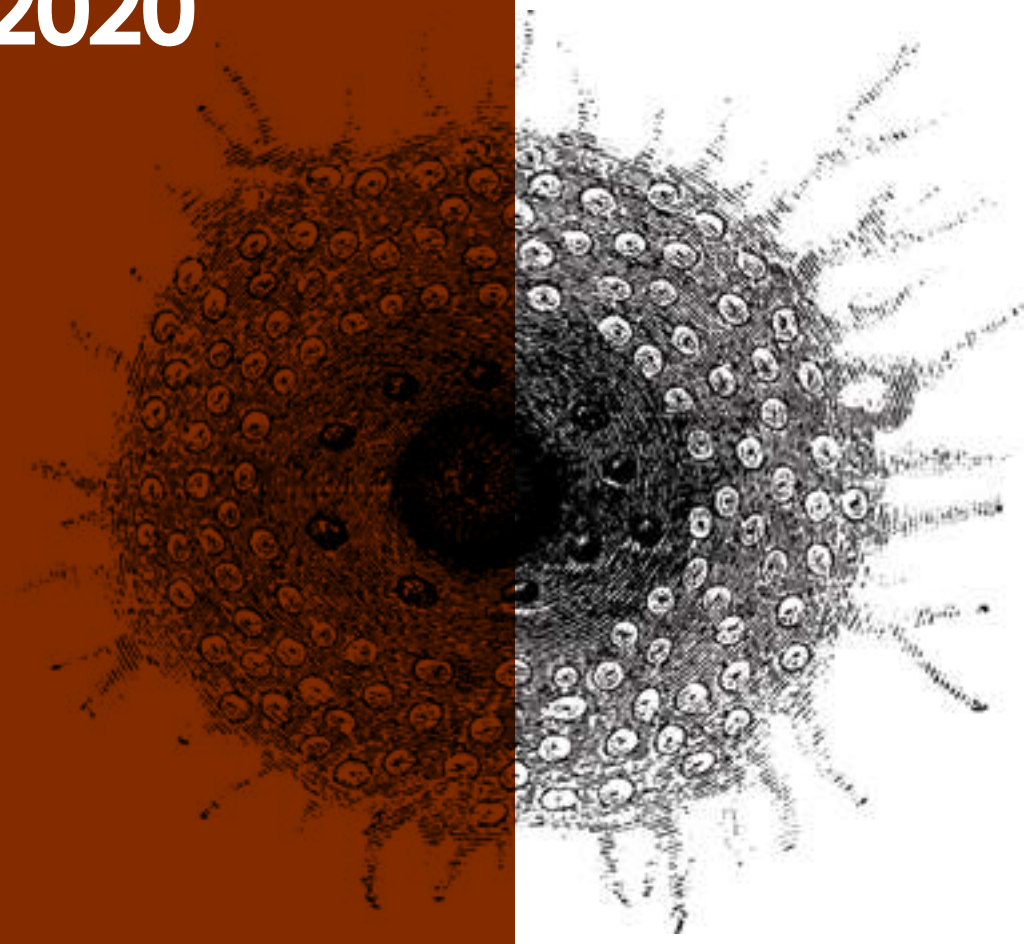
ISSN 2307-3586

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 18 ТОМ 16 2020



ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ №2

Тема номера
«Меланома и опухоли кожи»

umedp.ru
Свежие выпуски и архив журнала

Выпуск подготовлен совместно с Ассоциацией специалистов по проблемам меланомы
www.melanoma.pro

МЕЛАНОМА ПРО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ МЕЛАНОМЫ

Реклама

РУ ЛП-002274 от 12.10.2018; РУ ЛП-002945 от 24.11.2016

ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ С МУТАЦИЕЙ BRAF V600 КОМБИНАЦИЕЙ ТАФИНЛАР® И МЕКИНИСТ® ПОЗВОЛЯЕТ:

- При применении в адъювантном режиме у больных III стадии после полной резекции опухоли увеличить 3-летнюю общую выживаемость до 86%[1]
- При применении в 1-й линии терапии метастатической меланомы у больных с благоприятным прогнозом* увеличить 5-летнюю общую выживаемость до 55%[2]

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ПРИМЕЧАНИЕ: Примечание: перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению При одновременном назначении дабрафениба траметинибом ознакомьтесь с соответствующими инструкциями. ТАФИНЛАР® Дабрафениб, капсулы 50 мг, 75 мг. Регистрационный номер: ЛП-002274. МЕКИНИСТ® Траметиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,5 мг, 2,0 мг. Регистрационный номер: ЛП-002945. **ПОКАЗАНИЯ:** • Нерезекгабельная или метастатическая меланома: Тафинлар® и Мекинист® в монотерапии* и/или их комбинация для лечения пациентов с нерезектабельной или метастической меланомой с мутацией гена BRAF V600. * Препарат Мекинист® не эффективен в монотерапии у пациентов с прогрессированием на фоне предшествующей терапии ингибиторами BRAF. • Распространенный немелкоклеточный рак легкого: препарат Тафинлар® в комбинации с препаратом Мекинист® показан для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена BRAF V600. • Адъювантная терапия при меланоме. Препарат дабрафениб в комбинации с препаратом траметиниб показан для адъювантной терапии у пациентов после тотальной резекции меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** • Взрослые: Тафинлар®: Рекомендуемая доза при применении в монотерапии или в комбинации траметинибом составляет 150 мг2р/д, Мекинист®: Рекомендуемая доза при применении в виде монотерапии или в комбинации с дабрафенибом составляет 2 мг1 р/д. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Беременность и период грудного вскармливания. • Детский возраст до 18 лет. «Только для препарата Тафинлар®: Повышенная чувствительность кдабрафенибу или другим компонентам, входящих в состав препарата. Противопоказано применение у пациентов с меланомой или немелкоклеточным раком легкого с «диким» типом гена BRAF в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Только для препарата Мекинист®: Окклюзия вен сетчатки (ОВС). Повышенная чувствительность ктраметинибу или другим компонентам препарата. **СПЕЦИАЛЬНЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** • Лихорадка, возникающая на фоне терапии, может сопровождаться выраженной дрожью, обезвоживанием и артериальной гипотензией. Требуется мониторинг уровня креатинина сыворотки и функции почек при тяжелой лихорадке и непосредственно после ее разрешения. • Кровотечение: отмечались геморрагические явления, в том числе, обширные кровоизлияния как при монотерапии, таки при комбинированном лечении. «Только для препарата Тафинлар®: • Плоскоклеточный рак кожи и первичная меланома: осмотр кожи до начала лечения, в период лечения и через 6 месяцев после его прекращения или до начала другой противоопухолевой терапии. • Внекожные вторичные/рецидивирующие злокачественные новообразования: контроль в соответствии с клинической необходимостью в течение 6 месяцев после прекращения лечения дабрафенибом или до начала другой противоопухолевой терапии. • Панкреатит: боль в животе неясного генеза требует проведения обследования, включая измерение активности сывороточной амилазы и липазы. «Увеит: контроль офтальмологических симптомов в период лечения. «Только для препарата Мекинист®: «Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ)/Дисфункция левого желудочка: Всем пациентам должна проводиться оценка ФВЛЖдо начала и в период проведения лечения. «Ухудшение зрения: Не рекомендуется применение у пациентов с окклюзией вен сетчатки (ОВС) в анамнезе. Необходима консультация офтальмолога перед началом лечения и периодически во время его проведения. При выявлении патологии сетчатки следует немедленно прекратить лечение и обратиться к специалисту. При выявлении ОВС лечение необходимо отменить. * Тромбоз глубоких вен (ТГВ)/Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА): При возникновении ТГВ или ТЭЛА следует немедленно обратиться в соответствующее лечебное учреждение, • Колит и перфорация органов желудочно-кишечного тракта: Следует с осторожностью проводить лечение препаратом Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом у пациентов с факторами риска развития перфорации органов желудочно-кишечного тракта. При появлении симптомов колита или перфорации органов желудочно-кишечного тракта пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью. **РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ:** • Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом: Необходимо использовать эффективные методы контрацепции в период лечения и в течение 4 недель после прекращения терапии дабрафенибом и, по меньшей мере, в течение 4 месяцев после применения последней дозы траметиниба. Дабрафениб может снижать эффективность гормональных контрацептивов, следует пользоваться альтернативными методами контрацепции. • Тафинлар®: Существует риск необратимого нарушения сперматогенеза. • Мекинист®: Может оказывать неблагоприятное влияние. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Монотерапия дабрафенибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой. • Очень часто: папиллома, снижение аппетита, головная боль, кашель, тошнота, рвота, диарея, проявления со стороны кожи (сыпь, гиперкератоз), алопеция, синдром ладони о-подошвенной эритродизестезии, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, астения, озноб, утомляемость, лихорадка. Монотерапия траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: Очень часто: артериальная гипертензия, кровотечение, кашель, одышка, диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, сухость во рту, сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, кожный зуд, алопеция, утомляемость, периферические отеки, лихорадка. Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: • Очень часто: инфекция мочевыводящих путей, нейтропения, назофарингит, снижение аппетита, головная боль, головокружение, артериальная гипертензия, кровотечение, кашель, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, сухость кожи, зуд, сыпь, акнеформный дерматит, артралгия, миалгия, боль в конечностях, повышенная утомляемость, периферический отек, лихорадка, озноб, астения. Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого: • Очень часто: нейтропения, гипонатриемия, головная боль, головокружение, кровотечение, артериальная гипотензия, тошнота, рвота, диарея, ухудшение аппетита, запор, эритема, сухость кожных покровов, сыпь, зуд, гиперкератоз (в том числе гиперкератоз, актинический гиперкератоз, себорейный кератоз, фолликулярный кератоз), мышечный спазм, артралгия, миалгия, лихорадка, астения (в том числе повышенная утомляемость и ухудшение самочувствия), отек, повышенная утомляемость, озноб, увеличение активности ЩФ (щелочной фосфатазы). Полный список нежелательных реакций указан в полных инструкциях по применению. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** • Только для препарата Тафинлар®: * Требуется осторожность при одновременном применении с мощными ингибиторами или индукторами CYP2C8 или CYP3A4, с препаратами, изменяющими pH желудка. • Дабрафениб может индуцировать CYP3A4, CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT и P-гликопротеин. «Только для препарата Мекинист®: Лекарственные взаимодействия неизвестны. **Новартис Фарма АГ, Швейцария.**

* Нормальный уровень ЛДГ и не более трех очагов метастазирования.

1. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. J Clin Oncol. DOI:18.01219; 2. Long et al, J Clin Oncol. 2018 Mar;36(7):667-673.

1207169/TafMek/A4/07.2019/1

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.

NOVARTIS

ООО «Новартис Фарма». 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72/3.
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

Эффективная фармакотерапия. 2020.
Том 16. № 18.
Онкология, гематология и радиология

ISSN 2307-3586

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

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

Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2020.
Volume 16. Issue 18.
Oncology, Hematology & Radiology

ISSN 2307-3586

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

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

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

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

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

Кардиология и ангиология
Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА, М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМИРНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

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

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

Editorial Board

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

Офтальмология
О.А. КИСЕЛЕВА

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

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

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

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

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

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС
Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Л. КРАЕВСКИЙ, Н. НИКАШИН
Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, И. ЛУКЬЯНЕНКО

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.

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

Ophtalmology
O.A. KISELYOVA

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

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

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

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

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

Epidemiology and Infections
N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA, A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO, A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS
Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA
Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA
Corrector Ye. SAMOYLOVA
Art Designers T. AFONKIN, L. KRAYEVSKY, N. NIKASHIN
Photography Ye. DEYKUN, I. LUKYANENKO

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

Тема номера «Меланома и опухоли кожи»

Г.Ю. ХАРКЕВИЧ, И.А. УТЯШЕВ, К.В. ОРЛОВА, Л.В. ДЕМИДОВ
Лекарственная терапия метастатической меланомы кожи: что сделано и что предстоит сделать 6

А.В. НОВИК, С.А. ПРОЦЕНКО, Е.М. АНОХИНА, А.И. СЕМЕНОВА, Т.Л. НЕХАЕВА, Г.М. ТЕЛЕТАЕВА, А.Б. ДАНИЛОВА, Д.Х. ЛАТИПОВА, Н.П. ПИПИА, Н.А. АВДОНКИНА, А.Ю. ЗОЗУЛЯ, А.П. ОГАНЕСЯН, И.А. БАЛДУЕВА
Тридцатилетний опыт лекарственного лечения меланомы в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: важные уроки для будущих исследований 20

Н.В. ЖУКОВА, Р.В. ОРЛОВА, Е.А. КАЛЕДИНА, Н.П. БЕЛЯК, А.С. ДЕМЧЕНКОВА
Адъювантная терапия меланомы кожи 30

А.В. НОВИК, А.А. ШУЛЯТЕВА, А.И. СЕМЕНОВА, Т.Л. НЕХАЕВА, Н.П. ПИПИА, Е.В. ЯРЕМЕНКО, Н.А. АВДОНКИНА, А.Б. ДАНИЛОВА, Г.М. ТЕЛЕТАЕВА, Д.Х. ЛАТИПОВА, А.Ю. ЗОЗУЛЯ, С.А. ПРОЦЕНКО, И.А. БАЛДУЕВА
Возможна ли повторная адъювантная терапия меланомы? 40

О.Е. ГАРАНИНА, И.А. КЛЕМЕНОВА, И.Л. ШЛИВКО, И.С. МАКАРЫЧЕВ, Ю.А. ЕВСЕЕВА
Критерии оценки современных методов диагностики меланоцитарных новообразований кожи с использованием индекса обоснованных биопсий 48

И.Г. МАРКИНА, О.А. ЧЕРНЫШЕВА, Л.В. ДЕМИДОВ, Н.А. КУПРЫШИНА, И.Н. МИХАЙЛОВА, А.С. АНТИПОВА, Н.Н. ТУПИЦЫН
Характеристика и выявление диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге у пациентов с меланомой кожи методом проточной цитометрии 53

А.В. НОВИК, С.А. ПРОЦЕНКО, И.А. БАЛДУЕВА
Использование оценки состояния врожденной иммунной системы у больных со злокачественными солидными опухолями в качестве предиктивных или прогностических факторов: систематический обзор 58

А.А. ЯРОВОЙ, Л.В. ДЕМИДОВ, И.А. ЛЕВАШОВ, В.В. НАЗАРОВА, В.А. ЯРОВАЯ
Кожная и увеальная меланома: сходство и различия 78

В.В. ЕГОРЕНКОВ, М.С. МОЛЧАНОВ, А.В. КУТКОВИЧ, М.С. АКСЕНОВ, Ф.В. МОИСЕЕНКО, Н.М. ВОЛКОВ, В.В. ЧЕРНОБРИВЦЕВА, А.С. ЖЕГАЛИНА, К.В. ШЕЛЕХОВА, В.М. МОИСЕЕНКО
Опыт применения иммунотерапии при погранично резектабельной первичной или олигометастатической меланоме кожи 86

Г.Ю. ХАРКЕВИЧ, В.А. АЛЕШИН, Д.Р. НАСХЛЕТАШВИЛИ, К.В. ОРЛОВА, О.П. ТРОФИМОВА, Л.В. ДЕМИДОВ
Метастазы меланомы в головном мозге: современные возможности лечения 92

Клиническая эффективность

М.В. ВИЦЕНЯ, А.В. ПОТЕХИНА, С.В. ГАВРЮШИНА, Н.М. ИБРАГИМОВА, В.П. МАСЕНКО, Ф.Т. АГЕЕВ
Профилактика и лечение дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанных с противоопухолевой терапией: возможности и перспективы 108

Contents

Issue Subject 'Melanoma and Skin Tumors'

G.Yu. KHARKEVICH, I.A. UTYASHEV, K.V. ORLOVA, L.V. DEMIDOV
Drug Therapy for Metastatic Skin Melanoma: What Has Been Done and What Should Be Done

A.V. NOVIK, S.A. PROTSENKO, Ye.M. ANOKHINA, A.I. SEMYONOVA, T.L. NEKHAYEVA, G.M. TELETAYEVA, A.B. DANILOVA, D.Kh. LATIPOVA, N.P. PIPIA, N.A. AVDONKINA, A.Yu. ZOZULYA, A.P. OGANESYAN, I.A. BALDUYEVA
Thirty Years Experience of Melanoma Therapy in N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology: Important Experience for Future Research

N.V. ZHUKOVA, R.V. ORLOVA, Ye.A. KALEDINA, N.P. BELYAK, A.S. DEMCHENKOVA
Adjuvant Therapy of Skin Melanoma

A.V. NOVIK, A.A. SHULYATEVA, A.I. SEMYONOVA, T.L. NEKHAYEVA, N.P. PIPIA, Ye.V. YAREMENKO, N.A. AVDONKINA, A.B. DANILOVA, G.M. TELETAYEVA, D.Kh. LATIPOVA, A.Yu. ZOZULYA, S.A. PROTSENKO, I.A. BALDUYEVA
Is Repeated Adjuvant Therapy in Patients with Melanoma Possible?

O.Ye. GARANINA, I.A. KLEMENOVA, I.L. SHLIVKO, I.S. MAKARYCHEV, Yu.A. YEVSEYEVA
Criteria for Evaluation of Modern Methods of Diagnostics of Melanocytic Skin Neoplasms with the Use of the Number Needed to Biopsy

I.G. MARKINA, O.A. CHERNISHEVA, L.V. DEMIDOV, N.A. KUPRISHINA, I.N. MIHAYLOVA, A.S. ANTIPOVA, N.N. TUPITSIN
Characterization and Detection of Disseminated Tumor Cells in the Bone Marrow in Patients with Skin Melanoma by Flow Cytometry Method

A.V. NOVIK, S.A. PROTSENKO, I.A. BALDUEVA
Characteristics of Innate Immune System as Prognostic or Predictive Factors in the Patients with Solid Tumors: a Systematic Review

A.A. YAROVOY, L.V. DEMIDOV, I.A. LEVASHOV, V.V. NAZAROVA, V.A. YAROVAYA
Cutaneous and Uveal Melanoma: Similarities and Differences

V.V. YEGORENKOV, M.S. MOLCHANOV, A.V. KUTKOVICH, M.S. AKSENOV, F.V. MOISEYENKO, N.M. VOLKOV, V.V. CHERNOBRIVTSEVA, A.S. ZHEGALINA, K.V. SHELEKHOVA, V.M. MOISEYENKO
Experience of Immunotherapy Application in Borderline Resectable Primary or Oligometastatic Skin Melanoma

G.Yu. KHARKEVICH, V.A. ALYOSHIN, D.R. NASKHLETASHVILI, K.V. ORLOVA, O.P. TROFIMOVA, L.V. DEMIDOV
Melanoma Metastases in the Brain: Current Treatment Options

Clinical Efficacy

M.V. VITSENYA, A.V. POTEKHINA, S.V. GAVRYUSHINA, N.M. IBRAGIMOVA, V.P. MASENKO, F.T. AGEYEV
Prevention and Treatment of Left Ventricular Dysfunction and Heart Failure Associated with Antitumor Therapy: Opportunities and Prospects

СПБ ГБУЗ "ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР"

ВОПЛОЩАЯ ИННОВАЦИИ В ЖИЗНЬ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ТРИ КИТА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ: ПРИНЦИПЫ И ЛЕЧЕНИЕ

посвященная последним мировым тенденциям в лечении онкологических заболеваний

27-29 августа 2020 г.

www.oncology.spb.ru

гостиница "Park Inn Пулковская"
г. Санкт-Петербург, площадь Победы, д. 1.

Реклама

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

Лекарственная терапия метастатической меланомы кожи: что сделано и что предстоит сделать

Г.Ю. Харкевич, к.м.н., И.А. Утяшев, к.м.н., К.В. Орлова, к.м.н., Л.В. Демидов, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Галина Юрьевна Харкевич, gkharkevich@mail.ru

Для цитирования: *Харкевич Г.Ю., Утяшев И.А., Орлова К.В., Демидов Л.В.* Лекарственная терапия метастатической меланомы кожи: что сделано и что предстоит сделать // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 18. С. 6–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-18-6-19

Последние десять лет лечения метастатической меланомы кожи ознаменовались появлением препаратов двух направлений. Речь идет о таргетной терапии ингибиторами BRAF и MEK и иммуноонкологической терапии анти-PD-1- и анти-CTLA4-ингибиторами. Данные препараты продемонстрировали эффективность у пациентов с метастатической меланомой кожи, благодаря чему химиорезистентная опухоль перешла в разряд чувствительной к лекарственной терапии. Как следствие, значительно улучшилась общая выживаемость пациентов. Еще совсем недавно медиана общей выживаемости составляла 6–9 месяцев, 12-месячный рубеж преодолевали немногие. В настоящее время более 50% пациентов имеют шанс преодолеть пятилетний рубеж. В статье представлены обновленные данные эффективности таргетных и иммуноонкологических препаратов при метастатической меланоме. Рассмотрены актуальные вопросы, касающиеся длительности терапии при достижении ответа, оптимальной последовательности и выбора терапии первой линии у пациентов с мутацией в гене BRAF, возможности вернуться к той терапии, которая была эффективна ранее. Эти вопросы возникают по мере накопления опыта использования современных препаратов в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: *меланома, таргетная терапия, иммуноонкологическая терапия*

Введение

Новая страница в терапии метастатической меланомы (ММ) была открыта в 2011 г., когда в США были зарегистрированы два первых препарата ипилимумаб и вемурафениб, представляющих два новых направления в терапии ММ. Такими направлениями стали блокирование митоген-активированного протеинкиназного сигнального пути в клетках меланомы, имеющих мутацию в гене BRAF (ингибиторы BRAF и MEK), и блокирование контрольных точек иммунного ответа на этапе активации наивных Т-лимфоцитов в лимфоузле и в эффекторной фазе взаимодействия активированных лимфоцитов с опухолью и ее микроокружением (ингибиторы рецепторов CTLA4 и PD-1) (рис. 1 и 2). В течение последующих четырех лет в клиническую практику были внедрены еще пять представителей этих направлений, а также три вида комбинированной терапии. Все эти препараты зарегистрированы в Российской Федерации и широко используются в реальной практике (табл. 1). Важным событием стала регистрация в нашей стране в апреле 2020 г. первого отечественного иммуноонкологического препарата (ИОП) пролголимаба – оригинального ингибитора PD-1 [1].

Результаты клинических исследований новых видов лечения сегодня подтверждены опытом их использования в программах широкого доступа и общей практике. Следует отметить, что новые препараты не только продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с химиотерапией, но и привели к существенному увеличению популяции долго живущих пациентов с диссеминированной меланомой кожи (МК). Согласно графикам выживаемости, представленным в работе S. Ugurel и соавт., более трех лет от момента начала системного лечения переживают 30–50% больных, получающих таргетные и иммуноонкологические препараты, и не более 15–20% па-

циентов, получавших химиотерапию (рис. 3) [2]. Несмотря на такое существенное повышение эффективности, лечение пациентов с ММ остается трудной задачей.

По мере накопления опыта использования новых препаратов становится очевидным, что ряд практических вопросов пока не имеет окончательного решения. Речь, в частности, идет об оптимальной последовательности назначения таргетных и иммуноонкологических препаратов пациентам с BRAF-позитивной меланомой, длительности терапии при достижении объективного ответа (ОО), повторном назначении препаратов, резистентность к которым возникла после первоначального ответа.

В статье представлены обновленные данные эффективности ингибиторов BRAF/MEK и CTLA4/PD-1 в основных регистрационных исследованиях этих препаратов при ММ с медианой наблюдения 3–5 лет, а также освещены практические вопросы, связанные с использованием новых лекарственных направлений (табл. 2).

Обновленные результаты регистрационных исследований первой линии терапии ММ

Комбинация дабрафениба и траметиниба

В 2019 г. были представлены данные пятилетнего наблюдения за пациентами с метастатической МК BRAF V600+, которые получали комбинированную таргетную терапию (ТТ) дабрафенибом и траметинибом в рамках двух клинических исследований III фазы – COMBI-v и COMBI-d. В анализ было включено 563 пациента (COMBI-d – 211 больных, COMBI-v – 352 пациента) [3].

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 21% (95% доверительный интервал (ДИ) 17–24) через четыре года и 19% (95% ДИ 15–22) через пять лет. Принимая во внимание данные цифры и кривую выживаемости, можно говорить о некотором плато ВБП спустя четыре и пять лет.

Объединенный анализ данных демонстрирует зависимость наилучшего ответа на терапию и показателей выживаемости (ВБП и общей выживаемости (ОВ)). Так, чем лучше ответ на терапию, тем лучше ВБП. Для пациентов с полным ответом (ПО) пятилетняя ВБП достигла 49%, продемонстрировав то же плато на четвертом (51%)

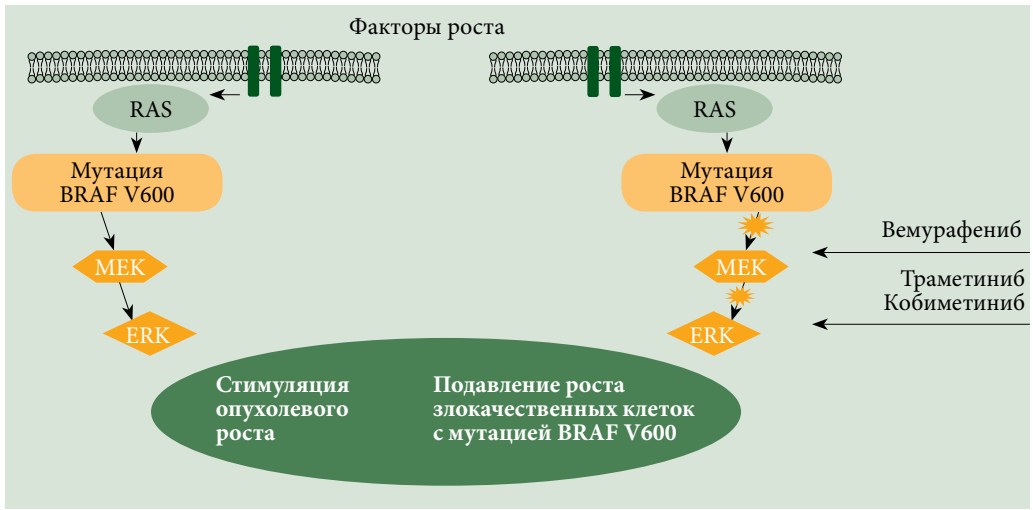


Рис. 1. Митоген-активирующий протеинкиназный путь с мишенями для таргетных препаратов

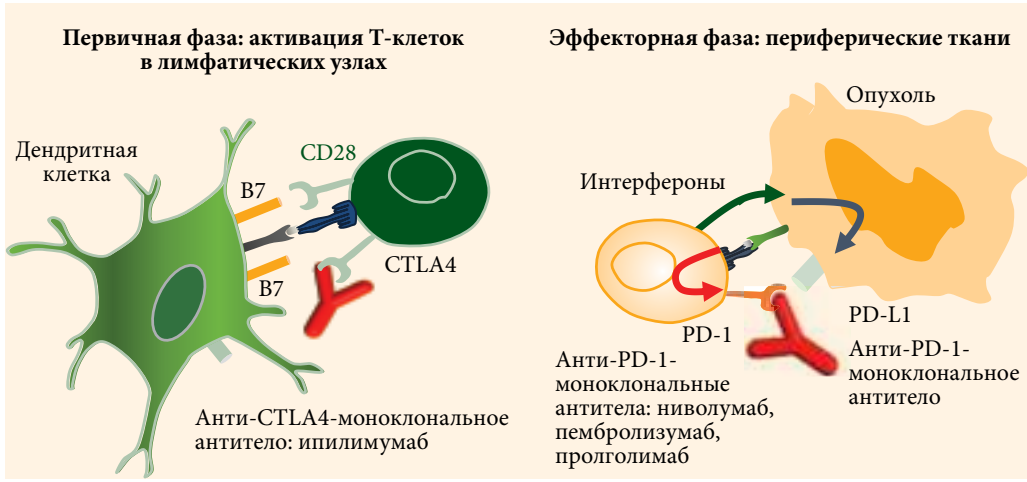


Рис. 2. Мишени для ингибиторов контрольных точек иммунного ответа

Таблица 1. Препараты для лечения метастатической меланомы, зарегистрированные в Российской Федерации в 2013–2020 гг.

Препарат/комбинация	Лекарственная группа	Год регистрации в РФ
Вемурафениб	BRAF-ингибитор	2013
Дабрафениб	BRAF-ингибитор	2013
Траметиниб	MEK-ингибитор	2015
Дабрафениб + траметиниб	Комбинация BRAF/MEK-ингибиторов	2015
Вемурафениб + кобиметиниб	Комбинация BRAF/MEK-ингибиторов	2016
Ипилимумаб	CTLA4-ингибитор	2016
Ниволумаб	PD-1-ингибитор	2016
Пембролизумаб	PD-1-ингибитор	2016
Ниволумаб + ипилимумаб	Комбинация PD-1/CTLA4-ингибиторов	2017
Пролголимаб	PD-1-ингибитор	2020

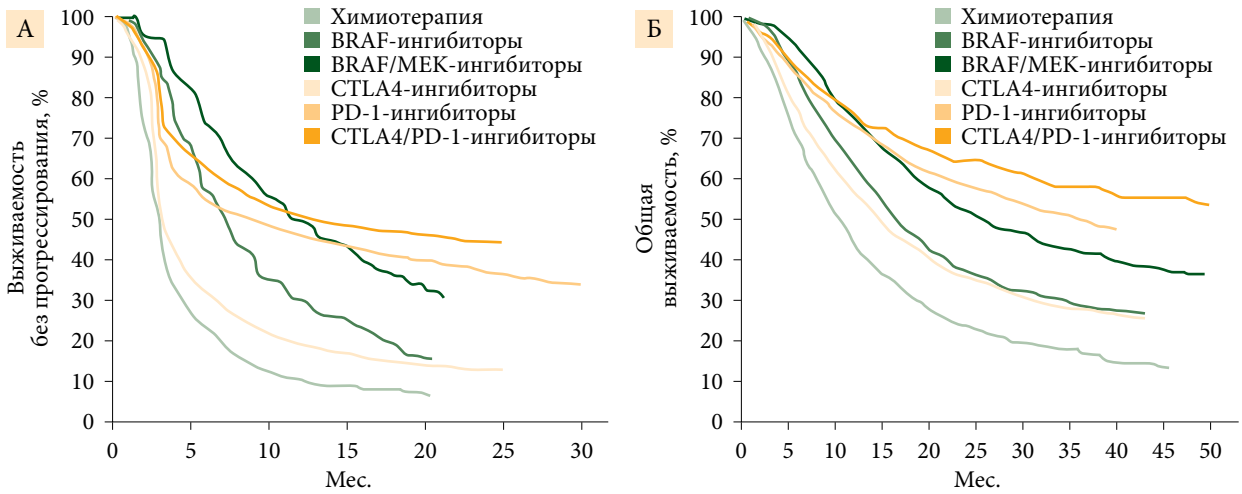


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования (А) и общая выживаемость (В) пациентов с метастатической меланомой по результатам отдельных исследований (первая линия терапии)

и пятом году (49%). При этом медиана продолжительности ответа составила 36,7 месяца (95% ДИ 24,1 месяца – НД). Среди пациентов с частичным ответом (ЧО) пятилетняя ВБП составила 16%, также продемонстрировав плато на четвертом (17%) и пятом году (16%).

ОВ среди всех пациентов, вошедших в объединенный анализ, составила 37% (95% ДИ 33–42) через четыре года и 34% (95% ДИ 30–38) через пять лет. При этом у пациентов, которые достигли ПО, пятилетняя ОВ составила 71%.

Кто же эти пациенты, достигшие ПО (n = 109)? Чтобы понять различия между подгруппами пациентов, которые достигли ПО на терапию и которые не достигли его, был проведен дополнительный анализ [4]. Большинство пациентов с ПО – пациенты с ECOG 0, нормальным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) исходно, метастатическим поражением менее трех органов. Терапия дабрафенибом и/или траметинибом была прекращена у 46 (42%) пациентов из 109 с продолжающимся ПО. Самая частая причина прекращения терапии была связана с развитием побочных эффектов (35% – для дабрафениба, 39% – для траметиниба). Прогрессирование заболевания выявлено у 50% пациентов с ПО. Наиболее частыми локализациями метастазов стали центральная нервная система (54%), легкие (17%), лимфоузлы (17%), кожа/подкожная клетчатка (13%). При сравнении подгрупп пациентов, у которых выявлено прогрессирование заболевания после ПО, и тех, у кого прогрессирование не зафиксировано, существенных отличий не установлено. Таким образом, нельзя сделать однозначный вывод, у каких пациентов при достижении ПО впоследствии будет наблюдаться прогрессирование заболевания.

Как показал объединенный анализ, пациенты, получающие комбинированную ТТ дабрафенибом и траметинибом и достигшие ПО, имеют улучшение выживаемости по сравнению с общей популяцией пациентов с медианой продолжительности ответа 36,7 месяца и 50% (n = 55) пациентов, у которых ПО сохраняется при проведении последней оценки. У большинства пациентов с ПО отмечались «благоприятные» характеристики: ECOG 0, нормальный уровень ЛДГ, менее трех органов с метастазами. Выбор ис-

Таблица 2. Терапия метастатической меланомы: обновленные данные эффективности (по результатам рандомизированных исследований III фазы)

Исследование	Частота ПО, %	Частота ОО, %	Длительность ОО (медиана), мес.	Медиана ОВ, мес.	Трехлетняя ОВ, %	Пятилетняя ОВ, %
coBRIM	21	70	13,0	22,5	38,5	30,8
COMBI-v	13	64	13,8	25,6	45,0	–
COMBI-d	18	68	12,0	25,1	44,0	–
Дабрафениб + траметиниб	19	68	–	25,9	44,0	34,0
Ниволумаб	19	43	Не достигнута	37,5	51,0	–
Пембролизумаб	17	46	Не данных	38,7	51,1	43,2 (50,8 – у пациентов с BRAF-мутацией)
Ниволумаб + ипилимумаб	22	58	Не достигнута	Не достигнута	58,0	52,0 (60,0 – у пациентов с BRAF-мутацией)
Ниволумаб	18	45	Не достигнута	36,9	52,0	44,0 (46,0 – у пациентов с BRAF-мутацией)

ходных факторов имеет значение при назначении терапии пациентам с МК BRAF V600 +, которые получат наибольшую пользу от комбинированной ТТ. Но для истинного подтверждения пользы необходимы дополнительные исследования.

Комбинация вемурафениба и кобиметиниба

Длительное наблюдение за пациентами в исследовании Ib фазы BRIM7 показало, что у BRAF-положительных пациентов с ММ, ранее не получавших монотерапию BRAF-ингибиторами, при старте терапии с комбинации «вемурафениб + кобиметиниб» показатель ОВ стабилизировался на уровне 39,2% на четвертом и пятом году наблюдения [5]

В регистрационном исследовании III фазы coBRIM медиана ОВ в группе комбинированной терапии составила 22,5 месяца (20,3–28,8) и пятилетняя ОВ – 30,8% среди всех пациентов (n = 247), включенных в исследование [6]. Показатели ОВ были выше в подгруппе с нормальным уровнем ЛДГ (n = 131): медиана ОВ составила 38,5 месяца по сравнению с 14,8 месяца в подгруппе с повышенным уровнем ЛДГ (n = 112). Пятилетняя ОВ составила 43 vs 16% соответственно. Важно, что 46% пациентов, включенных в исследование coBRIM, имели исходно повышение уровня ЛДГ. При этом показатель пятилетней ВБП составил 14% у всех пациентов, включенных в исследование. Показатели ВБП были выше в подгруппе пациентов с нормальным уровнем ЛДГ (n = 131): медиана ВБП составила 15,0 месяца по сравнению с 8,6 месяца в подгруппе с повышенным уровнем ЛДГ (n = 112). Пятилетняя ВБП составила 18 vs 7% соответственно. Частота ОО (ЧОО) у всех участников исследования достигла 70%, включая 21% ПО. Контроль болезни отмечался в 88% случаев.

Пембролизумаб

В 2019 г. были опубликованы обновленные результаты исследования KEYNOTE-006, в котором сравнивали эффективность двух режимов пембролизумаба (10 мг/кг каждые две или три недели) с эффективностью ипилимумаба у 834 пациентов, ранее получивших не более одной линии терапии [7]. В этом исследовании в группы пембролизумаба и ипилимумаба было включено 556 и 278 больных соответственно. При медиане наблюдения 57,7 месяца медиана ОВ в объединенной группе пембролизумаба составила 32,7 месяца, в два раза превысив этот показатель в группе ипилимумаба (15,9 месяца). Пять лет пережили в группе пембролизумаба и ипилимумаба 38,7 и 31% больных соответственно. Медиана ВБП в группе пембролизумаба и ипилимумаба оказалась равной 8,4 и 3,4 месяца соответственно. На фоне терапии пембролизумабом 42% пациентов достигли ОО, включая 17% ПО, медиана длительности ответа у них превысила 50 месяцев (53,5 месяца). В группе ипилимумаба ЧОО составила 14%, в том числе 3% ПО, а медиана длительности ответа не была достигнута.

Обратите внимание, что в данном исследовании допускалось проведение не более одной линии предшествующей лекарственной терапии по поводу ММ. Пембролизумаб и ипилимумаб в первой линии получили 368 (66%) и 181 (65%) пациент соответственно. В подгрупповом анализе показано, что и пембролизумаб, и ипилимумаб имели более высокие показатели эффективности в первой линии лечения. Так, в группе больных, получавших пембролизумаб в первой линии, ЧОО достигла 46%, медиана ОВ и медиана ВБП – 38,7 и 11,6 месяца соответственно. Пять лет пережили 43,2% пациентов.

Ниволумаб в монорежиме и комбинации с ипилимумабом

Эффективность первой линии ниволумаба в монорежиме изучали в двух крупных рандомизированных исследованиях. В исследовании CheckMate 066 участвовали пациенты без BRAF-мутации. Ниволумаб получили 210 больных ММ. В качестве препарата сравнения для этой популяции больных был выбран дакарбазин (n = 208). Обновленные результаты были опубликованы в 2019 г., когда стали доступны показатели трехлетней выживаемости [8]. Ниволумаб продемонстрировал убедительное преимущество перед дакарбазином по основным критериям эффективности. Так, в группе пациентов, получавших ниволумаб, ЧОО, медианы ВБП и ОВ составили 42,9%, 5,1 и 37,5 месяца. Аналогичные показатели в группе дакарбазина оказались значительно ниже: 14,4%, 2,2 и 11,2 месяца соответственно. Трехлетние показатели ОВ у пациентов, получавших ниволумаб и дакарбазин, достигли 51,2 и 21,6% соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе ниволумаба почти у половины ответивших на лечение был зарегистрирован ПО. Его частота составила 19%. Частичный ответ (ЧО) наблюдался у 23,8% пациентов. Медиана длительности ОО в группе ниволумаба не была достигнута, поскольку у 66,7% больных он сохранялся при медиане наблюдения более трех лет (38,4 месяца). При использовании дакарбазина ОО зафиксирован у 14,4% пациентов с медианой длительности шесть месяцев, причем только 1,4% пациентов достигли ПО.

В 2019 г. были также представлены обновленные результаты исследования CheckMate 067, основная цель которого состояла в сравнении эффективности комбинации ниволумаба и ипилимумаба и монорежима ниволумаба с ипилимумабом у пациентов с ММ, ранее не получавших лечения [9]. В исследование было включено 1296 пациентов, из них рандомизированы в лечебные группы в соотношении 1:1:1 945 больных. Медиана наблюдения за пациентами составила пять лет. Показатели эффективности трех лечебных режимов представлены в табл. 3. Как и ранее опубликованные данные, обновленные результаты подтвердили преимущество ниволумаб-содержащих режимов перед монотерапией ипилимумабом [10]. Впервые показано, что в группе комбинированной иммунотерапии более половины пациентов с ММ (52%) пережили пятилетний рубеж. Такого высокого показателя ОВ не удавалось добиться ни в одном другом исследовании. Медиана ОВ

Таблица 3. Эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба и монорежимов двух препаратов в исследовании CheckMate 067

Показатель	Ниволумаб + ипилимумаб (n = 314)	Ниволумаб (n = 316)	Ипилимумаб (n = 315)
ЧОО, % (95% ДИ)	58 (53–64)	45 (39–50)	19 (15–24)
Наилучший общий ответ, %			
ПО	22	19	6
ЧО	36	26	13
Стабилизация заболевания	12	9	22
Прогрессирование заболевания	24	38	50
Неизвестно	6	8	9
Медиана длительности ответа в ITT-популяции, мес. (95% ДИ)	Не достигнута	Не достигнута (50,4 – нет данных)	14,1 (8,3–53,56)
Сохраняющийся ответ, %	62	61	40
Медиана ВБП, мес. (95% ДИ)	11,5 (8,7–19,3)	6,9 (5,1–10,2)	2,9 (2,8–3,2)
Медиана ОВ, мес. (95% ДИ)	Не достигнута (38,2 – нет данных)	36,9 (28,3–58,7)	19,9 (16,9–24,6)

в этой группе превысила 60 месяцев и не была достигнута. В группе ниволумаба пятилетняя ОВ составила 44%, а медиана ОВ – 36,9 месяца. В группе комбинированной иммунотерапии ОО зарегистрирован у 58% пациентов, тогда как в группе ниволумаба и ипилимумаба у 45 и 19% пациентов соответственно. Ниволумаб-содержащие режимы позволили каждому пятому больному достичь ПО. В то же время в группе ипилимумаба ПО был зарегистрирован только у 6% пациентов. Медиана длительности ПО не достигнута ни в одной из лечебных групп. Следует отметить, что у пациентов, получавших ниволумаб как в комбинации, так и в монорежиме, на длительность ПО не влияли факторы прогноза, такие как подстадия М, уровень экспрессии PD-L1 и уровень ЛДГ.

Преимущество комбинированного режима подтверждает то обстоятельство, что через пять лет от момента начала лечения 82% пациентов так и не начали вторую линию терапии, поскольку 8% пациентов продолжали получать ниволумаб в монорежиме, а 74% пациентов после завершения лечения в рамках протокола не нуждались в продолжении терапии. Медиана времени без лечения в этой группе была самой длительной – 18,1 месяца. Таким образом, несмотря на то что исследование не обладало достаточной мощностью для сравнения комбинированного режима иммунотерапии и монорежима ниволумаба, комбинация ипилимумаба и ниволумаба продемонстрировала преимущество в отношении всех показателей эффективности, а также во всех прогностических подгруппах.

Пролголимаб

Пролголимаб (ингибитор PD-1) – первое оригинальное отечественное моноклональное антитело изотипа IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом. От других препаратов этого класса пролголимаб отличают наличие в Fc-фрагменте мутации LALA, которая минимизирует эффекторные свойства антитела и предохраняет PD-1-экспрессирующие лимфоциты от разрушения другими иммунокомпетентными клетками, а также полная блокада эпитопа связывания рецептора PD-1 с лигандом PD-L1 [11].

В исследовании II фазы MIRACULUM приняли участие 126 пациентов с ММ, получившие не более одной линии терапии [12]. Основной задачей исследования была оценка ЧОО по критериям irRECIST, дополнительно изучались ВБП, ОВ, частота контроля над заболеванием и другие показатели. Терапия пролголимабом проводилась в двух дозовых режимах: 1 мг/кг внутривенно каждые две недели и 3 мг/кг внутривенно каждые три недели. Во всей популяции ЧОО и контроля над заболеванием достигли 33 и 55% пациентов соответственно, медианы ВБП и ОВ составили 4,07 и 16,8 месяца. Один год без прогрессирования заболевания пережили 35,3% больных, одногодичная ОВ достигла 62%. Значительно более высокие результаты препарат продемонстрировал у пациентов, ранее не получавших лечения, при режиме дозирования 1 мг/кг один раз в две недели. В этой группе ЧОО достигла 48%, в том числе 11% ПО, а контроль над заболеванием зарегистрирован у 65% больных. Медиана ВБП составила 8,6 месяца, а медиана ОВ не была достигнута. Одногодичные показатели ВБП и ОВ были значительно выше, чем в общей популяции, – 44,6 и 71,8% соответственно. Обращает на себя внимание благоприятный профиль нежелательных реакций (НР) пролголимаба: частота НР 3–4-й степени составила 7,9%. Только 3,2% больных прекратили лечение из-за НР. В целом препарат продемонстрировал эффективность, сопоставимую с таковой других анти-PD-1-моноклональных антител. Исследования с его участием активно продолжаются как при меланоме, так и при других злокачественных опухолях.

Оптимальная последовательность назначения таргетных и иммуноонкологических препаратов у пациентов с BRAF-позитивной меланомой

Как следует из представленных выше обновленных результатов исследований, ТТ и ИОП являются эффективными лекарственными опциями для пациентов с ММ. С какой из них целесообразно начинать лечение при впервые выявленных отдаленных метастазах меланомы, BRAF-мутации в опухоли? Какая последовательность (ТТ – прогрессирование – ИОП или ИОП – прогрессирование – ТТ) дает больший прирост ОВ? Эти вопросы не утрачивают актуальности и сегодня, хотя активно обсуждаются на протяжении последних нескольких лет – с тех пор, как препараты вошли в практику лечения пациентов с ММ.

С позиций доказательной медицины ответы на эти вопросы должны дать проспективные рандомизированные исследования. В настоящее время проводится несколько исследований, в которых сравнивается эффективность двух противопо-

ложных подходов. Однако результаты пока не опубликованы.

Ретроспективные исследования, посвященные данной теме, демонстрируют противоречивые результаты. Так, при анализе исходов лечения 440 пациентов с ММ, проведенном J.J. Luke и соавт., показано, что назначение в первой линии ТТ сопровождается более высокими результатами, чем назначение ИОП [13]. У 283 больных, получавших ТТ, ЧОО и продолжительность лечения достигли 60,1% и 11,4 месяца, в то время как у 157 пациентов, получивших в первой линии комбинированную анти-PD-1/CTLA4-иммунотерапию или ингибиторы PD-1 в монорежиме, эти показатели составили 45,9% и 7,2 месяца соответственно. Авторы отметили, что преимущество ТТ достигнуто несмотря на то, что в этой группе было больше больных с факторами неблагоприятного прогноза (повышенным уровнем ЛДГ и метастатическим поражением печени). Существенной разницы в показателях ОВ не зарегистрировано.

В другом ретроспективном исследовании J.C. Moser и соавт. сделали противоположный вывод [14]. Они провели сравнительный анализ эффективности комбинированной ТТ (n = 297), ингибиторов PD-1 в монорежиме (n = 162) и комбинированной иммунотерапии (n = 108) в первой линии лечения. При медиане наблюдения 22,4 месяца медиана ОВ в группе комбинированной иммунотерапии не достигнута, в группе ингибиторов PD-1 она составила 39,5 месяца, а в группе ТТ не превысила 13,2 месяца. Авторы пришли к заключению, что назначение в первой линии лечения ИОП в монорежиме или комбинации сопровождается более длительной ОВ по сравнению с ТТ. Возможно, в этом анализе сыграл роль тот факт, что в рутинной клинической практике обычно предпочтение отдается ТТ при наличии неблагоприятных факторов. В то же время иммунотерапию (особенно монотерапию анти-PD-1) назначают пациентам с «более благоприятными факторами». Однако недостаток данных о факторах прогноза у пациентов, включенных в анализ, не позволяет сделать однозначный вывод.

