лечения; Г – после 5,5 месяца терапии висмодегибом (собственные наблюдения)

24 недель, далее 8 недель плацебо, 8 недель терапии висмодегибом (в таком режиме до 73 недель). По данным исследования, среднее количество очагов БКРК на 73-й неделе в группе лечения А уменьшилось на 62,7% (95% доверительный интервал (ДИ) 53,0–72,3) и в группе лечения В – на 54,0% (95% ДИ 43,6–64,4). Частота нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести в обеих группах была сопоставима. Таким образом, оба прерывистых режима применения висмодегиба продемонстрировали хорошую активность при длительном применении у пациентов с множественным БКРК [20].

Описание собственных клинических данных

Синдром Горлина – Гольца – это редкий синдром, тем не менее в период с 2012 по 2023 г. в отделении онкодерматологии (ранее – отделение биотерапии опухолей) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России наблюдались и/или получали терапию десять пациентов с первично-множественным и/или местно-распространенным БКРК на фоне синдрома Горлина – Гольца, который был установлен на основании современных диагностических критериев (табл. 1; рис. 1–7).

Характеристика пациентов

Большинство пациентов были женщины (мужчин – трое, женщин – семь). Средний возраст на момент обращения в НМИЦ – 44 года (диапазон от 28 до 66 лет).

У всех десяти пациентов отмечалось первично-множественное опухолевое поражение кожи лица и туловища, у пяти пациентов также отмечалось поражение кожи шеи и волосистой части головы, у двух пациентов – конечностей, у одного пациента – промежности. У четырех пациентов заболевание приобрело местно-распространенный характер. Количество гистологически подтвержденных очагов БКРК варьировало от 15 до > 100 на одного пациента. Средний возраст на момент появления первых очагов БКРК составил 22 года (диапазон от 5 до 35 лет).

Учитывая наследственный характер синдрома и длительный анамнез появления очагов БКРК в течение

жизни, большинство пациентов проходили многолетнее комплексное лечение (табл. 2) в разных учреждениях и в итоге обратились в НМИЦ им. Н.Н. Блохина для консультации и/или терапии. В данной статье проанализированы методы лечения БКРК у пациентов с синдромом Горлина – Гольца в контексте современных рекомендаций.

Терапия БКРК, проводимая пациентам (n = 10)

Хирургическое лечение. Девяти пациентам из десяти проводилось хирургическое лечение в количестве от одного до 35 хирургических вмешательств с удовлетворительным контролем проявлений заболевания, повторные хирургические иссечения проводились по поводу новых опухолевых очагов.

Другие методы локального воздействия. Двум пациентам из десяти проводились ФДТ, и/или криодеструкция, и/или лазерная деструкция опухолей с удовлетворительным контролем опухолевых очагов и косметическим результатом.

Трем пациентам из десяти проводилась близкофокусная или дистанционная лучевая терапия, которая пациентам с синдромом Горлина – Гольца противопоказана и способствует образованию новых очагов БКРК (см. рис. 2, А – новый очаг БКРК на коже лобной области после лучевой терапии).

Лекарственная терапия. Семи пациентам из десяти проводилась системная лекарственная терапия:

- четыре пациента из семи получали терапию ретиноидами/интерфероном/диклофенаком или химиотерапию, которые продемонстрировали наименьшую эффективность в виде краткосрочной стабилизации опухолевых очагов;
- пяти пациентам из семи проводилась таргетная терапия висмодегибом, который обеспечил длительный контроль заболевания у четырех из пяти пациентов с достижением двух полных ответов (один клинический – после четырех месяцев терапии и один морфологически подтвержденный – после 11,5 месяца терапии) и два глубоких частичных ответа на лечение, которые, однако, сохранялись только при продолжении таргетной терапии (рис. 6, 7). Продолженный рост опухолей



Таблица 1. Клинические критерии, на основании которых был установлен синдром Горлина – Гольца (n = 10)

Пациент	Клинические критерии		Генетическое исследование
	Большие	Малые	
№ 1	Одонтогенные кисты, множественный БКРК с 5 лет, синдром Горлина – Гольца у отца, кальцификация серпа мозга	Выступающие лобные бугры, аномалия Арнольда – Киари I типа, тератома яичника	Не проводилось
№ 2	Одонтогенные кисты, множественный БКРК с 5 лет после лучевой терапии (ЛТ) после нефрэктомии по поводу опухоли Вильмса (рис. 6, Г)	Кифосколиоз, раздвоение ребер, прогнатия, истинный гипертелоризм, выступающие лобные бугры, укорочение проксимальных фаланг пальцев рук, множественные милиумы, невоидные кисты, опухоль Вильмса (нефробластома)	Выявлена герминальная мутация в гене <i>PTCH1</i>
№ 3	Множественный БКРК с 34 лет, одонтогенные кисты, кальцификация серпа мозга и намета мозжечка, пальмарные вдавления	–	Не проводилось
№ 4	Множественный БКРК с 32 лет, невоидные кисты и пальмарные вдавления	Кардиомиопатия	Не проводилось
№ 5	Множественный БКРК с 33 лет, кальцификация серпа мозга, пальмарные вдавления	–	Не проводилось
№ 6	Множественный БКРК с 14 лет, кальцификация серпа мозга и намета мозжечка, кисты нижней челюсти	Выступающие лобные бугры, дистопия 23 зубов, киста верхнечелюстной пазухи	Герминальная мутация в генах <i>PTCH1</i> и <i>SUFU</i> не выявлена
№ 7	Множественный БКРК с детства, пальмарные вдавления	Выступающие лобные бугры	Не проводилось
№ 8	Множественный БКРК, плантарные вдавления	Выступающие лобные бугры	Не проводилось
№ 9	Множественный БКРК	–	Выявлена герминальная мутация в гене <i>PTCH1</i>
№ 10	Множественный БКРК, одонтогенные кисты, кальцификация серпа мозга	–	Не проводилось

и/или рецидив развивался в ближайшие недели после временного прекращения таргетной терапии (рис. 6, Г).