В ретроспективном исследовании D.B. Jonson и соавт. не только оценили ОВ 114 больных с ММ, получивших ТТ и ИОП в обратной последовательности, но и сравнили их эффективность в первой и второй линиях [15]. Среди 58 пациентов, которые начали лечение с ТТ, 47% получали монотерапию, 53% – комбинированную ТТ. Среди 56 больных, которым в первой линии назначали ИОП, только 18% получили комбинацию ИОП, остальные 82% – монотерапию PD-1/PD-L1-ингибиторами. Статистически значимых различий ни в ОВ, ни в ВБП в двух группах не зафиксировано, однако показано, что эффективность как ТТ, так и ИОП в первой линии выше, чем в последующих. Пациенты, получавшие ТТ после прогрессирования заболевания на терапии ИОП, имели более низкие показатели эффективности, чем те, кто получал ТТ в первой линии (медиана ВБП 5,0 vs 7,4 месяца, медиана ОВ 10,6 vs 40,3 месяца). Аналогично терапия ИОП у пациентов с прогрессированием на ТТ была менее эффективна, чем в первой линии (ЧОО 25 vs 41%, медиана ВБП 2,8 vs 10,6 месяца, медиана ОВ 27,6 vs 8,2 месяца). Полученные данные опровергают сделанный ранее вывод, что предшествующая терапия ИОП существенно не влияет на эффективность ТТ [16, 17]. Тем не менее негативное влияние терапии BRAF-ингибиторами на эффективность ингибитора PD-1 пембролизумаба подтверждено результатами исследования KEYNOTE-006. Так, пембролизумаб в первой линии у пациентов с BRAF-мутацией обеспечивает медиану ВБП 7,0 месяца и ЧОО у 40,7% больных. При использовании препарата во второй линии после прогрессирования на BRAF-ингибиторах эти показатели составляют 2,8 месяца и 21,8% соответственно [18]. Медиана ОВ у пациентов с BRAF-мутацией, получавших пембролизумаб в первой линии терапии, не была достигнута при пятилетнем сроке наблюдения, а пять лет пережили 50,8% больных. У пациентов, ранее получавших BRAF-ингибиторы, медиана ОВ составила 20,4 месяца, пять лет от момента начала лечения пережили только 30,5% пациентов [7].

В 2017 г. были опубликованы результаты метаанализа 16 исследований, включавших 6489 пациентов с ММ, с использованием Байесовской модели случайных эффектов [19]. В ходе анализа проведено сравнение эффективности различных схем лекарственного лечения, включая химиотерапию, монорежимы BRAF-ингибиторов, комбинированную ТТ, монорежимы ИОП и комбинированную терапию ниволумабом и ипилимумабом. Показано, что комбинация BRAF- и MEK-ингибиторов обеспечивает наиболее высокие ЧОО и ВБП по сравнению с другими видами терапии. Однако при анализе показателей ОВ оказалось, что максимальным преимуществом характеризуется комбинированная ТТ и монотерапия ингибиторами PD-1. Влияние комбинированной иммунотерапии на ОВ в этом исследовании не оценивали, поскольку результаты влияния комбинации ипилимумаба и ниволумаба на ОВ на момент анализа данных не были опубликованы.

Таким образом, доступные на сегодняшний день данные исследований показывают, что эффективность ТТ и ИОП снижается при использовании во второй и последующих линиях лечения. Скорее всего это связано с общими механизмами резистентности. В то же время результаты эффективности ТТ и ИОП противоречивы и не позволяют определить оптимальную последовательность лечения у BRAF-положительных пациентов. Это можно объяснить ретроспективным характером исследований, который не позволяет сформировать прогностически равноценные выборки пациентов для сравнения разных последовательностей лечения.

Попытка исправить ситуацию и сравнить эффективность комбинаций таргетных и иммуноонкологических препаратов в первой линии в идентичных группах была предпринята M.B. Atkins и соавт. Они провели скорректированное непрямое сравнение выживаемости и ЧОО между группами ком-

бинации ипилимумаба и ниволумаба (исследования CheckMate 067/69) и комбинации двух пар BRAF/MEK-ингибиторов – дабрафениб/траметиниб (исследования COMBI-d, COMBI-v) и вемурафениб/кобиметиниб (исследование coBRIM) [20]. Использованный авторами метод моментов логистической регрессии позволил сформировать группы пациентов, максимально сбалансированные по основным характеристикам (полу, возрасту, этническому происхождению, территории проживания) и факторам прогноза (подстадии М, уровню ЛДГ, статусу по ECOG, метастазам в головном мозге и др.). Результаты исследования подтвердили преимущество комбинированной иммунотерапии в первой линии у BRAF-позитивных пациентов в отношении влияния на ОВ. Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее отчетливо кривые ОВ начинают расходиться через 12 месяцев от момента начала лечения, что подтверждает долгосрочный противоопухолевый эффект иммунотерапии. Показатели ВБП и ЧОО существенно не отличались, частота НР 3–4-й степени составила 54% в группе комбинированной иммунотерапии, 31,6% – в группе комбинации «дабрафениб + траметиниб» и 59,5% – в группе комбинации «вемурафениб + кобиметиниб».

Вывод, что современные ИОП приводят к более длительному контролю над заболеванием по сравнению с таргетными препаратами, подтверждают показатели пятилетней ОВ, полученные в регистрационных исследованиях (табл. 2). Использование ингибиторов PD-1 в монорежиме или комбинации с ингибитором CTLA4 в первой линии терапии у пациентов с BRAF-мутацией позволяет пережить пять лет 50–60% пациентов. Этот показатель для пациентов, начинающих лечение с комбинированной ТТ, составляет 30–34%. Основной причиной таких различий является длительность ответа на ТТ и терапию ИОП. Как уже отмечалось, по данным исследований COMBI-v и COMBI-d, медиана длительности ПО, который на фоне комбинированной ТТ наблюдается у каждого пятого больного, составляет 36 месяцев, пять лет без прогрессирования заболевания переживают 49% пациентов с ПО, а пятилетняя ОВ в этой группе достигает 71% [4]. Аналогичные показатели были существенно ниже в группе пациентов с ЧО на ТТ: медиана длительности ответа – 14 месяцев, пятилетняя ВБП и ОВ – 16 и 32% соответственно.

Для ОО, достигнутых на ИОП, характерна значительно бóльшая длительность. По данным исследования CheckMate 067, через пять лет с момента начала лечения медиана длительности ПО не была достигнута ни в группе комбинированной иммунотерапии, ни в группах ниволумаба и ипилимумаба в монорежиме, так как более чем у 80% пациентов ответ сохранялся [9]. Медиана длительности ЧО в комбинированной группе и группе ниволумаба составила 20 и 25 месяцев соответственно, ответ сохранялся почти у половины больных. Такие результаты были достигнуты несмотря на то, что к моменту последнего анализа продолжали лечение в рамках протокола только 8% пациентов в комбинированной группе и 18% – в группе ниволумаба.

Согласно данным подгруппового анализа выживаемости, в исследовании CheckMate 067 пациенты, достигшие ОО, имели значительно более высокие показатели ВБП и ОВ без существенных различий между группой комбинированной иммунотерапии и группой ниволумаба, чем общая популяция (табл. 4) [21]. Как видно из представленных данных, 80% пациентов с ПО и 40–45% пациентов с ЧО сохраняли его через пять лет от момента начала терапии, пятилетняя ОВ достигла рекордных 90% в группе с ПО и 63–65% в группе с ЧО.

Таким образом, очевидно, что в целом у 30–60% пациентов с BRAF-мутацией как ингибиторы BRAF/MEK, так и ингибиторы PD-1 в монорежиме или комбинации с ингибитором CTLA4 способны обеспечить долгосрочную выживаемость. Тем не менее доступные на сегодняшний день биомаркеры не позволяют проводить индивидуальное прогнозирование эффективности разных видов терапии и длительности ответа на нее в каждом конкретном случае. Известные маркеры неблагоприятного прогноза для ММ (повышенный уровень ЛДГ, низкий статус ECOG, метастазы отдельных локализаций, вовлечение трех и более органов и др.) в равной мере негативно влияют на эффективность как ТТ, так и ИОП.

Чем же руководствоваться практическому онкологу при выборе первой линии терапии для конкретного пациента с BRAF-позитивной ММ? Надо учитывать несколько важных моментов.

Прежде всего следует принимать во внимание особенности реализации противоопухолевого эффекта, характерные для ТТ и ИОП. Как известно, BRAF/MEK-ингибиторы отличаются быстрым наступлением ответа и высокой частотой достижения объективных эффектов. Однако существует проблема рефрактерности, которая развивается в среднем через 12–14 месяцев у большинства больных. При использовании ингибиторов PD-1/CTLA4 ответ на лечение формируется постепенно. Это связано с отсутствием у препаратов прямого противоопухолевого действия. Не случайно первое контрольное обследование пациентам обычно проводят на 10–12-й неделе. ОО, полученные при использовании

Таблица 4. Пятилетняя ВБП и ОВ у пациентов, достигших ОО на фоне таргетной и иммуноонкологической терапии (по данным исследований COMBI-v, COMBI-d, CheckMate 067)

Показатель	Ниволумаб + ипилимумаб	Ниволумаб	Дабрафениб + траметиниб
Полный ответ			
Пятилетняя ВБП, %	80	79	49
Пятилетняя ОВ, %	90	93	71
Частичный ответ			
Пятилетняя ВБП, %	45	41	16
Пятилетняя ОВ, %	65	63	32

ИОП, как правило, значительно более длительные, но 40–50% больных ММ не отвечают на это лечение и у части пациентов прогрессирование развивается после первоначального ответа.

Необходимо также определить первичную цель лечения. Понятно, что основная задача лечения пациента с онкологическим заболеванием состоит в увеличении общей продолжительности жизни. Однако в ряде случаев нужно в первую очередь добиться быстрого уменьшения симптомов заболевания, вызванных метастатическим поражением. В такой ситуации целесообразно назначение в первой линии комбинированной ТТ. При небольшой опухолевой массе и отсутствии симптомов следует подумать о назначении ИОП, учитывая, что этот вид лечения потенциально характеризуется наибольшим влиянием на ОВ.

У каждого больного следует исключить наличие противопоказаний, характерных для таргетной и иммуноонкологической терапии. По мере накопления опыта использования этих видов лечения перечень таких противопоказаний сужается. Вместе с тем при тяжелых аутоиммунных заболеваниях ИОП не рекомендуются, поскольку дальнейшая активация иммунной системы может создать потенциальную угрозу жизни больного. При назначении ТТ необходимо уточнить, не страдает ли пациент заболеваниями, сопровождающимися нарушением функции левого желудочка, окклюзией вен сетчатки и др.

При выборе первой линии терапии важно оценить возможность организации динамического наблюдения за пациентом, что особенно актуально для проведения терапии ИОП.

Наконец, следует ориентироваться на национальные и международные рекомендации [22–24], согласно которым решение о выборе препаратов для первой линии терапии пациенту с BRAF-мутацией должно приниматься индивидуально с учетом целей лечения и его предполагаемой переносимости. Во всех рекомендациях комбинированная ТТ рассматривается в качестве приоритетного лечения для пациентов с большим объемом поражения, наличием симптомных метастазов и необходимостью быстрого ответа. В рекомендациях Европейского общества медицинских онкологов (ESMO) также указано, что иммунотерапию в первой линии целесообразно назначать пациентам с «медленным» типом прогрессирования и локализацией метастазов, не создающей непосредственной угрозы жизни.

Оптимальная длительность лечения

Появление в последние годы арсенала высокоэффективных таргетных и иммунологических препаратов для системной терапии ММ вызывает у клиницистов закономерный вопрос: как долго продолжать лечение при отсутствии прогрессирования или полном ответе?

Оптимальная продолжительность иммунотерапии ингибиторами PD-1

Благодаря накопленному опыту использования ингибиторов контрольных точек при метастатической МК стало понятно, что применение препаратов этих групп до прогрессирования заболевания невозможно и неосуществимо. Это связано с тем, что наблюдающиеся ответы на фоне иммунотерапии, если они происходят, как правило, носят стойкий и длительный характер. Причин, по которым терапия ингибиторами контрольных точек должна быть прекращена, несколько. Во-первых, бесконечное лечение наносит значительный экономический урон системе здравоохранения, существенно увеличивает трудозатраты, а в случае самостоятельной закупки ложится тяжелым экономическим бременем на семью пациента. Во-вторых, визиты в клинику каждые две – четыре недели на протяжении долгих лет становятся социальным, психологическим и экономическим бременем как для пациента и его близких, так и для всей системы здравоохранения, независимо от форм собственности. В-третьих, длительное проведение иммунотерапии ингибиторами контрольных точек повышает риск отсроченной токсичности.

Чтобы ответить на вопрос, как долго продолжать иммунотерапию в отсутствие прогрессирования заболевания или в случае непереносимой токсичности, можно обратиться к результатам нескольких клинических исследований и попытаться соотнести эти данные с реальной клинической практикой. Наиболее убедительные данные можно получить, опираясь на результаты исследования KEYNOTE-006, в котором пациенты были разделены на три группы [7]. В исследовании сравнивали два режима дозирования пембролизумаба против ипилимумаба у пациентов, не получавших ранее иммунотерапию.

Продолжительность терапии составила два года. 103 (19%) пациента из двух групп, получавших пембролизумаб, полностью завершили двухлетний период лечения. У 21 (20%) больного зафиксирован ПО на лечение, у 69 (67%) – ЧО на лечение, у 13 (13%) – стабилизация заболевания. После завершения лечения ответ сохранялся у 16 (76%) больных из 21 пациента с ПО, у 53 (77%) из 69 пациентов с ЧО и у семи (54%) из 13 пациентов со стабилизацией заболевания. Интересно, что у восьми (8%) пациентов, у которых на фоне терапии пембролизумабом был достигнут ЧО, после отмены пембролизумаба в период наблюдения в дальнейшем был достигнут ПО. Медиана наблюдения за пациентами после прекращения двухлетней терапии пембролизумабом составила 34,2 месяца. Двухгодичная ВБП у всех 103 пациентов, завершивших двухлетнюю терапию пембролизумабом, составила 78,4% (95% ДИ 68,3–85, 6). Двухгодичная ОВ составила 95,9% (89,4–98,4), трехлетняя – 93,8% (86,7–97,2). Двухгодичная ВБП у пациентов с ПО составила 85,4% (95% ДИ 61,3–95,1), у пациентов с ЧО – 82,3% (70,3–89,8), у пациентов со стабилизацией заболевания – 39,9% (8,1–71,4).

В исследовании KEYNOTE-006 23 пациента с ПО терапию пембролизумабом завершили ранее двух лет. Согласно условию протокола, пациенты с ПО должны были получать терапию пембролизумабом не менее шести месяцев. При этом

после первого контрольного обследования, зафиксировавшего ПО, пациентам дополнительно проводили два курса терапии пембролизумабом. У 23 пациентов двухгодичная ВБП составила 86,4% (95% ДИ 63,4–95,4), что было сопоставимо с двухгодичной ВБП у пациентов, завершивших двухлетнюю терапию пембролизумабом, – 85,4% (95% ДИ 61,3–95,1). Среди 103 пациентов, полностью завершивших двухлетнюю терапию пембролизумабом, к моменту анализа данных 76 (74%) пациентов не имели признаков прогрессирования заболевания, 27 (26%) имели, причем медиана времени до прогрессирования после прекращения терапии пембролизумабом составила 33,3 месяца.

Таким образом, исследование KEYNOTE-006 может служить косвенным доказательством, что даже пациентов со стабилизацией заболевания не следует лечить бесконечно долго, двух лет может быть вполне достаточно, не говоря уже о пациентах с полным или частичным ответом.

Похожие результаты получены и в исследовании KEYNOTE-001. Его дизайн предусматривал длительную терапию пембролизумабом – до прогрессирования или непереносимой токсичности. То есть лимит в два года отсутствовал. ПО зарегистрирован у 105 (17%) пациентов из 655 включенных в исследование. Из 105 пациентов с ПО 67 больных досрочно прекратили терапию пембролизумабом после достижения ПО, главным образом по собственному желанию. При анализе данных у этих 67 пациентов двухгодичная ВБП от момента прекращения терапии пембролизумабом составила 89,9%. При этом не было разницы в двухгодичной безрецидивной выживаемости у пациентов с ПО от момента прекращения терапии пембролизумабом между группой из этих 67 пациентов, досрочно прекративших терапию пембролизумабом, и пациентов, длительно получавших терапию пембролизумабом после достижения ПО. Двухгодичная безрецидивная выживаемость с момента достижения ПО составила 90% для всех, независимо от того, прекратили они лечение или нет. Это свидетельствует о стойком и длительном полном противоопухолевом ответе [25].

В другом исследовании CheckMate 067 сравнивали комбинацию «ипилимумаб + ниволумаб» и отдельно ниволумаб или ипилимумаб в первой линии терапии ММ. У 90% пациентов, достигших ПО в течение двух лет лечения, сохранялась ремиссия заболевания. При этом среди пациентов, ответивших на лечение, но досрочно прекративших терапию из-за токсичности, ответ на лечение сохранялся у 69% пациентов из комбинированной когорты, у 70% пациентов из когорты ниволумаба и у 71% пациентов из когорты ипиплимумаба [26]. Среднее время, в течение которого больные получали комбинированную терапию по схеме «ипилимумаб + ниволумаб», составило всего 2,5 месяца, но даже среди этих пациентов две трети из тех, кто ответил на терапию, оставались в ремиссии.

Интересные данные опубликованы Y.J.L. Jansen и соавт. [27]. Это ретроспективное исследование показало, что продолжительность терапии ингибиторами контрольных точек в реальной практике короче, чем в клинических испытаниях. 185 пациентов с ММ получали иммунотерапию анти-PD-1-моноклональными антителами (МАТ) пембролизумабом (n = 167) или ниволумабом (n = 18) в условиях реальной клинической практики. Все пациенты по согласованию с лечащим врачом прекратили лечение по причинам, не связанным с прогрессированием заболевания или побочными эффектами терапии. Основной причиной прекращения терапии было достижение ПО. Медиана продолжительности лечения анти-PD-1-МАТ составила всего 12 месяцев (диапазон – 0,7–43). Наилучший ОО на терапию к моменту прекращения лечения был ПО у 117 (63%) пациентов, ЧО у 44 (24%) пациентов и стабилизация заболевания у 16 (9%) пациентов. Восемь (4%) пациентов имели неизмеряемую опухоль. Медиана наблюдения за пациентами после прекращения лечения составила 18 месяцев (диапазон – 0,7–48,0), в течение которых 78% пациентов оставались без признаков прогрессирования заболевания. Прогрессирование заболевания отмечалось только у 40 (22%) больных. При этом среднее время до прогрессирования составило 12 месяцев (диапазон – 2–23). Прогрессирование заболевания у пациентов с ПО наблюдалось реже, чем у пациентов с ЧО и стабилизацией заболевания (14, 32 и 50% соответственно). Интересно, что у шести из 19 (32%) пациентов, которым была повторно назначена терапия анти-PD-1 после прогрессирования заболевания, получили новый противоопухолевый ответ.

Данная работа интересна прежде всего тем, что продолжительность терапии анти-PD-1-МАТ до остановки лечения, не связанной с побочными эффектами или прогрессированием, была значительно короче, чем в описанных ранее клинических исследованиях. У пациентов с зафиксированным ПО, получавших терапию свыше шести месяцев, риск рецидива после ее отмены был существенно ниже. При этом среди пациентов с ПО риск прогрессирования был значительно выше у тех, кто иммунотерапию получал менее шести месяцев, по сравнению с пациентами, находившимися на лечении свыше шести месяцев. Исходя из этих данных, можно с осторожностью предположить, что минимальный срок иммунотерапии ингибиторами контрольных точек до достижения ПО должен составлять не менее шести месяцев при условии, что такое лечение безопасно для пациента. У пациентов с ЧО и стабилизацией заболевания риск прогрессирования после прекращения терапии был выше. Оптимальная продолжительность лечения у таких пациентов требует дальнейшего изучения. Повторное лечение анти-PD-1 после ранее выявленного прогрессирования может привести к возобновлению противоопухолевого ответа у ряда пациентов.

Медиана наблюдения за пациентами после прекращения иммунотерапии составила 18 месяцев. За это время у 40 (22%) пациентов выявлено прогрессирование заболевания. Полученные результаты

сопоставимы с данными исследования KEYNOTE-006 (у 18% больных зафиксировано прогрессирование заболевания при медиане наблюдения 20 месяцев) [28]. Если продолжать сравнивать данные с результатами KEYNOTE-006, то в работе Y.J.L. Jansen и соавт. было больше пациентов (185 против 103), при этом количество пациентов с ПО также было выше (63 vs 27%). Вместе с тем количество пациентов, получавших анти-PD-1 в качестве первой линии терапии, было меньше (43 vs 66%). Примечательно, что 50% ранее принимали ипилимумаб, а 15% – ТТ, однако это не влияло на риск прогрессирования заболевания.

В ретроспективном исследовании Y.J.L. Jansen и соавт. пациенты с ЧО, которые прекратили терапию анти-PD-1 в отсутствие побочных эффектов, обусловленных терапией или прогрессированием заболевания, имели более высокий риск развития последующего прогрессирования по сравнению с пациентами – участниками проспективного исследования KEYNOTE-006 (32 vs 14%).

Чтобы оценить оптимальную продолжительность терапии ингибиторами контрольных точек, в настоящее время начато три клинических исследования: STOP-GAP (NCT02821013), SAFE-STOP (NTR7502) и DANTE (EDURACT2017-002435-42).

В канадском исследовании STOP-GAP (NCT02821013) оценивают эффективность прерывистого (интермиттирующего) и непрерывного режимов терапии. Основная цель исследования – оценка ОВ [29]. В исследовании принимают участие 614 пациентов, которые после 16 недель терапии анти-PD-1-МАТ будут рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы будут получать терапию в течение стандартных двух лет, пациенты второй – до достижения максимального противоопухолевого ответа. После достижения максимального противоопухолевого ответа терапия во второй группе будет приостановлена. Терапия анти-PD-1-МАТ возобновится только в случае прогрессирования заболевания. Максимальный противоопухолевый ответ определяется по результатам по крайней мере двух инструментальных обследований с использованием методов лучевой диагностики, выполненных с трехмесячным интервалом. Помимо оценки оптимальной продолжительности терапии в исследовании STOP-GAP в большей степени будет оценена роль возобновления терапии.

В исследовании DANTE (ISRCTN15837212), инициированном Национальным институтом медицинских исследований Великобритании (NIHR), пациенты, получающие анти-PD-1-МАТ и не имеющие признаков прогрессирования заболевания, спустя 12 месяцев терапии будут рандомизированы на две группы. В первой группе терапия анти-PD-1-МАТ будет остановлена (возобновление возможно только в случае прогрессирования), во второй группе продолжена по стандартной схеме [29]. Основной целью данного исследования станет оценка ВБП. Запланирована рандомизация 1208 пациентов после 12-месячной терапии. В данной работе дополнительно изучат биомаркеры – предикторы ответа на терапию и предикторы токсичности терапии, среди которых генетические сигнатуры, циркулирующая опухолевая ДНК, микробиота кишечника и результаты 18F-FDG ПЭТ-КТ.

Одним из методов инструментальной диагностики, позволяющих принять решение о прекращении иммунотерапии ингибиторами контрольных точек у пациентов, достигших максимальной пользы от этого лечения, может быть ПЭТ-КТ. Подтверждение тому – результаты опубликованных исследований.

Так, исследователи из Института меланомы в Австралии оценили, могут ли результаты ПЭТ с [18F] 2-фтор-2-дезокси-D-глюкозой предоставить более точную прогностическую информацию по сравнению со стандартными критериями ответа по КТ [30]. Авторы провели ретроспективный анализ пациентов с метастатической меланомой, получавших иммунотерапию анти-PD-1-МАТ с исходной и годичной оценкой противоопухолевого ответа по результатам FDG-ПЭТ и обычной КТ. Одногодичный ответ был определен с использованием RECIST-критериев для КТ и EORTC-критериев для ПЭТ. У пациентов оценивали частоту ПО, ЧО, стабилизаций и прогрессирования заболевания по результатам КТ. Кроме того, исследователи оценивали частоту полных метаболических ответов (ПМО), частичных метаболических ответов (ЧМО), метаболических стабилизаций заболевания (МСЗ) или метаболического прогрессирования заболевания (МПЗ) по результатам ПЭТ. В исследовании приняли участие 104 пациента. Медиана наблюдения составила 30,1 месяца. 98% пациентов к моменту анализа данных были живы. Большинство больных (67%) получали иммунотерапию анти-PD-1-МАТ в монорежиме, часть пациентов (31%) – комбинацию ниволумаба и ипилимумаба. Спустя год терапии по результатам КТ у 28% пациентов зафиксирован ПО, у 66% – ЧО, у 6% – стабилизация заболевания. При этом по результатам ПЭТ уже 75% имели ПМО, 16% – ЧМО и 9% – МСЗ/МПЗ. ПМО по результатам ПЭТ зафиксирован у 68% пациентов с ЧО по результатам КТ. ВБП у пациентов с ПО, ЧО и стабилизацией заболевания была одинаковой. При этом у пациентов с ПМО ВБП была достоверно выше (медиана не достигнута), чем у пациентов, не достигнувших ПМО (медиана ВБП 12,8 месяца), отношение рисков (ОР) 0,06 (95% ДИ 0,02–0,23) ($p < 0,01$). Анализ ВБП у пациентов с ЧО по результатам КТ показал, что те пациенты, у которых ЧО по КТ сопровождался ПМО по ПЭТ, имели лучшие результаты ВБП (медиана не достигнута), чем пациенты с ЧО по КТ, но без ПМО по ПЭТ (медиана ВБП 12,8 месяца), ОР 0,07 (95% ДИ 0,02–0,27) ($p < 0,01$). Двухгодичная ВБП у пациентов с ПМО ставила 96% против 49% у пациентов без ПМО (ОР 0,06; 95% ДИ 0,02–0,23). Среди 78 пациентов с ПМО по ПЭТ 78% пациентов завершили терапию, у 96% из них ответ сохранялся.

Данная работа еще раз доказывает, что, хотя ПО по КТ на иммунотерапии фиксируют лишь у небольшой части пациентов, у большинства пациентов с ЧО по КТ при ПЭТ выявляют длительные полные метаболические ответы, которые со-

храняются и после прекращения иммунотерапии.

Руководствуясь данным наблюдением, ряд авторов рекомендуют продолжать лечение до достижения ПО и прекращать терапию после второго подтверждающего ПО инструментального исследования [31]. Подобный подход нашел отражение и в российских клинических рекомендациях по меланоме кожи и слизистых оболочек [22].

Если на фоне терапии достигнут ЧО и впоследствии заболевание стабилизируется, результаты ПЭТ-КТ могут быть использованы для принятия решения о прекращении лечения менее чем через два года терапии.

Помимо результатов ПЭТ, которые можно рассматривать как предикторы ПО и прекращения иммунотерапии, исследователи активно обсуждают и другие факторы. К ним можно отнести динамику изменения опухолевого ответа с помощью измерения циркулирующей опухолевой ДНК, а также исходные и молекулярно-генетические характеристики опухоли (например, сигнатуры экспрессии генов или мутационная нагрузка) [32, 33]. Эти показатели считаются достойными кандидатами в предикторы определения оптимизированных индивидуальных графиков лечения у пациентов, получающих терапию анти-PD-1, особенно у пациентов без ПО.

Оптимальная продолжительность терапии BRAF/MEK-ингибиторами

Итак, при системной иммунотерапии оптимальная продолжительность лечения не превышает двух лет, поскольку вызываемый этими препаратами противоопухолевый ответ, как правило, носит стойкий характер. Что касается таргетной терапии, до сих пор неизвестно, безопасно ли прекращение лечения после достижения ПО, ведь эффект может в значительной степени зависеть от постоянного ингибирования киназы. В большинстве клинических исследований ингибиторов BRAF ± MEK терапию продолжают без остановки (или до прогрессирования либо непереносимой токсичности). На текущий момент немногочисленные публикации с результатами прекращения системной таргетной терапии BRAF/MEK-ингибиторами метастатической МК после достижения ОО свидетельствуют скорее о негативных результатах подобного подхода. Поэтому вопрос, продолжать ли таргетную терапию BRAF-ингибиторами до прогрессирования или она может быть остановлена в более ранний срок без потери клинической пользы, остается открытым. Вопрос о конечности ТТ имеет и большое клиническое значение, поскольку сопутствующая терапии токсичность даже невысокой степени способна существенно влиять на качество жизни пациента и потенциальный риск возникновения вторичных злокачественных опухолей вследствие парадоксальной активации пути MAP-киназы с ингибиторами BRAF. Кроме того, неопределенные сроки лечения имеют экономические последствия для системы здравоохранения в целом.

Всего в нескольких ретроспективных исследованиях сообщалось о результатах лечения пациентов с ММ после запланированного прекращения ТТ.

По данным C. Desvignes и соавт., у всех 11 пациентов с ПО на фоне монотерапии BRAFi после ее отмены отмечалось прогрессирование заболевания [34]. В исследовании принимали участие 11 пациентов, у пяти из них на фоне монотерапии BRAFi зафиксирован ПО, у шести пациентов с ЧО на фоне BRAFi впоследствии было выполнено хирургическое удаление оставшейся опухоли (R0 резекция). Медиана времени до достижения наилучшего ответа (ПО или ЧО) на фоне BRAFi у всех 11 пациентов составила 105 (29–341) дней, медиана наблюдения за пациентами от начала терапии BRAFi – 769 (435–1765) дней. Медиана времени до прогрессирования после отмены BRAFi у всех 11 пациентов составила 82 (27–322) дня. Интересно, что медиана времени до прогрессирования у пяти больных с ПО, достигнутом только на фоне терапии BRAFi, достигла 136,5 (34–322) дня. У шести пациентов с ЧО и последующим радикальным хирургическим удалением метастазов медиана времени до прогрессирования составила всего 82 (27–144) дня.

M.S. Carlino и соавт. описали 12 пациентов, у которых монотерапия BRAFi (n = 5) или комбинацией BRAFi/MEKi дабрафениба и траметиниба (n = 7) была прекращена после достижения ПО, у шести пациентов после отмены ТТ наблюдалось прогрессирование заболевания [35]. У всех пациентов после достижения ПО таргетная терапия была прекращена по причинам, не связанным с прогрессированием болезни. Основной причиной прекращения ТТ стала токсичность лечения, в одном случае – RAS-ассоциированный рак поджелудочной железы, возможно вызванный индуцированной ингибитором BRAF парадоксальной активацией MAPK-пути. В исследовании оценивали ВБП, характер прогрессирования и ответ на последующую терапию. Среднее время от начала лечения до ПО составило 6,5 месяца (диапазон – 1,6–18,6). Средняя продолжительность лечения при ПО достигла восьми месяцев. Медиана наблюдения после прекращения лечения составила 16 месяцев (диапазон – 2,9–59,5). С момента начала лечения медиана ВБП составляла 49,2 месяца, а 24-месячная ВБП – 64,8%. Медиана времени до прогрессирования после отмены терапии исчислялась 6,6 месяца. У всех пациентов с рецидивом заболевания после отмены ТТ рецидив возник в органе, где уже имелись метастазы. Помимо этого у трех пациентов появились метастазы в новых органах. Авторы не смогли выявить прогностические факторы рецидива заболевания, поскольку клинические характеристики пациентов с рецидивом после отмены ТТ были такими же, как у пациентов без рецидива. Все больные с рецидивом имели нормальный уровень ЛДГ в начале исследования. Кроме того, не установлено никакой разницы во времени до достижения ПО, продолжительности лечения или связанных с лечением токсических эффектах, которые привели к прекращению ТТ. Среднее

время от прекращения лечения до рецидива заболевания составило 6,6 месяца (от 1,6 до 21 месяца). Из шести пациентов с рецидивом заболевания после отмены ТТ трое впоследствии получили повторную терапию комбинацией дабрафениба и траметиниба, у двух из них на фоне возобновления ТТ был достигнут ЧО.

Авторы публикации указывают на отсутствие корреляции между продолжительностью ТТ и временем сохранения ответа после того, как лечение прекращено. Например, один пациент, который прекратил лечение через пять месяцев, не имел признаков прогрессирования 59 месяцев. У другого пациента, получавшего монотерапию дабрафенибом в течение 60 месяцев, напротив, рецидив случился через 9,7 месяца после прекращения лечения. В статье описан клинический случай еще одного пациента, получавшего монотерапию вемурафенибом в течение 5,7 месяца. ЧО у него был зафиксирован через 2,6 месяца после отмены таргетной химиотерапии, ПО сохраняется свыше 44 месяцев.

В другой работе C. Vanhaecke и соавт. представили результаты ретроспективного двухцентрового исследования, в котором у 16 пациентов с метастатической МК и ПО на лечение была прекращена таргетная химиотерапия BRAF-ингибиторами [36]. У двух пациентов имела место IIIC стадия, у 14 пациентов – IV стадия (у десяти – M1a, у двух – M1b, у двух – M1c, без метастазирования в мозг). У всех пациентов уровень ЛДГ не превышал верхней границы нормы. У 11 из 16 пациентов (69%) терапия BRAFi проводилась в первой линии. 14 (87%) пациентов получали вемурафениб, один пациент – дабрафениб и один – энкорафениб. Средняя продолжительность лечения BRAFi составила 21 месяц (в среднем 19, диапазон – 2–36). 12 (75%) пациентам на фоне терапии потребовалось снижение дозы из-за побочных эффектов. Среднее время между началом терапии BRAFi и ПО составило шесть месяцев (в среднем 7,9, диапазон – 2–23). У десяти пациентов терапия BRAFi была прекращена из-за НР. У шести пациентов терапию прервали по желанию самого пациента. Среднее время между подтверждением ПО и прекращением лечения составило шесть месяцев (в среднем 7,8, диапазон – 0–32). Медиана наблюдения после прекращения терапии BRAFi составила 12 месяцев (в среднем 13,6, диапазон – 3–28). Во время наблюдения один пациент выбыл из исследования, данные по нему недоступны.

У восьми (53%) пациентов после отмены терапии BARFi произошел рецидив, у трех из которых (37%) были выявлены метастазы в головном мозге. Только у одного (13%) больного метастазирование произошло в новый орган, у остальных рецидив опухоли отмечался в ранее пораженных органах. В группе пациентов с рецидивом опухоли среднее время между ПО и прекращением лечения составило 3,5 месяца (в среднем 4,6, диапазон – 0–14). Среднее время между прекращением лечения и рецидивом составило 2,5 месяца (в среднем 3,75, диапазон – 1–9). Шести пациентам после рецидива впоследствии была назначена комбинированная терапия BRAF + MEK-ингибиторами дабрафенибом и траметинибом, а один пациент повторно получил монотерапию вемурафенибом. Еще один пациент сначала получал пембролизумаб в течение года, а затем комбинацию «дабрафениб + траметиниб». Повторное назначение BRAF/MEK-ингибиторов привело к двум ПО, трем ЧО и одной стабилизации заболевания. У двух пациентов ответ не был оценен к моменту анализа данных.

У семи (47%) пациентов без рецидива заболевания после отмены BRAFi медиана наблюдения составила 12 месяцев (в среднем 13,7, диапазон – 6–25). Один пациент умер от старости (смерть, не связанная с меланомой).

Между пациентами с рецидивом и без рецидива заболевания после отмены BRAFi не было различий по возрасту постановки диагноза меланомы, временем между диагностикой первичной опухоли и метастазами, количеству линий терапии, предшествовавшей назначению BRAFi, или продолжительности терапии BRAFi как до достижения ПО, так и после него.

Авторы отмечают, что средняя продолжительность терапии BRAFi до достижения ПО, как правило, была больше у пациентов с рецидивом болезни, – 8 vs 2,5 месяца у пациентов без рецидива. При этом средняя продолжительность лечения после достижения ПО до отмены BRAFi была короче у пациентов с рецидивом – 3,5 против 13 месяцев у пациентов без рецидива.

Одна из гипотез причин рецидива заболевания после достижения ПО и прекращения ТТ состоит в том, что остающиеся под цитостатическим контролем микрометастазы после прекращения терапии начинают вновь расти. Это может быть обусловлено, например, отсутствием в опухоли пептида PTEN. В этом случае BRAF-ингибиторы не способны индуцировать апоптоз, но оказывают цитостатическое действие на опухоль [37]. Не исключено, что именно гетерогенность опухоли по пептиду PTEN объясняет, почему рецидив меланомы после отмены ТТ возникает не у всех пациентов.

Прекращение терапии BRAFi/MEKi после достижения полного или частичного ответа на лечение и тем более стабилизации не может быть рекомендовано рутинно всем пациентам, получающим эту терапию, поскольку клиническое течение меланомы в такой ситуации непредсказуемо. Однако у части пациентов НР, возникающие в результате лечения BRAFi/MEKi, могут привести к прекращению терапии. Решение о прекращении терапии BRAFi/MEKi должно приниматься индивидуально в каждом конкретном случае.

С учетом вышеизложенного прекращение таргетной терапии BRAFi/MEKi после достижения полного ответа при условии, что пациент хорошо переносит это лечение, не может быть рекомендовано. Однако, отменяя терапию BRAFi/MEKi на фоне достижения объективного ответа, следует помнить о высокой вероятности повторного ответа на терапию в случае ее возобновления.

Заключение

Внедрение в рутинную практику ингибиторов блокаторов иммунного ответа и ингибиторов BRAF/MEK кардинальным образом изменило алгоритмы лечения метастатической меланомы. Иммунотерапия и таргетная терапия стали новым стандартом лечения, что привело к значительному увеличению общей продолжительности жизни пациентов и преодолению в 30–60% случаев пятилетнего рубежа после развития метастатической формы заболевания. Важным событием стала регистрация в апреле 2020 г. первого отечественного ингибитора PD-1 пролголимаба. Между тем ответов на ряд важных с практической точки зрения вопросов пока нет. Возможно, результаты продолжающихся в настоящее время исследований уже в ближайшем будущем позволят индивидуализировать программу лечения для каждого пациента с метастатической меланомой с целью достижения его максимальной эффективности.

Литература

1. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-006173.
2. *Ugurel S., Rohmel J., Ascierto P.A. et al.* Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition – update 2019 // Eur. J. Cancer. 2020. Vol. 130. P. 126–138.
3. *Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D. et al.* Five-year outcome with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. № 7. P. 626–636.
4. Characteristics of patients with a complete response treated with dabrafenib + trametinib combination therapy: findings from pooled COMBI-d and COMBI-v 5-year analysis. Presented at the 16th International Congress of the Society for Melanoma Research, November 20–23, 2019; Salt Lake City, UT.
5. *Ribas A., Daud A., Pavlick A.C. et al.* Extended 5-year follow-up results of a phase Ib study (BRIM7) of vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutant melanoma // Clin. Cancer Res. 2020. Vol. 26. № 1. P. 46–53.
6. *McArthur G.A.* Data Presented at 2019 Society for Melanoma Research Congress; November 20–23, 2019; Salt Lake City, USA.
7. *Robert C., Ribas A., Schacter J. et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5 year results from an open-label, multicentre, randomized, controlled, phase 3 study // Lancet Oncol. 2019. Vol. 20. № 9. P. 1239–1251.
8. *Ascierto P.A., Long G., Robert C. et al.* Survival outcome in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: three-year follow-up of a randomized phase 3 trial // JAMA Oncol. 2019. Vol. 5. № 2. P. 187–194.
9. *Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzales R. et al.* Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. № 16. P. 1535–1546.
10. *Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al.* Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 1. P. 23–34.
11. *Тюляндин С.А., Федянин М.Ю., Семиглазова Т.Ю. и др.* BCD-100 – первый российский препарат из класса ингибиторов PD-1 // Современная онкология. 2017. Т. 19. № 3. С. 5–12.
12. *Tjulandin S., Fedyanin M., Moiseenko V. et al.* Final results of phase II trial (MIRACULUM) of the novel PD-1 inhibitor prolgolimab in patients with advanced melanoma // Ann. Oncol. 2019. Vol. 30. Suppl. 11.
13. *Luke J.J., Ghate S.R., Kish J. et al.* Targeted agents or immune-oncology therapies as first-line therapy for BRAF-mutated metastatic melanoma: a real-world study // Future Oncol. 2019. Vol. 15. № 25. P. 29933–22942.
14. *Moser J.C., Chen D., Hu-Lieskovan S. et al.* Real-world survival of patients with advanced BRAF V600 mutated melanoma treated with front-line BRAF/MEK inhibitors, anti-PD-1 antibodies, or nivolumab/ipilimumab // Cancer Medicine. 2019. Vol. 8. № 18. P. 7637–7643.
15. *Johnson D.B., Pectasides E., Feld E. et al.* Sequencing treatment in BRAF v600 mutant melanoma: anti-PD-1 before and after BRAF inhibition // J. Immunother. 2017. Vol. 40. № 1. P. 31–35.
16. *Ackerman A., Klein O., McDermott D.F. et al.* Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors // Cancer. 2014. Vol. 120. № 11. P. 1695–1701.
17. *Ugurel S., Loquai C., Kahler K. et al.* A multicenter DeCOG study on predictors of vemurafenib therapy outcome in melanoma: pretreatment impacts survival // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. № 3. P. 573–582.
18. *Puzanov I., Ribas A., Daud A. et al.* Pembrolizumab for advanced melanoma: effect of BRAF V600 mutation status and prior BRAF inhibitor therapy // Pigment. Cell Melanoma Res. J. 2015. Abstr.
19. *Lima J.P.S.N., Georgieva M., Haaland B. et al.* A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma // Cancer Medicine. 2017. Vol. 6. № 6. P. 1143–1153.
20. *Atkins M.B., Tarhini A., Rael M. et al.* Comparative efficacy of combination immunotherapy and targeted therapy in the treatment of BRAF-mutant advanced melanoma: a matching-adjusted indirect comparison // Immunotherapy. 2019. Vol. 11. № 7. P. 617–629.
21. *Long G.V., Hodi F.S., Chiarion-Sileni V. et al.* Characteristics of long-term survivors and subgroup analyses with combination nivolumab plus ipilimumab foe advanced melanoma (CheckMate 067). Presented at 16th SMR Congress, November 20–23, 2019, Salt Lake City, Utah.

22. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ, 2019 // cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/766. Дата доступа 17.06.2020.
23. *Michielin O., van Akkooi A.C.S., Ascierto P.A. et al.* Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2019. Vol. 30. № 12. P. 1884–1901.
24. *Coit D.G., Thompson J.A., Albertini M. et al.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 3.2020 / National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2020.
25. *Robert C., Ribas A., Hamid O. et al.* Durable complete response after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. № 17. P. 1668–1674.
26. *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). 2017 AACR Annual Meeting. Abstr. CT075.
27. *Jansen Y.J.L., Rozeman E.A., Mason R. et al.* Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma // Ann. Oncol. 2019. Vol. 30. № 7. P. 1154–1161.
28. *Long G.V., Schachter J., Ribas A. et al.* 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006 // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. P. 9503–9503.
29. *Danson S., Hook J., Marshall H. et al.* Are we over-treating with checkpoint inhibitors? // Br. J. Cancer. 2019. Vol. 121. № 8. P. 629–630.
30. *Tan A.C., Emmett L., Lo S. et al.* FDG-PET response and outcome from anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma // Ann. Oncol. 2018. Vol. 29. № 10. P. 2115–2120.
31. *Schvartsman G., Taranto P., Glitza I.C. et al.* Management of metastatic cutaneous melanoma: updates in clinical practice // Ther. Adv. Med. Oncol. 2019.
32. *Lee R.J., Gremel G., Marshall A. et al.* Circulating tumor DNA predicts survival in patients with resected high-risk stage II/III melanoma // Ann. Oncol. 2018. Vol. 29. № 2. P. 490–496.
33. *Ott P.A., Bang Y.J., Piha-Paul S.A. et al.* T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: KEYNOTE-028 // J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 37. № 4. P. 318–327.
34. *Desvignes C., Abi Rached H., Templier C. et al.* BRAF inhibitor discontinuation and rechallenge in advanced melanoma patients with a complete initial treatment response // Meloma Res. 2017. Vol. 27. № 3. P. 281–287.
35. *Carlino M.S., Vanella V., Girgis C. et al.* Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series // Br. J. Cancer. 2016. Vol. 115. № 11. P. 1280–1284.
36. *Vanhaecke C., Deilhes F., Chanal J. et al.* BRAF V600 inhibitor discontinuation after complete response in advanced melanoma: a retrospective analysis of 16 patients // Br. J. Dermatol. 2017. Vol. 177. № 4. P. e94–e95.
37. *Paraiso K.H.T., Xiang Y., Rebecca V.W. et al.* PTEN loss confers BRAF inhibitor resistance to melanoma cells through the suppression of BIM expression // Cancer Res. 2011. Vol. 71. № 7. P. 2750–2760.

Drug Therapy for Metastatic Skin Melanoma: What Has Been Done and What Should Be Done

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

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Galina Yu. Kharkevich, gkharkevich@mail.ru

The last ten years of metastatic melanoma of the skin treatment have been marked by the appearance of drugs of two directions. We are talking about targeted therapy – BRAF and MEK inhibitors and immuno-oncological therapy – anti-PD-1- and anti-CTLA4-inhibitors. The effectiveness of these drugs in patients with metastatic melanoma of the skin allowed it to move from the category of a chemoresistant tumor to the tumor sensitive to drug therapy, and, as a result, significantly increase the overall survival of patients. Recently, the median overall survival was 6–9 months, with only a few patients surviving a year. Currently, more than 50% of patients have a chance to overcome the five-year threshold. The article presents updated data on the effectiveness of targeted and immuno-oncological drugs in metastatic melanoma. Discussed topical issues related to the duration of therapy when the response is achieved, the optimal sequence and choice of first-line therapy in a patient with the mutation in the BRAF gene, and the ability to return to the therapy that was effective earlier. These problems arise in the process of the accumulation of the experience of modern drugs use in the routine clinical practice.

Key words: *melanoma, targeted therapy, immuno-oncological therapy*

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

[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Тридцатилетний опыт лекарственного лечения меланомы в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: важные уроки для будущих исследований

А.В. Новик, к.м.н.[1, 2], С.А. Проценко, д.м.н., проф.[1], Е.М. Анохина[1], А.И. Семенова, к.м.н.[1], Т.Л. Нехаева, к.м.н.[1], Г.М. Телетаева, к.м.н.[1], А.Б. Данилова, к.б.н.[1], Д.Х. Латипова, к.м.н.[1], Н.П. Пипиа[1], Н.А. Авдонкина[1], А.Ю. Зозуля[1], А.П. Оганесян[1], И.А. Балдуева, д.м.н.[1]

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

Для цитирования: *Новик А.В., Проценко С.А., Анохина Е.М. и др.* Тридцатилетний опыт лекарственного лечения меланомы в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: важные уроки для будущих исследований // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 18. С. 20–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-18-20-29

Цель *– оценить эффективность лекарственной терапии меланомы в реальной клинической практике за предшествующие 30 лет (исследование РЕПРИЗА).*

Материал и методы. *Выполнен пулированный персонифицированный анализ больных меланомой, участвовавших в исследованиях, проведенных в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова. Проанализированы методы адъювантной (n = 606) и паллиативной (n = 769) лекарственной терапии, которые назначались больным в различных учреждениях с 1988 г.*

Результаты. *При проведении адъювантной терапии меланомы применение противоопухолевых вакцин оказалось эффективной стратегической опцией, продемонстрировавшей преимущества по выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) ($p < 0,01$). Химиотерапия в адъювантном режиме (вопреки рекомендациям) способствовала увеличению относительного риска (ОР) прогрессирования до 2,15 ($p < 0,01$) и ОР смерти до 1,47 ($p = 0,07$).*

При паллиативном лечении применение таргетных препаратов, анти-PD-1 или анти-CTLA4, позволило улучшить ОВ и ВБП. Анти-PD-1-препараты оказались наиболее эффективными.