Среди них:

- двое пациентов вынуждены продолжать терапию висмодегибом более пяти и восьми лет (с перерывами терапии при перебоих в лекарственном обеспечении, вследствие изоляции во время пандемии COVID-19 или по иным причинам);
- один пациент получал висмодегиб в течение трех месяцев с выраженным частичным ответом (–60%), далее перерыв три месяца вследствие развития алопеции 1-й степени с последующим возобновлением терапии в течение трех месяцев и приостановкой терапии из-за проблем с обеспечением препаратом;
- один пациент получает терапию висмодегибом более 14 месяцев с перерывами в связи с развитием полного клинического ответа и возобновлением терапии после развития рецидива заболевания;
- один пациент получал висмодегиб около одного-двух месяцев с неизвестным эффектом и летальным исходом по неизвестной причине.

Переносимость терапии висмодегибом в целом удовлетворительная, среди нежелательных явлений были отмечены: мышечные спазмы 1–3-й степени у трех из четырех пациентов, дисгевзия 1-й степени у двух из четырех пациентов, алопеция 1–2-й степени у трех из четырех пациентов, лихорадка 1-й степени у одного из четырех пациентов, нерегулярные менструации 1-й степени у одного из четырех пациентов, папилломатоз кожи туловища 1-й степени у одного из четырех пациентов, снижение веса 1-й степени у одного из четырех пациентов.

Одному пациенту из десяти проводилась локальная терапия курадермом с краткосрочным контролем заболевания.

Одному пациенту из десяти не проводилось никаких видов лечения, поскольку синдром был выявлен случайно (пациент обратился в НМИЦ онкологии



Таблица 2. Варианты терапии БКРК у пациентов с синдромом Горлина – Гольца

Пациент	Хирургическое лечение (n)	Лазерная или криодеструкция (n)	ФДТ (n)	Лучевая терапия	Лекарственная терапия
№ 1	1	0	0	0	Висмодегиб
№ 2	Множественно	Множественно	Множественно	0	Роаккутан + реаферон; неотигазон + реаферон или виферон + диклофенак; неотигазон; проспидин; висмодегиб
№ 3	1	0	0	Несколько курсов	Карбоплатин (5 циклов); висмодегиб
№ 4	35	0	0	Несколько курсов	Циклофосфан + метотрексат + блеомицин (всего 12 циклов паллиативной химиотерапии)
№ 5	8	0	0	0	Висмодегиб
№ 6	3	0	0	0	Курадерм, висмодегиб
№ 7	Множественно	0	0	0	Проспидин
№ 8	Множественно	0	0	Несколько курсов	0
№ 9	17	4	0	0	0
№ 10	0	0	0	0	0

им. Н.Н. Блохина с подозрением на злокачественное новообразование нижней челюсти, по данным биопсии злокачественный характер образования был исключен, диагностирована одонтогенная киста).

Обсуждение

Главный принцип управления рисками развития БКРК на фоне синдрома Горлина – Гольца заключается в пожизненной максимальной защите от ультрафиолетового воздействия, недопустимости проведения лучевой терапии и ограничении в использовании методов лучевой диагностики (например, выполнение МРТ и ультразвукового исследования вместо компьютерной томографии).

Динамическое наблюдение с регулярным осмотром всех кожных покровов позволяет своевременно и последовательно выявлять очаги БКРК для проведения радикального хирургического вмешательства, а также хирургии по Моссу для очагов в зонах высокого риска.

При множественном опухолевом поражении возможно применение дополнительных методов локального контроля, включая кюретаж с электрокоагуляцией, лазерную/криодеструкцию, ФДТ, применение крема имихимод, а также их комбинирование.

Системная таргетная терапия демонстрирует исключительную непосредственную эффективность при БКРК на фоне синдрома Горлина – Гольца, однако не обладает курабельным потенциалом. Таким образом, назначение таргетной терапии может быть рассмотрено при первично-множественном и/или местно-распространенном БКРК, который не поддается методам локального контроля.

В связи с необходимостью проведения длительной таргетной терапии и исходя из результатов клинического исследования MIKIE, у пациентов с БКРК может быть рассмотрена возможность проведения

прерывистой терапии висмодегибом (официально не одобрена ни в одной из стран).

Пациенты с синдромом Горлина – Гольца, которые обращались в НМИЦ онкологии, в основном не были информированы о необходимости защиты от солнечного излучения. Каждому третьему пациенту ранее проводилась лучевая терапия и/или множественные лучевые методы диагностики, которые могли оказать негативное влияние на клиническое течение опухолевых поражений кожи.

Половина пациентов не проходили специального наблюдения по поводу опухолевого поражения кожи и на момент обращения уже имели десятки очагов БКРК разной степени распространенности.

Практически всем пациентам проводилось хирургическое лечение с удовлетворительным контролем заболевания. Только двум пациентам проводились дополнительные методы локального контроля с удовлетворительным эффектом. Половина пациентов получали таргетную терапию висмодегибом, выраженный эффект отмечен у четырех из пяти пациентов. В силу технических причин пациенты получали таргетную терапию в прерывистом режиме.

Заключение

Проявления дизэмбриогенеза или необычный внешний вид пациента на фоне злокачественных новообразований кожи могут быть проявлением наследственного генодерматоза. Синдром Горлина – Гольца может контролироваться при регулярном наблюдении, адекватном лечении и информировании пациента о рисках и мерах профилактики. Своевременное выявление и лечение опухолевых проявлений наследственного генодерматоза при участии мультидисциплинарной команды, а также генетическое консультирование могут предотвратить осложненное течение заболевания и улучшить качество жизни пациентов. ☺