В многофакторных моделях комбинированный характер лечения, стадия заболевания по TNM, уровень лактатдегидрогеназы служили независимыми факторами прогноза при любых показаниях к системной лекарственной терапии. При паллиативной терапии важным оказался учет механизма иммунологического действия препаратов (p для модели $= 1,3 \times 10^{-10}$). Выявлено благоприятное прогностическое значение первично-множественного характера опухоли при всех показаниях к системному лечению. Отмечался тренд к улучшению ОВ у пациентов с редкими локализациями меланомы в отдельных моделях (ОР 0,863; $p = 1,4 \times 10^{-7}$).

Выводы. *Системное противоопухолевое лечение является важным фактором прогноза ОВ и ВБП при меланоме. Необходимо учитывать стадию заболевания, характер опухоли, механизмы иммунологического воздействия лечения, пол пациента, предшествующую терапию при планировании будущих исследований.*

Ключевые слова: *меланома, иммунотерапия, таргетная терапия, химиотерапия, прогностические факторы*

Введение

За последнее десятилетие лекарственная терапия меланомы претерпела существенные изменения. Появилось множество новых терапевтических опций, позволяющих положительно влиять на судьбу больного. Ингибиторы BRAF, PD-1, CTLA-4 практически вытеснили все остальные варианты терапии. Вместе с тем возникла проблема выбора оптимальных режимов лечения и последовательности их применения. Сегодня принятие решений базируется на данных рандомизированных исследований, проведенных среди отобранных категорий больных. Эти пациенты представляют лишь незначительную часть больных, которые часто встречаются в реальной клинической практике. В проспективных исследованиях редко анализируется предшествующая терапия, способная повлиять на результат текущего лечения. Кроме того, указанные методы, несмотря на высокую эффективность, не позволяют вылечить значительную часть пациентов. Это требует разработки новых терапевтических подходов. Мы попытались частично восполнить недостающую информацию и провели пулированный анализ эффективности всех этапов лекарственной терапии у больных меланомой, принимавших участие в научно-исследовательских работах (НИР), проведенных в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Петрова (исследование РЕПРИЗА).

Материал и методы

В исследование РЕПРИЗА были включены пациенты старше 18 лет с морфологически верифицированным диагнозом меланомы, получавшие терапию с 1988 г. по настоящее время в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и других учреждениях после подписания информированного согласия. Мы обобщили результаты нескольких НИР, одобренных этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Первичной конечной точкой исследования являлась оценка общей выживаемости (ОВ), вторичными – оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоты объективного ответа (ОО). Проведен анализ пациентов, получавших:

- ✓ ингибиторы BRAF (вемурафениб и дабрафениб в монотерапии или сочетании с кобиметинибом или траметинибом соответственно);
- ✓ химиотерапию (с включением дакарбазина, препаратов платины, паклитаксела, производных нитрозомочевины в монотерапии или комбинациях);
- ✓ противоопухолевые вакцины (немодифицированные инактивированные аутологичные опухолевые клетки, геномодифицированные геном tag7 аутологичные опухолевые клетки, дендритно-клеточные вакцины);
- ✓ анти-CTLA-4-препараты (ипилимумаб, тремилимумаб);
- ✓ анти-PD1 (ниволумаб, пембролизумаб);
- ✓ цитокины (интерферон альфа, интерлейкин 2, фактор некроза опухоли – тимозин альфа в монотерапии или сочетании с химиотерапией – химиоиммунотерапия);
- ✓ стереотаксическую лучевую терапию;
- ✓ фотодинамическую терапию;
- ✓ хирургическое лечение (без системного противоопухолевого лечения).

Проанализированы все этапы лечения больных независимо от выбранного нами лечения в том или ином исследовании. В данной работе допускалось повторное включение пациентов, получавших разные виды лечения (одно включение на каждый из видов лечения). Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В анализ вошли все этапы лечения пациентов с меланомой. Большая часть этих этапов проводилась в условиях реальной клинической практики в региональных онкологических учреждениях.

В ходе исследования проанализированы ОО по системе RECIST 1.1, ВБП и ОВ от начала соответствующего лечения. Проведена независимая оценка эффективности терапии на основании медицинских данных, имеющихся в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Медианы ВБП и ОВ и их доверительные интервалы опре-

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование РЕПРИЗА

Показатель	Адъювантная терапия, абс. (%)	Паллиативная терапия, абс. (%)
Количество больных	606 (100)	769 (100)
Возраст, лет (медиана, диапазон)	50 (20–85)	51 (18–79)
Пол:		
▪ мужской	295 (48,8)	372 (48,4)
▪ женский	311 (51,2)	397 (51,6)
Предшествующее системное лечение:		
▪ 0	292 (48,3)	48 (6,2)
▪ 1	190 (31,4)	164 (21,3)
▪ 2	61 (10,1)	196 (25,5)
▪ > 3	63 (10,4)	362 (47,0)
Стадия заболевания:		
▪ I	41 (6,8)	0 (0)
▪ II	214 (35,3)	0 (0)
▪ III	235 (38,8)	56 (7,3)
▪ IV	116 (19,2)	713 (92,7)
Виды меланомы:		
▪ меланома кожи	559 (92,2)	674 (87,7)
▪ меланома слизистых	10 (1,7)	11 (1,4)
▪ увеальная меланома	4 (0,7)	12 (1,6)
▪ акральная меланома	11 (1,8)	17 (2,2)
▪ меланома невыясненной первичной локализации	22 (3,6)	55 (7,1)
Проведенное лечение:		
▪ BRAFi-монотерапия	0 (0)	39 (5,1)
▪ BRAFi + MEKi	0 (0)	18 (18)
▪ монохимиотерапия	29* (4,8*)	209 (27,1)
▪ полихимиотерапия	29* (4,8*)	46 (6)
▪ дендритно-клеточная вакцина	64 (10,6)	50 (6,5)
▪ геномодифицированные вакцины	24 (4)	41 (5,3)
▪ немодифицированные вакцины	10 (1,7)	21 (2,7)
▪ химиоиммунотерапия	0 (0)	75 (9,7)
▪ интерфероны	61 (10,1)	48 (6,2)
▪ анти-CTLA4-терапия	0 (0)	99 (12,9)
▪ анти-PD1-терапия	0 (0)	33 (4,3)
▪ интерлейкин 2	0 (0)	50 (6,5)
▪ виротерапия	0 (0)	10 (1,3)
▪ стереотаксическая лучевая терапия	0 (0)	31 (4)
Полная циторедукция	417 (25,2)	0 (0)
Медиана наблюдения, мес. (диапазон)	38,1 (1–385)	10,2 (0,1–153)
Цензурированные по ОВ	233 (38,5)	176 (22,9)
Цензурированные по ВБП	72 (11,9)	74 (9,6)
Потеряны для наблюдения	97 (16)	131 (17)

* Показатели в указанной группе объединены.

Таблица 2. Показатели выживаемости больных меланомой, получающих адъювантную терапию

Группа	Показатель	Медиана, мес.	Выживаемость, %		
			одногодичная	трехлетняя	пятилетняя
Химиотерапия	ОВ 95% ДИ	32,5 20,3–44,6	82,8 69–96,5	38,2 19,9–56,6	7,6 0–17,8
	ВБП 95% ДИ	5 3,6–6,5	21 5,9–35,4	3 0–10,1	0
Дендритно-клеточная вакцина	ОВ 95% ДИ	83,5 54,5–112,4	93,5 87,4–99,7	68,7 56,7–80,8	59,2 45,6–72,9
	ВБП 95% ДИ	12,2 5,6–18,7	51,2 38,9–63,5	35 22,8–46,5	32 20,3–44,2
Геномодифицированная вакцина	ОВ 95% ДИ	Не достигнута	90,9 78,9–100	63 41–85,1	63 41–85,1
	ВБП 95% ДИ	40,5 Невозможно рассчитать	56,5 36,3–76,8	45,7 24,4–66,9	45,7 24,4–66,9
Немодифицированная вакцина	ОВ 95% ДИ	32,1 0,0–77,9	90 71,4–100	50 19–81	30 1,6–58,4
	ВБП 95% ДИ	18,2 0–41,6	60 29,6–90,4	40 9,6–70,4	20 0–44,8
Интерферон	ОВ 95% ДИ	69,7 32,5–106,9	91,6 84,5–98,6	64,8 51,9–77,7	51,4 37,4–65,4
	ВБП 95% ДИ	9,2 4,4–14	44,3 31,8–56,7	9,9 1,9–18	2 0–7,2
Полная циторедукция	ОВ 95% ДИ	50,3 42,0–58,6	91 88,2–93,7	60,5 55,6–65,3	44,9 39,8–50
	ВБП 95% ДИ	7,7 6,3–9	40,1 35,4–44,9	19,8 15,9–23,7	10,6 7,5–13,8

деляли методом Каплана – Майера. При сравнении методов лечения и установлении важных прогностических параметров использовали метод пропорциональных рисков Кокса. В прогностические модели Кокса переменные добавлялись при $p < 0,05$, исключались из модели при $p > 0,1$. Расчеты осуществлялись с помощью программы SPSS v19.

Эффективность адъювантной терапии меланомы

У включенных в исследование больных проанализированы все методы адъювантной терапии, фактически применявшиеся до 2017 г. в клинической практике, независимо от корректности проведения и наличия показаний к применению. Современные препараты (таргетная терапия, анти-PD1-препараты) не были зарегистрированы в указанный период для адъювантной терапии. Показатели ОВ и ВБП у больных меланомой, получавших адъювантную терапию, представлены в табл. 2.

Как видим, эффективность адъювантной лекарственной терапии существенно отличалась в зависимости от вида проведенного лечения (Log-rank $p = 8 \times 10^{-5}$). При этом наихудшие результаты были достигнуты

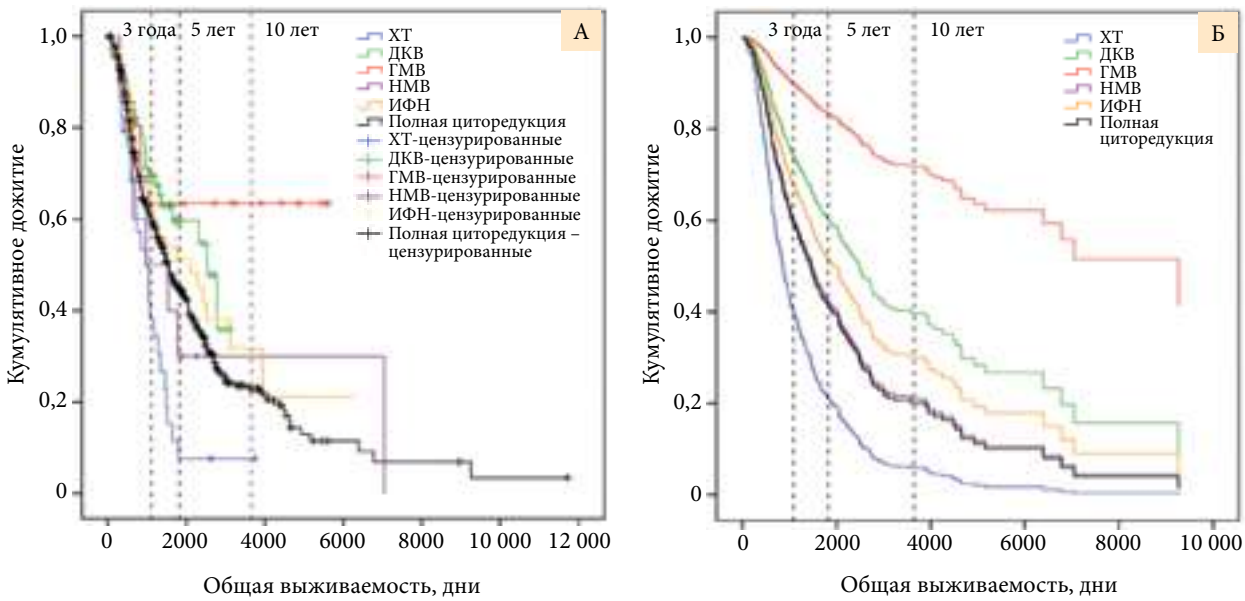


Рис. 1. Общая выживаемость больных меланомой, получавших адъювантную терапию (А – кривые выживаемости, полученные методом Каплана – Мейера, Б – кривые выживаемости с учетом основных прогностических факторов, полученных методом пропорциональных рисков Кокса)

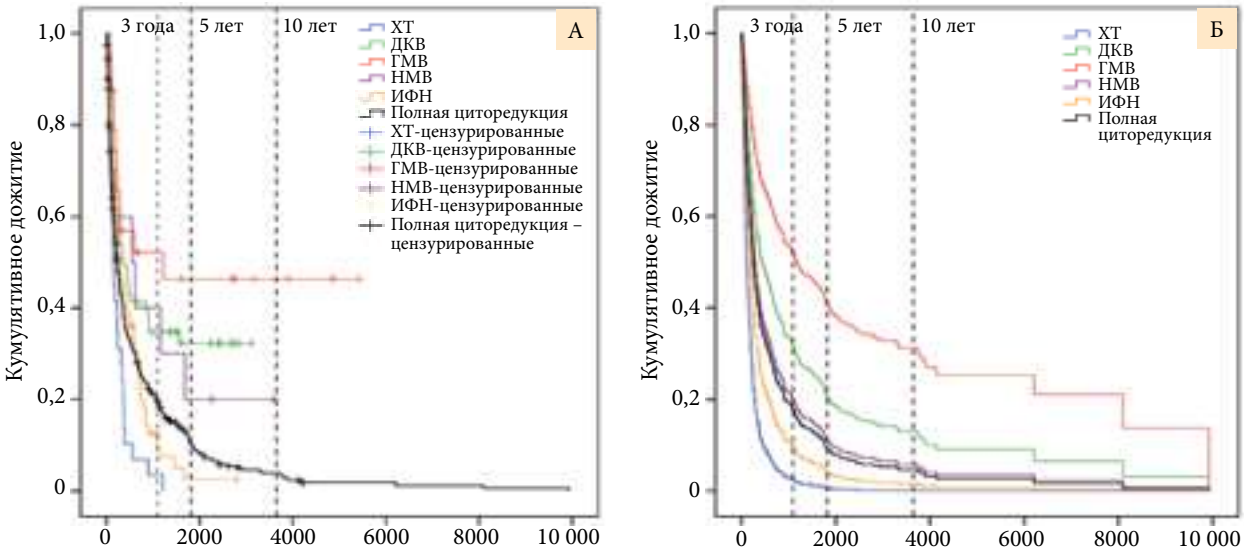


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования у больных меланомой, получавших адъювантную терапию (А – кривые выживаемости, полученные методом Каплана – Мейера, Б – кривые выживаемости с учетом основных прогностических факторов, полученных методом пропорциональных рисков Кокса)

на фоне адъювантной химиотерапии (ХТ), то есть при нарушении рекомендаций [1]. Наилучшие результаты наблюдались при использовании вакцины на основе аутологичных опухолевых клеток, геномодифицированных геном tag7. Медиана ОВ не была достигнута. Работа по изучению этих вакцин проводилась совместно со специалистами Института биологии гена РАН под руководством акад. Г.П. Георгиева. Функции дожития представлены на рис. 1.

При построении модели пропорциональных рисков Кокса важными факторами для прогнозирования ОВ были стадия заболевания, наличие первично-множественной опухоли и проведенное лечение. Относительный риск (ОР) смерти снижался на 69,6, 55,3 и 40% при I, II, III стадиях заболевания соответственно по сравнению с IV стадией ($p = 1{,}9 \times 10^{-8}$). ХТ в адъювантном режиме имела негативное прогностическое значение и ассоциировалась с повышением риска смерти на 47% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,969–2,23; $p = 0{,}07$) по сравнению с хирургическим лечением. Применение в нашем исследовании интерферона (ИФН) альфа, равно как и немодифицированных вакцин (НМВ), не влияло на риск смерти ($p = 0{,}834$ и $p = 0{,}194$ соответственно). При использовании дендритно-клеточной вакцины (ДКВ) собственного производства значимо снижался риск смерти на 49,1% (95% ДИ 22–66,7; $p = 0{,}006$). Еще более активным вариантом лечения оказалась геномодифицированная вакцина (ГМВ), продемонстрировавшая снижение риска смерти на 76,9% (95% ДИ 50,2–89,2; $p = 1{,}9 \times 10^{-4}$). Изъязвление первичной опухоли не являлось значимым прогностическим фактором в проведенных исследованиях. В ходе однофакторного анализа пол, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), количество методов и способов лечения на одном этапе и использование методов иммунотерапии были значимы на уровне $p < 0{,}05$, но их включение в прогностическую модель не приводило к ее улучшению. Учет вида предшествующего лечения, характера иммунологического действия, проведенных ранее лечебных процедур не повлиял на улучшение прогностической модели. Частично причиной этого было малое количество пациентов, получавших конкретные виды предшествующего лечения до проведения адъювантной терапии или хирургического вмешательства. Нами не выявлено ухудшение выживаемости у пациентов с редкими формами меланомы (меланома слизистых, увеальная меланома, акральная меланома, подногтевая меланома), возможно из-за относительно малого количества пациентов.

Кривые ВБП представлены на рис. 2. Анализ ВБП показал схожие результаты с анализом ОВ. Прогностическими факторами помимо стадии заболевания (ОР прогрессирования 0,268 (95% ДИ 0,176–0,407); ОР 0,472 (95% ДИ 0,362–0,617) и ОР 0,767 (95% ДИ 0,588–1,001) при I, II, III стадиях заболевания соответственно по сравнению с IV стадией; $p = 1{,}4 \times 10^{-12}$) служили уровень ЛДГ, вид лекарственного лечения и количество примененных методов лечебного воздействия. При уровне ЛДГ ниже верхней границы нормы риск прогрессирования составил 0,613 (95% ДИ 0,385–0,977). У больных, получавших адъювантную ХТ, риск прогрессирования в 2,15 раза превысил (95% ДИ 1,358–3,408) таковой при хирургическом лечении. ИФН и НМВ не имели статистически значимого влияния на показатели

ВБП (p > 0,1). Терапия ДКВ с учетом прочих значимых прогностических факторов не позволяла добиться снижения риска прогрессирования до 0,665 (95% ДИ 0,433–1,021). Однако уровень значимости составил 0,062. ГМВ показала наилучшие показатели ВБП: риск прогрессирования уменьшился до 0,379 (95% ДИ 0,198–0,727; p = 0,004). При использовании комбинированного подхода (лекарственная терапия и различные методы локального лечения) риск прогрессирования снижался на 38,7% (95% ДИ 22,9–51,8%) с каждым добавленным методом терапии.

В нашем исследовании хирургическое лечение использовалось в качестве референсного метода, поскольку у больных этой группы не проводилась адъювантная терапия после полной циторедукции. Полученные нами результаты оказались хуже, чем в исследовании COMBI-AD [2], в котором у 56% пациентов с III стадией заболевания не наблюдалось прогрессирование в течение года, а у 46% – в течение трех лет. Сходные результаты были получены в исследовании KEYNOTE-054 [3], в котором показатели одногодичной ВБП составили 61% (95% ДИ 56,5–65,1). В более ранних исследованиях данный показатель на фоне хирургического лечения или терапии ИФН в любых дозах составил около 60% [4], что также превышает наши результаты.

Мы предположили, что причиной подобных расхождений может быть включение значительного количества ранее «предлеченных» больных в настоящее исследование. В связи с этим был проведен поданализ пациентов, не получавших ранее системного лечения. Однако после поданализа данные не претерпели существенных изменений и не отличались от данных по всей когорте больных, включенных в исследование (данные не представлены).

На наш взгляд, причиной снижения показателей выживаемости могло быть включение в исследование значительной доли пациентов с IV стадией заболевания. Для этого мы сопоставили наши результаты с данными исследования IMMUNED [5], в котором участвовали больные с отдаленными метастазами после выполнения полной циторедукции. В первом исследовании одногодичная ВБП при хирургическом лечении составила 32%, трехлетняя – 14%. Трехлетние результаты наблюдения соответствовали нашим результатам, тогда как показатели одногодичной ВБП были несколько ниже. Такое снижение может соответствовать условиям реальной клинической практики.

В исследование E4697 [6] также были включены пациенты с IV стадией заболевания. Показатель медианы ОВ не отличался от показателя, полученного нами, но показатели пятилетней ОВ в нашем исследовании оказались ниже. Таким образом, оцениваемая когорта больных в исследовании РЕПРИЗА по своим характеристикам в большей степени соответствует группе пациентов с меланомой крайне высокого риска.

Несмотря на рекомендации последних 20 лет, в рутинной практике продолжали проводить адъювантную ХТ. Ее эффект мы проанализировали в исследовании РЕПРИЗА. При оценке ОР наступления прогрессирования или смерти было установлено, что ХТ статистически значимо увеличивает риск наступления этого события. При анализе литературы мы не выявили публикаций с подобными результатами. Напротив, в исследованиях Н.Н. Трапезникова и соавт. [7] показано увеличение ОВ больных, получавших ХТ. В исследованиях E.F. McClay и соавт. [8] продемонстрировано увеличение ВБП, но не ОВ на фоне адъювантной терапии пациентов с меланомой. В более поздних исследованиях [9, 10] также не показана польза от применения ХТ в адъювантном режиме. В настоящее время в практических руководствах по лекарственному лечению меланомы проведение адъювантной ХТ не рекомендуется [1].

Таким образом, результаты нашего исследования впервые подтверждают возможное ухудшение результатов лечения больных меланомой на фоне ХТ и обеспечивают дополнительную доказательную базу для существующих клинических рекомендаций.

В исследовании РЕПРИЗА не показана прогностическая значимость применения адъювантной терапии ИФН или НМВ. Полученные результаты согласуются с данными крупного метаанализа адъювантной терапии ИФН [11], в котором статистически значимые преимущества в ОВ достигнуты лишь у больных с изъязвлением первичной опухоли. Однако в нашем исследовании данный фактор не имел прогностической значимости. Тем не менее полученные результаты пятилетней выживаемости сопоставимы с результатами этого метаанализа, что подтверждает репрезентативность популяции больных, включенных в данное исследование. Адъювантная терапия НМВ не показала очевидных преимуществ в нескольких крупных рандомизированных исследованиях [10, 12], что соответствует нашим данным.

Результаты исследования свидетельствуют об увеличении ОВ и ВБП при использовании ГМВ и ДКВ. При построении модели пропорциональных рисков Кокса ДКВ влияла только на ОВ, воздействие на ВБП было статистически незначимо. Можно предположить, что ДКВ повышает эффективность последующего лечения, как показано в ряде исследований [13, 14]. Отметим, что ОР прогрессирования опухолевого процесса в случае ГМВ и ДКВ менее 0,77. По данным исследования S.C. Suciu и соавт. [15], подобный уровень эффекта при адъювантной терапии позволяет рассчитывать на увеличение ОВ. Это подтвердилось и в нашем исследовании.

Мы сравнили результаты настоящего исследования с данными исследования CheckMate 238 [16], в котором изучалась эффективность адъювантной терапии ниволумабом и ипилимумабом, и исследования IMMUNED [5]. Одногодичная ВБП при использовании противоопухолевых вакцин была сопоставима с таковой на фоне применения монотерапии ипилимумабом или ниволумабом. Результаты, полученные при комбинированной терапии анти-PD1 и анти-CTLA-4, выходили за пределы доверительных интервалов статистических показателей ВБП

в нашем исследовании и превышали результаты на фоне применения противоопухолевых вакцин. Тем не менее при использовании ДКВ и ГМВ наблюдалось четкое формирование плато, что свидетельствует о стабильности эффекта, достигнутого после проведенного лечения.
Кроме того, нами выявлено значительное позитивное прогностическое значение первично-множественного характера опухоли. При этом данный фактор не влиял на ВБП. Прогностическая значимость подобного факта анализировалась в исследовании C.J. Rowe и соавт. [17], в котором проводился анализ меланом I и II стадии. Авторы показали негативную роль первично-множественного характера опухоли только при отсчете от последнего выявленного первичного очага.

Эффективность паллиативной терапии меланомы

Мы проанализировали эффективность системной противоопухолевой терапии пациентов с неоперабельными формами меланомы. Показатели ОО, ОВ и ВБП у этих больных представлены в табл. 3. Как видим, современные методы терапии (анти-PD1-препараты, таргетная терапия, ипилимумаб) оказались наиболее эффективными стратегиями у данной категории пациентов. Лидирующую позицию занимают препараты, блокирующие белок PD-1. При этом полихимиотерапия, химиоиммунотерапия или применение ДКВ не улучшили результаты паллиативной терапии. При проведении многофакторного анализа в модели Кокса важными факторами прогноза ОВ были распространенность метастатического процесса (категории стадии М по TNM8, $p = 9,6 \times 10^{-7}$) и уровень ЛДГ ($p = 3,9 \times 10^{-12}$). Полученные данные соответствуют прогностическому значению клинических факторов, включенных в классификацию TNM [18]. Грубые показатели стадии также позволяли прогнозировать ОВ и ВБП ($p < 0,05$), но для лечебных режимов не добавляли информативности модели при учете стадии М.
Неопределенный статус мутации в гене BRAF статистически значимо повышал риск смерти пациентов, что, вероятно, отражает негативное влияние данной мутации в отсутствие ингибиторов BRAF, о чем сообщалось ранее [19]. Среди клинических факторов положительное влияние на ОВ оказывал первично-множественный характер опухоли (ОР 0,222; $p = 1,8 \times 10^{-4}$). Количество линий предшествующего системного лечения или проведение лечения при редких типах меланомы были прогностическими только в моделях, не учитывавших конкретный вид проведенной терапии, что свидетельствует о взаимосвязи этих параметров. Тем не менее риск смерти увеличивался на 5,8% с каждой новой линией системного лечения. Неожиданным оказался тот факт, что больные с редкими локализациями меланом (меланома слизистых, увеальная меланома, акральная меланома, подногтевая меланома) характеризовались несколько лучшей ОВ в модели, не учитывавшей конкретных видов проведенного лечения (ОР 0,863; $p = 1,4 \times 10^{-7}$). Данные литературы указывают на худший прогноз при меланоме слизистых [20]. Эффективность большинства терапевтических опций при метастатической увеальной меланоме остается низкой [21], что также позволяет относить ее к факторам неблагоприятного прогноза.
В нашем исследовании РЕПРИЗА современные методы терапии (ингибиторы BRAF, анти-PD1, анти-CTLA4) статистически значимо снижали риск прогрессирования и смерти. ОР прогрессирования при использовании анти-PD1-препаратов по сравнению с монохимиотерапией составил 0,351 (95% ДИ 0,215–0,513), на фоне применения ипилимумаба – 0,481 (95% ДИ 0,367–0,573), монотерапии ингибиторами BRAF – 0,436 (95% ДИ 0,299–0,636), комбинированной таргетной терапии – 0,389 (95% ДИ 0,231–0,655). Степень влияния на ОВ указанных методов лечения была ниже и лишь для ипилимумаба и вемурафениба достигла определенного в настоящем исследовании уровня статистической значимости (ОР 0,718 и 0,634 соответственно). При этом суммарный учет характера иммунологического воздействия данных методов позволил выявить выраженное влияние современных методов лечения на ОВ. При использовании методов с вторичной активацией иммунной системы (преимущественно представленных терапией с включением ингибиторов BRAF) ОР смерти составил 0,716 (95% ДИ 0,571–0,899), тогда как для модуляторов иммунного синапса – 0,684 (95% ДИ 0,535–0,874).
Полученные результаты совпали с результатами проведенного в 2018 г. сетевого метаанализа рандомизированных исследований [22], который показал преимущества модуляторов иммунного синапса и таргетной терапии перед ХТ и отсутствие преимуществ химиоиммунотерапии или полихимиотерапии.
Нумерически параметры эффективности лечения в исследовании РЕПРИЗА были хуже таковых в регистрационных исследованиях ингибиторов BRAF [23]. Однако при сравнении с данными из реальной клинической практики [24] получены сопоставимые результаты, что подтверждает существенное селекционное смещение, обусловленное строгими критериями отбора пациентов в клинические исследования. Для анти-PD-1 полученные нами результаты превосходили параметры эффективности монотерапии ниволумабом во второй и последующих линиях лекарственного лечения [25] и были сопоставимы с таковыми при использовании анти-PD1-терапии первой линии, что, вероятно, отражает более раннее применение данных препаратов у этой когорты больных. Эффективность ипилимумаба в настоящем исследовании была несколько ниже, чем в исследовании J. Schachter и соавт. [26], тем не менее соответствовала таковой в исследовании P.A. Ascierto и соавт. [27].
Некоторые виды лечения в построенных нами моделях прогнозирования ОВ и ВБП оказывали противоречивое влияние на риск наступления соответствующих событий. Так, стереотаксическая лучевая терапия при ее выделении как отдельного и самостоятельного метода без сопутствующей терапии показывала

Таблица 3. Показатели эффективности лечения больных меланомой, получавших паллиативную терапию

Группа	ОО по RECIST 1.1, %	Показатель	Медиана, мес.	Выживаемость, %		
	95% ДИ			одногодичная	трехлетняя	пятилетняя
Монохимиотерапия	7	ОВ 95% ДИ	12,9 11,1–14,6	22,7 16,4–28,9	12,5 7,4–17,7	7,8 2,8–12,7
	1,35–6,21	ВБП 95% ДИ	2,4 2–2,9	3,3 0,4–6,2	1,6 0–3,8	1,6 0–3,8
Полихимиотерапия	28,6	ОВ 95% ДИ	11,8 10–13,6	24,1 10–38,1	12 0,1–24	6 0–16,3
	15,3–41,3	ВБП 95% ДИ	2,8 1,5–4,2	0,5 0–12	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
Дендритно-клеточная вакцина	4,76	ОВ 95% ДИ	18,1 4,4–31,8	49 26,2–71,3	12,2 0–28	6,1 0–17,7
	0–17,7	ВБП 95% ДИ	3,2 1,8–4,6	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
Геномодифицированные вакцины	0	ОВ 95% ДИ	5,6 2–9,1	19,9 6,9–33	4 0–11,4	4 0–11,4
	0–2,3	ВБП 95% ДИ	2,7 1,9–3,4	3 0–6	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
Немодифицированные вакцины	6	ОВ 95% ДИ	11,4 9,4–13,4	20 8,2–31,8	12 2–22	12 2–22
	1,2–14,2	ВБП 95% ДИ	2,9 1,8–4,6	5 1,3–10,8	2,4 0–6,8	2,4 0–6,8
Химиоиммунотерапия	18,7	ОВ 95% ДИ	12,4 11,3–13,5	21,7 11,3–32,1	14,8 5,2–24,4	4,9 0–11,4
	10,7–28,2	ВБП 95% ДИ	7,7 6,3–9	5 0–11,2	2,4 0–7,1	2,4 0–7,1
Интерферон	8,3	ОВ 95% ДИ	16 10,1–21,8	29,4 16,3–42,5	16,2 4,8–27,5	9,7 0–19,4
	2,3–17,7	ВБП 95% ДИ	2 1,4–2,5	4,4 0–11,1	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
Интерлейкин 2	8	ОВ 95% ДИ	9,1 7,9–10,3	17,2 6,2–28,3	6,6 0–14,3	6,6 0–14,3
	2,18–17	ВБП 95% ДИ	1,8 1,5–2,2	5,4 0–12,2	2,7 0–7,8	2,7 0–7,8
Ипилимумаб	13,1	ОВ 95% ДИ	12,2 8,7–15,7	30,6 21,4–39,7	20,5 12,3–28,7	20,5 12,3–28,7
	7,23–20,5	ВБП 95% ДИ	3,7 3–4,3	10,4 4–16,8	9 2,9–15,1	9 2,9–15,1
Анти-PD1	33,3	ОВ 95% ДИ	25,5 3,6–47,4	54,6 36–73,2	42,5 21,7–63,2	Невозможно рассчитать
	17,3–49,4	ВБП 95% ДИ	5,1 0–11,3	35,7 18,7–52,8	16,5 0–34	Невозможно рассчитать
BRAF-ингибиторы	43,6	ОВ 95% ДИ	14,6 10,9–18,3	38 20,8–55,2	15,9 2,3–29,6	11,4 0–23,7
	28–59,2	ВБП 95% ДИ	5,5 3,9–7	7,8 0–17,7	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
BRAF-ингибиторы в сочетании с МЕК-ингибиторами	55,6	ОВ 95% ДИ	19,3 16–27	38,1 14,2–62	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
	32,6–78,51	ВБП 95% ДИ	7,3 6,9–7,7	6,4 0–18,5	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
Виротерапия	0	ОВ 95% ДИ	8,3 4,4–12,2	20 0–44,8	20 0–44,8	Невозможно рассчитать
	0–9,3	ВБП 95% ДИ	2 0,3–3,8	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать	Невозможно рассчитать
Стереотаксическая лучевая терапия	Невозможно рассчитать	ОВ 95% ДИ	8,7 2,4–15	14,4 0,8–28	0	0
	Невозможно рассчитать	ВБП 95% ДИ	2,2 1,8–2,6	3,3 0–11,7	0	0

однозначный тренд к снижению риска прогрессирования и смерти по сравнению с ХТ примерно на 30–60% (в зависимости от выбора метода учета характеристик проведенного лечения), что, однако, не трансформировалось в преимущества по ОВ. Противоопухолевая вакцинотерапия продемонстрировала противоположный тренд в отношении ВБП и ОВ. Так, НМВ, равно как и ДКВ, значимо не влияли на изучаемые показатели и имели общий тренд к улучшению результатов терапии по сравнению с ХТ. ГМВ, напротив, ассоциировалась с повышением риска прогрессирования или смерти, достигавшего в отдельных моделях уровня статистической значимости $p < 0,05$. Причины такого противоречивого действия ГМВ, которая оказалась лучшим средством терапии при использовании в качестве метода адъювантного лечения, требуют отдельного изучения. Возможно, это обусловлено особенностями продукции опухолевыми клетками иммуносупрессирующих факторов, выявленными нами в ходе проводимых ранее НИР [28].

Исследование РЕПРИЗА продемонстрировало важность комбинированного подхода к лечению пациентов. Добавление каждого дополнительного метода лечения снижало риск прогрессирования на 48,2% ($p = 6,6 \times 10^{-12}$) и риск смерти на 29% ($p = 1,6 \times 10^{-4}$). Циторедуктивные вмешательства, не оказывающие, казалось бы, значимого и долгосрочного иммунологического действия, служили независимым фактором прогноза ОВ (ОР 0,564; 95% ДИ 0,468–0,679; $p = 1,4 \times 10^{-9}$), но не ВБП. В ходе оценки прогностических факторов была проанализирована роль характеристик предшествующего и текущего лечения по видам оказываемого лекарственного воздействия и влиянию на иммунную систему. Именно последняя характеристика оказалась наиболее значимой. Предшествующее применение модуляторов иммунного синапса снижало риск прогрессирования до 0,78 (95% ДИ 0,619–0,983; $p = 0,035$), но не риск смерти в многофакторном анализе. Применение цитокинов в анамнезе улучшало показатели ОВ (ОР 0,757; 95% ДИ 0,637–0,900; $p = 0,002$), но не влияло на достижение эффекта от текущего лечения. Применение препаратов с выраженной иммуносупрессией (преимущественно полихимиотерапии) и методов с вторичной активацией иммунной системы (таргетной и фотодинамической терапии) в анамнезе негативно отражалось на показателях ОВ в моделях, учитывавших виды проведенного лечения (ОР 1,346 (95% ДИ 1,074–1,687) и ОР 1,542 (95% ДИ 1,209–1,967) соответственно). Использование методов устранения иммуносупрессивных факторов в анамнезе снижало показатели как ВБП (ОР 1,750; 95% ДИ 1,148–2,668), так и ОВ (ОР 2,264; 95% ДИ 1,415–3,621). Между тем такие результаты могут быть обусловлены применением негативных факторов прогноза в более ранние периоды, то есть в отсутствие эффективных методов лечения и, как правило, после проведения не одного этапа стандартной терапии. Это могло вызвать смещение ОР, выявленного в исследовании РЕПРИЗА.

В проведенном нами исследовании наблюдались благоприятное прогностическое значение предшествующей анти-PD-1-терапии и негативное влияние предшествующей таргетной терапии. Подобные результаты противоречат выводам D.B. Johnson и соавт. [29] о большей эффективности комбинированной терапии BRAF-ингибиторами в первой линии лечения. Вместе с тем более поздние исследования и мнения экспертного сообщества подтверждают приоритет применения модуляторов иммунного синапса в начале лечения [24].

При учете исключительно механизмов противоопухолевого действия без спецификации конкретного метода лечения нами выявлено негативное прогностическое значение мужского пола при оценке ОВ (ОР 1,222; 95% ДИ 1,08–1,382). Данный фактор не улучшил модель прогнозирования при учете конкретных методов лечения, что позволило сделать вывод о взаимосвязи между полом и отдельными методами, прежде всего иммунотерапии. Такие выводы подтверждаются результатами метаанализа рандомизированных исследований, проведенного F. Conforti и соавт. [30]. Показано, что у женщин ответ на модуляторы иммунного синапса меньше, чем у мужчин. В более ранних исследованиях, основанных исключительно на результатах применения химиотерапии и/или цитокинов, женский пол являлся фактором, влиявшим на ВБП, но не на ОВ [31]. Отметим, что влияние пола выявлялось нами только при совместном учете методов лечения на основании механизма действия и типа применяемого лечения. Это позволяет предположить связь данного фактора именно с иммунологическими характеристиками лечения и требует учета в последующей части нашего исследования.

При учете методов иммунологического действия также выявлен ряд дополнительных факторов, отражающих роль сочетанного использования разных подходов к лечению. Собственно количество использованных методов служило благоприятным фактором: снижение риска смерти варьировалось от 10 до 30% (в зависимости от используемых факторов). Фотодинамическая терапия негативно влияла на ОВ (ОР 1,739; 95% ДИ 1,201–2,517), но не на ВБП. Мы уже упоминали роль модуляторов иммунного синапса и методов с вторичным иммуномодулирующим действием. Интересно, что циторедуктивные вмешательства оказывали значимый позитивный эффект на ОВ (ОР 0,564; 95% ДИ 0,468–0,679; $p = 1,4 \times 10^{-9}$), но не влияли на ВБП при анализе эффективности паллиативной лекарственной терапии у пациентов с меланомой. Применение противоопухолевых вакцин, напротив, имело тенденцию к снижению ВБП, однако подобное влияние не отражалось на показателях ОВ и было обусловлено, как уже упоминалось, включением в исследование значительной доли пациентов, не имевших возможности получать современную терапию. Применение адаптивной клеточной терапии, хотя и не достигло заданного в нашем исследовании уровня значимости, обеспечило наибольшее снижение ОР смерти (0,167).

Заключение

Тридцатилетний опыт применения терапевтических опций в реальной клинической практике свидетельствует о более низких результатах терапии по сравнению с результатами регистрационных исследований, что обусловлено включением в них более широкого круга больных меланомой. Системная противоопухолевая терапия является важным фактором прогноза ОВ и ВБП как при адъювантном, так и лечебном режиме у этой категории больных. При планировании будущих исследований важно учитывать не только стадию заболевания и пол пациентов, но также характеристики иммунологического воздействия проводимого лечения и предшествующую терапию.

Литература

1. *Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В. и др.* Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. 2019. Т. 9. № 3s2. С. 243–258.
2. *Hauschild A., Dummer R., Schadendorf D. et al.* Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. № 35. JCO1801219.
3. *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. Vol. 378. № 19. P. 1789–1801.
4. *Kirkwood J.M., Richards T., Zarour H.M. et al.* Immunomodulatory effects of high-dose and low-dose interferon alpha2b in patients with high-risk resected melanoma: the E2690 laboratory corollary of intergroup adjuvant trial E1690 // Cancer. 2002. Vol. 95. № 5. P. 1101–1112.
5. *Schadendorf D., Hassel J.C., Fluck M. et al.* Adjuvant immunotherapy with nivolumab (Nivo) alone or in combination with ipilimumab (Ipi) versus placebo in stage IV melanoma patients with no evidence of disease (NED): a randomized, double-blind phase 2 trial (IMMUNED) // Ann. Oncol. 2019. Vol. 30. Suppl. 5. P. v851–v934.
6. *Lawson D.H., Lee S., Zhao F. et al.* Randomized, placebo-controlled, phase III trial of yeast-derived Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) versus peptide vaccination versus GM-CSF plus peptide vaccination versus placebo in patients with no evidence of disease after complete surgical resection of locally advanced and/or stage IV melanoma: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E4697) // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 34. P. 4066–4076.
7. *Трапезников Н.Н., Демидов Л.В., Халястов И.Н. и др.* Эффективность профилактической химиотерапии препаратами DTIC и араноза у больных с региональными метастазами меланомы кожи // Вестник Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 1998. Т. 9. № 1. С. 77–80.
8. *McClay E.F., McClay M.E., Monroe L. et al.* The effect of tamoxifen and cisplatin on the disease-free and overall survival of patients with high risk malignant melanoma // Br. J. Cancer. 2000. Vol. 83. № 1. P. 16–21.
9. *Garbe C., Radny P., Linse R. et al.* Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19. № 6. P. 1195–1201.
10. *Agarwala S.S., Neuberg D., Park Y. et al.* Mature results of a phase III randomized trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) versus observation and BCG plus dacarbazine versus BCG in the adjuvant therapy of American Joint Committee on Cancer Stage I-III melanoma (E1673): a trial of the Eastern Oncology Group // Cancer. 2004. Vol. 100. № 8. P. 1692–1698.
11. *Ives N.J., Suciu S., Eggermont A.M.M. et al.* Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis // Eur. J. Cancer. 2017. Vol. 82. P. 171–183.
12. *Dreno B., Thompson J.F., Smithers B.M. et al.* MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAGE-A3-positive, stage III melanoma (DERMA): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2018. Vol. 19. № 7. P. 916–929.
13. *Анохина Е.М., Новик А.В., Проценко С.А. и др.* Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой в рамках программы расширенного доступа: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. И.И. Петрова» Минздрава России // Вопросы онкологии. 2018. Т. 64. № 3. С. 388–393.
14. *Lotem M., Merims S., Frank S. et al.* Adjuvant autologous melanoma vaccine for macroscopic stage III disease: survival, biomarkers, and improved response to CTLA-4 blockade // J. Immunol. Res. 2016.
15. *Suciu S., Eggermont A.M.M., Lorigan P. et al.* Relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the evaluation of stage II–III melanoma adjuvant therapy // J. Natl. Cancer Inst. 2018. Vol. 110. № 1.
16. *Weber J., Mandala M., Del Vecchio M. et al.* Adjuvant nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) in resected stage III/IV melanoma: 3-year efficacy and biomarker results from the phase 3 CheckMate 238 trial // Ann. Oncol. 2019. Vol. 5. № 19. P. v533–v563.
17. *Rowe C.J., Law M.H., Palmer J.M. et al.* Survival outcomes in patients with multiple primary melanomas // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015. Vol. 29. № 11. P. 2120–2127.
18. *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 // CA Cancer J. Clin. 2017. Vol. 67. № 6. P. 472–492.
19. *Jakob J.A., Bassett R.L.Jr., Ng C.S. et al.* NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma // Cancer. 2012. Vol. 118. № 16. P. 4014–4023.

20. *Spencer K.R., Mehnert J.M.* Mucosal melanoma: epidemiology, biology and treatment // Cancer Treat. Res. 2016. Vol. 167. P. 295–320.
21. *Schank T.E., Hassel J.C.* Immunotherapies for the treatment of uveal melanoma – history and future // Cancers (Basel). 2019. Vol. 11. № 8.
22. *Pasquali S., Hadjinicolaou A.V., Chiarion Sileni V. et al.* Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma // Cochrane Database Syst. Rev. 2018. Vol. 2. CD011123.
23. *Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D. et al.* Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. № 7. P. 626–636.
24. *Moser J.C., Chen D., Hu-Lieskovan S. et al.* Real-world survival of patients with advanced BRAF V600 mutated melanoma treated with front-line BRAF/MEK inhibitors, anti-PD-1 antibodies, or nivolumab/ipilimumab // Cancer Med. 2019. Vol. 8. № 18. P. 7637–7643.
25. *Larkin J., Minor D., D'Angelo S. et al.* Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: a randomized, controlled, open-label phase III trial // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. № 4. P. 383–390.
26. *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. Vol. 390. № 10105. P. 1853–1862.
27. *Ascierto P.A., Del Vecchio M., Robert C. et al.* Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2017. Vol. 18. № 5. P. 611–622.
28. *Novik A.V., Danilova A.B., Baldueva I.A. et al.* Long-term survival in patients (pts) with locally advanced or disseminated malignant melanoma (MM) or renal cell carcinoma (RCC), treated with tag-7 gene-modified (GMV) tumor cells: a phase II trial // J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 37. Abstr. e14022.
29. *Johnson D.B., Pectasides E., Feld E. et al.* Sequencing treatment in BRAFV600 mutant melanoma: anti-PD-1 before and after BRAF inhibition // J. Immunother. 2017. Vol. 40. № 1. P. 31–35.
30. *Conforti F., Pala L., Bagnardi V. et al.* Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis // Lancet Oncol. 2018. Vol. 19. № 6. P. 737–746.
31. *Unger J.M., Flaherty L.E., Liu P.Y. et al.* Gender and other survival predictors in patients with metastatic melanoma on Southwest Oncology Group trials // Cancer. 2001. Vol. 91. № 6. P. 1148–1155.