Литература

1. Gorlin R.J., Goltz R.W. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. N. Engl. J. Med. 1960; 262: 908–912.
2. Anderson D.E., Taylor W.B., Falls H.F., et al. The nevoid basal cell carcinoma syndrome. Am. J. Hum. Genet. 1967; 19 (1): 12–22.
3. Fujii K., Ohashi H., Suzuki M., et al. Frameshift mutation in the PTCH2 gene can cause nevoid basal cell carcinoma syndrome. Fam. Cancer. 2013; 12 (4): 611–614.
4. Evans D.G., Oudit D., Smith M.J., et al. First evidence of genotype-phenotype correlations in Gorlin syndrome. J. Med. Genet. 2017; 54 (8): 530–536.
5. Epstein E.H. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. Nat. Rev. Cancer. 2008; 8 (10): 743–754.
6. Yasar B., Byers H.J., Smith M.J., et al. Common variants modify the age of onset for basal cell carcinomas in Gorlin syndrome. Eur. J. Hum. Genet. 2015; 23 (5): 708–710.
7. Howell J.B. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Profile of genetic and environmental factors in oncogenesis. J. Am. Acad. Dermatol. 1984; 11 (1): 98–104.
8. Baker S., Joseph K., Tai P. Radiotherapy in Gorlin syndrome: can it be safe and effective in adult patients? J. Cutan Med. Surg. 2016; 20 (2): 159–162.
9. Verkouteren B.J.A., Cosgun B., Reinders M., et al. A guideline for the clinical management of basal cell naevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). Br. J. Dermatol. 2022; 186 (2): 215–226.
10. Peris K., Fargnoli M.C., Garbe C., et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. Eur. J. Cancer. 2019; 118: 10–34.
11. Evans D.G., Howard E., Giblin C., et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. Am. J. Med. Genet. A. 2010; 152A (2): 327–232.
12. Lo Muzio L., Nocini P.F., Savoia A., et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Clinical findings in 37 Italian affected individuals. Clin. Genet. 1999; 55 (1): 34–40.
13. Verkouteren B.J.A., Cosgun B., Vermeulen R.J., et al. Prevalence of medulloblastoma in basal cell nevus syndrome patients with a PTCH1 mutation. Neuro Oncol. 2022; 23 (6): 1035–1036.
14. Foulkes W.D., Kamihara J., Evans D.G.R., et al. Cancer surveillance in Gorlin syndrome and rhabdoid tumor predisposition syndrome. Clin. Cancer Res. 2017; 23 (12): e62–e67.
15. Evans D.G., Ladusans E.J., Rimmer S., et al. Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. J. Med. Genet. 1993; 30 (6): 460–464.
16. Kimonis V.E., Goldstein A.M., Pastakia B., et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. Am. J. Med. Genet. 1997; 69 (3): 299–308.
17. Bree A.F., Shah M.R., Group B.C. Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). Am. J. Med. Genet. A. 2011; 155A (9): 2091–2097.
18. Basset-Seguín N., Hauschild A., Kunstfeld R., et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. Eur. J. Cancer. 2017; 86: 334–348.
19. Herms F., Lambert J., Grob J.J., et al. Follow-up of patients with complete remission of locally advanced basal cell carcinoma after vismodegib discontinuation: a multicenter french study of 116 patients. J. Clin. Oncol. 2019; 37 (34): 3275–3282.
20. Dreno B., Kunstfeld R., Hauschild A., et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017; 18 (3): 404–412.

Basal Cell Cancer in Patients with Gorlin-Goltz Syndrome: Clinical Features and Therapy Options

N.N. Petenko, PhD¹, K.V. Orlova, PhD¹, V.V. Nazarova, PhD¹, Iu.A. Filippova¹,
O.N. Cherepanova, PhD², L.V. Demidov, PhD¹

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

² RUDN University

Contact person: Natalia N. Petenko, n.petenko@gmail.com

Gorlin-Goltz syndrome is a rare hereditary disorder characterised by multiple congenital abnormalities and cancer predisposition – basal cell cancer (BCC) and medulloblastoma. BCC develops in most patients throughout their life. The number of BCCs varies from a few to several thousand. In this paper we describe the diagnostic features for Gorlin-Goltz syndrome and treatment options for BCC associated with this hereditary disease. We analysed our clinical experience and presented data on patients with multiple BCC related to Gorlin-Goltz syndrome who were referred to N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 2012 to 2023 (n = 10).

Key words: Gorlin-Goltz syndrome, PTCH1, basal cell skin cancer (BCC), vismodegib, medulloblastoma, palmar pits



Клинический случай применения пембролизумаба у пациента с метастатическим поражением лимфатических узлов, головного мозга без выявленного первичного очага

Д.Л. Строяковский, к.м.н., А.Н. Юрченков, А.С. Данилова,
М.В. Волконский

Адрес для переписки: Александр Николаевич Юрченков, dr.yurchenkov@gmail.com

Для цитирования: Строяковский Д.Л., Юрченков А.Н., Данилова А.С., Волконский М.В. Клинический случай применения пембролизумаба у пациента с метастатическим поражением лимфатических узлов, головного мозга без выявленного первичного очага. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (16): 90–92.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-16-90-92

Лечение пациентов с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага (ВПО) происходит на индивидуальной основе с учетом клинко-морфологических данных. Правильное назначение лекарственной терапии зависит от заключительных гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований. В статье представлен клинический случай применения иммунотерапии у пациента без ВПО с высокой PD-L1-экспрессией.

Ключевые слова: метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага, пембролизумаб

Метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага (ВПО) – заболевание, проявляющееся метастатическим поражением органов без установленного первичного очага. По данным различных авторов, пациенты с метастазированием без ВПО составляют от 3 до 5% онкологических больных.

Лечение такой подгруппы пациентов строится на индивидуальной основе с учетом клинко-морфологических данных и требует наличия в команде профессиональной группы морфологов и молекулярных генетиков, так как от заключительных гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований зависят выбор тактики лечения и правильное назначение лекарственной терапии.

PDL и MSS – разные биологические маркеры для разных гистологических подтипов солидных опухолей. Для опухолей без ВПО с наличием микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ДНК (dMMR), независимо от органа принадлежности, FDA в 2017 г. выдало разрешение на назначение пембролизумаба. В 2020 г. добавлено новое показание для пациентов с солидными опухолями с высокой мутационной нагрузкой (ТМВ) – десять или более мутаций на мегабазу ДНК (на основании исследования II фазы

KEYNOTE-158). Однако для опухолей без ВПО с высоким уровнем PD-L1-экспрессии таких показаний на сегодняшний день нет. Определение мутационной нагрузки в настоящий момент дорогостоящий и не всем доступный метод, определение PD-L1-экспрессии является рутинным методом иммуногистохимического исследования.

В связи с этим представляем клинический случай применения иммунотерапии у пациента без ВПО с высокой PD-L1-экспрессией из собственной практики.

Пациент, мужчина 42 лет, с августа 2021 г. отметил жалобы на дискомфорт в правом подреберье, в связи с чем проведено обследование по месту жительства. 17.09.2021 проведены эзофагогастродуоденоскопия (заключение: гастрит, *Helicobacter pylori*-положительный) и колоноскопия (данных за органическую патологию нет).

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и полости малого таза, выявлено массивное поражение забрюшинных лимфоузлов диаметром около 7 см.

08.10.2021 пациент был госпитализирован в ГКБ им. С.П. Боткина, где 14.10.2021 ему была выполнена лапароскопическая биопсия образования забрюшинного пространства.



Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование показало иммунофенотип гистиоцитарной саркомы забрюшинного пространства.

Для определения дальнейшей тактики обследования и лечения пациент был направлен в Московскую городскую онкологическую больницу № 62 (МГОб № 62). Учитывая клиническую картину, заподозрена меланома, в связи с чем пациенту рекомендованы пересмотр гистологических препаратов и определение мутации в гене BRAF.

При пересмотре гистопрепаратов обнаружено, что в материале морфологическая картина не противоречит росту низкодифференцированной злокачественной опухоли.

С целью уточнения гистогенеза опухоли было выполнено иммуногистохимическое исследование:

- мелан А, НМВ 45, S100 – отрицательно;
- пан-цитокератин: диффузная различной степени выраженности цитоплазматическая реакция в опухолевых клетках. Отмечается некоторая апикальность реакции, вероятно связанная с деформацией материала;
- кальретинин: в единичных клетках наблюдается слабая цитоплазматическая реакция;
- PAX5: опухолевые клетки негативны.

Дополнительно произведено исследование со следующими маркерами:

- TTF1, CDX2, GATA3: опухолевые клетки негативны;
- CD20, CK7, CDx2: опухолевые клетки негативны;
- PAX8: в небольшой части крайне слабая, еле заметная ядерная реакция;
- Ki67 – 70% Androgen rec: neg (0).

ПЦР: мутации BRAF не обнаружено.

Заключение: в материале морфологическая картина не противоречит росту низкодифференцированной злокачественной опухоли, с учетом экспрессии пан-цитокератина и отсутствия экспрессии транскрипционных факторов, более вероятно наличие недифференцированного плеоморфноклеточного рака.

Опухолевые маркеры АФП, ХГЧ, СА 19-9, СА 72-4, РЭА, S100, ПСА в норме.

По данным КТ от ноября 2023 г., забрюшинно слева конгломерат 53 × 68 × 130 мм с инвазией левой почечной артерии и левого надпочечника (рис. 1).

01.12.2021 у пациента отмечено появление неврологической симптоматики.

02.12.2021 выполнена магнитно-резонансная (МР) томография головного мозга – МР-картина объемных образований головного мозга (в левой лобной доле 26 × 18 мм, с выраженным отеком, в левой теменной доле 5,5 × 6 мм). Таким образом, пациенту установлен диагноз: С76.2, низкодифференцированный плеоморфноклеточный рак без выявленного первичного очага с поражением забрюшинных лимфоузлов, головного мозга сTxN0M1, IV стадия, II клиническая группа.

Учитывая гистологический тип опухоли и наличие болевого синдрома, принято решение о проведении пациенту химиотерапии по схеме «карбоплатин + паклитаксел». Первый курс проведен 03.12.2021.

06.12.2021 в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко выполнено оперативное лечение в объеме микрохирур-

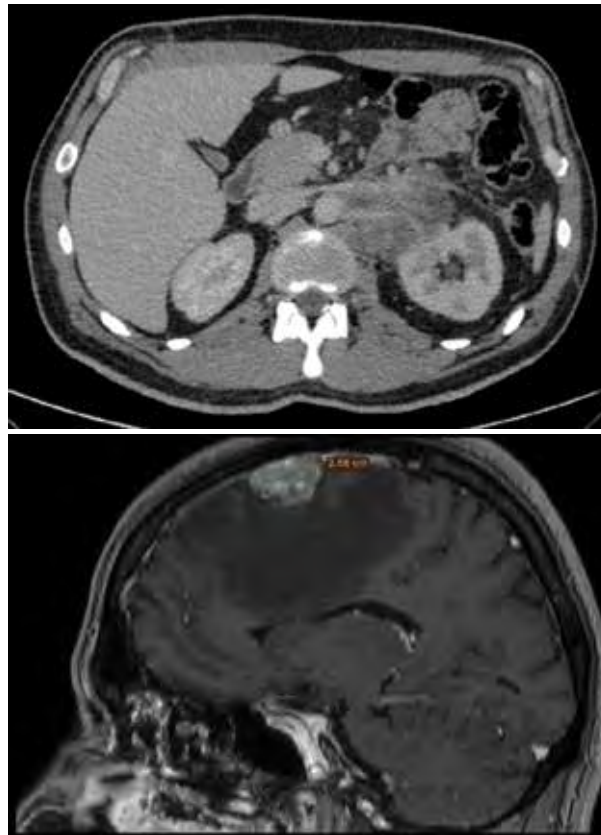


Рис. 1. КТ-исследование до начала лечения

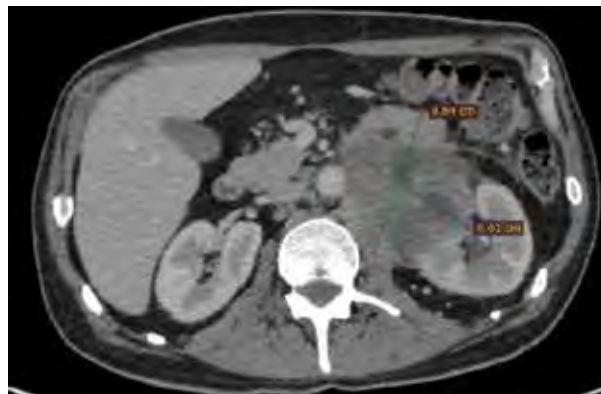


Рис. 2. КТ-исследование после первой линии химиотерапии

гического удаления метастаза левой лобной доли с применением нейрофизиологического мониторингирования. ИГХ-исследование: метастаз низкодифференцированной карциномы (DESMIN, EMA, MELAN A HMB45 RCC CK19 CK20 CK5-6, PSA SYN TTF) – neg Vimentin, CK. Пересмотр в МГОб № 62: метастаз низкодифференцированного плеоморфноклеточного рака в головном мозге (материал аналогичен с первичной опухолью). С декабря 2021 г. по январь 2022 г. проведены второй и третий курсы химиотерапии по прежней схеме. После трех курсов терапии у пациента, по данным КТ от января 2022 г., отмечен выраженный рост очагов (рис. 2).