Thirty Years Experience of Melanoma Therapy in N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology: Important Experience for Future Research

A.V. Novik, PhD[1, 2], S.A. Protsenko, PhD, Prof.[1], Ye.M. Anokhina[1], A.I. Semyonova, PhD[1], T.L. Nekhayeva, PhD[1], G.M. Teletayeva, PhD[1], A.B. Danilova, PhD[1], D.Kh. Latipova, PhD[1], N.P. Pipia[1], N.A. Avdonkina[1], A.Yu. Zozulya[1], A.P. Oganesyan[1], I.A. Balduyeva, PhD[1]

[1] *N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology*
[2] *Saint-Petersburg State Pediatric Medical University*

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

Purpose. *We assessed the efficacy of melanoma drug therapy in the real-life setting in the past thirty years (REPRISE trial).*
Material and methods. *A pooled personalized analysis of melanoma patients included in different studies in N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology was performed. We assessed efficacy or the adjuvant (606 patients) or palliative (769 patients) therapy conducted in different centers since 1988.*
Results. *Vaccines appeared to be effective treatment strategy and showed a benefit for time to progression (TTP), and overall survival (OS) ($p < 0.01$). Adjuvant chemotherapy conducted despite of clinical recommendations increased hazard ratio (HR) for TTP up to 2.15 ($p < 0.01$) and HR for OS up to 1.47 ($p = 0.07$).*
Palliative anti-PD1, anti-CTLA4, and targeted therapy improved OS and TTP. Anti-PD1 therapy was the most effective approach.
In multifactor analysis combination therapy, the TNM stage, LDH level were independent prognostic factors in all settings. Immune synapse modulators in previous treatment improved OS and TTP. Mechanism of immunologic action appeared to be important prognostic factor (p for entire model = 1.3×10^{-10}). We have found the favorable meaning of the primary-multiple character of tumors in both adjuvant and metastatic settings. There was a trend to better OS for patients with rare localizations of melanoma in some models (HR 0.863, $p = 1.4 \times 10^{-7}$).
Conclusion. *Systemic drug therapy is a significant independent factor for OS and TTP in the adjuvant and therapeutic setting. Not only stage but tumor type, immunologic mechanisms of action, previous treatment history and patient sex should be taken into account in the further trials.*

Key words: *melanoma, immunotherapy, targeted therapy, chemotherapy, prognostic factors*

[1] Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

[2] Санкт-Петербургский государственный университет

Адъювантная терапия меланомы кожи

Н.В. Жукова, к.м.н.[1, 2], Р.В. Орлова, д.м.н., проф.[1, 2], Е.А. Каледина[2], Н.П. Беляк, к.м.н.[1, 2], А.С. Демченкова[2]

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

Для цитирования: *Жукова Н.В., Орлова Р.В., Каледина Е.А. и др.* Адъювантная терапия меланомы кожи // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 18. С. 30–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-18-30-38

Длительное время для лечения меланомы кожи в адъювантном режиме существовала только одна опция – препараты рекомбинантного интерферона альфа. Появление анти-CTLA-4-, анти-PD-1-ингибиторов и таргетной терапии ознаменовало начало новой эры эффективного лечения заболевания. Благодаря современным методам системной терапии показатели безрецидивной выживаемости значительно увеличились по сравнению с аналогичными показателями, которые наблюдались десять лет назад. В статье проанализированы результаты исследований адъювантной терапии II–IV стадий после полной циторедукции, а также освещены последние клинические рекомендации.

Ключевые слова: *меланома, адъювантная терапия, таргетная терапия, анти-CTLA-4-, анти-PD-1-антитела*

Введение

Меланома относится к злокачественным новообразованиям с агрессивным течением. Это связано прежде всего с высокой пролиферативной активностью и склонностью к регионарному и отдаленному метастазированию. Ключевыми прогностическими факторами в данном случае являются толщина опухоли по Бреслоу, наличие или отсутствие изъязвления, митотическая активность и поражение лимфатических узлов. Несмотря на то что меланома составляет меньшую часть всех опухолей кожи, она занимает первое место по смертности. Чаще диагноз меланомы в Российской Федерации устанавливают на I и II стадиях, в 20% случаев – при местнораспространенном или метастатическом заболевании [1].

Использование современных методов локального и системного лечения позволяет увеличить выживаемость пациентов, тем не менее благоприятный прогноз характерен только для ранних стадий. Пятилетняя выживаемость при I стадии достигает 97–99%, при II стадии – 75–94% в зависимости от наличия или отсутствия изъязвления опухоли. При III стадии, для которой характерно поражение лимфатических узлов и/или наличие транзиторных и/или сателлитных метастазов, этот показатель значительно ниже и варьируется от 32 до 93% (рис. 1) [2, 3].

В зависимости от стадии локальную меланому I–III стадий разделяют на три группы риска прогрессирования: низкий (IA–IIA), промежуточный (IIB, IIIA) и высокий (IIIB–IIID) (табл. 1).

Основными факторами разделения на группы риска являются толщина опухоли, наличие изъязвления, транзиторных и/или сателлитных и/или микросателлитных метастазов, высокий митотический индекс, лимфоваскулярная и периневральная инвазия. Кроме того, некоторые авторы выделяют BRAF-статус в качестве прогностического фактора. Показано, что меланомы с большей толщиной первичной опухоли имеют худший прогноз по сравнению с опухолями с меньшей толщиной и микроскопическим поражением регионарных лимфоузлов, что объясняется преобладанием гематогенного пути метастазирования меланомы [3].

Около десяти лет назад пятилетняя выживаемость при III стадии составляла 40–78%, в то время как при II стадии не превышала 53% [4]. В настоящее время благодаря разработке новых препаратов и их применению в адъювантном режиме удалось значительно увеличить безрецидивную и общую выживаемость.

Системное лечение пациентов с локальными (I–II) стадиями меланомы

Согласно 8-й редакции классификации TNM (TNM8), I стадия

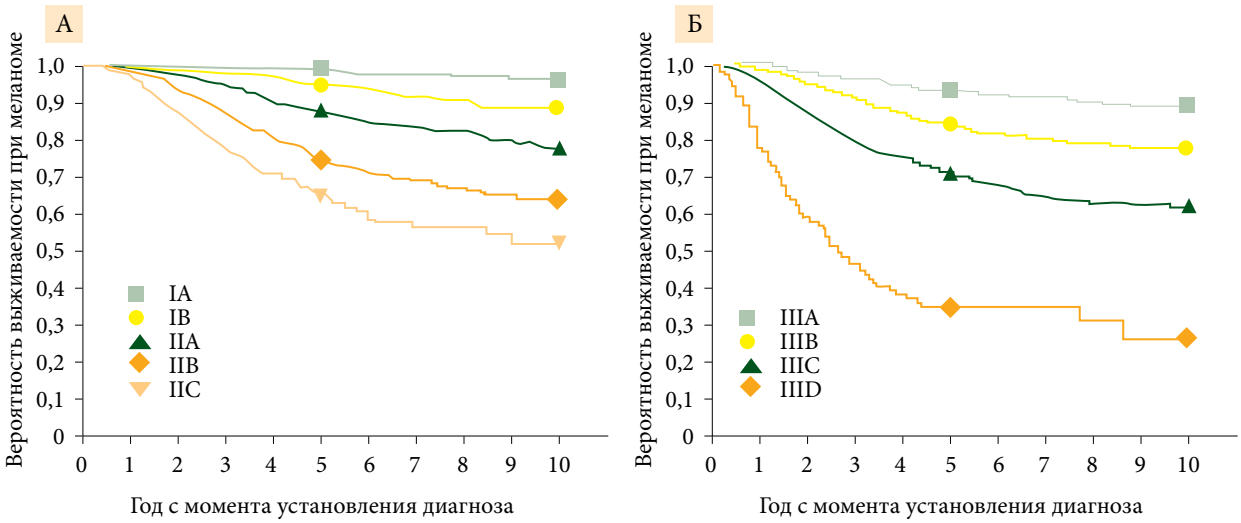


Рис. 1. Показатели меланома-специфической выживаемости в зависимости от стадии (TNM, 8-е издание) [2]

меланомы характеризуется толщиной опухоли менее 1 мм или от 1 до 2 мм без изъязвления. К II стадии относятся меланомы более 1 мм с изъязвлением и более 2 мм в отсутствие поражения регионарных лимфоузлов и отдаленных метастазов.

Необходимо отметить, что, согласно TNM8, для установления стадии заболевания всем пациентам должна быть выполнена биопсия сигнального лимфоузла (БСЛУ) при толщине опухоли более 0,8 мм с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Данное вмешательство позволяет морфологически подтвердить диагноз локальной формы меланомы и исключить наличие регионарного метастазирования в лимфатические узлы, что соответствовало бы III стадии. При невыполнении БСЛУ регионарные лимфоузлы должны описываться как Nx [3].

Единственно одобренным подходом к лечению меланомы кожи I стадии в России, Соединенных Штатах Америки и Европе является радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей. Адъювантную терапию, в том числе интерфероном (ИФН) альфа, при меланоме I стадии с низким риском прогрессирования и благоприятным прогнозом проводить не рекомендуется.

Таблица 1. Риск прогрессирования и общая выживаемость в зависимости от стадии меланомы кожи

Стадия заболевания	Риск прогрессирования	Пятилетняя выживаемость, %
IA–IIA	Низкий	99–94
IIB	Промежуточный	87
IIC	Высокий	82
IIIA	Промежуточный	93
IIIB	Высокий	83
IIIC	Высокий	69
IIID	Высокий	32

Первым этапом лечения меланомы кожи II стадии также является хирургический. Однако учитывая, что группа пациентов с меланомой кожи II стадии достаточно неоднородна и включает пациентов с низким (IIA), промежуточным (IIB) и высоким (IIC) риском прогрессирования (табл. 1), подходы к адъювантной лекарственной терапии различаются в зависимости от подстадии. Согласно рекомендациям Министерства здравоохранения РФ, Ассоциации онкологов России (АОР) и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), после радикального иссечения первичной опухоли при подтвержденной IIA стадии заболевания (группа низкого риска) какая-либо адъювантная терапия неэффективна и целесообразно проводить только динамическое наблюдение. При меланоме кожи изъязвленной формы IIB–IIC стадий рекомендовано начать адъювантную терапию ИФН-альфа в низких дозах (3–5 млн Ед подкожно три раза в неделю) не позднее девяти недель от операции. Терапия в совокупности проводится в течение года [5, 6].

Несмотря на то что в настоящее время для пациентов с меланомой кожи II стадии ИФН-альфа исключен из рекомендаций Американской ассоциации онкологов (NCCN), в рекоменда-

циях Минздрава России, AOP и RUSSCO для пациентов с изъязвлением данная опция сохранена. Как известно, предиктивным фактором чувствительности к терапии ИФН-альфа является именно наличие изъязвления первичной опухоли. Метаанализ 14 рандомизированных исследований применения ИФН-альфа в качестве адъювантной иммунотерапии меланомы кожи продемонстрировал статистически значимое увеличение безрецидивной (снижение относительного риска прогрессирования на 18%) и общей выживаемости (ОВ) (снижение относительного риска смерти на 11%) [7]. Отдельно следует отметить, что, согласно российским, европейским и американским рекомендациям, пациентам с II стадией меланомы кожи следует предлагать участие в клинических исследованиях при наличии такой возможности.

С учетом равнозначности рисков прогрессирования между локальной (II) и регионарной (III) стадиями сегодня назрела необходимость поиска новых эффективных подходов к адъювантной терапии меланомы II стадии. Например, десятилетняя ОВ при IIC стадии составляет 75%, что сопоставимо с десятилетней ОВ при IIIB стадии (77%) меланомы, при которой применяется эффективное адъювантное лечение (рис. 1). На данный момент проходит ряд клинических исследований адъювантной терапии меланомы. Однако в большинство исследований пациенты с II стадией заболевания не включались.

Опубликованы данные рандомизированного исследования III фазы BRIM8, в котором изучали эффективность современной адъювантной терапии при II стадии меланомы у пациентов с положительным статусом BRAF и IIC–III стадиями заболевания после радикального лечения. Исследователи оценивали влияние вемурафениба (против плацебо) на ОВ и безрецидивную выживаемость (БРВ). Первичной конечной точкой была выбрана БРВ в когорте 2 (пациенты со стадией IIIC), которая не была достигнута. Несмотря на достоверное влияние на БРВ в когорте 1 (у пациентов с IIC, IIIA или IIIB медиана не достигнута по сравнению с 36,9 месяца, отношение рисков (ОР) 0,54; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,37–0,78), вемурафениб не был одобрен для назначения в послеоперационном режиме ни для II, ни для III стадий в России, Европе и США [8].

Продолжается поиск эффективной послеоперационной терапии II стадии меланомы кожи. Ожидаются результаты исследования KEYNOTE-716, посвященного оценке сравнительной эффективности ингибитора PD-1 пембролизумаба в адъювантном режиме у пациентов с резецированной меланомой высокого риска (IIB–C стадии) и плацебо [9].

В 2024 г. ожидаются результаты исследования NCT04099251, в котором изучают эффективность другого PD-1-ингибитора – ниволумаба для профилактического лечения меланомы аналогичной стадии после радикального иссечения первичной опухоли. В таблице 2 перечислены текущие исследования эффективности адъювантной терапии II стадии меланомы кожи [10]. Возможно, будет рассматриваться вопрос изучения в адъювантном режиме зарегистрированного в апреле 2020 г. для лечения метастатической меланомы отечественного препарата пролголимаба (anti-PD-1, BCD-100) [11].

Таблица 2. Продолжающиеся исследования адъювантной терапии при меланоме II стадии [10]

Исследование	Дизайн
KEYNOTE-716 (III фаза)	IIB/IIC стадии: пембролизумаб против плацебо
NCT04099251 (II фаза)	IIB/IIC стадии: ниволумаб против плацебо
EORTC: NCT01502696 (III фаза)	II стадия с изъязвлением: PEG-IFN против плацебо
NCT01729663 (II–III фаза)	IIB, IIC, III: вакцина CSF470 + БЦЖ + молграмостин (ГМ-КСФ) против ИФН-альфа-2b

Системное лечение пациентов с III стадией меланомы

Адъювантная терапия меланомы III стадии вне зависимости от статуса BRAF

До недавнего времени опции послеоперационного системного лечения были весьма ограничены и стандартным подходом считалось назначение препаратов рекомбинантного ИФН-альфа. Так продолжалось до 2011 г., когда одобрили первый анти-CTLA-4-препарат и стали развиваться два новых направления в лечении меланомы – таргетная терапия и иммунотерапия.

Первым ингибитором контрольных точек иммунитета (checkpoint ингибитор), продемонстрировавшим эффективность в адъювантном режиме, был ипилимумаб – CTLA-4-ингибитор. Он был одобрен в США в 2015 г. на основании результатов III фазы рандомизированного исследования CA184-029/EORTC18071, в котором сравнивали ипилимумаб 10 мг/кг внутривенно капельно каждые три недели с плацебо. В исследуемые группы были включены пациенты с IIIA–C стадией меланомы после хирургического лечения [12]. На фоне применения ипилимумаба отмечалось значимое увеличение пятилетней БРВ (41 против 30% в группе плацебо, ОР 0,76; 95% ДИ 0,64–0,89; $p < 0,001$) и ОВ (65 против 54% соответственно, ОР 0,72; 95% ДИ 0,58–0,88; $p = 0,001$) по сравнению с группой контроля. Однако в 48% случаев развились побочные эффекты 3–4-й степени, что

привело к смерти 5 (1,1%) пациентов [13].

Впоследствии были получены результаты исследования E1609, в котором сравнивали ипилимумаб 3 или 10 мг/кг внутривенно капельно каждые три недели и высокодозный ИФН-альфа. Было продемонстрировано, что меньшая доза ипилимумаба увеличивает пятилетнюю ОВ по сравнению с ИФН-альфа (72 против 67%, ОР 0,78; 95% ДИ 0,61–0,99). Подобное увеличение ОВ не отмечалось при использовании ипилимумаба 10 мг/кг, что, вероятно, связано с прекращением лечения из-за токсичности более чем у половины пациентов [14]. С учетом выраженной токсичности данного препарата и наличия других опций для адъювантного режима ипилимумаб не рекомендован к применению в России, США и Европе и не включен в клинические рекомендации.

В 2017 г. появились результаты III фазы рандомизированного исследования CheckMate 238, в котором сравнивали новый ингибитор контрольных точек иммунитета, PD-1-ингибитор, ниволумаб 3 мг/кг (не более 240 мг) внутривенно капельно каждые две недели с ипилимумабом 10 мг/кг внутривенно капельно каждые три недели. В исследование CheckMate 238 были включены пациенты с IIIB–C и IV стадиями после полной циторедукции. У 42% пациентов имелась мутация в гене BRAF [15]. Обновленные результаты трехлетней выживаемости были представлены на ежегодной встрече Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) в 2019 г. По сравнению с ипилимумабом ниволумаб продемонстрировал преимущество в увеличении трехлетней БРВ, что являлось первичной конечной точкой исследования. У пациентов с III стадией она составила 60 и 46% соответственно (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55–0,84) (рис. 2). Важно отметить, что увеличение БРВ на фоне ниволумаба не зависело от наличия или отсутствия мутации BRAF и уровня экспрессии PD-L1. Однако у пациентов с высокой экспрессией (PD-L1 ≥ 5%) выживаемость была лучше: 55 против 46% для группы PD-L1 < 5% и 76 против 58% для группы PD-L1 ≥ 5% (ОР 0,73, 95% ДИ 0,57–0,92 и ОР 0,54, 95% ДИ 0,36–0,81 соответственно) [16, 17].

Профиль токсичности ниволумаба значительно лучше такового ипилимумаба: только у 14% развились иммуноопосредованные нежелательные явления 3–4-й степени против 46% соответственно, что значительно реже приводило к отмене лечения (4 и 30% соответственно).

Впервые ниволумаб для адъювантной терапии III–IV стадии после хирургического лечения был зарегистрирован в США в 2017 г., позднее, в 2018 г. – в Европе и России. Согласно клиническим рекомендациям, в РФ ниволумаб показан для адъювантной терапии IIIB–D и IV стадии в течение 12 месяцев в дозе 3 мг/кг (не более 240 мг внутривенно капельно каждые две недели) или 480 мг внутривенно капельно каждые четыре недели.

Помимо ниволумаба в России, США и Европе в 2019 г. был зарегистрирован другой анти-PD-1-ингибитор – пембролизумаб. Его эффективность в адъювантном режиме превысила эффективность плацебо в рандомизированном клиническом исследовании III фазы KEYNOTE-054, в которое были включены пациенты с IIIA–C ста-

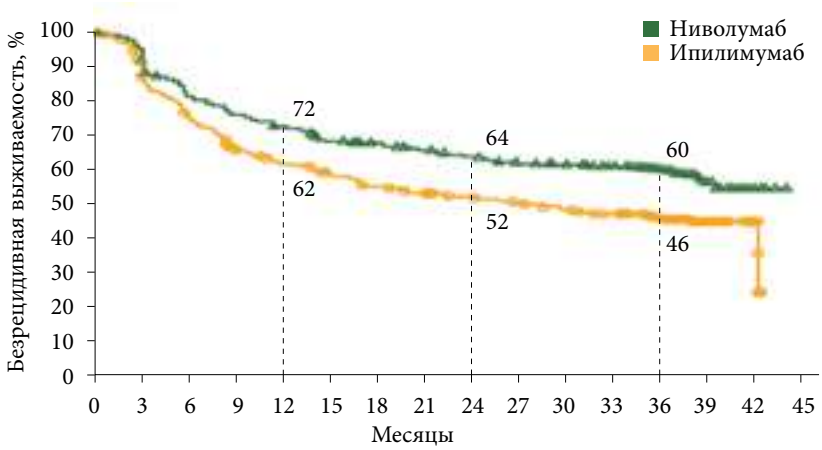


Рис. 2. Исследование CheckMate 238: безрецидивная выживаемость у пациентов с меланомой III стадии

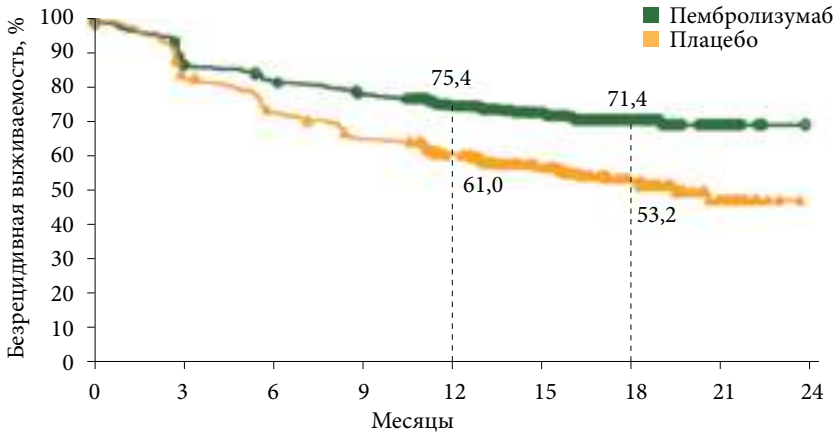


Рис. 3. Исследование KEYNOTE-054: безрецидивная выживаемость

диями после хирургического лечения. Пембролизумаб назначался в фиксированной дозе 200 мг внутривенно капельно на 12 месяцев. На данный момент получены результаты с медианой наблюдения 18 месяцев.

По сравнению с плацебо кривая БРВ на фоне приема пембролизумаба была значительно выше. Так, на 18-м месяце наблюдения 71,4% пациентов были живы, а в группе плацебо – 53,2% (рис. 3).

Кроме того, БРВ оценивали в зависимости от мутационного статуса BRAF. 18-месячная БРВ в группе BRAFmut на фоне лечения составила 69,2 и 52,4% соответственно (ОР 0,57; 95% ДИ 0,37–0,89), в группе BRAFwt – 66,7 против 48,8% в группе плацебо (ОР 0,64; 95% ДИ 0,42–0,96). Выживаемость при положительном статусе PD-L1 была также лучше по сравнению с отрицательным уровнем экспрессии. Через 18 месяцев после начала лечения 74,2% пациентов были живы в группе PD-L1+ по сравнению с 54,5% в группе плацебо (ОР 0,54; 95% ДИ 0,42–0,69). Среди пациентов с PD-L1-отрицательным статусом аналогичная БРВ составила 60,6 и 52,2% соответственно (ОР 0,47; 95% ДИ 0,26–0,85) [18].

Пембролизумаб характеризуется благоприятным профилем токсичности. Иммуноопосредованные нежелательные явления возникли у 14,7% пациентов, в группе плацебо – у 3,4%. Однако была зафиксирована одна смерть на фоне лечения из-за миозита.

В РФ рекомендовано назначение пембролизумаба в адъювантном режиме при IIIA–D стадиях в дозе 200 мг внутривенно капельно каждые три недели в течение 12 месяцев. В начале этого года в США было одобрено применение пембролизумаба по схеме 400 мг внутривенно капельно каждые шесть недель, однако в России данная схема введения пока не зарегистрирована.

Суммируя сказанное, в арсенале врача-онколога есть несколько опций адъювантной терапии меланомы III стадии независимо от мутационного статуса BRAF: пембролизумаб и ниволумаб. Оба препарата относятся к иммунотерапии, характеризуются хорошей переносимостью и профилем токсичности, продемонстрировали клинически значимое увеличение БРВ по результатам рандомизированных клинических исследований.

Адъювантная терапия меланомы III стадии при наличии активирующей мутации в гене BRAF

Селективная блокада MAPK-сигнального пути является эффективной альтернативой иммунотерапии в случае положительного мутационного статуса BRAF, что позволяет расширить опции для адъювантного лечения. Результаты III фазы рандомизированного исследования эффективности комбинации дабрафениба и траметиниба по сравнению с плацебо в качестве адъювантной терапии COMBI-AD были опубликованы в 2017 г. Дабрафениб назначали в дозе 150 мг дважды в день, траметиниб – 2 мг ежедневно. Терапия продолжалась в течение года. Четырехлетняя БРВ в группе комбинации составила 54%, в группе плацебо – 38% (ОР 0,49; 95% ДИ 0,40–0,59; p < 0,001). Трехлетняя ОВ также была выше в группе комбинации: 86 против 77% соответственно (ОР 0,57; 95% ДИ 0,42–0,79; p = 0,0006) (рис. 4) [19, 20].

Комбинация BRAF- и MEK-ингибиторов удовлетворительно переносится. Серьезные нежелательные явления, связанные с лечением, возникли у 27% получавших таргетную терапию и 4% принимавших плацебо. Токсичность, потребовавшая

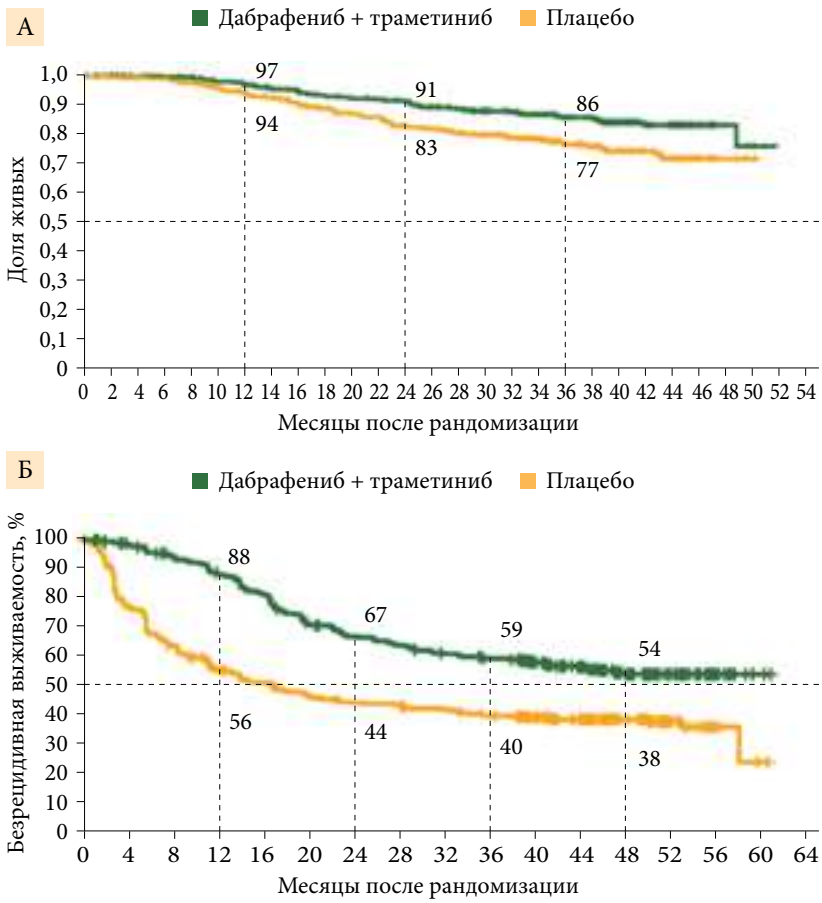


Рис. 4. Исследование COMBI-AD: общая (А) и безрецидивная выживаемость (Б)

отмены лечения, зарегистрирована у 26 и 3% пациентов соответственно. На основании результатов исследования COMBI-AD дабрафениб в комбинации с траметинибом был одобрен в 2018 г. в качестве адъювантной терапии III стадии меланомы после радикального хирургического лечения в России, США, Европе. Данное показание включено в российские клинические рекомендации.

На сегодняшний день помимо вышеперечисленных таргетных препаратов изучаются другие BRAF- и MEK-ингибиторы – энкорафениб и биниметиниб. В случае появления доказательств их эффективности, возможно, появится еще один вариант адъювантного лечения для BRAF-мутированной меланомы помимо комбинации дабрафениба и траметиниба.

Адъювантная терапия меланомы IV стадии после полной циторедукции

Ингибитор контрольных точек иммунитета, anti-PD, ниволумаб – единственный препарат, одобренный для послеоперационной терапии меланомы IV стадии после полной циторедукции в России, Европе и США. Его регистрационным рандомизированным исследованием является CheckMate 238. Его основные характеристики, а также профиль токсичности препарата описаны выше.

В подгрупповом анализе отдельно оценивали БРВ при IV стадии после полной циторедукции. Так, трехлетняя БРВ составила 54% в группе ниволумаба и 40% в группе ипилимумаба (ОР 0,71; 95% ДИ 0,46–1,08) (рис. 5). Увеличение трехлетней БРВ было сходным в подгруппах BRAFmut и BRAFwt [16].

Назначение ниволумаба после полной циторедукции при IV стадии в течение 12 месяцев включено в российские клинические рекомендации в двух режимах – один раз в две или четыре недели.

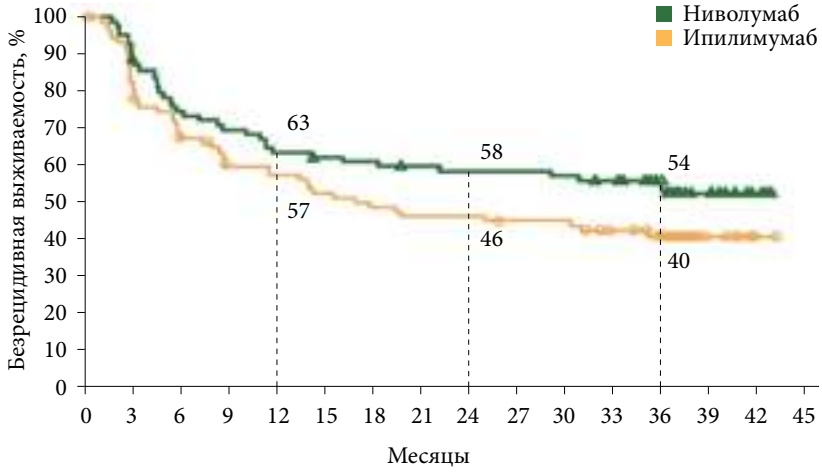


Рис. 5. Исследование CheckMate 238: безрецидивная выживаемость пациентов с меланомой IV стадии после полной циторедукции

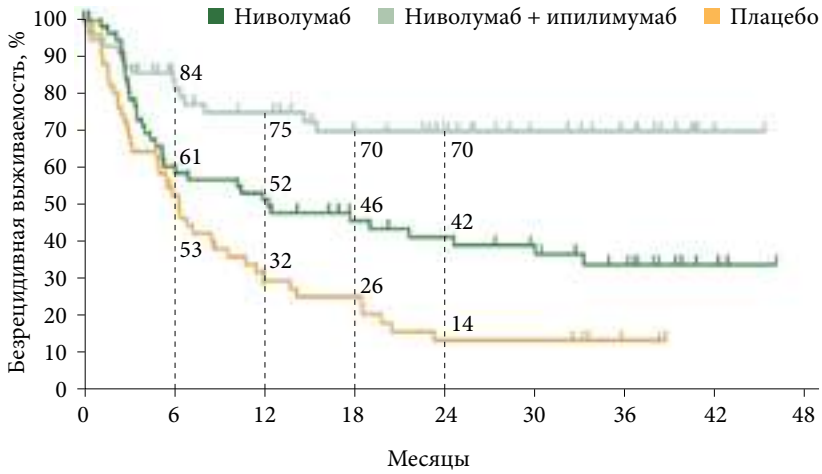


Рис. 6. Исследование IMMUNED: безрецидивная выживаемость

В 2019 г. на конгрессе ESMO были представлены результаты II фазы рандомизированного исследования IMMUNED. В этом исследовании 167 пациентов были рандомизированы на три группы:

1) ниволумаб 1 мг/кг внутривенно капельно каждые три недели + четыре введения ипилимумаба 3 мг/кг внутривенно капельно каждые три недели с дальнейшим поддерживающим режимом ниволумаба в дозе 3 мг/кг внутривенно капельно каждые две недели;
2) ниволумаб в монорежиме 3 мг/кг внутривенно капельно каждые две недели;
3) плацебо.

Все три группы получали лечение в течение года [21].

Полученные результаты указывают на статистически достоверное преимущество комбинации ниволумаба и ипилимумаба в увеличении двухлетней БРВ. Так, в группе комбинации она составила 70%, в группе ниволумаба в монорежиме – 42% (ОР 0,40; 95% ДИ 0,22–0,73), в группе плацебо – 14% (рис. 6). Следует отметить, что в группе комбинации медиана БРВ на данный момент не достигнута, в группах ниволумаба и плацебо она составила 12,4 и 6,4 месяца соответственно. Чаще нежелательные явления 3–4-й степени, связанные с лечением, возникали в группе

Таблица 3. Рекомендуемые режимы адъювантной терапии меланомы кожи в зависимости от стадии заболевания

Стадия	Наличие мутации V600 в гене BRAF	Оптимальные режимы	Режимы, предлагаемые в отсутствие оптимальных
IIB, IIC	Независимо от статуса	ИФН-альфа-2b 3 млн МЕ или 5 млн МЕ 3 раза в неделю 12 месяцев	Наблюдение
IIIA	BRAF V600 mut	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь + траметиниб 2 мг 1 раз в сутки внутрь 12 месяцев или пембролизумаб 2 мг/кг (но не более 200 мг) внутривенно 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз)	ИФН-альфа-2b 3–5 млн МЕ 3 раза в неделю 12 месяцев
	BRAF V600 wild type	Пембролизумаб 2 мг/кг (но не более 200 мг) внутривенно 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз)	ИФН-альфа-2b 3–5 млн МЕ 3 раза в неделю 24 месяца
IIIB, IIIC-D	BRAF V600 mut	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь + траметиниб 2 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно 12 месяцев, или пембролизумаб 2 мг/кг (но не более 200 мг) внутривенно 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз), или ниволумаб 3 мг/кг (но не более 240 мг) каждые 2 недели внутривенно капельно 12 месяцев, или ниволумаб 480 мг внутривенно каждые 4 недели 12 месяцев	
	BRAF V600 wild type	Пембролизумаб 2 мг/кг (но не более 200 мг) внутривенно 1 раз в 21 день 12 месяцев (18 доз), или ниволумаб 3 мг/кг (но не более 240 мг) каждые 2 недели внутривенно капельно 12 месяцев, или ниволумаб 480 мг внутривенно каждые 4 недели 12 месяцев	
IV (после хирургического удаления всех метастатических узлов)	–	Ниволумаб 3 мг/кг (но не более 240 мг) каждые 2 недели внутривенно капельно 12 месяцев или ниволумаб 480 мг внутривенно каждые 4 недели 12 месяцев	Наблюдение

комбинированной иммунотерапии (71%), реже – на фоне ниволумаба в монорежиме (27%). Токсичность, потребовавшая прекращения лечения, зафиксирована у 13% больных, принимавших ниволумаб, у 62% пациентов, получавших ипилимумаб и ниволумаб, и у 2% пациентов группы плацебо. Приведенные данные, несомненно, требуют подтверждения в ходе III фазы клинического исследования, однако можно предположить, что в ближайшем будущем возможны изменения в стандартной тактике системного лечения при меланоме IV стадии после полной циторедукции.

Возможные варианты адъювантной терапии меланомы II–III и IV стадий после полной циторедукции, согласно клиническим рекомендациям, представлены в табл. 3 [5, 6]. Следует подчеркнуть, что всем пациентам необходимо предлагать участие в клинических исследованиях, если имеется такая возможность.

Заключение

Меланома кожи длительное время оставалась заболеванием, против которого в арсенале врача-онколога имелись по сути только химиотерапия и препараты рекомбинантного ИФН-альфа. С появлением таргетной терапии и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа лечебные опции расширились сначала для метастатической стадии, а впоследствии и для профилактики рецидива местнораспространенных стадий.

На нынешнем этапе развития онкологии нам удалось совершить огромный шаг вперед, увеличив безрецидивную выживаемость пациентов за счет назначения новых эффективных препаратов для послеоперационной системной терапии меланомы III стадии. К сожалению, остается много нерешенных вопросов: какая адъювантная терапия наиболее эффективна для IIB–C стадий? какие предиктивные маркеры могут быть использованы для выбора одной из опций оптимальной терапии? появится ли в будущем возможность назначать иммунотерапию в неоадъювантном режиме и будет ли она эффективна? Несомненно, в обозримом будущем ответы на эти вопросы будут найдены. Но к тому моменту возникнут новые вопросы…

Дайте шанс на жизнь большему числу пациентов с ОПДИВО®

ОПДИВО® (ниволумаб) + **ЕРВОЙ®** (ипилимумаб)

КОМБИНАЦИЯ

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ **НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ** У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, **НЕЗАВИСИМО ОТ МУТАЦИИ В ГЕНЕ BRAF**

ОПДИВО® (ниволумаб)

В КАЧЕСТВЕ МОНОТЕРАПИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, НЕЗАВИСИМО ОТ МУТАЦИИ В ГЕНЕ BRAF

В КАЧЕСТВЕ **АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ** ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ИЛИ С МЕТАСТАЗАМИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ, **НЕЗАВИСИМО ОТ МУТАЦИИ В ГЕНЕ BRAF**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО® [1]

ОПДИВО® РЕГ. НОМЕР: ЛП-004026. **ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: ОПДИВО®. МНН:** ниволумаб (nivolumab). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **СОСТАВ:** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит: активное вещество: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:** ниволумаб является человеческим моно-клональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **ПОКАЗАНИЯ:** в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адъювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве монотерапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии; в комбинации с ипилимумабом для распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака лёгкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей ауто-ТСК; в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии местнораспространённого неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неоадъювантной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии с сорафенибом; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов; в качестве монотерапии распространённого или рецидивирующего рака желудка или пищеводно-желудочного перехода после 2-х и более линий системной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** тяжёлые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжелой степени; нарушение функции почек тяжёлой степени. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** препарат **ОПДИВО®** вводят в виде 60- или 30-мин внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адъювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланома: – в качестве монотерапии – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – препарат **ОПДИВО®** в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 90-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения и далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения и далее каждые 4 недели. Адъювантная терапия пациентов с меланомой, терапия пациентов с местнораспространённым или метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого, рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина, рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи, местнораспространённым неоперабельным или метастатическим уротелиальным раком, гепатоцеллюлярным раком, раком желудка или пищеводно-желудочного перехода: – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Распространённый почечно-клеточный рак: – в качестве монотерапии – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 м г/кг и ли 240 м г к каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели;– в комбинации с ипилимумабом – препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 м г/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический мелкоклеточный рак лёгкого: – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Метастатический колоректальный рак: – в качестве монотерапии – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели; – в комбинации с ипилимумабом – препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжёлые, купировались при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 4 мл или 10 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа **I**, герметично закрытый бутилрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **ВЛАДЕЛЕЦ РУ:** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СЛЕДУЕТ СООБЩАТЬ В КОМПАНИЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ: тел. +7 (800) 250-12-12 medinfo.russia@bms.com

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026 от 27.12.2019.

Реклама

1506RU2002232-01 April 2020

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 9
Тел. +7 495 755-92-67
www.b-ms.ru

Bristol Myers Squibb™

Литература

1. *Старинский В.В., Каприн А.Д., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
2. *Gershenwald J.E., Scolyer R.A.* Melanoma staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) and beyond // Ann. Surg. Oncol. 2018. Vol. 25. № 8. P. 2105–2110.
3. *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 // CA Cancer J. Clin. 2017. Vol. 67. № 6. P. 472–492.
4. *Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.-J. et al.* Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 36. P. 6199–6206.
5. *Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В. и др.* Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2019. Т. 9. № 3s2. С. 243–258.
6. http://cr.rosminzdrav.ru/
7. *Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R., Nitti D.* Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis // J. Natl. Cancer Inst. 2010. Vol. 102. № 7. P. 493–501.
8. *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. Vol. 19. № 4. P. 510–520.
9. *Luke J.J., Ascierto P.A., Carlino M.S. et al.* KEYNOTE-716: phase III study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma // Future Oncol. 2020. Vol. 16. № 3. P. 4429–4438.
10. https://clinicaltrials.gov/
11. https://biocad.ru/clinical_trials/
12. *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. Vol. 16. № 5. P. 522–530.
13. *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. Vol. 375. № 19. P. 1845–1855.
14. *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. Vol. 38. № 6. P. 567–575.
15. *Weber J., Mandala M., Del Vecchio M. et al.* Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 19. P. 1824–1835.
16. *Weber J.S., Mandalà M., Del Vecchio M. et al.* Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: updated results from a phase III trial (CheckMate 238) // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. № 15. Suppl. Abstr. 9502.
17. *Weber J.S., Kurt M., Edmondson-Jones M. et al.* Mixture-cure modeling for resected stage III/IV melanoma in the phase 3 CheckMate 238 trial // Ann. Oncol. 2019. Vol. 30. Suppl. 5. P. v533–v563. Abstr. 3493.
18. *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. Vol. 378. № 19. P. 1789–1801.
19. *Long G.V., Hauschild A., Santinami M. et al.* Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 19. P. 1813–1823.
20. *Hauschild A., Dummer R., Schadendorf D. et al.* Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. № 35. P. 3441–3419.
21. *Schadendorf D., Hassel J.C., Fluck M. et al.* Adjuvant immunotherapy with nivolumab (NIVO) alone or in combination with ipilimumab (IPI) versus placebo in stage IV melanoma patients with no evidence of disease (NED): a randomized, double-blind phase II trial (IMMUNED) // Ann. Oncol. 2019. Vol. 30. Suppl. 5. P. v903–v904. Abstr. 2898.

Adjuvant Therapy of Skin Melanoma

N.V. Zhukova, PhD[1, 2], R.V. Orlova, PhD, Prof.[1, 2], Ye.A. Kaledina[2], N.P. Belyak, PhD[1, 2], A.S. Demchenkova[2]

[1] *City Clinical Oncology Center, St. Petersburg*
[2] *St. Petersburg State University*

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

For a long time, there was only one option for treating skin melanoma in adjuvant mode – recombinant interferon alpha drugs. The emergence of anti-CTLA-4-, anti-PD-1-inhibitors and targeted therapy marked the beginning of a new era of the disease effective treatment. Thanks to modern methods of systemic therapy, the rates of relapse-free survival have significantly increased compared to similar indicators that were observed ten years ago. The article provides the analysis of the results of studies of adjuvant therapy of stages II–IV after complete cytoreduction, and highlights the latest clinical recommendations.

Key words: *melanoma, adjuvant therapy, targeted therapy, anti-CTLA-4-, anti-PD-1-antibodies*

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации

I Национальный конгресс с международным участием

СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА

14–15 сентября 2020, Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации
и Департамента здравоохранения города Москвы

ЗАДАЧА КОНГРЕССА – ОБЪЕДИНИТЬ УСИЛИЯ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФЕДЕРАЛЬНЫХ И РЕГИОНАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПРОГРАММА КОНГРЕССА ПРЕДУСМАТРИВАЕТ РАБОТУ ПО СЕКЦИЯМ:

- ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
- АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТУБЕРКУЛЕЗ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА
- ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
- ПСИХИЧЕСКИЕ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Реклама

В рамках конгресса будет организована работа выставки производителей лекарственных средств и медицинского оборудования

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы.
Проезд до ст. м. «Баррикадная», «Краснопресненская», «Смоленская»

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

Предварительная регистрация и дополнительная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по телефону +7 (499) 728-06-38, электронной почте info@eecmedical.ru

EEC Medical
Educational Event Coordinator

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

[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Возможна ли повторная адъювантная терапия меланомы?

А.В. Новик, к.м.н.[1, 2], А.А. Шулятева[2], А.И. Семенова, к.м.н.[1], Т.Л. Нехаева, к.м.н.[1], Н.П. Пипиа, к.м.н.[1], Е.В. Яременко[2], Н.А. Авдонкина[1], А.Б. Данилова, к.б.н.[1], Г.М. Телетаева, к.м.н.[1], Д.Х. Латипова[1], А.Ю. Зозуля[1], С.А. Проценко, д.м.н., проф.[1], И.А. Балдуева, д.м.н.[1]

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

Для цитирования: *Новик А.В., Шулятева А.А., Семенова А.И. и др.* Возможна ли повторная адъювантная терапия меланомы? // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 18. С. 40–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-18-40-46

Введение. *Локальное прогрессирование меланомы после адъювантной терапии (АТ) – частое событие. Мы провели обсервационное одноцентровое исследование эффективности АТ после ранее проведенного системного лечения.*

Материал и методы. *В исследование включено 356 пациентов с меланомой – 173 (48,6%) мужчины и 183 (51,4%) женщины, получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова с 1988 по 2019 г. У 12,4% больных отмечалась II стадия заболевания, у 49,4% – III, у 38,2% – IV стадия. 49,2% пациентов получали хирургическое лечение, 7,9% – химиотерапию, 14,9% – дендритно-клеточную вакцину (ДКВ), 4,8% – модифицированную геном tag7 аутологичную вакцину (Tag7), 12,6% – терапию цитокинами, 10,7% больных – методы физической абляции – стереотаксическую лучевую или фотодинамическую терапию. Оценивались общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП).*

Результаты. *Медиана ОВ в общей когорте больных составила 34,1 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 21,6–42,5), медиана ВБП – 5,4 месяца (95% ДИ 4,2–6,6.). Важными прогностическими факторами в многофакторном анализе служили стадия ($p = 0,011$ для ОВ и 0,115 для ВБП), уровень лактатдегидрогеназы ($p = 0,014$ для ОВ и $> 0,1$ для ВБП), проведенное лечение ($p = 1,72 \times 10E^{-5}$ для ВБП и $1,4 \times 10E^{-10}$ для ОВ) и наличие первично-множественной опухоли ($p = 0,556$ для ВБП и $1,7 \times 10E^{-6}$ для ОВ). Наиболее эффективным подходом оказалась вакцинотерапия. Медиана ОВ для ДКВ составила 91,3 месяца, для Tag7 не достигнута. Одногодичная ОВ составила 85 и 74% соответственно. После года наблюдения у больных, получавших Tag7, наблюдалось плато ВБП на уровне 45%, при ДКВ после трех лет – на уровне 37%. Относительный риск (ОР) прогрессирования для ДКВ составил 0,372 ($p = 2,1 \times 10E^{-4}$), для Tag7 – 0,282 ($p = 0,004$). ОР смерти для ДКВ – 0,698 ($p = 0,067$), для Tag7 – 0,546 ($p = 0,176$). Проведение физической абляции при учете прочих факторов прогноза повысило ОР прогрессирования до 3,275 ($p < 0,001$), риск смерти до 1,05 ($p = 0,141$).*

Заключение. *АТ после ранее проведенной системной терапии позволяет увеличить как ОВ, так и ВБП.*

Ключевые слова: *меланома, адъювантная терапия, вакцина, общая выживаемость, время до прогрессирования*

Введение

В последние годы существенно изменились методы адъювантной терапии меланомы. Исследования показали, что на фоне применения ингибиторов BRAF и MEK у пациентов с мутацией в гене BRAF или анти-PD1-препаратов увеличивается не только выживаемость без прогрессирования (ВБП) заболевания, но и общая выживаемость (ОВ). Все указанные препараты включены в современные клинические рекомендации. Однако в исследованиях участвовали только пациенты, ранее не получавшие системного лекарственного лечения. Вместе с тем при прогрессировании процесса локальные рецидивы или олигометастатическое поражение – явление не редкое [1–3]. Клинических исследований на эту тему проводилось мало. Мы проанализировали эффективность адъювантной терапии у больных меланомой, получавших ранее системное лекарственное лечение.

Материал и методы

Участниками исследования стали 356 пациентов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с меланомой II–IV стадий, получавшие хирургическое лечение или адъювантную терапию после системного лечения, проведенного в условиях реальной клинической практики с 1988 по 2019 г. Характеристика больных представлена в табл. 1. Как видим,

в исследование вошло значительное количество пациентов, получавших только одну линию системного лечения. Более половины пациентов имели II или III стадию процесса, то есть стадии, при которых хирургическое лечение является основным и из-за высокого риска рекомендуется адъювантная терапия [2]. Пациентов с редкими формами меланомы (меланома глаза – один случай, акральная меланома – один случай, меланома слизистых оболочек – четыре случая) было немного, поэтому отдельный анализ результатов для них не проводился.

Мы оценивали показатели общей выживаемости (ОВ) – время от хирургического лечения до смерти по любой причине и выживаемость без прогрессирования (ВБП) – время от хирургического вмешательства до появления первых симптомов прогрессирования опухолевого процесса. Определялись как медианы, так и статические показатели выживаемости.

Медиана времени наблюдения составила 25,7 месяца (от одного до 210 месяцев). 52 (15,2%) пациента к моменту анализа были потеряны для наблюдения, 138 (38,8%) цензурированы по ОВ, 51 (14,3%) – по ВБП.