Рис. 3. Май 2022 г. После четырех введений пембролизумаба

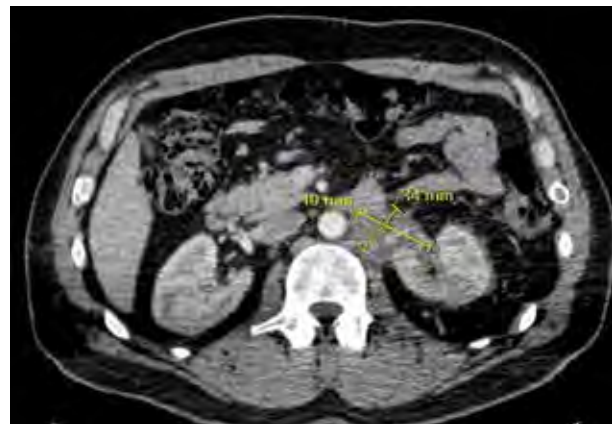


Рис. 5. Февраль 2023 г. 12 месяцев терапии пембролизумабом

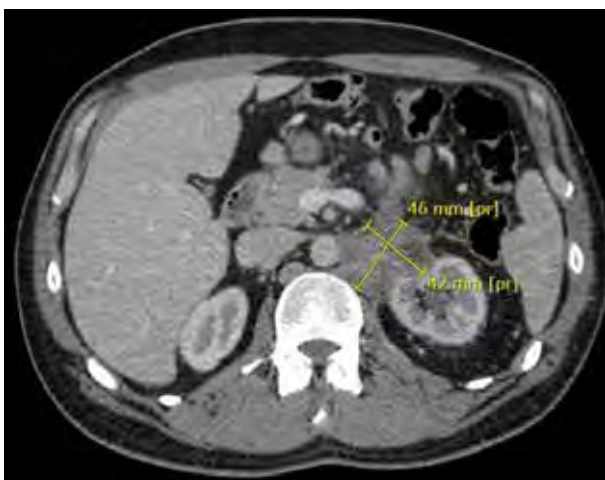


Рис. 4. Июль 2022 г. Шесть месяцев терапии пембролизумабом

Пациент переведен на вторую линию терапии (ифосфамид). Однако после первого курса терапии произошло нарастание болевого синдрома, соматическое ухудшение состояния ECOG3 за счет болевого синдрома. Получены результаты геномного секвенирования: TMB 3,2647 m/Mb, клинически значимых мутаций в опухоли не найдено.

Одновременно с результатами секвенирования получен результат ИГХ-исследования из МГОБ № 62: опухоль MSS; мембранная экспрессия в опухолевых клетках (TS) 90%; CPS (combined positive score) 90. Учитывая молодой возраст пациента, резистентность на фоне двух линий химиотерапии, высокую мембранную экспрессию в опухолевых клетках (CPS 90%), пациенту назначена иммунотерапия пембролизумабом. На фоне двух введений пембролизумаба у пациента отмечено купирование болевого синдрома. По данным КТ от мая 2022 г., обнаружена выраженная положительная динамика, которая нарастала при последующих исследованиях от июля 2022 г. и февраля 2023 г. (рис. 3–5).

Выводы

У пациента с низкодифференцированным раком без выявленного первичного очага, без драйверных мутаций и с высоким уровнем PD-L-экспрессии в третьей линии была предпринята попытка проведения иммунотерапии, при помощи которой удалось достичь частичного опухолевого ответа (Recist 1.1), сохраняющегося на протяжении 14 месяцев. Лечение переносит без нежелательных явлений, терапия продолжена. Таким образом, определение PD-L1-экспрессии может стать дополнительным диагностическим маркером для выбора терапии у пациентов с метастазами без выявленного первичного очага. ☺

A Clinical Case of the Use of Pembrolizumab in a Patient with Metastatic Lesion of Lymph Nodes, Brain Without Identified Primary Focus

D.L. Stroyakovsky, PhD, A.N. Yurchenkov, A.S. Danilova, M.V. Volkonsky

City Oncological Hospital No. 62, Moscow

Contact person: Alexander N. Yurchenkov, dr.yurchenkov@gmail.com

Treatment of patients with metastases of a malignant tumor without an identified primary focus (HPV) occurs on an individual basis, taking into account clinical and morphological data. The correct prescription of drug therapy depends on the final histological, immunohistochemical and molecular genetic studies. The article presents a clinical case of the use of immunotherapy in a patient without HPV with high PD-L1 expression.

Key words: metastases of a malignant tumor without an identified primary focus, pembrolizumab

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp

(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



Тезисы*

Иммуноопосредованный рецидивирующий артрит при лечении метастатической меланомы кожи: клинический случай

Нечаева М.Н., Молнар С.М., Рахманкулова Г.Г.

Архангельский клинический онкологический диспансер

Цель. Представить собственный опыт наблюдения за осложнениями при иммунотерапии (ИТ) пациентов с метастатической меланомой кожи.

Материал и методы. Пациентка, 49 лет. С 2015 г. эпителиоидно-клеточная меланома без выявленного первичного очага T_xN_xM₁ IV стадии, с метастазами (МТС) в мягкие ткани, левую молочную железу (ЛМЖ), легкие, печень, поджелудочную железу (ПЖ), надпочечники. PD-L1 20%.