Мы использовали метод Каплана – Майера и метод пропорциональных рисков Кокса, а также таблицы дожития для анализа ОВ. Анализ выполнен в программе SPSS v19.

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
Пол:	
▪ мужской	173 (48,6)
▪ женский	183 (51,4)
Возраст: медиана (диапазон)	50 лет (от 19 до 85 лет)
Стадия заболевания:	
▪ II	44 (12,4)
▪ III	176 (49,4)
▪ IV	136 (38,2)
Мутация в гене BRAF:	
▪ есть	101 (28,4)
▪ нет	51 (14,3)
▪ не определена	204 (57,3)
Предшествующее системное лечение:	
▪ один этап	195 (2,8)
▪ два этапа	77 (97,2)
▪ три этапа и более	84
Проведенное лечение:	
▪ химиотерапия	28 (7,9)
▪ дендритно-клеточная вакцина	53 (14,9)
▪ геномодифицированная tag7 вакцина	17 (4,8)
▪ цитокины	45 (12,6)
▪ физическая абляция	38 (10,7)
▪ хирургическое лечение	175 (49,2)

Результаты

Показатели ОВ и ВБП у больных меланомой, получавших адъювантную терапию, представлены в табл. 2 и на рис. 1А и 2А.

В общей когорте больных ВБП достигла 5,4 месяца, ОВ – 34,1 месяца. Эффективность адъювантной иммунотерапии, представленной в нашем исследовании вакцинами и интерфероном (ИФН) альфа, превосходила только хирургическое лечение. Физические методы воздействия на очаги, представленные только стереотаксической лучевой терапией или фотодинамической терапией при олигометастатическом процессе, показывали наихудшие результаты, что может быть связано с применением этих методик у больных преимущественно с IV стадией заболевания. Чтобы оценить влияние других прогностических факторов и вклад того или иного метода лечения в развитие эффекта, мы построили модели прогнозирования ОВ и ВБП методом пропорциональных рисков Кокса (табл. 3, рис. 1Б и 2Б).

Лекарственное лечение было значимым фактором прогноза как ОВ, так и ВБП. Иммунотерапия с использованием противоопухолевых вакцин оказалась наиболее эффективным подходом, способствовавшим увеличению как ВБП, так и ОВ, независимо от прочих прогностических факторов. При этом статистической значимости эффект достиг только при учете ОВ, что свидетельствует о возможном взаимодействии такой иммунотерапии с последующим лечением. Наличие мутации в гене BRAF увеличило вероятность прогрессирования процесса (относительный риск (ОР) 1,84), но не оказало влияния на риск смерти. Дальнейшее изучение роли данного фактора требует анализа пациентов, получавших анти-BRAF-терапию, которые не вошли в наше исследование.

Интересно, что уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) характеризовался прогностической значимостью только при оценке ОВ. Стадия процесса, как и ожидалось, стала важным прогностическим фактором при оценке как ВБП, так и ОВ. В ходе исследования выявлено значительное позитивное прогностическое значение первично-множественного характера опухоли. При этом данный фактор не влиял на ВБП.

Обсуждение

При выполнении многофакторного анализа важными прогностическими факторами помимо системной терапии стали стадия заболевания, уровень ЛДГ (только для ВБП) и первично-множественный характер опухоли. Первые два фактора считаются общепризнанными для меланомы кожи [4]. Необычным оказался лишь факт меньшей значимости уровня ЛДГ, что, возможно, отражает

Таблица 2. Показатели выживаемости больных меланомой кожи, получавших адъювантную терапию

Группа	Показатель	Медиана, мес.	Выживаемость, %		
			одногодичная	трехлетняя	пятилетняя
Химиотерапия	ОВ 95% ДИ	34,1 25,3–42,8	85,7 72,8–98,7	40,9 21,3–60,4	13,6 0–27,8
	ВБП 95% ДИ	5,4 2,5–8,2	18,5 3,9–33,2	3,7 0–10,8	0
Дендритно-клеточная вакцина	ОВ 95% ДИ	91,3 Невозможно рассчитать	92,2 84,4–99,5	68,9 55,8–82	65,1 50,7–79,4
	ВБП 95% ДИ	14,7 4,1–25,3	51,5 37,8–65,1	37,5 24,2–50,8	37,5 24,2–50,8
Геномодифицированная tag7 вакцина	ОВ 95% ДИ	Не достигнута	87,5 71,3–100	58,8 33,2–84,4	58,8 33,2–84,4
	ВБП 95% ДИ	19,5 0–39	51,5 27,4–75,6	44,6 20,3–69	44,6 20,3–69
Цитокины	ОВ 95% ДИ	43,2 27,7–58,7	90,8 82,2–99,4	59,5 44,1–75	43,9 27,5–60,3
	ВБП 95% ДИ	7 5,4–8,6	35,6 21,6–49,5	8,1 0–16,7	0
Физическая абляция	ОВ 95% ДИ	9,5 1,5–17,5	47,2 30,9–65,3	12,1 0–24,3	4 0–11,7
	ВБП 95% ДИ	2,2 1,8–2,6	9,6 0–19,1	0	Невозможно рассчитать
Полная циторедукция	ОВ 95% ДИ	32 21,6–42,5	82,9 77,2–88,6	47,4 39,6–55,2	33,5 27,5–41,2
	ВБП 95% ДИ	3,9 2,6–5,2	21,3 15,2–27,4	11,3 6,4–16,3	7,1 2,8–11,4
Все больные	ОВ 95% ДИ	34,1 21,6–42,5	82 77,9–86	48,7 43,2–54,3	36 30,4–41,6
	ВБП 95% ДИ	5,4 4,2–6,6	27,6 22,9–32,3	15,1 11,2–18,9	11,8 8,1–15,4

Примечание. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

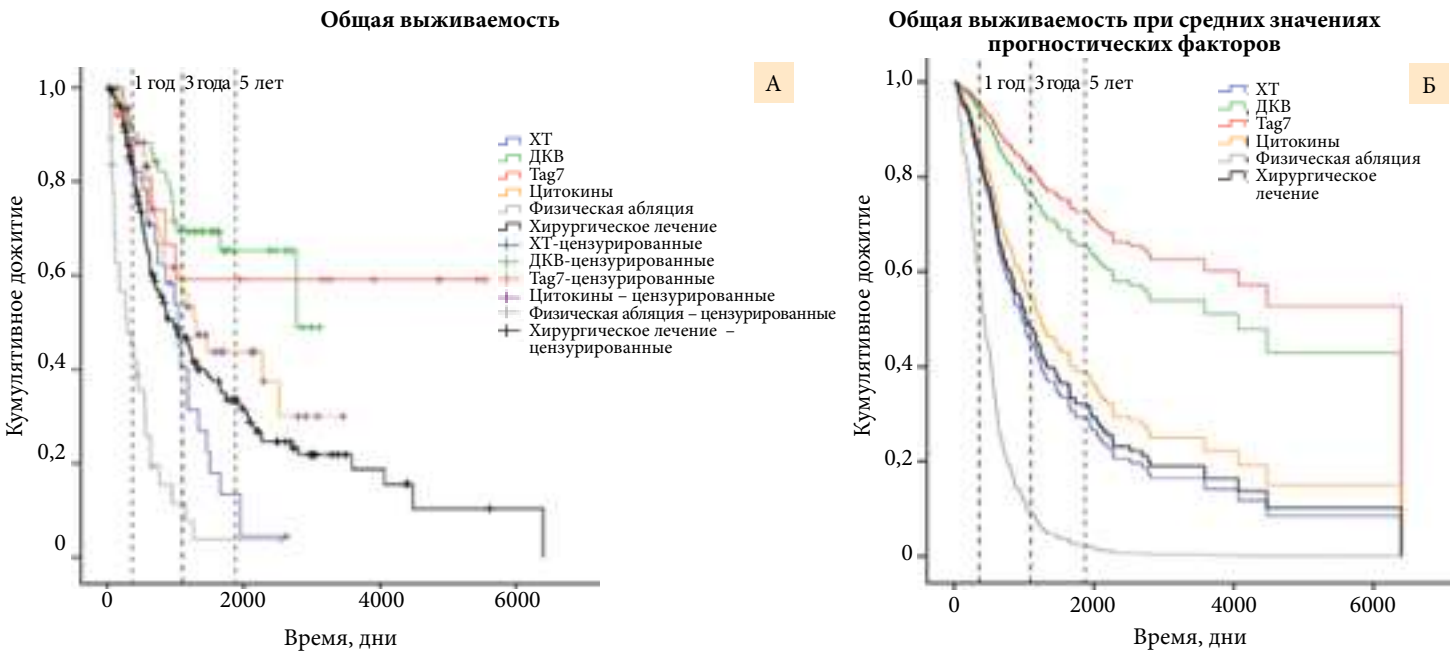


Рис. 1. Общая выживаемость больных меланомой, получавших адъювантную терапию: А – кривые выживаемости, полученные методом Каплана – Мейера, Б – кривые выживаемости с учетом основных прогностических факторов, полученных методом пропорциональных рисков Кокса (ХТ – химиотерапия, ДКВ – дендритно-клеточные вакцины, Tag7 – геномодифицированные геном tag7 вакцины)

Таблица 3. Многофакторный анализ факторов прогноза ВБП и ОВ у больных меланомой, получавших ранее системное лечение

Фактор	Время до прогрессирования			Общая выживаемость		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Стадия, всего	–	–	0,011	–	–	0,115
Стадия II	0,561	0,38–0,828	0,004	0,780	0,511–1,193	0,252
Стадия III	0,751	0,563–1,001	0,051	0,695	0,493–0,981	0,039
Стадия IV	1	–	–	1	–	–
ЛДГ, всего	Незначимо	Незначимо	Незначимо			0,014
ЛДГ < ВГН	Незначимо	Незначимо	Незначимо	0,623	0,366–1,059	0,080
ЛДГ > ВГН	Незначимо	Незначимо	Незначимо	1,775	0,967–3,258	0,064
ЛДГ не определена	Незначимо	Незначимо	Незначимо	1	–	–
Проведенное лечение, всего	–	–	$1{,}72 \times 10E^{-5}$	–	–	$1{,}4 \times 10E^{-10}$
Химиотерапия	1,649	0,966–2,814	0,004	1,080	0,685–1,705	0,740
Дендритно-клеточная вакцина	0,698	0,415–1,174	0,067	0,372	0,22–0,627	$2{,}1 \times 10E^{-4}$
Геномодифицированная tag7 вакцина	0,546	0,253–1,177	0,176	0,282	0,12–0,66	0,004
Цитокины	1,414	0,891–2,244	0,123	0,833	0,529–1,312	0,431
Абляция	1,050	0,67–1,646	0,141	3,275	2,052–5,227	0,000
Первично-множественная опухоль	0,94	0,765–1,156	0,558	0,337	0,215–0,528	$1{,}7 \times 10E^{-6}$
BRAF-статус, всего	–	–	0,000	Незначимо	Незначимо	Незначимо
Дикий тип BRAF	1,392	0,967–2,002	0,075	Незначимо	Незначимо	Незначимо
Мутированный BRAF	1,814	1,389–2,368	$1{,}2 \times 10E^{-5}$	Незначимо	Незначимо	Незначимо
BRAF-статус не определен	1	–	–	Незначимо	Незначимо	Незначимо

Примечание. ОР – относительный риск. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал. ЛДГ – лактатдегидрогеназа. ВГН – верхняя граница нормы.

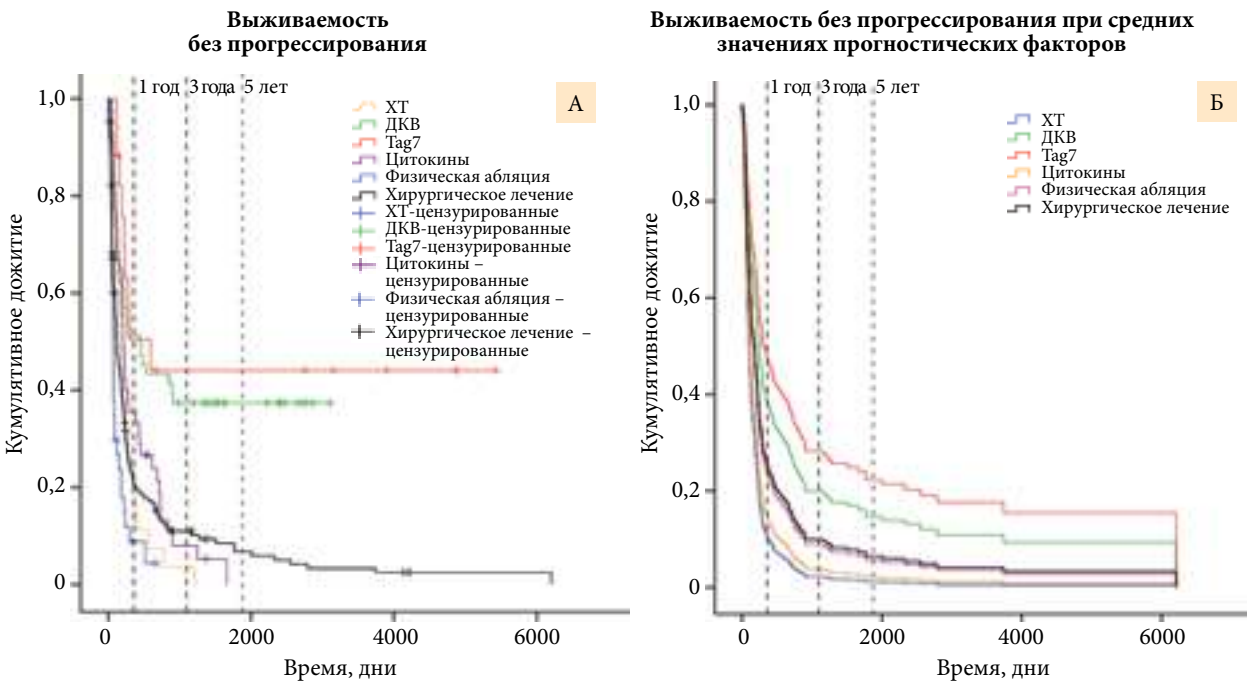


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования у больных меланомой, получавших адъювантную терапию: А – кривые выживаемости, полученные методом Каплана – Мейера, Б – кривые выживаемости с учетом основных прогностических факторов, полученных методом пропорциональных рисков Кокса (ДКВ – дендритно-клеточные вакцины, Tag7 – геномодифицированные геном tag7 вакцины)

значительную долю пациентов с II и III стадией заболевания, у которых данный показатель часто не определялся и имеет меньшее прогностическое значение. Положительная роль первично-множественного характера опухоли в исследовании, напротив, противоречит некоторым литературным данным. Так, в исследовании C.J. Rowe и соавт. [5] показана негативная роль первично-множественного характера опухоли только при отсчете от последнего выявленного первичного очага при анализе меланомы I и II стадий. Причины такого явления и значимость подобного наблюдения для дальнейших исследований требуют дополнительного изучения.

Нам не удалось выявить публикаций, в которых описывалась бы эффективность адъювантной терапии после ранее проведенного системного лечения. Поэтому разделить вклад предлеченности, отсутствия строгого отбора больных и селекционное смещение, обусловленное одноцентровым характером исследования, не представляется возможным. Тем не менее мы сопоставили наши данные с результатами исследований в области адъювантной терапии меланомы.

В нашем исследовании хирургическое лечение использовалось в качестве референсного метода, поскольку больным не проводилась адъювантная терапия после полной циторедукции. Полученные нами данные оказались хуже, чем полученные в исследовании COMBI-AD [6], в котором у 56% пациентов с III стадией не наблюдалось прогрессирование в течение года, а у 46% – в течение трех лет. Аналогичные результаты продемонстрировало исследование KeyNote-054 [7]: одногодичная ВБП достигла 61% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 56,5–65,1).

В более ранних исследованиях одногодичная ВБП при использовании хирургического лечения или терапии ИФН в любых дозах составила около 60% [8], что также превышает полученные нами результаты. Вероятно, такие результаты отражают снижение эффективности последующих этапов локального лечения в сочетании с методами системной терапии или без них. Включение 38,2% пациентов с IV стадией заболевания вряд ли оказывало существенный эффект на снижение показателей ОВ и ВБП. Так, в исследовании IMMUNED [9], участники которого получали адъювантную терапию по поводу меланомы кожи IV стадии, ВБП при хирургическом лечении достигла 32%, трехлетняя – 14%. Подобное снижение либо соответствует условиям реальной клинической практики, либо объяснятся предлеченностью пациентов.

J.C. Mozer и соавт. [10] сравнивали результаты применения современных методов терапии в клинических исследованиях с результатами лечения пациентов вне клинических исследований. Показано снижение медианы ОВ на десять месяцев на фоне применения ингибиторов BRAF в первой линии терапии по сравнению с данными регистрационного исследования. Каждый из этих факторов должен учитываться при интерпретации результатов нашего исследования.

При оценке относительных рисков наступления прогрессирования или смерти в нашем исследовании установлено, что адъювантная химиотерапия статистически значимо увеличивает риск наступления этого события. При анализе данных литературы нами не выявлено исследований, в которых были бы получены подобные результаты. Напротив, в исследованиях Н.Н. Трапезникова и соавт. [11] увеличение ОВ наблюдалось у больных, получавших химиотерапию.

В исследовании E.F. McClay и соавт. [12] отмечалось увеличение ВБП, но не ОВ на фоне адъювантной терапии меланомы.

В более поздних исследованиях [13, 14] преимущества применения химиотерапии в адъювантном режиме не зафиксированы.

Сегодня проведение адъювантной химиотерапии, в соответствии с утвержденными Минздравом России клиническими рекомендациями, запрещено [2]. Таким образом, наше исследование подтверждает возможное ухудшение результатов лечения больных меланомой с применением адъювантной химиотерапии и обеспечивает дополнительную доказательную базу для существующих клинических рекомендаций.

Адъювантная терапия с применением цитокинов, прежде всего ИФН-альфа, не влияла на показатели ОВ и ВБП. В настоящее время роль ИФН как средства адъювантной терапии все чаще подвергается сомнению. В крупном метаанализе рандомизированных исследований с использованием ИФН-альфа эффект наблюдался лишь у больных с изъязвлением первичной опухоли [15]. ОР прогрессирования при этом снижался на 14%, ОР смерти – на 10%. При выполнении многофакторного анализа мы наблюдали тренд к повышению риска смерти на фоне снижения риска прогрессирования заболевания, которые, однако, были статистически незначимы. Подобные результаты позволяют предположить, что адъювантная терапия ИФН-альфа, назначаемая после ранее проведенного системного лечения, неэффективна.

При выполнении многофакторного анализа в нашем исследовании выявлено увеличение ВБП и снижение риска прогрессирования при применении геномодифицированной tag7 вакцины (Tag7) (ОР 0,282; 95% ДИ 0,12–0,627) и дендритно-клеточной вакцины (ДКВ) (ОР 0,372; 95% ДИ 0,22–0,627). Полученные результаты не транслировались в статистически значимое снижение ОВ, хотя очевидный тренд в этом направлении наблюдался. Возможной причиной стал небольшой объем выборки, отражающий post-hoc-характер данного анализа. Необходимо отметить, что ОР прогрессирования процесса в случае Tag7 и ДКВ был менее 0,77. Согласно данным, по-

лученным S.C. Suciu и соавт. [16], подобный уровень эффекта при адъювантной терапии позволяет рассчитывать на увеличение ОВ. Еще одним важным фактором подобного результата является отсроченный характер эффекта. Так, от 37 до 45% пациентов в нашем исследовании, получавших вакцины, не нуждались в продолжении лекарственного лечения, у них не отмечалось прогрессирования заболевания после трех лет наблюдения. Результаты такого плато после трех лет отмечались и в более ранних исследованиях интерлейкина 2 [17] и ипилимумаба [18]. Таким образом, можно предположить наличие стойкого и отсроченного эффекта терапии вакцин, что делает рациональным их дальнейшее изучение с поиском биомаркеров эффективности и разработкой комбинированных подходов. Последнее подтверждается данными ряда исследований [19, 20], в которых предшествующая терапия ДКВ значительно влияла на эффективность последующего лечения.

Мы сравнили результаты нашего исследования с данными исследования CheckMate 238 [21], в котором изучали эффективность адъювантной терапии ниволумабом и ипилимумабом, и результатами упоминавшегося исследования IMMUNED [9]. Одногодичная ВБП при использовании вакцин была сопоставима с таковой при монотерапии ипилимумабом или ниволумабом. Результаты, полученные при комбинированной терапии анти-PD1 и анти-CTLA-4, выходили за пределы доверительных интервалов статических показателей ВБП в нашем исследовании и превышали результаты применения вакцин.

Полученные в нашем исследовании низкие показатели ОВ и ВБП при использовании методов физической абляции обусловлены прежде всего значительной долей стереотаксической лучевой терапии, проводимой при наиболее неблагоприятном прогнозе – стадии заболевания M1d. Кроме того, применение стереотаксической радиохирургии без последующего системного лечения является менее эффективным подходом к терапии, что показал метаанализ рандомизированных исследований [22].

Заключение

Повторное адъювантное лечение после ранее проведенной системной терапии позволяет влиять как на показатели ОВ, так и на показатели ВБП. Показатели эффективности лечения при этом могут быть снижены.

Для оценки возможностей отдельных видов лекарственной терапии на втором и последующем этапах системного лечения необходимо проведение клинических исследований. При их планировании можно ориентироваться на обобщенные результаты лечения пациентов: медиану ВБП 6,6 месяца, одногодичную ВБП 23,3%, трехлетнюю ВБП 17,3% и пятилетнюю ВБП 14,9%. В нашем исследовании оцененные иммунотерапевтические режимы оказались наиболее перспективными методами при необходимости повторного проведения адъювантной терапии у больных, ранее получавших системное лечение. Целесообразным представляется использование данного подхода совместно с другими современными методами иммунотерапии.

Литература

1. *Семилетова Ю.В., Анисимов В.В., Лемехов В.Г. и др.* Факторы риска рецидивов после радикального лечения меланомы кожи // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 2. С. 22–24.
2. *Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В. и др.* Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2019. Т. 9. № 3s2. С. 243–258.
3. *Angeles C.V., Kang R., Shirai K. et al.* Meta-analysis of completion lymph node dissection in sentinel lymph node-positive melanoma // Br. J. Surg. 2019. Vol. 106. № 6. P. 672–681.
4. *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 // CA Cancer J. Clin. 2017. Vol. 67. № 6. P. 472–492.
5. *Rowe C.J., Law M.H., Palmer J.M. et al.* Survival outcomes in patients with multiple primary melanomas // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015. Vol. 29. № 11. P. 2120–2127.
6. *Hauschild A., Dummer R., Schadendorf D. et al.* Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma // J. Clin. Oncol. 2018.
7. *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. Vol. 378. № 19. P. 1789–1801.
8. *Kirkwood J.M., Richards T., Zarour H.M. et al.* Immunomodulatory effects of high-dose and low-dose interferon alpha2b in patients with high-risk resected melanoma: the E2690 laboratory corollary of intergroup adjuvant trial E1690 // Cancer. 2002. Vol. 95. № 5. P. 1101–1112.
9. *Schadendorf D., Hassel J.C., Fluck M. et al.* Adjuvant immunotherapy with nivolumab (Nivo) alone or in combination with ipilimumab (Ipi) versus placebo in stage IV melanoma patients with no evidence of disease (NED): a randomized, double-blind phase 2 trial (IMMUNED) // Ann. Oncol. 2019. Vol. 30. Suppl. 5. P. v851–v934.
10. *Moser J.C., Chen D., Hu-Lieskovan S. et al.* Real-world survival of patients with advanced BRAF V600 mutated melanoma treated with front-line BRAF/MEK inhibitors, anti-PD-1 antibodies, or nivolumab/ipilimumab // Cancer Med. 2019. Vol. 8. № 18. P. 7637–7643.

11. *Трапезников Н.Н., Демидов Л.В., Халястов И.Н. и др.* Эффективность профилактической химиотерапии препаратами DTIC и араноза у больных с регионарными метастазами меланомы кожи // Вестник Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук. 1998. Т. 9. № 1. С. 77–80.
12. *McClay E.F., McClay M.E., Monroe L. et al.* The effect of tamoxifen and cisplatin on the disease-free and overall survival of patients with high risk malignant melanoma // Br. J. Cancer. 2000. Vol. 83. № 1. P. 16–21.
13. *Garbe C., Radny P., Linse R. et al.* Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19. № 6. P. 1195–1201.
14. *Agarwala S.S., Neuberg D., Park Y. et al.* Mature results of a phase III randomized trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) versus observation and BCG plus dacarbazine versus BCG in the adjuvant therapy of American Joint Committee on Cancer Stage I–III melanoma (E1673): a trial of the Eastern Oncology Group // Cancer. 2004. Vol. 100. № 8. P. 1692–1698.
15. *Ives N.J., Suciu S., Eggermont A.M.M. et al.* Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis // Eur. J. Cancer. 2017. Vol. 82. P. 171–183.
16. *Suciu S., Eggermont A.M.M., Lorigan P. et al.* Relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the evaluation of stage II–III melanoma adjuvant therapy // J. Natl. Cancer Inst. 2018. Vol. 110. № 1.
17. Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2015.
18. *Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C. et al.* Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 17. P. 1889–1894.
19. *Анохина Е.М., Новик А.В., Проценко С.А. и др.* Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой в рамках программы расширенного доступа: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. И.И. Петрова» Минздрава России // Вопросы онкологии. 2018. Т. 64. № 3. С. 388–393.
20. *Lotem M., Merims S., Frank S. et al.* Adjuvant autologous melanoma vaccine for macroscopic stage III disease: survival, biomarkers, and improved response to CTLA-4 blockade // J. Immunol. Res. 2016.
21. *Weber J., Mandala M., Del Vecchio M. et al.* Adjuvant nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) in resected stage III/IV melanoma: 3-year efficacy and biomarker results from the phase 3 CheckMate 238 trial // Ann. Oncol. 2019. Vol. 5. № 19. P. v533–v563.
22. *Khan M., Lin J., Liao G. et al.* SRS in combination with ipilimumab: a promising new dimension for treating melanoma brain metastases // Technol. Cancer Res. Treat. 2018.

Is Repeated Adjuvant Therapy in Patients with Melanoma Possible?

A.V. Novik, PhD[1, 2], A.A. Shulyateva[2], A.I. Semyonova, PhD[1], T.L. Nekhayeva, PhD[1], N.P. Pipia, PhD[1], Ye.V. Yaremenko[2], N.A. Avdonkina[1], A.B. Danilova, PhD[1], G.M. Teletayeva, PhD[1], D.Kh. Latipova[1], A.Yu. Zozulya[1], S.A. Protsenko, PhD, Prof.[1], I.A. Balduyeva, PhD[1]

[1] N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology
[2] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

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

***Introduction**. Local progression is a frequent clinical case in melanoma. We conducted an observational single-center study to assess the efficacy of the adjuvant therapy in melanoma patients previously treated with systemic drug therapy.*
***Material and methods**. We have included 356 patients (48.6% – men, 51.4% – women) treated in N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology from 1988 to 2019. Among them, 12.4% had stage II, 49.4% – stage III, 38.2% – stage IV. Patient received surgery (49.2%), chemotherapy (7.9%), dendritic cell vaccine (DCV, 14.9%), modified with tag-7 gene autologous tumor cells vaccine (Tag7, 4.8%), cytokines (12.6%), and physical ablation methods (PA: stereotactic radiosurgery or photodynamic therapy – 10.7%). Overall survival (OS) and time to progression (TTP) were assessed.*
***Results**. Median OS in overall population was 34.1 months (95% CI 21.6–42.5), median TTP – 5.4 months (95% CI 4.2–6.6). Significant prognostic factors included stage ($p = 0.11$ for OS, $p = 0.115$ for TTP), LDH level ($p = 0.014$ for OS, > 0.1 for TTP), presence of primary multiple tumor ($p = 1.72 \times 10E^{-5}$ for TTP, $1.4 \times 10E^{-10}$ for OS), and treatment given ($p = 1.72 \times 10E^{-5}$ for TTP, $1.4 \times 10E^{-10}$ for OS). Vaccines were the most effective approach. Median OS for DCV was 91.3 months, Tag7 – not reached; 1-year OS – 85 u 74%, respectively. The plato was reached after one year for patients receiving Tag7 at 45% level and after 3 years at 37% for DCV. HR for disease progression in DCV group was 0.372 (95% CI 0.22–0.627), in Tag7 HR 0.282 (95% CI 0.12–0.66). HR for death was 0,698 ($p = 0.067$) in DCV patients, HR 0.546 ($p = 0.176$) in Tag7 group. PA approach was less effective and increased HR for progression to 3.275 ($p < 0.001$), and risk of death to 1.05 ($p = 0.141$).*
***Conclusion**. Adjuvant therapy can improve OS and TTP in melanoma patients previously treated with systemic drug therapy.*

***Key words:** melanoma, adjuvant therapy, vaccines, overall survival, time to progression*

ФАКТ plus 2020

5 ФОРУМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ + АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ (ФАКТPLUS2020)

29-31 октября 2020 года, Москва

Реклама

www.anticoagulants.ru

Приволжский исследовательский медицинский университет

Критерии оценки современных методов диагностики меланоцитарных новообразований кожи с использованием индекса обоснованных биопсий

О.Е. Гаранина, к.м.н., И.А. Клеменова, к.м.н., И.Л. Шливко, д.м.н., И.С. Макарычев, Ю.А. Евсеева

Адрес для переписки: Оксана Евгеньевна Гаранина, oksanachekalkina@yandex.ru

Для цитирования: *Гаранина О.Е., Клеменова И.А., Шливко И.Л. и др.* Критерии оценки современных методов диагностики меланоцитарных новообразований кожи с использованием индекса обоснованных биопсий // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 18. С. 48–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-18-48-52

Введение. *Заболеваемость меланомой, одной из наиболее агрессивных опухолей кожи, за последнее десятилетие увеличилась во всем мире. В связи с возможной гипердиагностикой и резко возросшим количеством выполняемых биопсий зарубежные исследователи широко используют индекс обоснованных биопсий – Number Needed to Biopsy, NNB. Использование данного показателя позволяет судить о компетенции конкретного врача и специализированного учреждения в целом.*

Материал и методы. *Проведено ретроспективное исследование электронной первичной документации 249 пациентов с направлением на биопсию по поводу диагноза «невус Кларка», или «диспластический невус», код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра Z-03.1 и D22. Индекс обоснованных биопсий рассчитывался делением общего количества удаленных новообразований кожи на количество патоморфологически подтвержденной меланомы кожи.*

Результаты. *Диагноз меланомы установлен 62 пациентам. Медиана толщины опухоли по Бреслоу в 2018 г. составила 0,8 [0,5; 1,5] мм, в 2019-м – 0,4 [0,28; 0,69] мм, p (U-критерий Манна – Уитни) – 0,00046. Индекс обоснованных биопсий, необходимый для постановки диагноза меланомы, составил 4,0.*

Заключение. *Индекс обоснованных биопсий рекомендуется использовать при фиксированных критериях включения в отчетность пациентов в рамках одного учреждения для динамического сравнения эффективности его работы.*

Ключевые слова: *меланома, диспластический невус, индекс обоснованных биопсий*

Введение

Меланома относится к одной из агрессивных опухолей кожи. Последнее десятилетие заболеваемость меланомой увеличилась во всем мире [1, 2]. При стабильных показателях смертности, связанной с меланомой, ежегодный рост заболеваемости может быть обусловлен как расширением диагностических возможностей с привлечением дерматологов, владеющих дерматоскопией, так и гипердиагностикой [3]. Из-за резко возросшего количества выполняемых биопсий в настоящее время, наряду со статистическими показателями, зарубежные исследователи широко используют индекс обоснованных биопсий – Number Needed to Excise (NNE), или Number Needed to Treat (NNT). Данный индекс представляет собой отношение количества новообразований кожи, подвергнутых различным видам биопсии, к количеству подтвержденных впоследствии злокачественных новообразований [4]. Этот показатель может рассчитываться как для всех злокачественных новообразований кожи в целом, так и для определенных нозологий отдельно, например только для меланомы [5].

Индекс обоснованных биопсий широко варьируется в зависимости от опыта и специальности врача, клинических условий его работы, степени онкологической настороженности, навыков владения дерматоскопией, а также диагностируемых нозологических единиц [6–12]. Помимо этого показатель ассоциируется с анамнестическими данными пациента, его тревожностью и локализацией новообразования [11].

Цифровая интерпретация способности специалиста диагностировать меланому крайне важна. Частые необоснованные биопсии увеличивают количество ложноположительных результатов, которые могут приводить пациентов к эмоциональному и психологическому стрессу. Количественное выражение этого показателя наряду с медицинскими и этическими параметрами может давать объективную оценку экономической составляющей проводимых биопсий в клинических условиях. M. Matsumoto и соавт. (2018 г.), исследовав показатели NNS (number needed to screen) и NNB (number needed to biopsy), сделали вывод, что для экономической выгоды и диагностической эффективности скрининг должен быть ориентирован на целевую группу пациентов. При подозрении на злокачественное новообразование кожи врач первичного звена направляет пациента к дерматологу [13].

Внедрение в клиническую практику службы телемедицинского консультирования и теледерматоскопии, в частности, способствует уменьшению количества необоснованных биопсий при подозрении на меланому. Использование теледерматологии позволило экспертам из специализированного референсного центра в Новой Зеландии каждому четвертому пациенту установить диагноз меланомы с преобладанием ранних форм.

M. Sundarland и соавт. (2020 г.) оценили данные электронных направлений за 2016 г., которые включали информацию об анамнестических данных, описание клинической картины, фотографии подозрительного новообразования, результаты биопсии. 72% пациентов были немедленно или после предварительного проведения теледерматоскопии направлены на срочную диагностическую биопсию. У 24,8% из них морфологически подтвердился диагноз меланомы и меланомы *in situ* в соотношении 1:1,18 при индексе NNE 2,6 [14].

В Российской Федерации данные о вычислении индекса обоснованных биопсий до настоящего момента в анализируемой литературе не были представлены.

Целью исследования стало определение результатов работы специализированного центра с использованием индекса обоснованных биопсий меланоцитарных новообразований кожи.

Материал и методы

Ретроспективное когортное исследование электронной первичной документации проводилось на базе Научно-практического центра диагностики и лечения опухолей кожи (НПЦ) Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Период исследования – с января 2018 г. по декабрь 2019 г.

Материалом для анализа послужили электронные медицинские карты пациентов с новообразованиями кожи в медицинской информационной системе «Медиалог 7» (Пост Модерн Текнолоджи). Были сформированы электронные отчетные таблицы, включавшие следующие параметры запроса: ID пациента, пол, возраст, вид биопсии, клинический направляющий диагноз на патоморфологическое исследование и его код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), дату и гистологическое заключение с кодом МКБ-10. Патоморфологические заключения были составлены согласно стандартам оформления протоколов Американской ассоциации патологов и клиническим рекомендациям Российской Федерации [1–4, 15–18].

К полученным данным были разработаны критерии включения и исключения. Критериями включения стали:

- возраст старше 18 лет;
- наличие меланоцитарного новообразования кожи;
- направляющий диагноз на биопсию «невус Кларка», или «диспластический невус», код по МКБ-10 Z-03.1 и D22;
- инцизионная или эксцизионная биопсия, выполненная в амбулаторных условиях;
- пациенты, направленные в НПЦ от дерматолога или самостоятельно обратившиеся для динамического осмотра.

Критерии исключения:

- возраст пациентов младше 18 лет;
- пациенты с диагнозом «меланома» и кодом по МКБ-10 С43;
- пациенты с немеланоцитарными новообразованиями кожи;
- пациенты, которым невусы были удалены по эстетическим показаниям.

Индекс обоснованных биопсий (ИОБ) рассчитывался делением общего количества удаленных новообразований кожи (УНК) на количество патоморфологически подтвержденной меланомы кожи (ПатМел): ИОБ = УНК/ПатМел.

Статистический анализ

Использовалось медианное значение среди всех значений толщины опухоли по Бреслоу, рассчитанных для каждой группы пациентов за 2018 и 2019 гг. Результаты выражены как Me [Q1; Q3], где Me – медиана толщины опухоли в мм и [Q1; Q3] – значения 25-го и 75-го процентилей соответственно.

Чтобы различать группы пациентов по толщине опухоли, мы использовали U-критерий Манна – Уитни с условием, что между сравниваемыми группами различий нет.

Результаты

Согласно критериям включения, были проанализированы данные о 249 пациентах. Выполнены 252 биопсии, из них 99 инцизионных, 153 эксцизионные.

Структура и содержание электронных архивных данных

Показатель		Период		
		2018 г.	2019 г.	2018–2019 гг.
Общее количество биопсий, абс.		122	130	252
Инцизионные биопсии, абс. (%)		81 (66)	18 (14)	99 (39)
Эксцизионные биопсии, абс. (%)		41 (34)	112 (86)	153 (61)
Общее количество пациентов с диагнозом меланомы, абс.		21	41	62
Толщина по Бреслоу, мм	Me	0,8 [0,5; 1,5]	0,4 [0,28; 0,69]	0,5 [0,3; 0,8]
Уровень инвазии по Кларку, абс. (%)	I	1 (5)	2 (5)	3 (5)
	II	7 (33)	24 (59)	31 (50)
	III	7 (33)	13 (31)	20 (32)
	IV	5 (24)	2 (5)	7 (11)
	V	1 (5)	0	1 (2)
Изъязвление, абс. (%)	Нет	17 (81)	41 (100)	58 (94)
	Есть	4 (19)	0	4 (6)
Морфологические типы, абс. (%)	MELTUMP/ SAMPUS/ THIMUMP	0	5 (12)	5 (8)
	Меланома *in situ*	1 (5)	1 (2)	2 (3)
	Лентиго-меланома	10 (47)	16 (39)	26 (42)
	Поверхностно-распространяющаяся меланома	1 (5)	17 (41)	18 (29)
	Акрально-лентигинозная меланома	1 (5)	0	1 (2)
	Узловая меланома	7 (33)	0	7 (11)
	Невоидная меланома	1 (5)	1 (2)	2 (3)
	Шпитцоидная меланома	0	1 (2)	1 (2)
Индекс необходимых биопсий, отн. ед.		122/21 = 5,8	130/41 = 3,2	262/62 = 4,0

Количество проведенных биопсий за исследуемый период различалось незначительно: 122 – в 2018 г., 130 – в 2019 г. Эксцизионных биопсий в 2019 г. проведено больше, чем в 2018 г., – 112 и 41 соответственно. Структура исследуемого архива представлена в таблице.

Меланома диагностирована у 62 пациентов: 34% случаев в 2018 г., 66% – в 2019-м. Медиана толщины опухоли по Бреслоу в 2018 г. составила 0,8 [0,5; 1,5] мм, в 2019-м – 0,4 [0,28; 0,69] мм, p (U-критерий Манна – Уитни) 0,00046 (таблица).

59% меланом, зарегистрированных в 2019 г., соответствовали второму уровню инвазии по Кларку, ни одна из меланом не сопровождалась изъязвлением. Среди морфологических типов большинство патоморфологических диагнозов составили лентиго-меланомы (в 2018 г. – 10 (47%), в 2019-м – 16 (39%)) и поверхностно-распространяющиеся меланомы (в 2018 г. – 1 (5%), в 2019-м – 17 (41%)). В 2019 г. в отличие от 2018 г. в патоморфологических заключениях имели место диагностические категории MELTUMP (5 (12%)) и отсутствовали узловые меланомы (таблица).

Специалисты центра во всех направлениях на биопсию указывали диагноз «диспластический невус». Индекс обоснованных биопсий, необходимый для постановки диагноза меланомы, за наблюдаемый период составил 4,0 (таблица).

Обсуждение

С расширением круга специалистов, консультирующих пациентов с новообразованиями кожи, и внедрением новых методов диагностики возникает вопрос о возможной гипердиагностике меланомы и, как следствие, увеличении хирургической активности. M.A. Weinstock и соавт. (2017 г.) провели поперечное исследование для оценки взаимосвязи между количеством биопсий кожи и частотой возникновения инвазивных форм меланомы и меланомы *in situ* по базе данных SEER-Medicare за 2002–2009 гг. За восьмилетний период частота биопсий кожи увеличилась примерно на 50% (6% в год). За тот же период общий уровень заболеваемости меланомой возрос примерно на 4%. В среднем на каждую тысячу выполненных биопсий кожи диагностировались 5,2 случая мелано-

мы *in situ* и 8,1 случая инвазивной меланомы. Таким образом, было продемонстрировано, что высокая хирургическая активность не всегда оправданна [3]. Оценить возможности гипердиагностики и качество оказания специализированной помощи можно, используя индекс обоснованных биопсий.

A. Privalle и соавт. (2020 г.) провели анализ консультативных и патоморфологических записей и сравнили показатель NNB среди врачей различных специальностей и с разным опытом диагностики новообразований кожи. Согласно полученным результатам, опытные дерматологи реже прибегают к биопсии для установления диагноза немеланомного рака кожи (NNB 2,0). NNB для меланомы составил 14,33 [4].

A.J. Petty и соавт. в метаанализе за 2020 г. показали, что у специалистов по новообразованиям кожи показатели NNB в 1,77 раза лучше, чем у дерматологов (95%-ный доверительный интервал 1,01–3,09; p = 0,045) [6].

Уровень подготовки врачей лишь один из факторов, определяющих показатели NNB в клинических условиях.

K.C. Nelson и соавт. (2019 г.) при проведении систематического обзора и метаанализа указали на необходимость стандартизации отчетности NNB и выделения минимального количества значимых критериев для объективного сравнения NNB в разных публикациях. Среди обязательных критериев были названы специальность и опыт клиницистов, использование дерматоскопии, критерии включения, методы извлечения и проверки данных, отчетность по количеству доброкачественных и злокачественных новообразований кожи [5]. Дополнительные факторы – регулярные образовательные программы скрининга меланомы среди врачей, поскольку даже эксперты по новообразованиям кожи не достигают идеальной точности в диагностике меланомы [5, 19].

Образовательная деятельность НПЦ среди дерматологов, информирование населения, ориентирование пациентов на обращение к врачу-дерматологу по поводу новообразований кожи способствовали увеличению количества пациентов (целевая группа), обращающихся в узкоспециализированный центр. Комплексное использование современных неинвазивных методов диагностики, таких как дерматоскопия, мультифотонная томография, оптическая когерентная томография и оптическая ангиография, имеет высокий диагностический потенциал в дифференциальной диагностике сомнительных меланоцитарных новообразований кожи [20–23].

Уменьшение индекса обоснованных биопсий за период исследования сопровождалось появлением прогностически благоприятных патоморфологических характеристик меланомы, таких как превалирование тонких поверхностно-распространяющихся меланом или лентиго-меланом с толщиной опухоли менее 1,0 мм, первым-вторым уровнем инвазии по Кларку, отсутствием изъязвления, появлением новых диагностических категорий опухолей с неясным злокачественным потенциалом, таких как MELTUMP/SAMPUS/THIMUMP [24].

Полученные результаты отражают положительную динамику квалифицированной помощи пациентам с меланоцитарной патологией кожи за исследованный период.

Заключение

Индекс обоснованных биопсий рекомендуется использовать при фиксированных критериях включения в отчетность пациентов в рамках одного учреждения для динамического сравнения эффективности его работы. Этот показатель позволяет провести объективную оценку эффективности клинической работы как специализированного центра в целом, так и каждого специалиста отдельно.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
2. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer statistics, 2017 // CA Cancer J. Clin. 2017. Vol. 67. № 1. P. 7–30.
3. *Weinstock M.A., Lott J.P., Wang Q. et al.* Skin biopsy utilization and melanoma incidence among medicare beneficiaries // Br. J. Dermatol. 2017. Vol. 176. № 4. P. 949–954.
4. *Privalle A., Havighurst T., Kim K.-M. et al.* Number of skin biopsies needed per malignancy: comparing the use of skin biopsies among dermatologists and nondermatologist clinicians // J. Am. Acad. Dermatol. 2020. Vol. 82. № 1. P. 110–116.
5. *Nelson K.C., Swetter S.M., Saboda K. et al.* Evaluation of the number-needed-to-biopsy metric for the diagnosis of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis // JAMA Dermatol. 2019. Vol. 155. № 10. P. 1167–1174.
6. *Petty A.J., Ackerson B., Garza R. et al.* Meta-analysis of number needed to treat for diagnosis of melanoma by clinical setting // J. Am. Acad. Dermatol. 2020.
7. *Anderson A.M., Matsumoto M., Saul M. et al.* Accuracy of skin cancer diagnosis by physician assistants compared with dermatologists in a large health care system // JAMA Dermatol. 2018. Vol. 154. № 5. P. 569–573.
8. *Argenziano G., Cerroni L., Zalaudek I. et al.* Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey // J. Am. Acad. Dermatol. 2012. Vol. 67. № 1. P. 54–59.

9. *Green A.R., Elgart G.W., Ma F. et al.* Documenting dermatology practice: ratio of cutaneous tumors biopsied that are malignant // Dermatol. Surg. 2004. Vol. 30. № 9. P. 1208–1209.
10. *Hansen C., Wilkinson D., Hansen M., Argenziano G.* How good are skin cancer clinics at melanoma detection? Number needed to treat variability across a national clinic group in Australia // J. Am. Acad. Dermatol. 2009. Vol. 61. № 4. P. 599–604.
11. *Soares T.F., Laman S.D., Yiannias J.A. et al.* Factors leading to the biopsy of 1547 pigmented lesions at Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, in 2005 nt // J. Dermatol. 2009. Vol. 48. № 10. P. 1053–1056.
12. *Wilson R.L., Yentzer B.A., Isom S.P. et al.* How good are US dermatologists at discriminating skin cancers? A Number-needed-to-treat analysis // J. Dermatolog. Treat. 2012. Vol. 23. № 1. P. 65–69.
13. *Matsumoto M., Secrest A., Anderson A. et al.* Estimating the cost of skin cancer detection by dermatology providers in a large health care system // J. Am. Acad. Dermatol. 2018. Vol. 78. № 4. P. 701–709.e1.
14. *Sunderland M., Teague R., Gale K. et al.* E-referrals and teledermatoscopy grading for melanoma: a successful model of care // Australas J. Dermatol. 2020.
15. Клинические рекомендации. Правила проведения патологоанатомических исследований при новообразованиях кожи. Российское общество патологоанатомов. М., 2018.
16. Protocol for the examination of biopsy specimens from patients with melanoma of the skin. College of American Pathologists. Version: Melanoma Biopsy 4.1.1.0. February, 2020.
17. Protocol for the examination of excision specimens from patients with melanoma of the skin. College of American Pathologists. Version: Melanoma excision 4.1.0.0. August, 2019 // documents.cap.org/protocols/cp-skin-melanoma-excision-19-4100.pdf.
18. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with melanoma. College of American Pathologists. Version: MelanomaBiomarkers 1.0.0.2. July, 2015 // documents.cap.org/protocols/cp-melanoma-15biomarker-1001.pdf].
19. *Carli P., Nardini P., Crocetti E. et al.* Frequency and characteristics of melanomas missed at a pigmented lesion clinic: a registry-based study // Melanoma Res. 2004. Vol. 14. № 5. P. 403–407.
20. *Гаранина О.Е., Елагин В.В., Давыдова Д.А. и др.* Современные неинвазивные методы диагностики меланоцитарных новообразований кожи лица // Клиническая дерматология и венерология. 2019. Т. 18. № 5. С. 608–615.
21. *Гаранина О.Е., Петрова Г.А., Орлинская Н.Ю. и др.* Оптическая когерентная томография в диагностике меланоцитарных невусов // Клиническая дерматология и венерология. 2018. Т. 17. № 1. С. 40–47.
22. *Гаранина О.Е., Шливко И.Л., Клеменова И.А. и др.* Дерматоскопические предикторы степени риска рецидивирования базально-клеточного рака кожи // Клиническая дерматология и венерология. 2018. Т. 17. № 4. С. 79–91.
23. *Петрова Г.А., Гаранина О.Е., Орлинская Н.Ю. и др.* Диагностика меланомы методом оптической когерентной томографии // Клиническая дерматология и венерология. 2018. Т. 17. № 2. С. 92–99.
24. *Roncati L., Piscioli F., Pusiol T.* SAMPUS, MELTUMP and THIMUMP – diagnostic categories characterized by uncertain biological behavior // Klin. Onkol. 2017. Vol. 30. № 3. P. 221–223.

Criteria for Evaluation of Modern Methods of Diagnostics of Melanocytic Skin Neoplasms with the Use of the Number Needed to Biopsy

O.Ye. Garanina, PhD, I.A. Klemenova, PhD, I.L. Shlivko, PhD, I.S. Makarychev, Yu.A. Yevseyeva

Privolzhsky Research Medical University

Contact person: Oksana Ye. Garanina, oksanachekalkina@yandex.ru

Introduction. *Melanoma incidence, one of the aggressive skin tumors, has increased in recent decades all over the world. Due to possible overdiagnosis and the sharply increased number of biopsies, the term Number Needed to Biopsy, NNB, is widely used by foreign researchers. This index can help to determine the competence of a specialist and medical institution.*
Material and methods. *A retrospective study of electronic primary documentation of 249 patients with a directing diagnosis for a biopsy of Clark's nevus, or dysplastic nevus, with ICD-10 code Z-03.1 and D22 was carried out for the period 2018-19. The number needed to biopsy was calculated as the number of biopsied lesions divided by histologically-proven melanoma.*
Results*. 62 patients were diagnosed with melanoma. The median of the tumor Breslow thickness was 0.8 [0.5; 1.5] mm – in 2018 and 0.4 [0.28; 0.69] mm – in 2019, p (Mann-Whitney U-test) = 0.00046. The number needed to biopsy for 2018-19 was 4.0.*
Conclusion. *The number needed to biopsy is recommended for dynamic comparison of the effectiveness of clinic work, but if fixed calculation criteria will be used.*

Key words: *melanoma, dysplastic naevus, number needed to biopsy*

Характеристика и выявление диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге у пациентов с меланомой кожи методом проточной цитометрии

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

И.Г. Маркина, к.м.н., О.А. Чернышева, к.м.н., Л.В. Демидов, д.м.н., проф., Н.А. Купрышина, к.м.н., И.Н. Михайлова, д.м.н., А.С. Антипова, к.м.н., Н.Н. Тупицын, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Геннадиевна Маркина, irina160771@yandex.ru

Для цитирования: *Маркина И.Г., Чернышева О.А., Демидов Л.В. и др.* Характеристика и выявление диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге у пациентов с меланомой кожи методом проточной цитометрии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 18. С. 53–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-18-53-57

Диагностика гематогенного распространения злокачественных новообразований на ранних стадиях – одна из главных проблем современной онкологии. Морфологически единичные опухолевые клетки не определяются, и требуется применение высокочувствительных иммунологических методов. Накопленные данные литературы свидетельствуют о том, что количественное определение и характеристика диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) служат источником важной прогностической информации при многих опухолях негемопоэтической природы. Цель данного исследования – оценить частоту поражения костного мозга (КМ) у больных меланомой кожи на основании экспрессии HMB-45 методом проточной цитометрии и проанализировать субпопуляционный состав ДОК. ДОК обнаружены в 57,4% случаев меланомы кожи. Кроме того, выявление ДОК у 28,6% больных с I стадией заболевания может свидетельствовать о его агрессивном течении даже при локализованном процессе. Как показали результаты исследования, метод проточной цитометрии может быть использован в качестве новой методики для выявления распространения ДОК в КМ у пациентов с меланомой.

Ключевые слова: *меланома, диссеминированные опухолевые клетки, костный мозг, проточная цитометрия, HMB-45, CD133*

Введение

Несмотря на имеющиеся знания базовой биологии рака и достижения в диагностике и лечении, которые значительно улучшили показатели безрецидивной выживаемости, уровень смертности от злокачественных новообразований за последние 40 лет существенно не изменился [1]. Возможно, это связано с тем, что предметом исследований были в основном первичные опухоли, а не метастазирование – главная причина смерти онкологических больных. Сегодня доказано, что рак – болезнь, изначально имеющая системный характер. Следовательно, способность к метастазированию возникает на самых ранних этапах канцерогенеза [2].

Процесс гематогенного метастазирования в упрощенном виде включает инвазию, то есть выход опухолевых клеток за пределы первичной опухоли, интравазацию в кровеносные сосуды, выживание в циркуляции, остановку в определенных тканях, экстравазацию за пределы сосуда, состояние покоя и своего рода метастатическое пробуждение [3].

С биологической точки зрения метастазирование – процесс крайне неэффективный. Каждый шаг каскада является уязвимым местом для опухолевых клеток и сопровождается их клональным отбором. К концу процесса только небольшая часть из сотни тысяч клеток, ежедневно покидающих первичную опухоль, достигает анатомически отдаленных мест и способна к колонизации

[4]. Диссеминированные опухолевые клетки (ДОК) являются единственным признаком болезни и считаются предвестниками метастазирования, оставаясь в течение длительного периода времени бессимптомными [5]. Но даже наличие единичных ДОК в организме таит в себе большую угрозу, поскольку, сохранив пролиферативный потенциал, они могут реализоваться в клинические метастазы спустя годы, а иногда и десятилетия после латентного периода «спячки» [2, 6].

Миелоидный костный мозг (КМ) – основной орган-мишень для колонизации ДОК. КМ имеет хорошее кровоснабжение, а также развитую сеть мелких фенестрированных кровеносных сосудов-синусоидов. Это создает повышенную проницаемость и более легкий физический барьер для экстравазации опухолевых клеток в КМ в отличие от других органов [7]. В то же время уникальные характеристики костномозговой ниши обеспечивают сигналы самонаведения, а биохимические (цитокины, хемокины, факторы роста и др.) и физические (кислотный pH, высокая концентрация внеклеточного кальция и др.) факторы создают тонко организованное микроокружение, которое является наиболее притягательным местом для опухолевых клеток [8]. Будучи изначально чужеродным, КМ подстраивает свою среду за счет сложных антигенных, иммуногенных и клеточных механизмов, формируя благоприятные условия для персистенции ДОК [9, 10].

Диагностика гематогенного распространения злокачественных новообразований на ранних стадиях – одна из главных проблем современной онкологии. Выявить ДОК с помощью рутинных патоморфологических методов крайне сложно. Диагностика ДОК требует применения высокочувствительных иммунологических методов.

В течение последнего десятилетия были созданы различные платформы для обнаружения ДОК в КМ. Одним из наиболее функциональных и информативных методов обнаружения ДОК признан метод проточной цитометрии, обладающий высокой чувствительностью и позволяющий всесторонне оценивать различные популяции клеток КМ (причем не в среднем, а каждую клетку отдельно) на основании мультипараметрического анализа поверхностных маркеров [11].

Информативность исследования КМ при различных опухолях негемопоэтической природы доказана неоднократно. В многочисленных клинических исследованиях выявлена достоверная корреляция между наличием ДОК в КМ и ухудшением выживаемости больных при раке молочной железы [12], предстательной железы [13], легкого [14], толстой кишки [15], а также при злокачественных новообразованиях других локализаций. В свою очередь проблема микрометастазирования в КМ при меланоме требует дальнейшего анализа.

Как и другие солидные опухоли, меланома способна к гематогенной диссеминации уже на ранних стадиях развития [16]. Случаи возникновения висцеральных метастазов при меланоме спустя десять [17] и даже 40 лет [18] после удаления первичной опухоли без вовлечения регионарных зон, а также частое манифестирование меланомы без выявленного первичного очага позволяют говорить о склонности меланомных клеток к распространению из индолентных очагов [19], таких как КМ.

Одним из наиболее надежных маркеров идентификации клеток меланомы является HMB-45 (цитоплазматический пре-мелацитарный гликопротеин gp100). Он классифицируется как антиген дифференцировки меланоцитов и отсутствует в опухолях немеланоцитарного происхождения. Обладая высокой чувствительностью (до 93%) и специфичностью (до 100%), HMB-45 служит надежным маркером идентификации клеток меланомы, что позволяет использовать его для идентификации ДОК [20].

Цель исследования – оценить возможность выявления ДОК меланомы в КМ на основании экспрессии HMB-45 методом проточной цитометрии, частоту поражения КМ у больных меланомой и определить субпопуляционный состав ДОК при меланоме в отношении экспрессии CD56, CD57, являющихся дополнительным критерием при иммуногистохимической диагностике меланомы, а также количество стволовых опухолевых клеток среди ДОК по наличию антигена CD133.

Материал и методы

В исследование было включено 47 больных (23 мужчины и 24 женщины) в возрасте от 20 до 72 лет (медиана – 49,8 года), находившихся под наблюдением по поводу меланомы кожи в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина в 2018–2019 гг. У всех пациентов диагноз подтвержден гистологически. В 42,6% случаев, согласно результатам комплексного обследования, установлена IV стадия заболевания. Распределение больных по стадиям представлено в табл. 1.

Образцы КМ получены при пункции гребня подвздошной кости до начала лечения, в отдельных случаях использованы одномоментные пункции грудины и гребня подвздошной кости. Оценка поражения костного мозга проведена в лаборатории иммунологии гемопоэза НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина морфологическим и иммунологическим методами.

Таблица 1. Распределение больных по стадиям заболевания

Стадия	Количество пациентов, абс. (%)
I	7 (14,9)
IIA	1 (2,1)
IIB	5 (10,6)
IIC	3 (6,4)
III	11 (21,3)
IV	20 (42,6)

Морфологическое исследование включало подсчет миелограммы и поиск микрометастазов и выполнялось двумя морфологами параллельно на шести стеклах, окрашенных методом Романовского.

Впервые в России проведена иммунологическая оценка наличия ДОК в КМ при меланоме кожи с использованием проточной цитометрии, что позволило увеличить пороговое значение до 1×10^{-7} миелокариоцитов. С этой целью мы использовали высокоскоростной цитометр FACS Canto II (США) с революционирующей технологией фокусов клеток для многопараметрического анализа клеточной суспензии [21]. Оценивалось 20 млн миелокариоцитов (или все клетки образца), окрашенных методом прямой иммунофлюоресценции с использованием зарубежных моноклональных антител (МКА), меченных флюорохромами (табл. 2).

Результаты анализировали с помощью программы Kaluza Analysis v2.1 (Beckman Coulter, США). Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета IBM-SPSS Statistics v.17.

Таблица 2. Моноклональные антитела, использованные в работе

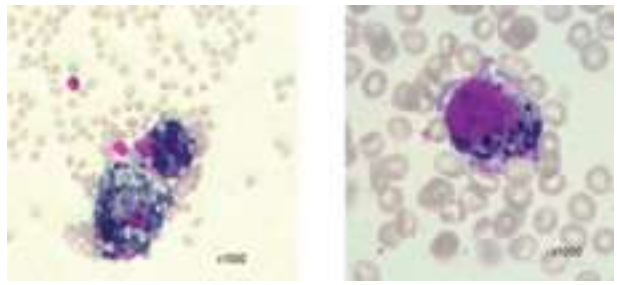
МКА	Функциональная активность	Производитель
Syto41	Нуклеотропный краситель	Thermofisher Scientific, США
CD45	Общелейкоцитарный антиген	BD, США
HMB-45	Антитела к клеткам меланомы	Santa Cruz Biotechnology, США
CD56	Молекула адгезии NK-клеток	BD, США
CD57	Молекула NK-клеток	BD, США
CD133	Маркер стволовых клеток	BD, США

Результаты

Морфологический анализ пунктатов КМ включал подсчет миелограммы и поиск микрометастазов. Морфологически ДОК выявлены только в одном из 47 случаев. На рисунке 1 представлен случай выявления клеток меланомы кожи в пунктате КМ. Как видно, пунктат КМ беден. Нормальные ростки миелопоэза угнетены. При просмотре препаратов определены комплексы клеток негемопоэтической природы, а также разрозненные, отдельно лежащие опухолевые клетки крупного размера. В цитоплазме обнаружены базофильно-окрашенные гранулы пигмента различного размера. Морфологическая картина КМ характерна для метастатического поражения при меланоме.

При иммунологической оценке наличия ДОК в КМ за пороговый уровень принималась одна опухолевая клетка ($Syto41^+CD45^-HMB\text{-}45^+$) на 10 млн миелокариоцитов. Среднее значение проанализированных в каждом образце клеток составило 14 146 987 миелокариоцитов (± 957 728 клеток). С учетом заданного порогового значения ДОК выявлены в 57,4% образцов КМ (n = 27). Статистически достоверных различий по количеству ДОК в зависимости от пола, возраста и стадии заболевания не получено. Важно, что поражение КМ наблюдалось на всех стадиях заболевания (табл. 3). Даже при клинически локализованном процессе отмечалась гематогенная диссеминация опухоли.

Дополнительно ДОК характеризовали с точки зрения экспрессии CD56 и CD57. Указанные молекулы служат дополнительными критериями при иммуногистохимической диагностике вариантов меланомы. В данном исследовании экспрессия CD56 и CD57 оценивалась в 23 образцах КМ. ДОК в данной группе выявлены в 54,2% случаев (n = 13), однако экспрессии CD56 на этих клетках не обнаружено. Экспрессия CD57 на ДОК зарегистрирована в шести (46,2%) случаях (рис. 2). Важно, что не все ДОК в каждом образце КМ характеризовались экспрессией CD57. В среднем 87,4 ± 5,8% ДОК были CD57-позитивны. Интересно, что 50% больных с CD57+ имели IV стадию заболевания, двое из шести пациентов – III стадию, один – стадию IIC. На рисунке 2 показано выявление диссеминированных

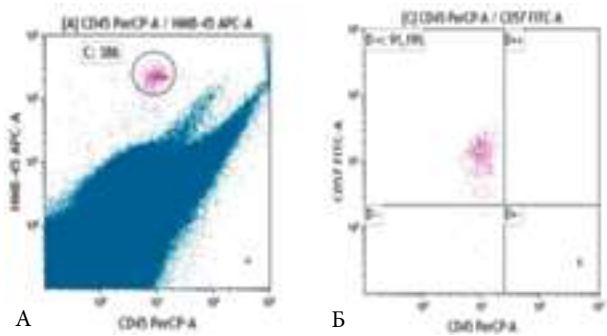


А Б

Рис. 1. Диссеминированные опухолевые клетки меланомы кожи в костном мозге (А – десятикратное увеличение, Б – стократное увеличение)

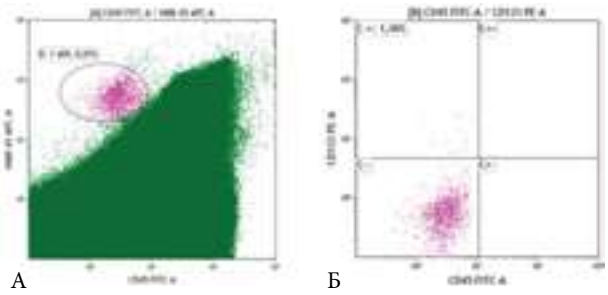
Таблица 3. Частота выявления ДОК при различных стадиях меланомы

Стадия	Количество больных, абс.	Частота обнаружения ДОК, %
I	7	28,6
II	9	55,6
III	11	63,6
IV	20	65,0



А Б

Рис. 2. Диссеминированные опухолевые клетки меланомы кожи в костном мозге (на цитограмме (А) в гейте С отмечены ДОК на основании яркой экспрессии HMB-45 (ось Y) и отсутствия экспрессии CD45 (ось X). На цитограмме (Б) проведен анализ субпопуляционного состава ДОК при меланоме в отношении экспрессии антигена CD57. Клетки характеризуются отчетливой экспрессией CD57 (ось Y) и отсутствием экспрессии CD45 (ось X))



А Б

Рис. 3. Выявление CD133-позитивных ДОК при меланоме (на цитограмме (А) выявлено 0,01% ДОК DTC по отчетливой экспрессии HMB-45 (ось Y) и отсутствию экспрессии панлейкоцитарного антигена CD45 (ось X). На цитограмме (Б) (ось X – CD45 vs ось Y – CD133) показано, что клетки CD133+ составляют 1,38% всех ДОК)

опухолевых клеток при меланоме кожи. Клетки характеризуются отчетливой экспрессией CD57 (ось Y) и отсутствием экспрессии CD45 (ось X). Большинство ДОК (91,19%) CD57-положительны.

Особая роль в процессах метастазирования отводится минорной популяции стволовых опухолевых клеток (СОК), обладающих наибольшей устойчивостью к традиционным методам противоопухолевой терапии. По данным литературы, СОК меланомы характеризуются экспрессией антигенов, таких как CD44, CD271, CD133. Нами предпринята попытка оценить экспрессию маркеров СОК на примере CD133.

Экспрессию CD133 оценивали в 22 образцах КМ. Половина образцов КМ этой группы характеризовалась ДОК-позитивностью. Только в одном ДОК-позитивном пунктате выявлена популяция CD133-положительных ДОК, их количество составило 1,38% всех ДОК в данном случае (рис. 3).

Следует отметить, что из-за относительно небольшой частоты обнаружения клеток меланомы в КМ требуются дальнейший набор материала и расширение панели антигенов для подробной иммунологической характеристики СОК и определения их значения в прогнозе больного.

Заключение

Меланома уникальна тем, что обычно хорошо видна на поверхности тела. Несмотря на то что визуальная локализация делает ее легко доступной для диагностики, а небольшой размер предполагает кажущийся благоприятный прогноз, меланома – одно из самых коварных злокачественных новообразований с крайне высоким метастатическим потенциалом. Некоторые первичные меланомы способны гематогенно диссеминировать и приводить к летальному исходу, даже когда объем опухоли находится в пределах кубического миллиметра. Поскольку распространение опухолевых клеток считается ключевым событием в развитии опухоли, поиск новых современных прогностических факторов, позволяющих определить прогноз меланомы, и маркеров, свидетельствующих о ранней диссеминации опухолевого процесса, остается крайне актуальным при данном заболевании. Изучение ДОК позволит восполнить этот пробел.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что метод проточной цитометрии с использованием специфического антитела HMB-45 в комбинации с CD45 может рассматриваться в качестве новой методики для выявления распространения ДОК в КМ у пациентов с меланомой. ДОК выявлены в 57,4% случаев меланомы кожи. При этом даже у больных с I стадией заболевания ДОК имели место в 28,6% случаев, что подтверждает агрессивное течение меланомы кожи даже при локализованном процессе. Наличие экспрессии CD57 и CD133 свидетельствует о гетерогенности меланомной популяции ДОК и сложных иерархических взаимосвязях между первичной опухолью и ДОК. Прогностическое значение полученных данных еще предстоит оценить.

Несмотря на то что кости не являются частым местом метастазирования, наличие ДОК в КМ может расцениваться как доказательство общей способности меланомы к диссеминации. Предположительно ДОК могут присутствовать и в других органах, например печени и легком. В то же время КМ служит основным резервуаром опухолевых клеток, из которого они рециркулируют в различные органы, как было недавно продемонстрировано на экспериментальных моделях меланомы [22]. В обоих случаях свидетельство о ДОК-положительном статусе КМ указывает на высокую злокачественность и дает возможность выявить группу пациентов с высоким риском прогрессирования, которые могут получить пользу от дополнительной терапии [23]. Исследование дополнительных фенотипических маркеров на ДОК позволит увеличить прогностическую силу этого подхода и точно определить конкретные терапевтические цели, подходящие для устранения единичных опухолевых клеток.

Литература

1. *Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al.* SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2014. National Cancer Institute, Bethesda, MD. 2017.
2. *Klein C.A.* Parallel progression of primary tumours and metastases // Nat. Rev. Cancer. 2009. Vol. 9. № 4. P. 302–312.
3. *Chitty J.L., Filipe E.C., Lucas M.C. et al.* Recent advances in understanding the complexities of metastasis // F1000Res. 2018. Vol. 7.
4. *Fidler I.J.* Metastasis: quantitative analysis of the distribution and fate of tumor emboli labeled with 125I-5-iodo-2´-deoxyuridine // J. Natl. Cancer Inst. 1970. Vol. 45. № 4. P. 773–782.

5. *Dasgupta A., Lim A.R., Ghajar C.M.* Circulating and disseminated tumor cells: harbingers or initiators of metastasis? // Mol. Oncol. 2017. Vol. 11. № 1. P. 40–61.
6. *Fidler I.J., Hart I.R.* Biological diversity in metastatic neoplasms: origins and implications // Science. 1982. Vol. 217. № 4564. P. 998–1003.
7. *Nguyen D.X., Bos P.D., Massagué J.* Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization // Nat. Rev. Cancer. 2009. Vol. 9. № 4. P. 274–284.
8. *Guise T.* Examining the metastatic niche: targeting the microenvironment // Semin. Oncol. 2010. Vol. 37. Suppl. 2. P. S2–14.
9. *Aguirre-Ghiso J.A.* Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy // Nat. Rev. Cancer. 2007. Vol. 7. № 11. P. 834–846.
10. *Sosa M.S., Bragado P., Aguirre-Ghiso J.A.* Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field // Nat. Rev. Cancer. 2014. Vol. 14. № 9. P. 611–622.
11. *Van Dongen J.J.M., van der Velden V.H.J., Bruggemann M. et al.* Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies // Blood. 2015. Vol. 125. № 26. P. 3996–4009.
12. *Janni W., Vogl F.D., Wiedswang G. et al.* Persistence of disseminated tumor cells in the bone marrow of breast cancer patients predicts increased risk for relapse – a European pooled analysis // Clin. Cancer Res. 2011. Vol. 17. № 9. P. 2967–2976.
13. *Lilleby W., Stensvold A., Mills I.G., Nesland J.M.* Disseminated tumor cells and their prognostic significance in nonmetastatic prostate cancer patients // Int. J. Cancer. 2013. Vol. 133. № 1. P. 149–155.
14. *Pantel K., Izbicki J., Passlick B. et al.* Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in bone marrow of patients with non-small-cell lung cancer without overt metastases // Lancet. 1996. Vol. 347. № 9002. P. 649–653.
15. *Flatmark K., Borgen E., Nesland J.M. et al.* Disseminated tumour cells as a prognostic biomarker in colorectal cancer // Br. J. Cancer. 2011. Vol. 104. № 9. P. 1434–1439.
16. *Palmieri G., Ascierto P., Perrone F. et al.* Prognostic value of circulating melanoma cells detected by reverse transcriptase-polymerase chain reaction // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. № 5. P. 767–773.
17. *Eskelin S., Pyrhonen S., Summanen P. et al.* Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment // Ophthalmology. 2000. Vol. 107. № 8. P. 1443–1449.
18. *Coupland S.E., Sidiki S., Clark B.J. et al.* Metastatic choroidal melanoma to the contralateral orbit 40 years after enucleation // Arch. Ophthalmol. 1996. Vol. 114. № 6. P. 751–756.
19. *Damsky W., Micevic G., Meeth K. et al.* mTORC1 activation blocks BrafV600E-induced growth arrest but is insufficient for melanoma formation // Cancer Cell. 2015. Vol. 27. № 1. P. 41–56.
20. *Wick M.R., Swanson P.E., Rocamora A.* Recognition of malignant melanoma by monoclonal antibody HMB-45. An immunohistochemical study of 200 paraffin-embedded cutaneous tumors // J. Cutan. Pathol. 1988. Vol. 15. № 4. P. 201–207.
21. *Давыдов М.И., Тупицын Н.Н., Григорьева Т.А. и др.* Метод проточной цитометрии в оценке минимального поражения костного мозга у больных раком // Иммунология гемопоэза. 2014. Т. 12. № 1–2. С. 8–17.
22. *Kim M.Y., Oskarsson T., Acharyya S. et al.* Tumor self-seeding by circulating cancer cells // Cell. 2009. Vol. 139. № 7. P. 1315–1326.
23. *Pantel K., Alix-Panabieres C.* Bone marrow as a reservoir for disseminated tumor cells: a special source for liquid biopsy in cancer patients // Bonekey Rep. 2014. Vol. 3. P. 584.

Characterization and Detection of Disseminated Tumor Cells in the Bone Marrow in Patients with Skin Melanoma by Flow Cytometry Method

I.G. Markina, PhD, O.A. Chernisheva, PhD, L.V. Demidov, PhD, Prof., N.A. Kuprishina, PhD, I.N. Mihaylova, PhD, A.S. Antipova, PhD, N.N. Tupitsin, PhD, Prof.

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Irina G. Markina, irina160771@yandex.ru

Diagnosis of hematogenic spread of malignant neoplasms in early stages is one of the main problems of modern oncology. Morphologically single tumor cells are not detected – highly sensitive immunological methods are required. Evidence in the literature suggests that the quantification and characterization of disseminated tumor cells (DTCs) provides important prognostic information for many non-hematopoietic tumors. The purpose of this work was to evaluate the frequency of bone marrow lesion (BM) in patients with skin melanoma and based on the expression of HMB-45 by flow cytometry and analysis of the subpopulation composition of DTCs. DTCs was found in 57.4% of skin melanoma cases. Moreover, in patients with stage I disease, DTCs is detected in 28.6% of cases, which may indicate an aggressive course of the disease even in a localized process. Our study demonstrates that the flow cytometry technique can be used as a novel technique to detect the spread of DTCs in BM in melanoma patients.

Key words: *melanoma, disseminated tumor cells, bone marrow, flow cytometry, HMB-45, CD133*

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

[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Использование оценки состояния врожденной иммунной системы у больных со злокачественными солидными опухолями в качестве предиктивных или прогностических факторов: систематический обзор

А.В. Новик, к.м.н.[1, 2], С.А. Проценко, д.м.н., проф.[1], И.А. Балдуева, д.м.н.[1]

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

Для цитирования: *Новик А.В., 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. Т. 16. № 18. С. 58–77.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-18-58-77

Оценка состояния иммунной системы может использоваться в качестве прогностического и предиктивного маркера у пациентов с солидными опухолями. Для проверки данной гипотезы нами проведен систематический обзор публикаций в системах PubMed и eLIBRARY, оценивающих показатели функционирования врожденной иммунной системы. В анализ включено 142 исследования, в которых участвовало 107 109 пациентов из 336 групп. В большинстве исследований отмечалось негативное прогностическое значение повышенного уровня лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов на показатели общей выживаемости. Ассоциации абсолютного числа эозинофилов и базофилов с показателями выживаемости, эффективности или стадии заболевания не выявлено. Уровень лимфоцитов периферической крови, наоборот, ассоциировался с повышенной эффективностью терапии и увеличенными показателями продолжительности жизни. При обобщении результатов систематического обзора убедительных признаков ассоциации изучаемых факторов с какой-либо локализацией злокачественных опухолей не установлено.

На основании данных настоящего систематического обзора и результатов метаанализов можно сделать вывод о значимости маркеров системного воспаления в качестве независимых факторов прогноза выживаемости, не связанных с типом злокачественной опухоли. При этом очевиден взаимозависимый характер указанных маркеров, выбор единственного универсального параметра затруднителен. Оправданным представляется подход, при котором используется информация, включающая комплекс анализируемых нами показателей.

В изучаемых исследованиях аналитические подходы направлены на бинарное разделение каждого показателя. Вместе с тем очевидно, что такое разделение, особенно при использовании нескольких показателей, может быть недостаточно оптимальным. Кроме того, углубленное изучение параметров иммунной системы может быть целесообразно у больных с одинаковым статусом системного воспаления.

Ключевые слова: *иммунный статус, злокачественные солидные опухоли, прогностические факторы, предиктивные факторы, субпопуляции лимфоцитов и лейкоцитов*

Введение

Последние годы ознаменовались значительными успехами в области иммунотерапии солидных опухолей. Вместе с тем возникла проблема выбора метода лечения на основании имеющейся клинической информации. Речь идет об оценке биологических маркеров эффективности терапии. Характеристики иммунной системы (ИС) считаются естественным фактором, позволяющим рассчитывать на успешное решение данной проблемы.

Оценка состояния ИС в клинических исследованиях проводилась для решения трех основных задач: использование иммунологических параметров в качестве факторов прогнозирования эффективности терапии или течения заболевания; оценка механизмов действия препаратов; определение фармакодинамических параметров воздействия препарата на организм. Для клинического применения в повседневной практике может быть использовано только решение первой задачи. Нами проведена оценка прогностической и предиктивной роли параметров ИС у больных злокачественными солидными опухолями, проанализированы маркеры, характеризующие состояние врожденной ИС.

Материал и методы

Для оценки информации о прогностической или предиктивной роли показателей ИС и возможности их использования для выделения отдельных групп пациентов с разными иммунологическими характеристиками или различной вероятностью ответа на лечение нами был проведен систематический обзор публикаций в системах PubMed и eLIBRARY на английском и русском языках соответственно. Стратегия поиска публикаций в указанных системах представлена в приложении. Критериями включения публикаций в обзор были:

- клинические исследования;
- наличие злокачественной солидной опухоли у включенных в исследования пациентов;
- возраст больных от 18 лет и старше;
- более 20 объектов наблюдения в одной группе;
- отсутствие у больных измененного состояния ИС, включая:
  - ✓ ВИЧ-инфекцию и ассоциированные с ней заболевания;
  - ✓ активную инфекцию вирусами гепатита В или С;
  - ✓ состояние на фоне или после трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток;
- оценка одного или нескольких иммунологических показателей, характеризующих врожденный иммунный ответ:
  - ✓ лейкоциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, тромбоциты и их соотношения;
  - ✓ NK-клетки, субпопуляции моноцитов;
- определение прогностической или предиктивной роли параметра, в том числе связь иммунологических показателей:
  - ✓ со стадией заболевания;
  - ✓ выживаемостью без прогрессирования (ВБП);
  - ✓ частотой объективного ответа (ОО);
  - ✓ общей выживаемостью (ОВ).

Поскольку в системе eLIBRARY в значительной части публикаций отсутствовали аннотации, дополнительно был проведен поиск по фамилиям авторов – членов научных коллективов (прежде всего руководителей), занимающихся изучением иммунологических показателей у больных злокачественными опухолями. Схема обработки публикаций представлена на рисунке.

Каждое включенное в обзор исследование подробно описано в приложении. В статье упоминаются только исследования по оценке показателей функционирования врожденной ИС. В анализ включено 107 109 пациентов из 336 групп (142 исследования).

Состояние клеток врожденной иммунной системы как фактор прогноза при злокачественных опухолях

Лейкоциты, лимфоциты, нейтрофилы, базофилы и эозинофилы рассматривались как факторы прогноза при злокачественных опухолях (табл. 1). При выполнении систематического обзора выявлена 151 группа пациентов со злокачественными солидными опухолями (n = 32 789) [1–5, 9, 10–12, 25–55, 70, 121–143].

Как видно из представленных данных, большинство обнаруженных нами исследований демонстрировали негативное прогностическое значение повышения уровня лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов в отношении показателей ОВ. Ассоциации абсолютного числа эозинофилов и базофилов с показателями выживаемости, эффективности или стадии заболевания не установлено. Уровень лимфоцитов, наоборот, ассоциировался с повышенной эффективностью терапии и увеличенными показателями продолжительности жизни.

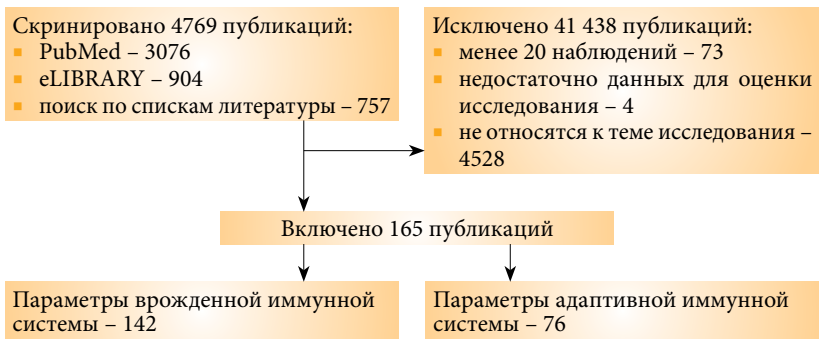
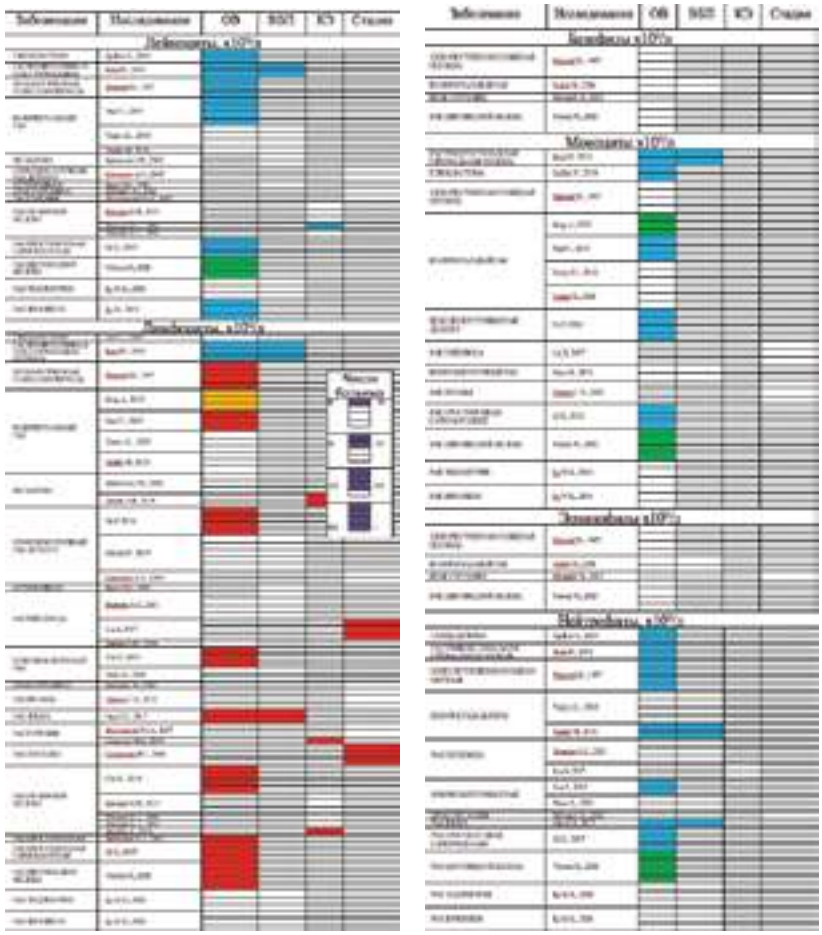


Схема отбора публикаций для систематического обзора

Таблица 1. Предиктивная и прогностическая значимость лейкоцитов крови, по результатам систематического обзора



Примечание. Каждая строка представляет одно исследование. Обозначено влияние повышенного уровня показателя. Красный цвет – повышение уровня ОВ, ВБП, клинического эффекта (КЭ) и стадии процесса, подтвержденное в многофакторном анализе или клинически значимое, оранжевый – повышение, не подтвержденное в многофакторном анализе, белый – отсутствие статистически значимой связи с результатом, зеленый – снижение показателя, не подтвержденное в многофакторном анализе, синий – снижение соответствующего показателя, подтвержденное в многофакторном анализе.

Единственным исключением из правила стало исследование M. Stotz и соавт. [1], в котором зафиксировано снижение ОВ и ВБП у больных гастроинтестинальными стромальными опухолями при повышенном уровне лимфоцитов во время установления первичного диагноза. Исходя из данных нашего систематического обзора можно предположить, что локализация первичной опухоли не определяет значимость изменений показателей клеток крови. Вместе с тем в ряде исследований не выявлено статистически значимых ассоциаций клеток крови с показателями выживаемости, эффективности и стадией заболевания [2–5]. Результаты анализируемых нами исследований свидетельствуют о небольшом изменении риска смерти или прогрессирования заболевания, ассоциированного с изучаемыми показателями крови. Следует отметить, что во всех исследованиях использовались различные точки разделения больных, что затрудняет применение полученных результатов на практике.

Более детальное изучение факторов врожденного звена иммунной системы позволило также выявить ряд потенциальных прогностических и предиктивных биомаркеров. Анализ эффективности терапии анти-PD1/PDL-1-препаратами показал, что содержание активированных моноцитов в периферической крови пациентов до лечения ассоциируется с более высокой частотой ОО на лечение [6].

Выявление в периферической крови миелоидных супрессорных клеток (часть из которых N2-нейтрофилы) и промежуточных ($CD14^+/CD16^+$) моноцитов чаще имеет место при распространенных (III и IV) стадиях рака молочной железы независимо от рецепторного статуса [7]. Важно, что химиотерапия не влияет на содержание этих клеток. Уровень моноцитарных миелоидных супрессорных клеток ($CD11b^+/CD14^+/HLA\text{-}DR^-/CD15^-$), подавляющих преимущественно антиген-независимые реакции Т-лимфоцитов, имеет обратную корреляционную связь с уровнем ОВ у больных меланомой, получающих ниволумаб [8].

Изучение NK-клеток (естественные киллеры) показало противоречивую связь данного показателя с ОВ. В исследовании М.Н. Стахеевой и соавт. [9] более высокие значения данного показателя на фоне терапии больных раком гортани ассоциировались с развитием ОО. Напротив, в исследовании З.Г. Кадагидзе и соавт. [10] снижение этого показателя в динамике ассоциировалось с большей продолжительностью жизни больных меланомой кожи, получавших ипилимумаб. Этот же коллектив авторов в другом исследовании показал обратную корреляцию между уровнем NK-клеток и стадией рака молочной железы. В исследованиях эффективности адъювантной терапии при меланоме кожи IIB–III стадий связь между уровнем NK-клеток и ВБП не установлена [2].

При обобщении результатов систематического обзора мы

не обнаружили убедительных признаков ассоциации изучаемых факторов с какой-либо локализацией злокачественных опухолей.

Клеточные маркеры системного воспаления как фактор прогноза при злокачественных опухолях

Изучение прогностической роли маркеров системного воспаления продолжается. К маркерам системного воспаления относят лейкоцитоз, повышение нейтрофилов со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение уровня тромбоцитов, белков острой фазы воспаления (например, С-реактивного белка) и различных цитокинов. Среди клеточных маркеров, на которых в большей степени сконцентрировано наше исследование, чаще всего анализировались различные индексы: NLR (нейтрофильно-лимфоцитарный), LMR (лимфоцитарно-моноцитарный), TLR (тромбоцитарно-моноцитарный). В ряде исследований изучались также уровни тромбоцитов и сложные индексы или системы подсчета баллов (табл. 2 и 3). В наш систематический обзор вошло 215 групп пациентов со злокачественными солидными опухолями (n = 74 320) [1–5, 11–13, 21–23, 27, 30, 34–36, 38, 40, 41, 43, 44, 46, 48, 52, 55–99, 100–123, 144, 145].

Тромбоцитоз давно расценивается как фактор неблагоприятного прогноза [11, 12]. Однако его исследование в контексте с другими маркерами системного воспаления часто не позволяло причислить его к независимым факторам [3, 13]. Как показали результаты проведенного нами систематического обзора, соотношение нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и тромбоцитов дает достаточно полную информацию о наличии системного воспаления (табл. 3). При этом повышенное содержание лимфоцитов на фоне снижения всех остальных перечисленных показателей служило благоприятным фактором прогноза выживаемости и эффективности любого лечения при всех изученных видах опухоли.

Соотношения указанных параметров – NLR, LMR, TLR и ряд сходных по сути соотношений изучались преимущественно в связи с показателями выживаемости и крайне редко в связи со стадией или эффектом терапии. Результаты их оценки объединены в ряде метаанализов.

J. Zang и соавт. провели анализ 22 исследований, включавших 12 829 больных с опухолями желудочно-кишечного тракта (рак пищевода – 3892 пациента, рак желудка – 1741, колоректальный рак – 8707, рак печени – 660, рак поджелудочной железы – 829 больных) [14]. Согласно результатам, при всех заболеваниях повышение LMR до операции снижало риск смерти и прогрессирования процесса.

T. Tham и соавт. показали прогностическую роль LMR при метаанализе исследований, включавших 4260 больных раком головы и шеи, в отношении ОВ [15].

Аналогичные результаты получены в метаанализе, проведенном Y.H. Guo и соавт. [16]. В анализ было включено 33 исследования (n = 15 404). Помимо схожих результатов в отношении ОВ и ВБП исследователи показали, что повышение PLR также связано с худшим прогнозом для указанных показателей.

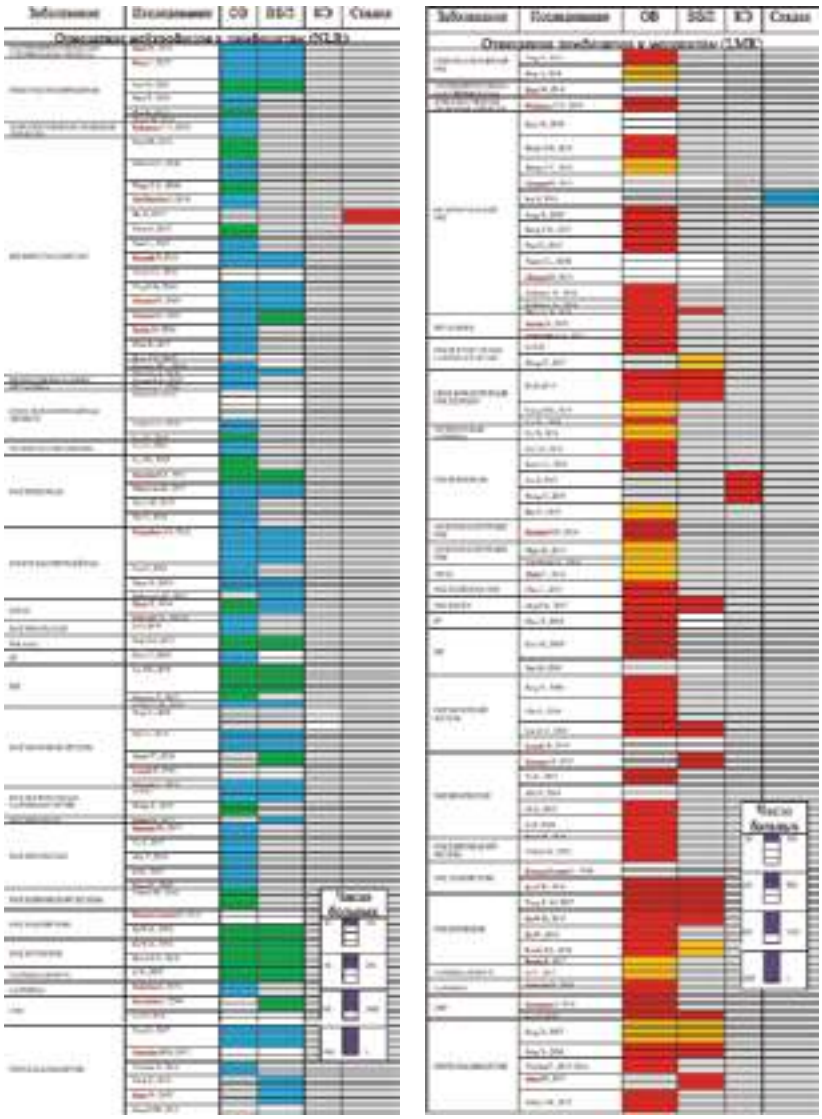
Еще более интенсивные исследования проводились в отношении NLR. Так, в метаанализ H. Peng и соавт. [17] было включено 32 исследования, в которых участвовало 21 949 больных раком предстательной железы. Повышение NLR до начала лечения, равно как повышение уровня нейтрофилов и снижение LMR, служило неблагоприятным фактором прогноза ОВ. В данном исследовании только NLR позволил прогнозировать ВБП. NLR оказался эффективным и при прогнозировании пониженной эффективности пембролизумаба у больных меланомой, причем эффект почти в два раза превосходил влияние этого индекса на выживаемость первичных больных, описанных в других метаанализах [6].

Роль NLR была подтверждена и для глиом. При этом метаанализ учитывал 3261 случай этого редкого заболевания [18].

Таблица 2. Предиктивная и прогностическая значимость содержания NK-клеток и отдельных соотношений клеток иммунной системы, по результатам систематического обзора

Примечание. Каждая строка представляет одно исследование. Обозначено влияние повышенного уровня показателя. Красный цвет – повышение уровня ОВ, ВБП, клинического эффекта (КЭ) и стадии процесса, подтвержденное в многофакторном анализе или клинически значимое, оранжевый – повышение, не подтвержденное в многофакторном анализе, белый – отсутствие статистически значимой связи с результатом, зеленый – снижение показателя, не подтвержденное в многофакторном анализе, синий – снижение соответствующего показателя, подтвержденное в многофакторном анализе.

Таблица 3. Предиктивная и прогностическая значимость соотношения клеточных элементов крови, по результатам систематического обзора



Примечание. Каждая строка представляет одно исследование. Обозначено влияние повышенного уровня показателя. Красный цвет – повышение уровня ОВ, ВБП, клинического эффекта (КЭ) и стадии процесса, подтвержденное в многофакторном анализе или клинически значимое, оранжевый – повышение, не подтвержденное в многофакторном анализе, белый – отсутствие статистически значимой связи с результатом, зеленый – снижение показателя, не подтвержденное в многофакторном анализе, синий – снижение соответствующего показателя, подтвержденное в многофакторном анализе.

Схожие результаты получены при анализе лечения больных с метастазами в печени [19]. Продемонстрирована связь данного показателя с уровнем основных цитокинов в крови пациентов. В ряде других исследований помимо ассоциации показателя с уровнем интерлейкина 4 зафиксировано его влияние на параметры качества жизни в процессе лечения, оцененные с помощью стандартизованных инструментов [20].

G. Kimyon Comert и соавт. [21] оценили несколько сложных индексов, сравнивающих отношение суммы нейтрофилов и моноцитов с добавлением или без добавления тромбоцитов к уровню лимфоцитов в качестве маркеров системного воспаления. Установлено, что увеличение показателей не связано со стадией заболевания. Лишь наиболее полный индекс позволял прогнозировать продолжительность жизни пациентов. Другие соотношения, в частности нейтрофилов и моноцитов [22], тромбоцитов и моноцитов [23], оказались менее информативными в качестве прогностических факторов.

R.D. Dollan и соавт. [24] в метаанализе обобщили результаты 244 исследований, в которых участвовали пациенты с операбельным раком. Все обозначенные выше индексы (NLR, PLR, LMR) продемонстрировали высокую прогностическую значимость при исследовании ОВ и ВБП.