Результаты. Пациентке проведена ИТ пембролизумабом на протяжении 13 месяцев с полным метаболическим ответом в течение 4 месяцев и развитием артрита 3-й ст. В апреле 2017 г. – первое прогрессирование (МТС в легких), проведена лучевая терапия на аппарате «Кибернож». В мае 2017 г. – второе прогрессирование (новые МТС в мягких тканях правого плеча, ПЖ, ЛМЖ). Проведена вакцинотерапия в рамках протокола, выполнено удаление МТС в ЛМЖ и мягких тканях правого плеча. В октябре 2017 г. – третье прогрессирование (увеличение всех МТС-очагов). После четырех введений ипилимумаба по 6 мг/кг появились диспепсия 2-й ст., болевой синдром 2-й ст. в области МТС, колит 2-й ст. В феврале 2018 г. произошло четвертое прогрессирование (МТС в печени). После первого введения ниволумаба 240 мг наблюдался рецидив артрита плюсневых, плюснефаланговых, голеностопных суставов 2-й ст. Снижена доза ниволумаба до 3 мг/кг, ИТ – до 53 курсов. Между курсами – рецидивирующий артрит 2-й ст. Частичный ответ опухоли в мае 2018 г. ИТ закончена в мае 2020 г. в связи с ухудшением состояния пациентки – артрит 3-й ст. с присоединением перикардита 1-й ст. и левостороннего гидроторакса 1-й ст. Пациентка неоднократно консультировалась у ревматолога. Диагноз: ревматоидный артрит, серонегативный, АЦЦП-отрицательный, эрозивный, развернутая стадия, активность 2, рентгенологическая стадия IV, с внесуставными проявлениями – РУ, лимфаденопатией, поражением сердца (перикардитом), ФК II. Развился вторичный остеоартрит с преимущественным поражением КС, ФК I–II. По поводу артрита пациентка последовательно получала курсы преднизолона 60 мг/сут – 7,5 мг/сут длительно, метотрексат 10 мг в неделю (отмена в связи с артралгией 2-й ст.), азатиоприн (отмена в связи с диспепсией 2-й ст.), гидроксихлорохин (отмена в связи с диспепсией 2-й ст.), лефлуномид 20 мг/сут (отмена в связи с алопецией 2-й ст. и диспепсией 2-й ст.), сульфасалазин 2 г/сут – 3 г/сут (отмена в связи с алопецией 2-й ст., тромбоцитопенией 2-й ст.). Артрит разрешился до 2-й ст. Проводится терапия артрита препаратами абатацепт и ритуксимаб. Пациентка продолжает наблюдение у онколога. По данным ПЭТ/КТ в октябре 2022 г. – полный метаболический ответ.

Выводы. Данный клинический случай показывает, что онкологу необходимо уметь распознавать возможные нежелательные явления при применении ИТ и эффективно управлять ими, привлекая сопутствующих специалистов.

Ключевые слова: метастатическая меланома кожи, нежелательные явления при иммунотерапии

* Тезисы публикуются в авторской редакции.



Конференция «Меланома и опухоли кожи – 2023»

Многовекторность профилактической работы в Краснодарском крае для совершенствования медицинской помощи при онкопатологии кожи

Степанова Л.Л., Тесленко Л.Г., Шаров С.В., Фрейлах И.О.

Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодарский край

Цель. Оценить результативность профилактической работы по раннему выявлению злокачественных новообразований (ЗНО) кожи в Краснодарском крае в 2016–2022 гг.

Материал и методы. Организация консультативного обследования с целью выявления рака кожи (РК) и меланомы кожи (МК), в том числе при выездных и массовых мероприятиях. Эффективность работы оценивалась по показателям: доля случаев ЗНО кожи, выявленных активно при профилактических медицинских осмотрах (%), доля случаев ЗНО кожи, выявленных в I и II стадии активно и неактивно (%), одногодичная летальность (ОЛ) при МК (%). Расчет проводился на основе данных автоматизированной информационной системы «Популяционные раковые регистры РФ» (ООО «Новел СПб»).

Результаты. Активная выездная работа по ранней диагностике ЗНО кожи реализуется в рамках краевого профилактического проекта «Кубань против рака» с 2016 г. Выездные бригады медработников повышают доступность медицинской помощи для населения. Проект также включает проведение ежегодных Дней открытых дверей по диагностике ЗНО кожи. С 2022 г. проводится Неделя ранней диагностики рака головы и шеи. Онкопоиск на ЗНО кожи осуществляется в поликлиниках при проведении диспансеризации, а также в смотровых кабинетах, где проводится осмотр всех впервые обратившихся в текущем году лиц на выявление опухолей визуально обозримых локализаций. Активная выявляемость МК в 2016 г. составила 28,5%, в 2022 г. – 41,4%, прирост – 45,3%; активная выявляемость РК в 2016 г. – 42,7%, в 2022 г. – 59,5%, прирост – 39,3%. При этом доля случаев I–II стадии среди активно выявленных превышает этот показатель среди неактивно выявленных (в 2022 г. МК – соответственно 97 и 65,4%, РК – 99,1 и 93,5%). В группе пациентов с ЗНО кожи, выявленных активно, доля случаев с МК I стадии выросла за 7 лет с 43,4 до 47%, с РК – с 83,6 до 90,3%. Оптимизация структуры МК по стадиям способствовала снижению показателя ОЛ при МК на 18,6%.

Выводы. Реализация различных направлений профилактической работы позволила повысить активную выявляемость ЗНО кожи, которая демонстрирует лучший результат раннего выявления МК и РК, а также увеличить раннюю диагностику МК и РК при профосмотрах, что в целом способствовало снижению ОЛ при МК. В настоящее время эффективные общепризнанные методики скрининга на выявления ЗНО кожи отсутствуют, в то же время многовекторность комплексной профилактической работы способствует раннему выявлению и, соответственно, результативному лечению данной онкопатологии.

Ключевые слова: раннее выявление рака кожи, раннее выявление меланомы кожи



Опыт применения фотодинамической терапии у пациентов с базальноклеточным раком кожи в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова (Республика Беларусь)

Церковский Д.А., Артемьева Т.П., Мазуренко А.Н.

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

Цель. Изучить непосредственные и отдаленные результаты применения фотодинамической терапии (ФДТ) у пациентов с базальноклеточным раком кожи (БКРК).

Материал и методы. Работа основана на анализе результатов лечения 175 пациентов с верифицированным диагнозом «БКРК» (T1N0M0, I стадия; первичная форма), пролеченных в период с 01.01.2007 по 01.03.2023 на базе отделения гипертермии и фотодинамической терапии. В исследование включены 99 мужчин и 76 женщин, средний возраст пациентов составил $55,9 \pm 7,6$ года. Фотосенсибилизатор (ФС) Фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) вводился внутривенно капельно в течение 30 минут в дозах 2,0–2,5 мг/кг массы тела в условиях затемненного помещения. Сеанс ФДТ осуществляли с помощью полупроводниковых лазеров UPL PDT laser (Lemt BelOMO, Республика Беларусь, $\lambda = 665 \pm 5$ nm) и PDT LASER (Институт молекулярной и атомной физики НАН Беларуси, Республика Беларусь, $\lambda = 660 \pm 5$ nm) через 2,5–3 часа после окончания инфузии ФС в экспозиционных дозах от 50 до 250 Дж/см² с плотностью мощности 150–500 мВт/см². Степень выраженности нежелательных реакций оценивали по шкале СТСАЕ (версия 4.03). Оценку противоопухолевой эффективности осуществляли через 1–3 месяца после ФДТ на основании данных клинического и цитологического исследований.