Таким образом, на основании данных нашего систематического обзора и результатов метаанализов можно сделать вывод о значимости маркеров системного воспаления в качестве независимых факторов прогноза выживаемости, не связанных с типом злокачественной опухоли. Очевиден взаимозависимый характер данных маркеров. Выбор единственного универсального параметра затруднителен. Оправданным считается подход с использованием информации, включающей весь комплекс анализируемых показателей. В представленных исследованиях подходы направлены на бинарное разделение каждого показателя. Вместе с тем такое разделение, особенно при использовании нескольких параметров, представляется недостаточно оптимальным. Необходимы дополнительные исследования для уточнения характеристик синдрома системной воспалительной реакции и их последующего использования в целях индивидуализации лечения. У пациентов с одинаковым статусом системного воспаления параметры иммунной системы требуют более углубленного изучения.

Литература

1. *Stotz M., Liegl-Atzwanger B., Posch F. et al.* Blood-based biomarkers are associated with disease recurrence and survival in gastrointestinal stroma tumor patients after surgical resection // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 7. P. e0159448.
2. *Kirkwood J.M., Richards T., Zarour H.M. et al.* Immunomodulatory effects of high-dose and low-dose interferon alpha2b in patients with high-risk resected melanoma: the E2690 laboratory corollary of intergroup adjuvant trial E1690 // Cancer. 2002. Vol. 95. № 5. P. 1101–1112.
3. *Mano R., Flynn J., Blum K.A. et al.* The predictive role of preoperative and postoperative neutrophil-lymphocyte ratio in sarcomatoid renal cell carcinoma // Urol. Oncol. 2019. Vol. 37. № 12. P. 916–923.
4. *Neal C.P., Cairns V., Jones M.J. et al.* Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in patients with resectable colorectal liver metastases // Med. Oncol. 2015. Vol. 32. № 5. P. 144.
5. *Eo W., Kim H.B., Lee Y.J. et al.* Preoperative lymphocyte-monocyte ratio is a predictor of suboptimal cytoreduction in stage III–IV epithelial ovarian cancer // J. Cancer. 2016. Vol. 7. № 13. P. 1772–1779.
6. *Yi M., Jiao D., Xu H. et al.* Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors // Mol. Cancer. 2018. Vol. 17. № 1. P. 129.
7. *Foulds G.A., Vadakekolathu J., Abdel-Fatah T.M.A. et al.* Immune-phenotyping and transcriptomic profiling of peripheral blood mononuclear cells from patients with breast cancer: identification of a 3 gene signature which predicts relapse of triple negative breast cancer // Front. Immunol. 2018. Vol. 9. ID 2028.
8. *Masucci G.V., Cesano A., Hawtin R. et al.* Validation of biomarkers to predict response to immunotherapy in cancer: volume I – pre-analytical and analytical validation // J. Immunother. Cancer. 2016. Vol. 4. ID 76.
9. *Стахеева М.Н., Чердынцева Н.В.* Взаимосвязь эффективной цитостатической терапии с состоянием иммунной системы у больных злокачественными новообразованиями // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5. № S2. С. 267.
10. *Кадагидзе З.Г., Заботина Т.Н., Короткова О.В. и др.* Влияние ипилимумаба на субпопуляционную структуру лимфоцитов больных диссеминированной меланомой // Практическая онкология. 2017. Т. 18. № 3. С. 285–297.
11. *Shimura T., Toiyama Y., Saigusa S. et al.* Inflammation-based prognostic scores as indicators to select candidates for primary site resection followed by multimodal therapy among colorectal cancer patients with multiple metastases // Int. J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 22. № 4. P. 758–766.
12. *Hodek M., Sirak I., Ferko A. et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal carcinoma: baseline hematologic parameters influencing outcomes // Strahlenther. Onkol. 2016. Vol. 192. № 9. P. 632–640.
13. *Liao R., Tang Z.W., Li D.W. et al.* Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts recurrence of patients with single-nodule small hepatocellular carcinoma following curative resection: a retrospective report // World J. Surg. Oncol. 2015. Vol. 13. ID 265.
14. *Zhang J., Chen L., Zhou R. et al.* Pretreatment lymphocyte monocyte ratio predicts long-term outcomes in patients with digestive system tumor: a meta-analysis // Gastroenterol. Res. Pract. 2016.
15. *Tham T., Olson C., Khaymovich J. et al.* The lymphocyte-to-monocyte ratio as a prognostic indicator in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2018. Vol. 275. № 7. P. 1663–1670.
16. *Guo Y.H., Sun H.F., Zhang Y.B. et al.* The clinical use of the platelet/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio as prognostic predictors in colorectal cancer: a meta-analysis // Oncotarget. 2017. Vol. 8. № 12. P. 20011–20024.
17. *Peng H., Luo X.* Prognostic significance of elevated pretreatment systemic inflammatory markers for patients with prostate cancer: a meta-analysis // Cancer Cell Int. 2019. Vol. 19. ID 70.
18. *Wang D.P., Kang K., Lin Q. et al.* Prognostic significance of preoperative systemic cellular inflammatory markers in gliomas: a systematic review and meta-analysis // Clin. Transl. Sci. 2019.
19. *Saied A., Licata L., Burga R.A. et al.* Neutrophil:lymphocyte ratios and serum cytokine changes after hepatic artery chimeric antigen receptor-modified T-cell infusions for liver metastases // Cancer Gene Ther. 2014. Vol. 21. № 11. P. 457–462.
20. *Reich R.R., Lengacher C.A., Kip K.E. et al.* Baseline immune biomarkers as predictors of MBSR(BC) treatment success in off-treatment breast cancer patients // Biol. Res. Nurs. 2014. Vol. 16. № 4. P. 429–437.
21. *Kimyon Comert G., Turkmen O., Kar I. et al.* Independent predictors of survival in endometrium cancer: platelet-to-lymphocyte ratio and platelet/neutrophil/monocyte-to-lymphocyte ratio // J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. 2018. Vol. 19. № 2. P. 78–86.
22. *Peng Y., Chen R., Qu F. et al.* Low pretreatment lymphocyte/monocyte ratio is associated with the better efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients // Cancer Biol. Ther. 2020. Vol. 21. № 2. P. 189–196.
23. *Luo P., Cai W., Yang L. et al.* Prognostic significance of pretreatment lymphocyte/monocyte ratio in retroperitoneal liposarcoma patients after radical resection // Cancer Manag. Res. 2018. Vol. 10. P. 4727–4734.
24. *Dolan R.D., Lim J., McSorley S.T. et al.* The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: systematic review and meta-analysis // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. № 1. P. 16717.
25. *Quillien V., Carpentier A.F., Gey A. et al.* Absolute numbers of regulatory T cells and neutrophils in corticosteroid-free patients are predictive for response to bevacizumab in recurrent glioblastoma patients // Cancer Immunol. Immunother. 2019. Vol. 68. № 6. P. 871–882.

26. *Maltoni M., Pirovano M., Nanni O. et al.* Biological indices predictive of survival in 519 Italian terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care // J. Pain Symptom Manage. 1997. Vol. 13. № 1. P. 1–9.
27. *Vardy J.L., Dhillon H.M., Pond G.R. et al.* Prognostic indices of inflammatory markers, cognitive function and fatigue for survival in patients with localised colorectal cancer // ESMO Open. 2018. Vol. 3. № 2. P. e000302.
28. *Савченко А.А., Лапешин П.В., Дыхно Ю.А.* Состояние иммунной системы и метаболизм здоровых и опухолевых клеток легочной ткани у больных немелкоклеточным раком легкого в зависимости от метастазирования // Российский биотерапевтический журнал. 2005. Т. 4. № 2. С. 106–112.
29. *Sears H.F., Simon R., Rosenberg S.A.* Longitudinal studies of cellular immunity of patients with osteogenic sarcoma during chemoimmunotherapy // Cancer Treat. Rep. 1980. Vol. 64. № 4–5. P. 589–597.
30. *Millrud C.R., Mansson Kvarnhammar A., Uddman R. et al.* The activation pattern of blood leukocytes in head and neck squamous cell carcinoma is correlated to survival // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 12. P. e51120.
31. *Витковский Ю.А., Ильиных Л.В., Кузник Б.И. и др.* Состояние иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при раке гортани // Медицинская иммунология. 2007. Т. 9. № 6. Р. 653–659.
32. *Кухарев Я.В., Стахеева М.Н., Дорошенко А.В. и др.* Связь иммунологических показателей с эффективностью неоадъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 2. С. 50–57.
33. *Webster D.J., Richardson G., Baum M. et al.* Effect of treatment on the immunological status of women with advanced breast cancer // Br. J. Cancer. 1979. Vol. 39. № 6. P. 676–680.
34. *Qi Q., Geng Y., Sun M. et al.* Clinical implications of systemic inflammatory response markers as independent prognostic factors for advanced pancreatic cancer // Pancreatology. 2015. Vol. 15. № 2. P. 145–150.
35. *Yokota M., Katoh H., Nishimiya H. et al.* Lymphocyte-monocyte ratio significantly predicts recurrence in papillary thyroid cancer // J. Surg. Res. 2020. Vol. 246. P. 535–543.
36. *Eo W.K., Kwon S., Koh S.B. et al.* The lymphocyte-monocyte ratio predicts patient survival and aggressiveness of endometrial cancer // J. Cancer. 2016. Vol. 7. № 5. P. 538–545.
37. *Jan C.I., Tsai W.C., Harn H.J. et al.* Predictors of response to autologous dendritic cell therapy in glioblastoma multiforme // Front. Immunol. 2018. Vol. 9. ID 727.
38. *Szkandera J., Gerger A., Liegl-Atzwanger B. et al.* The lymphocyte/monocyte ratio predicts poor clinical outcome and improves the predictive accuracy in patients with soft tissue sarcomas // Int. J. Cancer. 2014. Vol. 135. № 2. P. 362–370.
39. *Новик А.В., Проценко С.А., Балдуева И.А. и др.* Оценка состояния иммунной системы у больных, получавших первую линию химиотерапии метастатической меланомы кожи в исследовании МММ-1 // Сб. тезисов V Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2019». 2019. С. 121.
40. *Hu P., Shen H., Wang G. et al.* Prognostic significance of systemic inflammation-based lymphocyte-monocyte ratio in patients with lung cancer: based on a large cohort study // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 9. P. e108062.
41. *Mitchell P., Thatcher N., Socinski M.A. et al.* Tecemotide in unresectable stage III non-small-cell lung cancer in the phase III START study: updated overall survival and biomarker analyses // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. № 6. P. 1134–1142.
42. *Савченко А.А., Дыхно Ю.А., Лапешин П.В.* Зависимость состояния иммунного статуса и метаболизма лимфоцитов от метастазирования при немелкоклеточном раке легкого // Медицинская иммунология. 2009. Т. 11. № 4–5. С. 434.
43. *Sharaiha R.Z., Halazun K.J., Mirza F. et al.* Elevated preoperative neutrophil:lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer // Ann. Surg. Oncol. 2011. Vol. 18. № 12. P. 3362–3369.
44. *Liu X., Li M., Zhao F. et al.* The lymphocyte-monocyte ratio predicts tumor response and survival in patients with locally advanced esophageal cancer who received definitive chemoradiotherapy // Onco Targets Ther. 2017. Vol. 10. P. 871–877.
45. *Bentdal O.H., Froland S.S., Bosnes V. et al.* Alterations in lymphocyte subsets in blood may predict resectability in carcinoma of cardia or oesophagus // Cancer Lett. 1996. Vol. 100. № 1–2. P. 133–138.
46. *Fox P., Hudson M., Brown C. et al.* Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer // Br. J. Cancer. 2013. Vol. 109. № 1. P. 147–153.
47. *Неродо Г.А., Златник Е.Ю., Закора Г.И. и др.* Некоторые показатели состояния иммунного статуса у больных раком вульвы // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 3. С. 60–66.
48. *Ong H.S., Gokavarapu S., Wang L.Z. et al.* Low pretreatment lymphocyte-monocyte ratio and high platelet-lymphocyte ratio indicate poor cancer outcome in early tongue cancer // J. Oral. Maxillofac. Surg. 2017. Vol. 75. № 8. P. 1762–1774.
49. *Стахеева М.Н., Чойнзонов Е.Л., Чижевская С.Ю. и др.* Взаимосвязь эффективности противоопухолевого лечения с состоянием иммунной системы у больных раком гортани и гортаноглотки // Медицинская иммунология. 2013. Т. 15. № 6. С. 553–562.
50. *Соловьева И.Г., Егоров Д.Н., Вардосанидзе К.В. и др.* Параметры иммунитета у больных раком желудка // Вопросы онкологии. 2006. Т. 52. № 3. С. 305–308.
51. *Казакова Н.Н., Савченко А.А., Яцинов М.В.* Особенности состояния иммунного статуса в зависимости от стадии рака желудка // Медицинская иммунология. 2009. Т. 11. № 4–5. С. 429.
52. *Cho U., Park H.S., Im S.Y. et al.* Prognostic value of systemic inflammatory markers and development of a nomogram in breast cancer // PLoS One. 2018. Vol. 13. № 7. P. e0200936.

53. *Nicolini A., Rossi G., Ferrari P. et al.* Clinical and laboratory patterns during immune stimulation in hormone responsive metastatic breast cancer // Biomed. Pharmacother. 2014. Vol. 68. № 2. P. 171–178.
54. *Santegoets S.J., Stam A.G., Lougheed S.M. et al.* T cell profiling reveals high CD4+CTLA-4 + T cell frequency as dominant predictor for survival after prostate GVAX/ipilimumab treatment // Cancer Immunol. Immunother. 2013. Vol. 62. № 2. P. 245–256.
55. *Eo W.K., Chang H.J., Kwon S.H. et al.* The lymphocyte-monocyte ratio predicts patient survival and aggressiveness of ovarian cancer // J. Cancer. 2016. Vol. 7. № 3. P. 289–296.
56. *Tang T., Liao R., Li J. et al.* Analysis of prognostic factors of patients with hepatocellular carcinoma after radical resection // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2016. Vol. 54. № 6. P. 439–443.
57. *Shen Y., Wang H., Li W. et al.* Prognostic significance of the CRP/Alb and neutrophil to lymphocyte ratios in hepatocellular carcinoma patients undergoing TACE and RFA // J. Clin. Lab. Anal. 2019. Vol. 33. № 9. P. e22999.
58. *Nishijima T.F., Deal A.M., Lund J.L. et al.* Inflammatory markers and overall survival in older adults with cancer // J. Geriatr. Oncol. 2019. Vol. 10. № 2. P. 279–284.
59. *Patel M., McSorley S.T., Park J.H. et al.* The relationship between right-sided tumour location, tumour microenvironment, systemic inflammation, adjuvant therapy and survival in patients undergoing surgery for colon and rectal cancer // Br. J. Cancer. 2018. Vol. 118. № 5. P. 705–712.
60. *Dolan R.D., McSorley S.T., Park J.H. et al.* The prognostic value of systemic inflammation in patients undergoing surgery for colon cancer: comparison of composite ratios and cumulative scores // Br. J. Cancer. 2018. Vol. 119. № 1. P. 40–51.
61. *Wang Y.Y., Liu Z.Z., Xu D. et al.* Fibrinogen-Albumin Ratio Index (FARI): a more promising inflammation-based prognostic marker for patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases // Ann. Surg. Oncol. 2019. Vol. 26. № 11. P. 3682–3692.
62. *Bai X., Feng L.* Correlation between Prognostic Nutritional Index, Glasgow Prognostic Score, Systemic Inflammatory Response, and TNM Staging in colorectal cancer patients // Nutr. Cancer. 2019. Vol. 1. ID 8.
63. *Deng Y.X., Lin J.Z., Peng J.H. et al.* Lymphocyte-to-monocyte ratio before chemoradiotherapy represents a prognostic predictor for locally advanced rectal cancer // Onco Targets Ther. 2017. Vol. 10. P. 5575–5583.
64. *Climent M., Ryan E.J., Stakelum A. et al.* Systemic inflammatory response predicts oncological outcomes in patients undergoing elective surgery for mismatch repair-deficient colorectal cancer // Int. J. Colorectal. Dis. 2019. Vol. 34. № 6. P. 1069–1078.
65. *Ichikawa N., Homma S., Yoshida T. et al.* An increase in the peripheral lymphocyte-to-monocyte ratio after primary site resection is associated with a prolonged survival in unresectable colorectal carcinoma // Surg. Today. 2019.
66. *Matsuda A., Yamada T., Matsumoto S. et al.* Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival after TAS-102 treatment of patients with metastatic colorectal cancer // Anticancer Res. 2019. Vol. 39. № 8. P. 4343–4350.
67. *Iacono D., Basile D., Gerratana L. et al.* Prognostic role of disease extent and lymphocyte-monocyte ratio in advanced melanoma // Melanoma Res. 2019. Vol. 29. № 5. P. 510–515.
68. *Leontovich A.A., Dronca R.S., Nevala W.K. et al.* Effect of the lymphocyte-to-monocyte ratio on the clinical outcome of chemotherapy administration in advanced melanoma patients // Melanoma Res. 2017. Vol. 27. № 1. P. 32–42.
69. *Li Y.J., Yang X., Zhang W.B. et al.* Clinical implications of six inflammatory biomarkers as prognostic indicators in Ewing sarcoma // Cancer Manag. Res. 2017. Vol. 9. P. 443–451.
70. *Wang Y., Chen G.* Identifying pretreatment baseline factors predictive of distant metastasis in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy // Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 96. № 17. P. e6692.
71. *Liang H.G., Gao K., Jia R. et al.* Prognostic significance of the combination of preoperative fibrinogen and the neutrophil-lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer following surgical resection // Oncol. Lett. 2019. Vol. 17. № 2. P. 1435–1444.
72. *Luo H., Ge H., Cui Y. et al.* Systemic inflammation biomarkers predict survival in patients of early stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic ablative radiotherapy – a single center experience // J. Cancer. 2018. Vol. 9. № 1. P. 182–188.
73. *Liu B., Huang Y., Sun Y. et al.* Prognostic value of inflammation-based scores in patients with osteosarcoma // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. ID 39862.
74. *Liu J.S., Huang Y., Yang X. et al.* A nomogram to predict prognostic values of various inflammatory biomarkers in patients with esophageal squamous cell carcinoma // Am. J. Cancer Res. 2015. Vol. 5. № 7. P. 2180–2189.
75. *Han L.H., Jia Y.B., Song Q.X. et al.* Prognostic significance of preoperative lymphocyte-monocyte ratio in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2015. Vol. 16. № 6. P. 2245–2250.
76. *Wang C., Zhao K., Huang Y. et al.* Baseline FDG uptake and peripheral lymphocyte-monocyte ratio for predicting chemoradiotherapy response in patients with esophageal squamous cell carcinoma // Cancer Manag. Res. 2019. Vol. 11. P. 9085–9093.
77. *Dai Y., Fu X., Li T. et al.* Long-term impact of prognostic nutritional index in cervical esophageal squamous cell carcinoma patients undergoing definitive radiotherapy // Ann. Transl. Med. 2019. Vol. 7. № 8. P. 175.
78. *Hutterer G.C., Stoeckigt C., Stojakovic T. et al.* Low preoperative lymphocyte-monocyte ratio (LMR) represents a potentially poor prognostic factor in nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma // Urol. Oncol. 2014. Vol. 32. № 7. P. 1041–1048.
79. *Yamamoto Y., Matsuyama H., Matsumoto H. et al.* Prognostic value of risk stratification using blood parameters for nivolumab in Japanese patients with metastatic renal-cell carcinoma // Jpn. J. Clin. Oncol. 2019.

80. *Tham T., Wotman M., Chung C. et al.* Systemic immune response in squamous cell carcinoma of the head and neck: a comparative concordance index analysis // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2019. Vol. 276. № 10. P. 2913–2922.
81. *Chen L., Zhang F., Sheng X.G. et al.* Decreased pretreatment lymphocyte/monocyte ratio is associated with poor prognosis in stage Ib1-IIa cervical cancer patients who undergo radical surgery // Onco Targets Ther. 2015. Vol. 8. P. 1355–1362.
82. *Zhou T., Yu S.T., Chen W.Z. et al.* Pretreatment albumin globulin ratio has a superior prognostic value in laryngeal squamous cell carcinoma patients: a comparison study // J. Cancer. 2019. Vol. 10. № 3. P. 594–601.
83. *Lin J.X., Lin J.P., Xie J.W. et al.* Prognostic value and association of sarcopenia and systemic inflammation for patients with gastric cancer following radical gastrectomy // Oncologist. 2019. Vol. 24. № 11. P. e1091–e1101.
84. *Sato B., Kanda M., Tanaka C. et al.* Significance of preoperative systemic inflammation score in short-term and long-term outcomes of patients with pathological T2–4 gastric cancer after radical gastrectomy // World J. Surg. 2018. Vol. 42. № 10. P. 3277–3285.
85. *Lee K.H., Kim E.Y., Yun J.S. et al.* The prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes and hematologic parameters in patients with breast cancer // BMC Cancer. 2018. Vol. 18. № 1. P. 938.
86. *Losada B., Guerra J.A., Malon D. et al.* Pretreatment neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, lymphocyte/monocyte, and neutrophil/monocyte ratios and outcome in elderly breast cancer patients // Clin. Transl. Oncol. 2019. Vol. 21. № 7. P. 855–863.
87. *Sierzega M., Lenart M., Rutkowska M. et al.* Preoperative neutrophil-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios reflect immune cell population rearrangement in resectable pancreatic cancer // Ann. Surg. Oncol. 2017. Vol. 24. № 3. P. 808–815.
88. *Yu S.L., Xu L.T., Qi Q. et al.* Serum lactate dehydrogenase predicts prognosis and correlates with systemic inflammatory response in patients with advanced pancreatic cancer after gemcitabine-based chemotherapy // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. ID 45194.
89. *Abe T., Nakata K., Kibe S. et al.* Prognostic value of preoperative nutritional and immunological factors in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma // Ann. Surg. Oncol. 2018. Vol. 25. № 13. P. 3996–4003.
90. *Li H., Tian X., Xu Y. et al.* Prognostic value of pre-treatment peripheral blood markers in pancreatic ductal adenocarcinoma and their association with S100A4 expression in tumor tissue // Oncol. Lett. 2019. Vol. 18. № 5. P. 4523–4534.
91. *Kawai M., Hirono S., Okada K.I. et al.* Low lymphocyte monocyte ratio after neoadjuvant therapy predicts poor survival after pancreatectomy in patients with borderline resectable pancreatic cancer // Surgery. 2019. Vol. 165. № 6. P. 1151–1160.
92. *Yang H.M., Lou G.* The relationship of preoperative lymphocyte-monocyte ratio and the clinicopathological characteristics and prognosis of patients with epithelial ovarian cancer // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2017. Vol. 39. № 9. P. 676–680.
93. *Kwon B.S., Jeong D.H., Byun J.M. et al.* Prognostic value of preoperative lymphocyte-monocyte ratio in patients with ovarian clear cell carcinoma // J. Cancer. 2018. Vol. 9. № 7. P. 1127–1134.
94. *Kwon B.S., Lee H.J., Yang J. et al.* Prognostic value of preoperative lymphocyte-monocyte ratio in elderly patients with advanced epithelial ovarian cancer // Obstet. Gynecol. Sci. 2017. Vol. 60. № 6. P. 558–564.
95. *Teck Seo S., Singh V.A., Yasin N.F.* Preoperative lymphocyte count in relation to sarcoma prognosis // J. Orthop. Surg. (Hong Kong). 2019. Vol. 27. № 2. P. 2309499019854957.
96. *Peng D., Gong Y.Q., Hao H. et al.* Preoperative prognostic nutritional index is a significant predictor of survival with bladder cancer after radical cystectomy: a retrospective study // BMC Cancer. 2017. Vol. 17. № 1. P. 391.
97. *Yoshida T., Kinoshita H., Yoshida K. et al.* A novel risk stratification model, involving preoperative lymphocyte-monocyte ratio and standard pathological factors, for overall survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy // Jpn. J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 45. № 12. P. 1162–1167.
98. *Hutterer G.C., Sobolev N., Ehrlich G.C. et al.* Pretreatment lymphocyte-monocyte ratio as a potential prognostic factor in a cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma // J. Clin. Pathol. 2015. Vol. 68. № 5. P. 351–355.
99. *Yoshida T., Kinoshita H., Yoshida K. et al.* Prognostic impact of perioperative lymphocyte-monocyte ratio in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy // Tumour Biol. 2016. Vol. 37. № 8. P. 10067–10074.
100. *Altan M., Haberal H.B., Akdogan B. et al.* A critical prognostic analysis of neutrophil-lymphocyte ratio for patients undergoing nephroureterectomy due to upper urinary tract urothelial carcinoma // Int. J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 22. № 5. P. 964–971.
101. *Zhang G.M., Zhu Y., Luo L. et al.* Preoperative lymphocyte-monocyte and platelet-lymphocyte ratios as predictors of overall survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy // Tumour Biol. 2015. Vol. 36. № 11. P. 8537–8543.
102. *Bruix J., Cheng A.L., Meinhardt G. et al.* Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: analysis of two phase III studies // J. Hepatol. 2017. Vol. 67. № 5. P. 999–1008.
103. *Wei K., Wang M., Zhang W. et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of outcomes for patients with hepatocellular carcinoma undergoing TAE combined with sorafenib // Med. Oncol. 2014. Vol. 31. № 6. P. 969.
104. *Zhang W., Zhao G., Wei K. et al.* Adjuvant sorafenib therapy in patients with resected hepatocellular carcinoma: evaluation of predictive factors // Med. Oncol. 2015. Vol. 32. № 4. P. 107.
105. *Dell'Aquila E., Cremolini C., Zeppola T. et al.* Prognostic and predictive role of neutrophil/lymphocytes ratio in metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the TRIBE study by GONO // Ann. Oncol. 2018. Vol. 29. № 4. P. 924–930.
106. *Passardi A., Scarpi E., Cavanna L. et al.* Inflammatory indexes as predictors of prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer // Oncotarget. 2016. Vol. 7. № 22. P. 33210–33219.

107. *Ying H.Q., Deng Q.W., He B.S. et al.* The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients // Med. Oncol. 2014. Vol. 31. № 12. P. 305.
108. *Zhan X., Sun X., Hong Y. et al.* Combined detection of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and CEA as an independent prognostic factor in nonmetastatic patients undergoing colorectal cancer resection is superior to NLR or CEA alone // Biomed. Res. Int. 2017.
109. *Bong T.S.H., Tan G.H.C., Chia C. et al.* Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent prognostic marker and superior to carcinoembryonic antigen in colorectal peritoneal carcinomatosis patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // Int. J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 22. № 3. P. 511–518.
110. *Котова З.С., Новик А.В., Юрлов Д.О. и др.* Оценка прогностического и предиктивного значения нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ) у больных метастатическим колоректальным раком (КРР) // Сб. тезисов V Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2019». 2019. С. 342.
111. *Zaragoza J., Caille A., Beneton N. et al.* High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma // Br. J. Dermatol. 2016. Vol. 174. № 1. P. 146–151.
112. *Nakamura K., Yoshida N., Baba Y. et al.* Elevated preoperative neutrophil-to-lymphocytes ratio predicts poor prognosis after esophagectomy in T1 esophageal cancer // Int. J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 22. № 3. P. 469–475.
113. *Templeton A.J., Knox J.J., Lin X. et al.* Change in neutrophil-to-lymphocyte ratio in response to targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma as a prognosticator and biomarker of efficacy // Eur. Urol. 2016. Vol. 70. № 2. P. 358–364.
114. *Kobayashi M., Kubo T., Komatsu K. et al.* Changes in peripheral blood immune cells: their prognostic significance in metastatic renal cell carcinoma patients treated with molecular targeted therapy // Med. Oncol. 2013. Vol. 30. № 2. P. 556.
115. *el Aziz L.M.* Blood neutrophil-lymphocyte ratio predicts survival in locally advanced cancer stomach treated with neoadjuvant chemotherapy FOLFOX 4 // Med. Oncol. 2014. Vol. 31. № 12. P. 311.
116. *Asano Y., Kashiwagi S., Onoda N. et al.* Predictive value of neutrophil/lymphocyte ratio for efficacy of preoperative chemotherapy in triple-negative breast cancer // Ann. Surg. Oncol. 2016. Vol. 23. № 4. P. 1104–1110.
117. *Vernieri C., Mennitto A., Prisciandaro M. et al.* The neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict efficacy of platinum-based chemotherapy in patients with metastatic triple negative breast cancer // Sci. Rep. 2018. Vol. 8. № 1. P. 8703.
118. *Mehra N., Sharp A., Lorente D. et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio in castration-resistant prostate cancer patients treated with daily oral corticosteroids // Clin. Genitourin. Cancer. 2017. Vol. 15. № 6. P. 678–684.e671.
119. *Guan B., Cao Z.P., Peng D. et al.* Prognostic factors of patients with T2N0M0 upper tract urothelial carcinoma: a single-center retrospective study of 235 patients // Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2017. Vol. 49. № 4. P. 603–607.
120. *Ojerholm E., Smith A., Hwang W.T. et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a bladder cancer biomarker: assessing prognostic and predictive value in SWOG 8710 // Cancer. 2017. Vol. 123. № 5. P. 794–801.
121. *Riemann D., Cwikowski M., Turzer S. et al.* Blood immune cell biomarkers in lung cancer // Clin. Exp. Immunol. 2019. Vol. 195. № 2. P. 179–189.
122. *Grenader T., Nash S., Adams R. et al.* Derived neutrophil lymphocyte ratio is predictive of survival from intermittent therapy in advanced colorectal cancer: a post hoc analysis of the MRC COIN study // Br. J. Cancer. 2016. Vol. 114. № 6. P. 612–615.
123. *Grenader T., Nash S., Plotkin Y. et al.* Derived neutrophil lymphocyte ratio may predict benefit from cisplatin in the advanced biliary cancer: the ABC-02 and BT-22 studies // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. № 9. P. 1910–1916.
124. *Gousias K., Markou M., Arzoglou V. et al.* Frequent abnormalities of the immune system in gliomas and correlation with the WHO grading system of malignancy // J. Neuroimmunol. 2010. Vol. 226. № 1–2. P. 136–142.
125. *Мишинов С.В., Леплина О.Ю., Тыринова Т.В. и др.* Иммунологические показатели как потенциальные маркеры злокачественности опухолевых клеток и выживаемости пациентов при супратенториальных глиомах головного мозга // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2012. Т. 4. № 1. Р. 29–35.
126. *Личиницер М.Р., Абрамов М.Е., Кадагидзе З.Г. и др.* Рефнот® – новый иммуномодулятор для лечения онкологических больных // Фарматека. 2013. № 17 (270). С. 30–33.
127. *Andersen B.L., Farrar W.B., Golden-Kreutz D.M. et al.* Psychological, behavioral, and immune changes after a psychological intervention: a clinical trial // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. № 17. P. 3570–3580.
128. *Wang H., Liu H., Su W. et al.* Relationship between CD4(+)CD25(High)CD127(low) regularly T cells in the peripheral blood and tumor regression after neoadjuvant therapy in patients with rectal cancer // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2015. Vol. 18. № 4. P. 361–364.
129. *Neagu M., Constantin C., Zurac S.* Immune parameters in the prognosis and therapy monitoring of cutaneous melanoma patients: experience, role, and limitations // Biomed. Res. Int. 2013.
130. *Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Заботина Т.Н. и др.* Основные субпопуляции регуляторных лимфоцитов у больных злокачественной меланомой и раком молочной железы // Иммунология. 2014. Vol. 35. № 2. Р. 64–67.
131. *Hu F.J., Ge M.H., Li P. et al.* Unfavorable clinical implications of circulating CD44+ lymphocytes in patients with nasopharyngeal carcinoma undergoing radiochemotherapy // Clin. Chim. Acta. 2012. Vol. 413. № 1–2. P. 213–218.
132. *Skachkova O.V., Khranovska N.M., Gorbach O.I. et al.* Immunological markers of anti-tumor dendritic cells vaccine efficiency in patients with non-small cell lung cancer // Exp. Oncol. 2013. Vol. 35. № 2. P. 109–113.

133. *Mazzaschi G., Facchinetti F., Missale G. et al.* The circulating pool of functionally competent NK and CD8+ cells predicts the outcome of anti-PD1 treatment in advanced NSCLC // Lung Cancer. 2019. Vol. 127. P. 153–163.
134. *Гранов А.М., Молчанов О.Е., Карелин М.И. и др.* Влияние иммунологических параметров на эффективность системной и локорегионарной иммунотерапии больных диссеминированным раком почки // Вопросы онкологии. 2009. Т. 55. № 5. С. 580–585.
135. *Farace F., Pallardy M., Angevin E. et al.* Metastatic renal-cell carcinoma patients treated with interleukin 2 or interleukin 2 plus interferon gamma: immunological monitoring // Int. J. Cancer. 1994. Vol. 57. № 6. P. 814–821.
136. *Nakamura H., Kawasaki N., Hagiwara M. et al.* Cellular immunologic parameters related to age, gender, and stage in lung cancer patients // Lung Cancer. 2000. Vol. 28. № 2. P. 139–145.
137. *Неродо Г.А., Златник Е.Ю., Неродо Е.А. и др.* Состояние иммунной системы как прогностический фактор у больных раком вульвы // Международный журнал экспериментального образования. 2013. № 11–1. С. 42–45.
138. *Wolf G.T., Bradford C.R., Urba S. et al.* Immune reactivity does not predict chemotherapy response, organ preservation, or survival in advanced laryngeal cancer // Laryngoscope. 2002. Vol. 112. № 8. Pt. 1. P. 1351–1356.
139. *Yu Q.M., Yu C.D., Ling Z.Q.* Elevated circulating CD19+ lymphocytes predict survival advantage in patients with gastric cancer // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2012. Vol. 13. № 5. P. 2219–2224.
140. *Барсуков В.Ю., Плохов В.Н., Чеснокова Н.П. и др.* Закономерности нарушений активности клеточного звена иммунитета в динамике заболевания раком молочной железы // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2007. № 1 (21). С. 47–51.
141. *Murta E.F., de Andrade J.M., Falcao R.P. et al.* Lymphocyte subpopulations in patients with advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy // Tumori. 2000. Vol. 86. № 5. P. 403–407.
142. *Soygur T., Beduk Y., Yaman O. et al.* Analysis of the peripheral blood lymphocyte subsets in patients with bladder carcinoma // Urology. 1999. Vol. 53. № 1. P. 88–91.
143. *Soygur T., Beduk Y., Baltaci S. et al.* The prognostic value of peripheral blood lymphocyte subsets in patients with bladder carcinoma treated using neoadjuvant M-VEC chemotherapy // BJU Int. 1999. Vol. 84. № 9. P. 1069–1072.
144. *Cantiello F., Russo G.I., Vartolomei M.D. et al.* Systemic inflammatory markers and oncologic outcomes in patients with high-risk non-muscle-invasive urothelial bladder cancer // Eur. Urol. Oncol. 2018. Vol. 1. № 5. P. 403–410.
145. *Sun X., Liu X., Liu J. et al.* Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio plus platelet-to-lymphocyte ratio in predicting survival for patients with stage I–II gastric cancer // Chin. J. Cancer. 2016. Vol. 35. № 1. P. 57.

Characteristics of Innate Immune System as Prognostic or Predictive Factors in the Patients with Solid Tumors: a Systematic Review

A.V. Novik, PhD[1, 2], S.A. Protsenko, PhD, Prof.[1], I.A. Baldueva, PhD[1]

[1] *N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology*
[2] *Saint-Petersburg State Pediatric Medical University*

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

Immune system assessment may be used as a predictive or prognostic marker in patients with solid tumors. To check this hypothesis, we performed a systematic review of clinical trial papers in PubMed and eLIBRARY systems where parameters of the innate immune system were assessed. Totally, 107 109 patients in 336 groups from 142 trials of were included.
Most of included studies showed negative prognostic value of high leucocyte, neutrophil, monocyte levels for overall survival. We found no data supporting the association of eosinophils or basophils with survival or clinical efficacy of therapy or disease stage. On the contrary, the lymphocyte level was associated with higher results in survival and response rate. We found no association of the studied biomarker changes with the localization of malignant tumors. Both our review and results of published meta-analyses support evidence of the negative prognostic value of systemic inflammatory response markers. No association with tumor type was found. All existing markers tested in literature seems to be highly correlated. It is difficult now to select the best one. Studies justify approach with the usage of all information available for complex assessment.
Most included studies used binary classifications of continuous variables for interpretation of studied parameters. Such division could be suboptimal, especially in the case of a multiparametric approach. A deeper study of innate and adaptive immune system mechanisms should be done in patients with equivalent status of systemic inflammatory response.

Key words: *immune status, malignant solid tumors, prognostic factors, predictive factors, lymphocytes subsets, leucocytes subsets*

ПРИЛОЖЕНИЕ

Стратегия поиска в систематическом обзоре и описание включенных исследований

Таблица 1. Стратегия поисковых запросов, использованных в систематическом обзоре

№	Запрос	Найдено ссылок	Дата	Источник
1	Search neoplasm and blood	510 198	18.12.2019	PubMed
2	Search (lymphoma or myeloma or transplant*)	1 088 754	18.12.2019	PubMed
3	Search (predict* or prognose*)	1 595 635	18.12.2019	PubMed
4	Search (((#4) AND #2) NOT #3) NOT tissue	31 997	18.12.2019	PubMed
5	Search (cluster or classif*) Filters: Clinical Trial	36 523	18.12.2019	PubMed
6	Search ((((#5 or #3)) AND #1) NOT #2) NOT tissue Filters: Clinical Trial	3076	18.12.2019	PubMed
7	Search #6 and …. (пункты 7.1–7.57)	–	–	–
7.1.	T lymphocytes	16	18.12.2019	PubMed
7.2.	T-cell	50	18.12.2019	PubMed
7.3.	OKT3	1	18.12.2019	PubMed
7.4.	CD3	26	18.12.2019	PubMed
7.5.	helper	20	18.12.2019	PubMed
7.6.	CD4	68	18.12.2019	PubMed
7.7.	OKT4	2	18.12.2019	PubMed
7.8.	HLA-Dr	14	18.12.2019	PubMed
7.9.	HLA DR	1	18.12.2019	PubMed
7.10.	HLADR	0	18.12.2019	PubMed
7.11.	effector	12	18.12.2019	PubMed
7.12.	CTL	95	18.12.2019	PubMed
7.13.	CD8	54	18.12.2019	PubMed
7.14.	OKT8	3	18.12.2019	PubMed
7.15.	NK-cell	1	18.12.2019	PubMed
7.16.	natural killer	22	18.12.2019	PubMed
7.17.	CD16	9	18.12.2019	PubMed
7.18.	CD56	10	18.12.2019	PubMed
7.19.	NKT	3	18.12.2019	PubMed
7.20.	IgA	802	18.12.2019	PubMed
7.21.	IgG	57	18.12.2019	PubMed
7.22.	IgM	76	18.12.2019	PubMed
7.23.	CD19	2	18.12.2019	PubMed
7.24.	CD20	2	18.12.2019	PubMed
7.25.	B-cell	2	18.12.2019	PubMed
7.26.	B cell	8	18.12.2019	PubMed
7.27.	B lymph	1	18.12.2019	PubMed
7.28.	B-lymph	9	18.12.2019	PubMed
7.29.	CD71	0	18.12.2019	PubMed
7.30.	CD38	0	18.12.2019	PubMed
7.31.	CD1d	0	18.12.2019	PubMed
7.32.	CD27	4	18.12.2019	PubMed
7.33.	CD28	3	18.12.2019	PubMed
7.34.	NKG	1	18.12.2019	PubMed
7.35.	CD25	12	18.12.2019	PubMed
7.36.	CD127	2	18.12.2019	PubMed
7.37.	FOXP3	14	18.12.2019	PubMed
7.38.	treg	12	18.12.2019	PubMed
7.39.	CD45	14	18.12.2019	PubMed
7.40.	CD62	1	18.12.2019	PubMed
7.41.	naïve	61	18.12.2019	PubMed
7.42.	central memory	3	18.12.2019	PubMed
7.43.	double positive	0	18.12.2019	PubMed
7.44.	double negative	0	18.12.2019	PubMed
7.45.	phytohemagglutinin	5	18.12.2019	PubMed
7.46.	cona	15	18.12.2019	PubMed
7.47.	concanavalin A	3	18.12.2019	PubMed
7.48.	lymphocyte	241	18.12.2019	PubMed
7.49.	monocyte	39	18.12.2019	PubMed
7.50.	neutrophil	86	18.12.2019	PubMed
7.51.	granulocyte	52	18.12.2019	PubMed
7.52.	mononuclear	79	18.12.2019	PubMed
7.53.	CD14	4	18.12.2019	PubMed
7.54.	triple-positive activated lymphocytes	1	18.12.2019	PubMed
7.55.	TrPAL	1	18.12.2019	PubMed
7.56.	NLR	32	18.12.2019	PubMed
7.57.	PBMC	30	18.12.2019	PubMed
8	(злокачественная опухоль или рак или саркома) и не (лимфома или миелома или лимфопролиферативный или лейкоз) и (предикт* или прогноз*) и кровь и не (ткань или опухоль-инфильтрир)	66 025	19.12.2019	eLIBRARY
9	Пункт 8 и (CD или эффекторный или хелпер или цитотоксические или моноциты или нейтрофилы или НЛИ или NLR или иммунорегуляторный или регуляторные или супрессоры)	152	19.12.2019	eLIBRARY
10	Кадагидзе З.Г., Заботина Т.Н., Савченко А.А., Чердынцева Н.В., Козлов В.А., Черных Е.Р., Никипелова Е.А., Златник Е.Ю., Стахеева М.Н., Балдуева И.А. + (рак или саркома или злокачественный)	752	19.12.2019	eLIBRARY
11	Пункты 9 и 10	861	19.12.2019	eLIBRARY
12	NK CD8 ratio neoplasm blood	304	20.01.2020	PubMed
13	Treg ratio neoplasm blood	263	20.01.2020	PubMed

Таблица 2. Результаты исследований, описывавших состояние врожденной иммунной системы, включенных в систематический обзор

Автор, год	Количество больных	Диагноз	Группа пациентов	Лечение	Время измерения	Динамика показателя	ОВ	ВБП	КЭ	Стадия	Точка отсечения (С)	Ссылка
Лейкоциты, × 10⁹/л												
Quillen V., 2019	107	ГБ	НД	Бевацизумаб ± ХТ, ХТ	До	↑	↓	НД	НД	НД	5,8	[25]
Stotz M., 2016	149	ГИСТ	НД	Хир	До	↑	↓	↓	НД	НД	Н	[1]
Mantoni M., 1997	530	ЗСО	Терминальные больные	НД	До	↑	↓	НД	НД	НД	НД	[26]
Neal C., 2015	302	КРР	М1, операбельные метастазы в печени	НД	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	8,5	[4]
Vardy J.L., 2018	289	КРР	I–III ст.	Хир ± ХТа	До	0	0	0	НД	НД	НД	[27]
Hodek M., 2016	173	КРР	Местнораспространенный рак прямой кишки	ХЛТ	До	0	0	0	НД	НД	Н	[12]
Kirkwood J.M., 2002	148	Мел	IIB–III	Интерферон альфа	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[2]
Kirkwood J.M., 2002	148	Мел	IIB–III	Интерферон альфа	Пос	0	НД	0	НД	НД	НД	[2]
Савченко А.А., 2005	81	НМРЛ	TxN0–2M0	Хир	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[28]
Sears H.F., 1980	24	ОС	НД	Хир, ХТа	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[29]
Millrud C.R., 2012	20	ПРГШ	T1–4N0M0	НД	До	0	НД	НД	НД	Т	НД	[30]
Витковский Ю.А., 2007	68	РГ	T2–4N0M0	НД	НД	0	НД	НД	НД	Т	НД	[31]
Кухарев Я.В., 2013	269	РМЖ	T1–4N0–3M0	СМFн /САFн	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[32]
Webster D.J., 1979	30	РМЖ	M1	ХТ, 1-я линия	До	↓(О)	НД	НД	↑	НД	НД	[33]
Webster D.J., 1979	30	РМЖ	M1	ГТ, 1-я линия	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[33]
Webster D.J., 1979	30	РМЖ	M1	ХТ, 1-я линия	Дин	↓(О)	НД	НД	↑	НД	НД	[33]
Webster D.J., 1979	30	РМЖ	M1	ГТ, 1-я линия	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[33]
Qi Q., 2015	321	РПЖ	III–IV ст.	НД	До	↑(М)	↓	НД	НД	НД	5,7	[34]
Yokota M., 2020	570	РЩ	НД	НД	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	5,9	[35]
Eo W.K., 2016	255	РЭ	НД	Хир	До	0	0	0	НД	НД	5,4	[36]
Eo W., 2016	154	РЯ	Первичный	Хир, ХТ	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	8,16	[5]
Лимфоциты, × 10⁹/л												
Jan C.I., 2018	27	ГБ	НД	ХТ, ДК-вакцина	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[37]
Stotz M., 2016	149	ГИСТ	НД	НД	До	↑	↓	↓	НД	НД	Н	[1]
Mantoni M., 1997	530	ЗСО	Терминальные больные	НД	До	↑	↑	НД	НД	НД	НД	[26]
Song A., 2015	340	КРР	НД	2-я+ линия терапии – корейская народная медицина	До	↑(М)	↑-	НД	НД	НД	НД	[38]
Neal C., 2015	302	КРР	М1, операбельные метастазы в печени	НД	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	1,5	[4]
Vardy J.L., 2018	289	КРР	Первичный I–III ст.	Хир ± ХТа	До	0	0	0	НД	НД	НД	[27]
Hodek M., 2016	173	КРР	Местнораспространенный рак прямой кишки	ХЛТ	До	0	0	0	НД	НД	Н	[12]
Kirkwood J.M., 2002	148	Мел	IIB–III	Интерферон альфа	Пос	0	НД	0	НД	НД	НД	[2]
Новик А.В., 2019	57	Мел	IV ст.	Дакарбазин	До	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[39]
Hu P., 2014	1453	НМРЛ	НД	Хир	До	↑(М)	↑	НД	НД	НД	1,705	[40]
Mitchel P., 2015	1239	НМРЛ	III ст. нерезектабельный	2-я линия терапии, тецемоцид или плацебо	До	0	0	НД	НД	НД	НГН	[41]
Савченко А.А., 2009	120	НМРЛ	Мужчины, М0	НД	До	0	НД	НД	НД	N	НД	[28, 42]
Sears H.F., 1980	24	ОС	НД	Хир, ХТа	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[29]
Sharaiha R.Z., 2011	295	Пищ	Операбельный	Хир ± ХТн	До	0	0	0	НД	НД	НД	[43]
Liu X., 2017	162	Пищ	II–III ст.	ХЛТ	До	↑	НД	НД	НД	↑	Н	[44]
Bentdal O.H., 1996	35	Пищ	Первичный	Хир	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[45]
Fox P., 2013	362	ПКР	НД	Лапатиниб или мегестрола ацетат либо тамоксифен	До	↓ (М)	↓-	НД	НД	НД	1	[46]
Mano R., 2019	105	ПКР	Саркоматоидный почечно-клеточный рак, IV ст.	Хир	До	0	0	0	НД	НД	НД	[3]
Millrud C.R., 2012	20	ПРГШ	T1–4N0M0	НД	До	0	НД	НД	НД	Т	НД	[30]
Неродо Г.А., 2012	191	РВ	I–IV ст.	НД	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[47]
Ong H.S., 2017	133	Рак языка	T1–2N0M0	Хир	До	↑(М)	↑*	↑*	НД	НД	1,45	[48]
Витковский Ю.А., 2007	68	РГ	T2–4N0M0	НД	До	0	НД	НД	НД	Т	НД	[31]
Стахеева М.Н., 2013	25	РГ	НД	Схема РС + ЛТ	Дин	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[49]
Соловьева И.Г., 2006	167	РЖ	Операбельный	Хир	До	↓	НД	НД	НД	↑	НД	[50]
Казакова Н.Н., 2009	56	РЖ	II–IV ст.	НД	До	↑(Д)	НД	НД	НД	II и III ст.	НД	[51]
Cho U., 2018	661	РМЖ	I–IV ст.	НД	До	↑(М)	↑	НД	НД	НД	1	[52]
Кухарев Я.В., 2013	269	РМЖ	T1–4N0–3M0	СМFн /СА н	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[32]
Webster D.J., 1979	30	РМЖ	M1	ХТ, 1-я линия	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[33]
Webster D.J., 1979	30	РМЖ	M1	ГТ, 1-я линия	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[33]
Webster D.J., 1979	30	РМЖ	M1	ХТ, 1-я линия	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[33]
Webster D.J., 1979	30	РМЖ	M1	ГТ, 1-я линия	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[33]
Nicolini A., 2014	29	РМЖ	IV ст., гормонозависимый	ГТ + ИТ	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[53]
Nicolini A., 2014	29	РМЖ	IV ст., гормонозависимый	ГТ + ИТ	Дин	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[53]
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный	ИТ (GVAX + ипилимумаб)	Пос	↑(М)	↑	НД	НД	НД	НД	[54]