Результаты. За время инфузии ФС и сеанса ФДТ серьезных нежелательных реакций (анафилактического шока, отека Квинке, выраженного болевого синдрома и др.) не зарегистрировано. У 10 пациентов (5,7%) вследствие нарушения светового режима отмечены умеренно выраженные симптомы кожной фототоксичности (СТСАЕ, 1–2-я степень). Частота полных и частичных опухолевых регрессий составила 93,1 и 4,7% соответственно. Частота объективных ответов составила 97,8%. В период наблюдения от 7 до 62 месяцев рецидивы заболевания зарегистрированы в 6,9% наблюдений.

Выводы. Метод ФДТ представляет собой хорошо переносимую и эффективную опцию лечения пациентов с БКРК.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, базальноклеточный рак кожи



Отсроченная биопсия сторожевого лимфоузла при меланоме кожи: ВОЗМОЖНОСТЬ для региональных центров

Курманалиев А.А.

Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодарский край

Цель. Анализ результатов отсроченной биопсии сторожевого лимфоузла, проведенной пациентам с меланомой кожи, получивших хирургическое лечение, и определение целесообразности подобной диагностической тактики.

Материал и методы. В исследование включены пациенты, обратившиеся в ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» (КОД № 1) с января 2020 г. по январь 2022 г., у которых впервые выявлена локализованная форма меланомы кожи с толщиной опухоли 0,8 мм и более. Всем пациентам проведено хирургическое лечение в объеме иссечения первичной опухоли в условиях хирургических отделений ГБУЗ КОД № 1. Участники исследуемой группы были направлены в федеральные НМИЦ онкологии: первичная консультация проведена с помощью телемедицинских технологий, по результатам которой определялись сроки госпитализации, что позволило оптимизировать маршрутизацию пациентов и минимизировать логистические издержки. Биопсия сторожевого лимфоузла выполнена 99 пациентам (31,3% мужчин и 68,7% женщин) в возрасте от 22 до 80 лет (средний возраст составил 53,5 года). Имело место следующее распределение по стадиям распространения первичной опухоли: pT1 – 12 (12,1%), pT2 – 28 (28,2%), pT3 – 23 (23,3%), pT4 – 36 (36,4%). Средний срок между широким иссечением опухоли и проведением биопсии сторожевого лимфоузла составил 58,6 дня (от 20 до 134 дней).

Результаты. Микрометастазы меланомы выявлены в 32 случаях (32,3%). В зависимости от стадии распространения первичной опухоли «положительные» сторожевые лимфоузлы выявлены: pT1 – 2 случая (6,2%), pT2 – 9 случаев (28,1%), pT3 – 8 случаев (25%), pT4 – 13 случаев (40,7%). У всех пациентов с выявленными метастазами в сторожевом лимфоузле установлена III стадия заболевания, проведено молекулярно-генетическое исследование (активирующие мутации в гене *BRAF* выявлены у 21 пациента (65,6%)) и своевременно назначено противоопухолевое лекарственное лечение: комбинация BRAF- и MEK-ингибиторов (дабрафениб, траметиниб) – 17 случаев (53,1%); иммунотерапия – 15 случаев (14 пациентам назначен пембролизумаб (43,8%), в 1 случае – ниволумаб (3,1%)).

Выводы. Полученные результаты позволяют говорить об отсроченной биопсии сторожевого лимфоузла после иссечения опухоли на первом этапе как об эффективном методе диагностики, позволяющем своевременно начать системное лечение у пациентов с клинически скрытым регионарным метастазированием.

Ключевые слова: биопсия сторожевого лимфоузла, меланома кожи



Дооперационная диагностика пигментных новообразований кожи в практике онкохирурга

Тризна Н.М., Дубиковский К.Ю.

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

Актуальной проблемой раннего выявления меланомы кожи является дифференциальная диагностика меланом и невусов, основанная на клиническом и дерматоскопическом методах исследования.

Цель. Оценка эффективности использования правила ABCD + E и дерматоскопии в дооперационной диагностике пигментных новообразований кожи.

Материал и методы. Исследование выполнено в когорте пациентов (n = 148) с пигментными новообразованиями кожи с подозрением на меланому в отделении малоинвазивной хирургии Республиканского научно-практического центра (РНПЦ) онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Визуальная клиническая оценка локального статуса и риска меланомы проводилась на первичном приеме и перед операцией с использованием правила ABCD + E и дерматоскопического исследования с помощью дерматоскопа DermLite DL3 (3Gen, США). Цифровые изображения клинической и дерматоскопической картины новообразований получали с помощью цифрового фотоаппарата Nikon One (Nikon, Япония) или фотокамеры iPhone XR (США) и фотоадаптора для присоединения дерматоскопа. Окончательный диагноз выставлен на основании гистологического исследования операционного материала, включая иммуногистохимические исследования (определение S100, CD34, CD68, MelanA, ki67).

Результаты. При сравнении групп пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом меланомы (n = 94) и «меланомами» согласно правилу ABCD + E, которые оказались впоследствии не меланомами (n = 54), продемонстрирована несостоятельность правила в 36% случаев.

Предварительный диагноз «меланома» (C43) был установлен у 66 пациентов. Полное совпадение предварительного и окончательного диагнозов «меланома» отмечалось у 52 (80%) пациентов, из них у 31 (60%) пациента диагностированы «тонкие» меланомы.

Эксцизионная биопсия опухоли была выполнена 82 пациентам с дерматоскопическими признаками, позволившими заподозрить меланому кожи (D48.5). Морфологическая верификация меланомы получена у каждого второго пациента (n = 42), причем на ранних стадиях – у 83% пациентов: меланома *in situ* (D03) – у 15 пациентов, меланома толщиной менее 1 мм – у 20 пациентов.

Сложности в интерпретации нетипичной дерматоскопической картины возникли при дерматофибромах (n = 12), морфологически подтвержденных на основании иммуногистохимического исследования. У 27 из 32 удаленных невусов выявлены признаки травматизации, юнкциональной активности, а также тяжелая меланоцитарная дисплазия, однако еще не имеющая достаточно данных для меланомы *in situ*. В 10 случаях диагностированы немеланоцитарные новообразования (базалиома, гемангиома, себорейный и актинический кератоз).

Выводы. Выявление меланомы кожи на стадии *in situ* или на стадии ранних инвазивных форм (толщина опухоли менее 1 мм) требует проведения обязательного дерматоскопического исследования пигмента с оценкой индивидуальных относительных рисков развития меланомы кожи, что при своевременном лечении обеспечивает высокую общую выживаемость пациентов.

Ключевые слова: невусы, пигментные новообразования кожи, подозрение на меланому



Клинический случай длительной терапии ингибиторами BRAF и MEK во второй линии терапии у пациента с лептоменингеальными метастазами меланомы

Рахманкулова Г.Г., Нечаева М.Н.

Архангельский клинический онкологический диспансер

Цель. Представить опыт наблюдения и длительного лечения метастатической меланомы кожи с лептоменингеальными метастазами (МТС).

Материал и методы. Пациентка, 59 лет, больна с 2017 г. Меланома кожи правого бедра T4NxM1 IV стадии с МТС в легкие, мягкие ткани правого бедра. Иссечение опухоли правого бедра от 21.11.2017. Иммуно-терапия. Первое прогрессирование в марте 2018 г. – МТС в головном мозге, увеличение МТС в легких. Химиотерапия (темозоломид). Увеличение МТС в головном мозге, лептоменингеальные метастазы. Таргетная терапия (ТТ) – дабрафениб + траметиниб.

Результаты. Больна с ноября 2017 г. По месту жительства 11.11.2017 проведено нерадикальное лечение, возник инфильтрат. 21.11.2017 выполнено радикальное лечение – иссечение инфильтрата правого бедра в пределах здоровых тканей. Обследование 23.11.2017: узловая пигментная меланома с некрозами, изъязвлением, 5-й уровень инвазии по Кларку, толщиной 2,5 см, смешанно-клеточного строения, 5 митозов в 1 п/зр. При дообследовании 15.12.2017 обнаружены МТС в легких. Заключительный диагноз: меланома кожи правого бедра T4NxM1 IV стадии с МТС в легких.

Проведено лечение в клиническом исследовании – иммунотерапия, 4 введения исследуемого препарата. 05.03.2018 выявлено прогрессирование: метастаз в головном мозге, в лобной доле, увеличение поражения легких. Проведено облучение метастаза 15.03.2018. Назначена лекарственная терапия препаратом темозоломид. Иммуногистохимический анализ от 09.04.2018 показал мутацию *BRAF M600E*. 20.04.2018 пациентка обратилась с жалобами на уплотнения в области послеоперационного рубца правого бедра. Ультразвуковое исследование не зафиксировало метастатическое поражение мягких тканей правого бедра. По компьютерной томографии (КТ) отмечена положительная динамика МТС в легких, головном мозге. Продолжена терапия темозоломидом. По результатам контрольных обследований до октября 2018 г., произошла стабилизация процесса. Химиотерапия продолжена до 13 курсов. Прием препарата закончен в феврале 2019 г.

При контрольном обследовании в марте 2019 г. обнаружено прогрессирование в головном мозге, выявлено множественное МТС-поражение, в том числе лептоменингеальные МТС. Учитывая *BRAF (+)*, пациентке показано проведение ТТ дабрафенибом + траметинибом. В настоящее время продолжает лекарственную терапию по выбранной схеме. Не наблюдаются признаки МТС-поражения с октября 2020 г.

По данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в августе 2022 г. отмечен полный метаболический ответ.

Выводы. Данный клинический случай показывает, что возможности ТТ и иммунотерапии в сочетании с современным мультидисциплинарным подходом могут значительно увеличить продолжительность жизни пациента с метастатической меланомой, даже при крайне неблагоприятном прогнозе.

Ключевые слова: лептоменингеальные метастазы, меланома кожи

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



Преимущества



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



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



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



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



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



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



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников



Изображения в 2 окна
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



План научно-практических мероприятий РОДВК на 2023 год



Утвержден решением 23-й Конференции РОДВК 20 сентября 2022 года.
Протокол Конференции РОДВК № 23 от 20.09.2022 г.



17 февраля / г. Тула

Конференция дерматовенерологов и косметологов Тульской области.

Организуется Тульским региональным отделением РОДВК



10 марта / г. Самара

XI Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области.

Организуется Самарским региональным отделением РОДВК



7 апреля / г. Владикавказ

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского федерального округа.

Организуется Северо-Осетинским региональным отделением РОДВК



21 апреля / г. Воронеж

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа.

Организуется Воронежским региональным отделением РОДВК



12 мая / г. Москва

XXXX Научно-практическая конференция «Рахмановские чтения» с международным участием.

Организуется Московским региональным отделением РОДВК



25–26 мая / г. Саратов

X Научно-практическая конференция дерматовенерологов «Григорьевские чтения».

Организуется Саратовским региональным отделением РОДВК



15–16 июня / г. Волгоград

X Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа.

Организуется Волгоградским региональным отделением РОДВК



8 сентября / г. Пенза

Конференция дерматовенерологов и косметологов Пензенской области.

Организуется Пензенским региональным отделением РОДВК



19–22 сентября / г. Москва

XXIII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов



29 сентября / г. Севастополь

IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма.

Организуется региональными отделениями РОДВК г. Севастополя и Республики Крым



12–13 октября / г. Новосибирск

XIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа.

Организуется Новосибирским региональным отделением РОДВК



26–28 октября / г. Санкт-Петербург

XVII Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения».

Организуется Санкт-Петербургским региональным отделением РОДВК



23–24 ноября / г. Казань

XIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа.

Организуется региональным отделением РОДВК Республики Татарстан

3 – 8 ИЮЛЯ 2023 ГОДА IX ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2023»

Площадка Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи» традиционно объединяет специалистов из разных регионов России и зарубежных стран, помогает наладить новые связи, привлечь к сотрудничеству и обмену опытом, технологиями. Убежден, что работа форума внесет значительный вклад в борьбу с онкологическими заболеваниями.



*Михаил Альбертович Мурашко,
Министр здравоохранения
Российской Федерации*