Автор, год	Количество больных	Диагноз	Группа пациентов	Лечение	Время измерения	Динамика показателя	ОВ	ВБП	КЭ	Стадия	Точка отсечения (С)	Ссылка
Qi Q., 2015	321	РПЖ	III–IV ст.	НД	До	↑(М)	↑	НД	НД	НД	1,3	[34]
Yokota M., 2020	570	РЩ	НД	Хир	До	↑(М)	↑-	НД	НД	НД	1,4	[35]
Eo W.K., 2016	255	РЭ	НД	Хир	До	0	0	0	НД	НД	1,526	[36]
Eo W.K., 2016	234	РЯ	НД	Хир	До	0	0	0	НД	НД	4,955	[55]
Нейтрофилы, × 10⁹/л												
Quillen V., 2019	107	ГБ	НД	Бевацизумаб ± ХТ, ХТ	До	↑	↓	НД	НД	НД	3,9	[25]
Stotz M., 2016	149	ГИСТ	НД	Хир	До	↑	↓	НД	НД	НД	Н	[1]
Mantoni M., 1997	530	ЗСО	Терминальные больные	НД	До	↑	↓	НД	НД	НД	НД	[26]
Vardy J.L., 2018	289	КРР	I–III ст.	Хир + ХТа	До	0	0	0	НД	НД	НД	[27]
Sharaiha R.Z., 2011	295	Пищ	Операбельный	Хир ± ХТн	До	0	0	0	НД	НД	НД	[43]
Liu X., 2017	162	Пищ	II–III ст.	НД	До	0	НД	НД	0	НД	Н	[44]
Mano R., 2019	105	ПКР	Саркоматоидный почечно-клеточный рак, IV ст.	Хир	До	0	0	0	НД	НД	НД	[3]
Millrud C.R., 2012	20	ПРГШ	T1–4N0M0	НД	До	0	НД	НД	НД	Т	НД	[30]
Qi Q., 2015	321	РПЖ	III–IV ст.	НД	До	↑(М)	↓	НД	НД	НД	3,7	[34]
Yokota M., 2020	570	РЩ	НД	Хир	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	3,6	[35]
Eo W.K., 2016	255	РЭ	НД	Хир	До	0	0	0	НД	НД	3,665	[36]
Eo W.K., 2016	234	РЯ	НД	Хир	До	0	0	0	НД	НД	4,955	[55]
Базофилы, × 10⁹/л												
Mantoni M., 1997	530	ЗСО	Терминальные больные	НД	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[26]
Hodek M., 2016	173	КРР	Местнораспространенный рак прямой кишки	ХЛТ	До	0	0	0	НД	НД	Н	[12]
Millrud C.R., 2012	20	ПРГШ	T1–4N0M0	НД	До	0	НД	НД	НД	Т	НД	[30]
Yokota M., 2020	570	РЩ	НД	Хир	До	0	0	НД	НД	НД	0,033	[35]
Эозинофилы, × 10⁹/л												
Mantoni M., 1997	530	ЗСО	Терминальные больные	НД	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[26]
Hodek M., 2016	173	КРР	Местнораспространенный рак прямой кишки	ХЛТ	До	0	0	0	НД	НД	Н	[12]
Millrud C.R., 2012	20	ПРГШ	T1–4N0M0	НД	До	0	НД	НД	НД	Т	НД	[30]
Yokota M., 2020	570	РЩ	НД	Хир	До	0	0	НД	НД	НД	0,102	[35]
Моноциты, × 10⁹/л												
Stotz M., 2016	149	ГИСТ	НД	Хир	До	↑	↓	↓	НД	НД	Н	[1]
Quillen V., 2019	107	Глиобластома	НД	Бевацизумаб ± ХТ, ХТ	До	↑	↓	НД	НД	НД	НД	[25]
Mantoni M., 1997	530	ЗСО	Терминальные больные	НД	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[26]
Song A., 2015	340	КРР	НД	2-я+ линия терапии – корейская народная медицина	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	НД	[38]
Neal C., 2015	302	КРР	М1, операбельные метастазы в печени	НД	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	0,7	[4]
Vardy J.L., 2018	289	КРР	I–III ст.	Хир ± ХТа	До	0	0	0	НД	НД	НД	[27]
Hodek M., 2016	173	КРР	Местнораспространенный рак прямой кишки	ХЛТ	До	0	0	0	НД	НД	Н	[12]
Hu P., 2014	1453	НМРЛ	НД	Хир	До	↑(М)	↓	НД	НД	НД	0,485	[40]
Liu X., 2017	162	Пищ	II–III ст.	НД	До	0	НД	НД	0	НД	Н	[44]
Mano R., 2019	105	ПКР	Саркоматоидный почечно-клеточный рак, IV ст.	Хир	До	0	0	0	НД	НД	5	[3]
Неродо Г.А., 2012	191	РВ	I–IV ст.	НД	До	-	НД	НД	НД	-	НД	[47]
Qi Q., 2015	321	РПЖ	III–IV ст.	НД	До	↑(М)	↓	НД	НД	НД	0,4	[34]
Yokota M., 2020	570	РЩ	НД	НД	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	0,26	[35]
Eo W.K., 2016	255	РЭ	НД	Хир	До	0	0	0	0	НД	0,528	[36]
Eo W.K., 2016	234	РЯ	НД	Хир	До	0	0	0	0	НД	0,327	[55]
Отношение лимфоцитов к моноцитам (LMR)												
Tang T., 2016	208	ГЦР	НД	Хир	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	1,2	[56]
Shen Y., 2019	172	ГЦР	НД	Химиоэмболизация	До	↑(М)	↑-	НД	НД	НД	2,8	[57]
Stotz M., 2016	149	ГИСТ	НД	НД	До	0	0	0	НД	НД	Н	[1]
Nishijima T.F., 2019	144	ЗСО	65+ лет	НД	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	3,8	[58]
Patel M., 2018	972	КРР	I–III ст.	Хир ± ХТа	До	0	0	НД	НД	НД	2,38	[59]
Dolan D.R., 2018	801	КРР	I–III ст.	Хир ± ХТа	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	2,4	[60]
Wang Y.Y., 2019	452	КРР	IV ст.	Резекция печени	До	↑(М)	↑-	НД	НД	НД	3,4	[61]
Climent M., 2019	393	КРР	pMMR	Хир	Пос	0	0	0	НД	НД	1.81	1.81
Bai X., 2019	355	КРР	I–IV ст.	НД	До	↓	НД	НД	НД	↑	НД	[62]
Song A., 2015	340	КРР	НД	2-я+ линия терапии – корейская народная медицина	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	3,4	[38]
Deng Y.X., 2017	317	КРР	Местнораспространенный рак прямой кишки	ХЛТ + Хир	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	4,91	[63]
Neal C., 2015	302	КРР	Операбельные метастазы в печени	НД	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	2,35	[4]

Автор, год	Количество больных	Диагноз	Группа пациентов	Лечение	Время измерения	Динамика показателя	ОВ	ВБП	КЭ	Стадия	Точка отсечения (С)	Ссылка
Vardy J.L., 2018	289	КРР	I–III ст.	Хир ± ХТа	До	0	0	0	НД	НД	2,38	[27]
Climent M., 2019	173	КРР	Больные с dMMR	Хир	До	0	0	0	НД	НД	1.81	[64]
Climent M., 2019	173	КРР	НД	Хир	Пос	0	0	0	НД	НД	1.81	[64]
Ichikawa N., 2019	123	КРР	Нерезектабельные М1	Резекция печени, ХТ	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	3,5	[65]
Ichikawa N., 2019	61	КРР	Нерезектабельные М1	Резекция печени	Дин	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	НД	[65]
Matsuda A., 2019	33	КРР	НД	TAS-102	До	↑(М)	↑*	↑*	НД	НД	3,17	[66]
Iacono D., 2019	162	Мел	Неоперабельная	НД	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	3,5	[67]
Leonovich A.A., 2017	24	Мел	IV ст.	Темозоламид	До	↑(М)	↑	НД	НД	НД	1	[68]
Li X.H.	388	РНГ	НД	НД	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	2,35	[69]
Wang Y., 2017	119	РНГ	Локализованный	ЛТ + ХТ (на основе цисплатина)	До	↑(М)	НД	↑-	НД	НД	3,49	[70]
Hu P., 2014	1453	НМРЛ	НД	НД	До	↑(М)	↑*	↑*	НД	НД	3,68	[40]
Liang H.G., 2019	456	НМРЛ	I–IIIA ст.	НД	До	↑(М)	↑-	НД	НД	НД	3,7	[71]
Luo H., 2018	63	НМРЛ	НД	Стереотаксическая лучевая терапия	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	4	[72]
Liu B., 2016	162	ОС	НД	НД	До	↑(М)	↑-	НД	НД	НД	4,73	[73]
Liu J.S., 2015	326	Пищ	T1–4N0–3	Хир	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	2,3	[74]
Han L.H., 2015	218	Пищ	Операбельный	Хир	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	2,57	[75]
Liu X., 2017	162	Пищ	II–III ст.	ХЛТ	До	↑(М)	НД	НД	↑*	НД	4,02	[44]
Wang C., 2019	138	Пищ	II–III ст.	ЛТ	До	↑(М)	НД	НД	НД	↑	2,76	[76]
Dai Y., 2019	106	Пищ	НД	ХЛТ/ХТ	До	↑(М)	↑-	НД	НД	НД	3,45	[77]
Hutterer G.C., 2014	678	ПКР	Светлоклеточный М0	Хир	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	3	[78]
Mano R., 2019	105	ПКР	Саркоматоидный почечно-клеточный рак IV ст.	Хир	До	↑(М)	↑-	↑*	НД	НД	НД	[3]
Yamamoto Y., 2019	65	ПКР	НД	Ниволумаб	До	↑(М)	↑-	НД	НД	НД	НД	[79]
Tham T., 2019	123	ПРГШ	НД	ХТ, ЛТ	До	↑(М)	↑-	↑*	НД	НД	2,8	[80]
Chen L., 2015	485	Рак шейки матки	IbI–IIa	Хир	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	2,8	[81]
Ong H.S., 2017	133	Рак языка	T1–2N0M0	Хир	До	↑(М)	↑*	↑*	НД	НД	2,38	[48]
Zhou T., 2019	232	РГ	НД	Хир + ЛТ/ХТ	До	↑(М)	↑	0	НД	НД	2,01	[82]
Lin J.X., 2019	1167	РЖ	I–III ст.	Хир ± ХТ	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	3,4	[83]
Sato B., 2018	187	РЖ	pT1–4N0M0	Хир	До	0	0	0	НД	НД	4,4	[84]
Peng Y., 2020	808	РМЖ	НД	ХТн по схеме ТЕС	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	6,1	[22]
Cho U., 2018	661	РМЖ	I–IV ст.	НД	До	↑(М)	↑	НД	НД	НД	3,11	[52]
Lee K.H., 2018	232	РМЖ	НД	Антрациклин-содержащая ХТ + Хир	До	↑(М)	↑*	↑*	НД	НД	5,3	[85]
Losada B., 2019	113	РМЖ	65+ лет	НД	До	0	0	0	НД	НД	5,46	[86]
Sierzega M., 2017	442	РПЖ	НД	Хир	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	3	[87]
Yu S., 2017	364	РПЖ	Распространенный	Гемцитабин	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	3,19	[88]
Abe T., 2018	329	РПЖ	НД	Хир	До	0	0	НД	НД	НД	3	[89]
Qi Q., 2015	321	РПЖ	III–IV ст.	НД	До	↑(М)	↑	НД	НД	НД	3,3	[34]
Li H., 2019	258	РПЖ	НД	НД	До	↑(М)	↑	НД	НД	НД	3,15	[90]
Kwai M., 2019	67	РПЖ	Пограничо резектабельный	ХТн	Пос	↑(М)	↑	НД	НД	НД	3	[91]
Yokota M., 2020	570	РЩ	НД	НД	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	5	[35]
Kimyon Comert G., 2018	497	РЭ	НД	НД	До	↓(М)	0	НД	НД	↑	5,46	[21]
Eo W.K., 2016	255	РЭ	НД	Хир	До	↑(М)	↑*	↑*	НД	НД	3,28	[36]
Yang H.M., 2017	364	РЯ	НД	Хир + ХТ	До	↑(М)	↑*	↑*	НД	↑	3,84	[92]
Eo W.K., 2016	234	РЯ	НД	Хир	До	↑(М)	↑*	↑*	НД	НД	4,207	[55]
Eo W., 2016	154	РЯ	НД	ХИР + ХТ	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	3,75	[5]
Kwon B.S., 2018	109	РЯ	Светлоклеточный, I–IV ст.	ХТ (препараты платины)+ Хир	до	↑(М)	↑*	↑-	НД	НД	4,3	[93]
Kown B., 2017	42	РЯ	65+ лет	Хир, затем ХТ	До	↑(М)	↑-	НД	НД	НД	3,63	[94]
Li Y., 2017	122	Саркома Юинга	I–III ст.	НД	До	↑(М)	↑-	НД	НД	НД	4,41	[69]
Tesk Seo S., 2019	151	Саркомы	НД	НД	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	3,43	[95]
Szkandera J., 2014	340	СМ	НД	НД	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	2,85	[38]
Luo P., 2018	100	СМТ	Забрюшинная липосаркома	Хир	До	↑(М)	↑*	↑*	НД	НД	3	[23]
Peng D., 2017	571	УР	Рак мочевого пузыря	Хир	До	↑(М)	↑-	↑-	НД	НД	4,099	[96]
Song X., 2016	289	УР	Рак верхних отделов мочевыделительной системы	Хир	До	↑(М)	↑*	↑*	НД	НД	3,6	[27]
Yoshida T., 2015–2016	181	УР	Рак мочевого пузыря	Хир	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	3,41-3,51	[97-99]
Altan M., 2017	150	УР	Рак верхних отделов мочевыделительной системы	Хир	До	↑(М)	НД	↑	НД	НД	2,9	[100]
Zang G.M., 2015	124	УР	Рак мочевого пузыря	Хир	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	2,01	[101]
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR)												
Briux J., 2017	827	Гепатоцеллюлярный рак	НД	Сорафениб	До	↑(М)	↓*	↓*	НД	НД	3,08	[102]
Liao R., 2015	222	Гепатоцеллюлярный рак	Один узел	НД	До	↑(М)	↓-	↓-	НД	НД	2,1	[13]
Stotz M., 2016	149	ГИСТ	НД	Хир	До	↑	↓	↓	НД	НД	Н	[1]

Автор, год	Количество больных	Диагноз	Группа пациентов	Лечение	Время измерения	Динамика показателя	ОВ	ВБП	КЭ	Стадия	Точка отсечения (С)	Ссылка
Shen Y., 2019	172	ГЦР	НД	Химиоэмболизация	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	2,205	[57]
Wei K., 2014	40	ГЦР	BCLC стадии B, C	Трансартериальная эмболизация + сорафениб	До	↑(М)	↓	НД	НД	НД	3	[103]
Zhang W., 2015	38	ГЦР	НД	Сорафениб	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	2,43	[104]
Nishijima T.F., 2019	144	ЗСО	IV ст., > 65 лет	НД	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	3,5	[58]
Patel M., 2018	972	КРР	I–III ст.	Хир ± ХТа	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	5	[59]
Dolan D.R., 2018	801	КРР	I–III ст.	Хир ± ХТа	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	5	[60]
Wang Y.Y., 2019	452	КРР	IV ст.	Резекция печени	До	↑(М)	↓-	0	НД	НД	2,6	[61]
Dell'Aquilla E., 2018	413	КРР	M1	ХТ по схеме FolFiriNox или FolFIRi	До	↑(М)	↓*	↓*	НД	НД	3	[105]
Bai X., 2019	355	КРР	I–IV ст.	НД	До	↑	НД	НД	НД		НД	[62]
Song A., 2015	340	КРР	НД	2-я+ линия терапии – корейская народная медицина	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	5	[38]
Neal C., 2015	302	КРР	Операбельные метастазы в печени	НД	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	5	[4]
Passardi A., 2016	289	КРР	НД	1-я линия ХТ ± бевацизумаб	До	↑(М)	↓*	↓*	0	НД	3	[106]
Vardy J.L., 2018	289	КРР	I–III ст.	Хир ± ХТа	До	0	0	0	НД	НД	3,19	[27]
Ying H.Q., 2014	205	КРР	НД	Хир	До	↑(М)	↓*	↓*	НД	НД	3,12	[107]
Climent M., 2019	173	КРР	dMMR	Хир	До	↑(М)	↓*	↓*	НД	НД	5	[64]
Climent M., 2019	173	КРР	dMMR	Хир	Пос	↑(М)	↓*	↓*	НД	НД	5	[64]
Climent M., 2019	173	КРР	pMMR	Хир	Пос	↑(М)	↓*	↓-	НД	НД	5	[64]
Hodek M., 2016	173	КРР	Местно-распространенный рак прямой кишки	ХЛТ	До	↑(М)	↓	↓	НД	НД	НД	[12]
Zhan X., 2017	125	КРР	II–III ст.	Хир ± ХТа	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	M=2.43	[108]
Bong T.S., 2017	60	КРР	Метастазы по брюшине	Хир + химиоперфузия	До	0	НД	0	НД	НД	4,95	[109]
Котова З.С., 2019	48	КРР	НД	ХТ по схеме FOLFOX± бевацизумаб	До	↑(М)	↓	0	НД	НД	4	[110]
Matsuda A., 2019	33	КРР	НД	TAS-102	До	↑(М)	↓*	↓*	НД	НД	5	[66]
Hooper C.E., 2015	54	Мезотелиома плевры	НД	Пеметрексед и циплатин/ карбоплатин, наблюдение	До	↑(М)	↓	НД	НД	НД	4	[46]
Zaragoza J., 2016	58	Мел	IV ст.	Ипилимумаб	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	4	[111]
Li X.H.	388	Назофарингеальный рак	НД	НД	До	↑(М)	↓*	↓*	НД	НД	2,5	[93]
Mitchel P., 2015	1239	НМРЛ	III ст., нерезектабельный	2-я линия терапии, тецемоцид или плацебо	До	0	0	НД	НД	НД	5	[41]
Liang H.G., 2019	456	НМРЛ	I–IIIA ст.	Хир	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	2,28	[71]
Luo H., 2018	63	НМРЛ	НД	Стереотаксическая ЛТ	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	2,06	[72]
Liu B., 2016	162	ОС	НД	НД	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	2,57	[69]
Liu J.S., 2015	326	Пищ	T1–4N0–3	Хир	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	3,45	[74]
Sharaiha R.Z., 2011	295	Пищ	НД	Хир ± ХТн	До	↑(М)	↓-	↓-	НД	НД	5	[43]
Nakamura K., 2017	245	Пищ	T1N0M0	Хир	До	↑(М)	↓*	↓*	НД	НД	2,42	[112]
Han L.H., 2015	218	Пищ	НД	Хир	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	2,6	[75]
Dai Y., 2019	106	Пищ	НД	ХЛТ/ХТ	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	2,1	[77]
Tempelton A.J., 2016	5549	ПКР	IV ст.	ТТ	До	↑(М)	↓	↓	НД	НД	3	[113]
Tempelton A.J., 2016	1199	ПКР	IV ст.	ТТ	Дин	↑(М)	↓	↓	НД	НД	НД	[113]
Fox P., 2013	362	ПКР	НД	Лапатиниб или мегестрола ацетат либо тамоксифен	До	↑(М)	↓	НД	НД	НД	3	[46]
Mano R., 2019	105	ПКР	IV ст., саркоматоидный	Хир	До	↑(М)	↓*	↓*	НД	НД	НД	[3]
Kobayashi M., 2013	58	ПКР	НД	ТТ	До	↑(П)	НД	↓	НД	НД	НД	[114]
Tham T., 2019	123	ПРГШ	НД	ХТ, ЛТ	До	↑(М)	↓-	↓*	НД	НД	2,87	[80]
Millrud C.R., 2012	20	ПРГШ	НД	НД	До	↑(М)	↓	НД	НД	НД	НД	[30]
Li H., 2019	258	ПРПЖ	НД	Различные виды лечения	До	↑(М)	↓	НД	НД	НД	2,55	[90]
Ong H.S., 2017	133	Рак языка	T1–2N0M0	Хир	До	↑(М)	↓-	↓-	НД	НД	НД	[48]
Zhou T., 2019	232	РГ	НД	Хир + ЛТ/ХТ	До	↑(М)	↓	0	НД	НД	2,38	[82]
Lin J.X., 2019	1167	РЖ	I–III ст.	Хир ± ХТ	До	↑(М)	↓-	↓-	НД	НД	2,6	[69]
Shimura T., 2017	92	РЖ	I–IV ст.	Хир ± ХТ	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	3	[11]
el Aziz L.M., 2014	70	РЖ	III–IV ст.	ХТ по схеме FolFOX6	До	↑(М)	↓*	↓*	НД	НД	3	[115]
Peng Y., 2020	808	РМЖ	Местно-распространенный	ХТ по схеме ТЕСн	До	0	НД	НД	0	НД	3	[22]

Автор, год	Количество больных	Диагноз	Группа пациентов	Лечение	Время измерения	Динамика показателя	ОВ	ВБП	КЭ	Стадия	Точка отсечения (С)	Ссылка
Cho U., 2018	661	РМЖ	I–IV ст.	НД	До	↑(М)	↓	↓	НД	НД	1,34	[52]
Asano Y., 2016	177	РМЖ	IIa–IIb	ХТ по схеме FECн	До	↑(М)	НД	↓-	НД	НД	3	[116]
Losada B., 2019	113	РМЖ	65+ лет	НД	До	0	0	0	НД	НД	3,3	[86]
Vernieri C., 2018	57	РМЖ	Трижды негативный	НД	До	↑(М)	↓*	↓*	НД	НД	НД	[117]
Wang Y., 2017	119	РНГ	НД	ЛТ + ХТ (на основе цисплатина)	До	↑(М)	НД	НД	НД	НД	2,6	[70]
Mehra N., 2017	75	РП	Кастрационно-резистентный	Нестероидные противовоспалительные средства	До	↑(М)	НД	↓	НД	НД	2,6	[118]
Sierzega M., 2017	442	РПЖ	НД	Хир	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	5	[87]
Yu S., 2017	364	РПЖ	Распространенный	Гемцитабин	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	3,42	[88]
Abe T., 2018	329	РПЖ	НД	Хир	До	↑(М)	↓	0	НД	НД	5	[89]
Qi Q., 2015	321	РПЖ	III–IV ст.	НД	До	↑(М)	↓	НД	НД	НД	2,75	[34]
Kwai M., 2019	67	РПЖ	НД	ХТн	Пос	↑(М)	↓	НД	НД	НД	2,5	[91]
Yokota M., 2020	570	РЩ	НД	НД	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	2	[35]
Kimyon Comert G., 2018	497	РЭ	НД	НД	До	0	0	0	НД	НД	2,06	[21]
Kimyon Comert G., 2018	497	РЭ	НД	НД	До	0	0	0	НД	НД	Н	[21]
Eo W.K., 2016	255	РЭ	НД	Хир	До	↑(М)	↓-	↓-	НД	НД	2,44	[36]
Eo W.K., 2016	234	РЯ	НД	Хир	До	↑(М)	↓-	↓-	НД	НД	5,03	[55]
Kwon B.S., 2018	109	РЯ	Светлоклеточный	ХТ с включением препаратов платины + Хир	До	↑(М)	↓-	↓-	НД	НД	2,3	[93]
Li Y., 2017	122	Саркома Юинга	I–III ст.	НД	До	↑(М)	↓-	↓-	НД	НД	2,38	[69]
Tesk Seo S., 2019	151	Саркомы	НД	НД	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	3,43	[95]
Szkandera J., 2014	340	СМТ	НД	НД	До	↑(М)	0	↓-	НД	НД	5	[38]
Luo P., 2018	100	СМТ	Забрюшинная липосаркома	Хир	До	0	0	НД	НД	НД	2,74	[23]
Peng D., 2017	571	УР	Рак мочевого пузыря	Хир	До	↑(М)	↓*	↓*	НД	НД	2,303	[119]
Ojerholm M.D., 2017	317	УР	Рак мочевого пузыря	Хир ± ХТн	До	0	0	НД	0	НД	Н	[120]
Yoshida T., 2016	302	УР	Рак мочевого пузыря	Хир	До	↑(М)	↓	НД	НД	НД	НД	[99]
Song X., 2016	289	УР	Рак верхних отделов мочевыделительной системы	Хир	До	↑(М)	НД	↓*	НД	НД	2,2	[27]
Altan M., 2017	150	УР	Рак верхних мочевыводящих путей	НД	До	↑(М)	НД	↓	НД	НД	2,9	[100]
Zang G.M., 2015	124	УР	Рак мочевого пузыря	Хир	До	0	0	НД	НД	НД	2,1	[101]
Нейтрофилы, × 10^9/л												
Song A., 2015	340	КРР	НД	2-я+ линия терапии – корейская народная медицина	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	НД	[38]
Neal C., 2015	302	КРР	Операбельные метастазы в печени	НД	До	↑(М)	↓*	↓*	НД	НД	6	[4]
Vardy J.L., 2018	289	КРР	I–III ст.	Хир ± ХТа	До	0	0	0	НД	НД	НД	[142
Hodek M., 2016	173	КРР	Местнораспространенный рак прямой кишки	ХЛТ	До	↑	↓	↓	НД	НД	Н	[12]
Fox P., 2013	362	ПКР	НД	Лапатиниб или мегестрола ацетат либо тамоксифен	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	7,5	[46]
Ong H.S., 2017	133	Рак языка	T1–2N0M0	Хир	До	0	0	0	НД	НД	НД	[48]
Eo W.K., 2016	234	РЯ	НД	НД	До	↑(М)	↓-	↓-	НД	НД	6,4	[55]
Тромбоциты, × 10^9/л												
Quillen V., 2019	107	ГБ	НД	Бевацизумаб ± ХТ, ХТ	До	↑	↓	НД	НД	НД	189	[25]
Liao R., 2015	222	ГЦР	Один узел	Хир	До	0	0	0	НД	НД	127	[13]
Neal C., 2015	302	КРР	Операбельные метастазы в печени	НД	До	0	0	НД	НД	НД	249	[4]
Hodek M., 2016	173	КРР	Местнораспространенный рак прямой кишки	ХЛТ	До	↑	↓	↓	НД	НД	Н	[12]
Hodek M., 2016	173	КРР	Местнораспространенный рак прямой кишки	ХЛТ	До	↑	↓	↓	НД	НД	Н	[12]
Fox P., 2013	362	ПКО	НД	Лапатиниб или мегестрола ацетат либо тамоксифен	До	↑(М)	↓	НД	НД	НД	400	[46]
Mano R., 2019	105	ПКР	Саркоматоидный, IV ст.	Хир	До	0	0	0	НД	НД	НД	[3]
Ong H.S., 2017	133	Рак языка	T1–2N0M0	Хир	До	↑(М)	↓*	↓*	НД	НД	НД	[48]
Shimura T., 2017	92	РЖ	I–IV ст.	Хир ± ХТ	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	300	[11]
Wang Y., 2017	119	РНГ	Локализованный	ЛТ + ХТ (на основе цисплатина)	До	0	НД	НД	НД	М	НД	[70]
Qi Q., 2015	321	РПЖ	НД	НД	До	0	0	НД	НД	НД	170	[34]
Yokota M., 2020	570	РЩ	НД	Хир	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	200	[35]
Eo W.K., 2016	255	РЭ	НД	Хир	До	0	0	0	НД	НД	204	[36]
Eo W.K., 2016	234	РЯ	НД	Хир	До	0	0	0	НД	НД	277	[55]
Отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR). Точки отсечения округлены до целых чисел												
Shen Y., 2019	172	ГЦР	НД	Химиоэмболизация	До	0	0	НД	НД	НД	99	[57]

Автор, год	Количество больных	Диагноз	Группа пациентов	Лечение	Время измерения	Динамика показателя	ОВ	ВБП	КЭ	Стадия	Точка отсечения (С)	Ссылка
Shen Y., 2019	172	ГЦР	НД	Химиоэмболизация	До	0	0	НД	НД	НД	99	[57]
Nishijima T.F., 2019	144	ЗСО	IV ст., > 65 лет	НД	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	170	[58]
Dolan D.R., 2018	682	КРР	I–III ст.	Хир ± ХТа	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	НД	[60]
Wang Y.Y., 2019	452	КРР	IV ст.	РС	До	0	0	0	НД	НД	186	[61]
Bai X., 2019	355	КРР	I–IV ст.	НД	До	↑	НД	НД	НД		НД	[62]
Song A., 2015	340	КРР	НД	2-я+ линия терапии – корейская народная медицина	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	150; 300	[38]
Neal C., 2015	302	КРР	Операбельные метастазы в печени	НД	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	НД	[4]
Vardy J.L., 2018	289	КРР	I–III ст.	Хир	До	0	0	0	НД	НД	258	[117]
Passardi A., 2016	289	КРР	НД	1-я линия ХТ ± бевацизумаб	До	↑(М)	↓*	↓*	НД	НД	169	[106]
Ying H.Q., 2014	205	КРР	НД	НД	До	↑(М)	↓-	↓-	НД	НД	176	[107]
Hodek M., 2016	173	КРР	Местнораспространенный рак прямой кишки	ХЛТ	До	↑(М)	↓	↓	НД	НД	НД	[12]
Zhan X., 2017	125	КРР	II–III ст.	Хир ± ХТа	До	0	0	НД	НД	НД	133	[108]
Bong T.S., 2017	60	КРР	Метастазы по брюшине	Хир + химиоперфузия	До	↑(С)	↓	↓	НД	НД	0<150 1=150-300 2>300	[109]
Matsuda A., 2019	33	КРР	НД	TAS-102	До	↑(М)	↓*	↓*	НД	НД	173,2	[66]
Liang H.G., 2019	456	НМРЛ	I–IIIA ст.	Хир	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	106	[71]
Luo H., 2018	63	НМРЛ	НД	Стереотаксическая ЛТ	До	↑(М)	↓	НД	НД	↑	200	[72]
Riemann D., 2019	57	НМРЛ	T1–4N0M0	Хир	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[121]
Liu B., 2016	162	ОС	НД	НД	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	124	[74]
Liu J.S., 2015	326	Пищ	T1–4N0–3	Хир	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	167	[74]
Han L.H., 2015	218	Пищ	НД	НД	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	244	[75]
Fox P., 2013	362	ПКР	НД	Лапатиниб или мегестрола ацетат либо тамоксифен	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	195	[46]
Mano R., 2019	105	ПКР	Саркоматоидный, IV ст.	Хир	До	0	0	0	НД	НД	НД	[3]
Yamamoto Y., 2019	65	ПКР	НД	2-я линия терапии (ниволумаб)	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	НД	[79]
Tham T., 2019	123	ПРГШ	НД	ХТ, ЛТ	До	↑(М)	↓-	↓*	НД	НД	164	[80]
Ong H.S., 2017	133	Рак языка	T1–2N0M0	Хир	До	↑(М)	↓*	↓*	НД	НД	129	[48]
Zhou T., 2019	232	РГ	НД	Хир + ЛТ/ХТ	До	↑(М)	↓	0	НД	НД	116	[82]
Lin J.X., 2019	1167	РЖ	I–III ст.	Хир ± ХТ	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	161	[83]
Shimura T., 2017	92	РЖ	I–IV ст.	НД	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	150	[27]
Peng Y., 2020	808	РМЖ	Местнораспространенный	ХТ по схеме ТЕСн	До	0	НД	НД	0	НД	151	[22]
Cho U., 2018	661	РМЖ	I–IV ст.	НД	До	↑(М)	↓	↓	НД	НД	186	[52]
Losada B., 2019	113	РМЖ	65+ лет	НД	До	0	0	0	НД	НД	150	[86]
Vernieri C., 2018	57	РМЖ	Трижды негативный	Хир ± ХТа	До	↑(М)	0	↓-	НД	НД	200	[117]
Li X.H.	388	РНГ	НД	НД	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	166	[69]
Dai Y., 2019	106	РП	НД	ХЛТ/ХТ	До	0	0	НД	НД	НД	104	[77]
Yu S., 2017	364	РПЖ	Распространенный	Гемцитабин	До	0	0	НД	НД	НД	154	[88]
Abe T., 2018	329	РПЖ	НД	Хир	До	0	0	НД	НД	НД	150	[89]
Qi Q., 2015	321	РПЖ	III–IV ст.	НД	До	↑(М)	↓	НД	НД	НД	126	[34]
Li H., 2019	258	РПЖ	Протоковый рак	НД	До	0	0	НД	НД	НД	142	[90]
Kwai M., 2019	67	РПЖ	Пограничнo резектабельный	НД	Пос	0	0	НД	НД	НД	140	[91]
Kimyon Comert G., 2018	497	РЭ	НД	Хир	До	↑(М)	↓	0	НД	НД	168	[21]
Kimyon Comert G., 2018	497	РЭ	НД	Хир	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[21]
Kwon B.S., 2018	109	РЯ	Светлоклеточный рак яичников I–IV ст.	ХТ (на основе препаратов платины)+ Хир	До	0	0	0	НД	НД	124	[93]
Li Y., 2017	122	Саркома Юинга	I–III ст.	НД	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	131	[69]
Tesk Seo S., 2019	151	Саркомы	НД	НД	До	↑(М)	↓-	↓*	НД	НД	122	[95]
Szkandera J., 2014	340	СМТ	НД	НД	До	0	0	0	НД	НД	200	[38]
Luo P., 2018	100	СМТ	Забрюшинная липосаркома	Хир	До	↑(М)	0	↓	НД	НД	212	[23]
Peng D., 2017	571	УР	Рак мочевого пузыря	Хир	До	↑(М)	↓-	↓-	НД	НД	136	[96]
Song X., 2016	289	УР	Рак верхних отделов мочевыделительной системы	Хир ± ХТ	До	↑(М)	НД	↓-	НД	НД	128	[27]
Altan M., 2017	150	УР	Рак верхних отделов мочевыделительной системы	Хир	До	↑(М)	НД	↓	НД	НД	150	[100]
Zang G.M., 2015	124	УР	Рак мочевого пузыря	Хир	До	↑(М)	↓-	НД	НД	НД	140	[101]
Отношение нейтрофилов к разнице между лейкоцитами и нейтрофилами (dNLR)												
Wood G., 2017	1603	КРР	IV ст.	ХТ по схеме XELOX/ FOLFOX ± цетуксимаб	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	2,2	[107]
Neal C., 2015	302	КРР	Операбельные метастазы в печени	НД	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	3	[4]

Автор, год	Количество больных	Диагноз	Группа пациентов	Лечение	Время измерения	Динамика показателя	ОВ	ВБП	КЭ	Стадия	Точка отсечения (С)	Ссылка
Ying H.Q., 2014	205	КРР	НД	Хир	До	↑(М)	↓*	↓*	НД	НД	2,3	[107]
Grenader T., 2016	1630	Рак желчевыводящих путей	НД	ХТ оксалиплатином и фторпиримидинами	До	↑(М)	↓	НД	НД	НД	2,2	[122]
Grenader T., 2015	462	Рак желчевыводящих путей	НД	ХТ гемцитабином ± препараты платины	До	↑(М)	↓	↓	НД	НД	3	[123]
Cho U., 2018	661	РМЖ	I–IV ст.	НД	До	↑(М)	↓	↓	НД	НД	1,34	[21]
NK-клетки												
Gousias K., 2010	49	ГБ	НД	НД	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[124]
Мишинов С.В., 2013	44	ГБ	НД	НД	До	↑(П)	↑	НД	НД	НД	НД	[125]
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	НД	До	↓ (Д)	НД	НД	↑	НД	НД	[126, 127]
Wang H., 2015	108	КРР	Рак прямой кишки	ХЛТн	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[128]
Kirkwood J.M., 2002	148	Мел	IIB–III	Интерферон альфа	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[2]
Kirkwood J.M., 2002	148	Мел	IIB–III	Интерферон альфа	Пос	0	НД	0	НД	НД	НД	[2]
Neagu M., 2013	143	Мел	I–IV ст.	НД	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[129]
Кадагидзе З.Г., 2017	120	Мел	IV ст.	Ипилимумаб	Пос	↓(Д)	↑	НД	НД	НД	НД	[10]
Кадагидзе З.Г., 2017	120	Мел	IV ст.	Ипилимумаб	До	↓(Д)	↑	НД	НД	НД	НД	[10]
Кадагидзе З.Г., 2014	65	Меланома	НД	Вакцина	До	↑	НД	НД	↑	НД	НД	[130]
Hu F.J., 2012	94	Назофарингеальный рак	НД	ХЛТ	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[131]
Савченко А.А., 2005	81	НМРЛ	TxN0–2M0	Хир	До	↑(Д, П)	НД	НД	НД	N	НД	[28]
Skachkova O.V., 2013	60	НМРЛ	IIB–IIIA	ДК-вакцина	До	↑(П)	НД	↑	НД	НД	НД	[132]
Riemann D., 2019	57	НМРЛ	T1–4N0M0	Хир	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[121]
Mazzaschi G., 2019	31	НМРЛ	НД	Ниволумаб	До	↑(П)	НД	↑	НД	↑	НД	[133]
Bentdal O.H., 1996	35	Пищ	НД	Хир	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[45]
Гранов А.М., 2009	175	ПКР	IV ст.	Цитокины	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[134]
Farace F., 1994	73	ПКР	IV ст.	Интерлейкин 2, интерферон альфа	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[135]
Millrud C.R., 2012	20	ПРГШ	T1–4N0M0	НД	До	0	НД	НД	НД	T	НД	[30]
Nakamura H., 2000	287	Рак легкого	I–IV ст.	НД	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[136]
Неродо Г.А., 2012	191	РВ	I–IV ст.	НД	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[47]
Неродо Г.А., 2013	81	РВ	III ст.	НД	До	↑(П)	НД	↑	НД	НД	НД	[137]
Витковский Ю.А., 2007	68	РГ	T2–4N0M0	НД	До	0	НД	НД	НД	T	НД	[31]
Wolf G.T., 2002	39	РГ	III–IV ст.	ХЛТ	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[138]
Стахеева М.Н., 2018	30	РГ	НД	НД	До	↑	НД	НД	↑	НД	НД	[9]
Стахеева М.Н., 2018	30	РГ	НД	НД	Дин	↑	НД	НД	↑	НД	НД	[9]
Стахеева М.Н., 2013	25	РГ	НД	ХТ по схеме РСн + ЛТ	До	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[49]
Стахеева М.Н., 2013	25	РГ	НД	ХТ по схеме РСн + ЛТ	Дин	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[49]
Yu Q.M., 2012	846	РЖ	I–IV ст.	Хир, ХТ	До	↑(П)	НД	НД	НД	M	НД	[139]
Соловьева И.Г., 2006	167	РЖ	Операбельный	Хир	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[50]
Казакова Н.Н., 2009	56	РЖ	II–IV ст.	НД	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[51]
Кухарев Я.В.	269	РМЖ	T1–4N0–3M0	ХТ по схеме CMFн/CAFн	До	↑	НД	НД	НД	↑	НД	[32]
Кухарев Я.В.	269	РМЖ	T1–4N0–3M0	ХТ по схеме CMFн/CAFн	До	↑(П)	НД	НД	↓	НД	НД	[32]
Барсуков В.Ю., 2007	90	РМЖ	I–IIB	Хир	До	↓(Д)	НД	НД	НД	↑	НД	[140]
Кадагидзе З.Г., 2014	75	РМЖ	I–III ст.	НД	До	↑	НД	НД	НД	м	НД	[130]

Автор, год	Количество больных	Диагноз	Группа пациентов	Лечение	Время измерения	Динамика показателя	ОВ	ВБП	КЭ	Стадия	Точка отсечения (С)	Ссылка
Murta E.F., 2000	30	РМЖ	T3N0M0, II ст. или TxN1–2, III ст.	ХТ по схеме FECн	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[141]
Nicolini A., 2014	29	РМЖ	IV ст.	ГТ + интерлейкин 2 + интерферон альфа	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[53]
Nicolini A., 2014	29	РМЖ	IV ст.	ГТ + интерлейкин 2 + интерферон альфа	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[53]
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный	Prostate GVAX + ипилимумаб	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[54]
Soygur T., 1999	60	УР	Рак мочевого пузыря	ХТ по схеме MVAC	До	↑(П)	НД	НД	НД	↓	НД	[142]
Soygur T., 1999	30	УР	Рак мочевого пузыря	ХТ по схеме MVAC	До	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[143]
Активированные NKG2D⁺ NK-лимфоциты												
Mazzaschi G., 2019	31	НМРЛ	НД	Ниволумаб	До	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[133]
Mazzaschi G., 2019	31	НМРЛ	НД	Ниволумаб	Дин	↑(П)	НД	НД		НД	НД	[133]
Отношение лимфоцитов к моноцитам (LMR)												
Dolan D.R., 2018	413	КРР	I–III ст.	Хир ± ХТа	До	↑(М)	↑*	НД	НД	НД	2,4	[60]
Vardy J.L., 2018	289	КРР	I–III ст.	Хир ± адъювант ХТ	До	0	0	0	НД	НД	НД	[27]
Leontovich A.A., 2017	24	Мел	IV ст.	Темозоламид	До	↑(М)	НД	↑	НД	НД	НД	[68]
Отношение нейтрофилов к моноцитам (NMR)												
Vardy J.L., 2018	289	КРР	I–III ст.	Хир ± адъювант ХТ	До	0	0	0	НД	НД	НД	[27]
Peng Y., 2020	808	РМЖ	Местнораспространенный	ХТ по схеме TECн	До	0	НД	НД	0	НД	9,7	[22]
Losada B., 2019	113	РМЖ	65+ лет	НД	До	0	0	0	НД	НД	9,65	[86]
Отношение суммы нейтрофилов, тромбоцитов и моноцитов к лимфоцитам												
Kimyon Comert G., 2018	497	РЭ	НД	Хир	До	↑(М)	↓	0	НД	0	171	[21]
Отношение суммы нейтрофилов и моноцитов к лимфоцитам												
Kimyon Comert G., 2018	497	РЭ	НД	Хир	До	0)	0	0	НД	0	171	[21]
Отношение тромбоцитов к моноцитам (PMR)												
Luo P., 2018	100	СМТ	Забрюшинная липосаркома	Хир	До	↑(М)	↑-	НД	НД	НД	НД	[23]
Vardy J.L., 2018	289	КРР	I–III ст.	Хир ± адъювант ХТ	До	0	0	0	НД	НД	НД	[27]
NPS (тромбоциты < 400 и нейтрофилы < 7,5 = 0; тромбоциты > 400 и нейтрофилы > 7,5 = 2; прочие = 1)												
Patel M., 2018	972	КРР	I–III ст.	Хир ± ХТа	До	↑	↓*	НД	НД	НД	НД	[59]
Dolan D.R., 2018	682	КРР	I–III ст.	Хир ± ХТа	До	↑	↓*	НД	НД	НД	НД	[60]
Баллы COP-NLR												
Neal C., 2015	302	КРР	Операбельные метастазы в печени	НД	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	НД	[4]
Баллы SIM (сумма NLR, PLR и LMR)												
Cantiello F., 2018	1155	УР	Рак мочевого пузыря	Трансуретральная резекция + БЦЖ	До	↑	↓*	НД	НД	НД	НД	[144]
Индекс SII (тромбоциты × NLR)												
Wang Y.Y., 2019	452	КРР	IV ст.	Резекция печени	До	0	0	0	НД	НД	517	[61]
NLR + тромбоциты >300												
Sun X., 2016	305	РЖ	I–II ст.	Хир	До	0	0	0	НД	НД	НД	[145]
NLR + PLR												
Sun X., 2016	305	РЖ	I–II ст.	Хир	До	↑	↓	↓	НД	НД	НД	[145]

Примечание. НД – нет данных. Н – непрерывная величина. – повышение показателя. – снижение показателя. * – роль показателя подтверждена в многофакторном анализе. - – влияние на исход не подтверждено в многофакторном анализе. (С) – сравнение относительно точки отсечения. (П) – сравнение разных по прогнозу групп между собой. (О) – сравнение частот отклонения от нормальных значений. (Д) – сравнение с донорами. До – измерение показателя до начала лечения. Пос – измерение показателя после начала лечения. Дин – оценка динамики на фоне лечения. 0 – нет связи с изучаемыми показателями. T – изучена стадия T. N – изучена стадия N. M – изучена стадия M. G – изучена стадия G. НГН – нижняя граница нормы. Мел – меланома. КРР – колоректальный рак. РМЖ – рак молочной железы. ПРГШ – плоскоклеточный рак головы и шеи. НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого. МРЛ – мелкоклеточный рак легкого. ГБ – глиобластома. РЯ – рак яичников. ОС – остеогенная саркома. СМТ – саркомы мягких тканей. РП – рак предстательной железы. РПЖ – рак поджелудочной железы. ПКР – почечно-клеточный рак. РГ – рак гортани. ЗСО – злокачественные солидные опухоли. РЭ – рак эндометрия. РЩ – рак щитовидной железы. ГИСТ – гастроинтестинальные стромальные опухоли. Пищ – рак пищевода. РЖ – рак желудка. РНГ – рак носоглотки (назофарингеальный рак). РВ – рак вульвы. УР – уротелиальный рак. ГЦР – гепатоцеллюлярный рак. н – неоадъювантная терапия. а – адъювантная терапия. Хир – хирургическое лечение. ХТ – химиотерапия. ГТ – гормонотерапия. ТТ – таргетная терапия. ИТ – иммунотерапия. ХЛТ – химиолучевая терапия. ОВ – связь с динамическими или статическими показателями общей или опухоль-специфической выживаемости. ВБП – связь с динамическими или статическими показателями выживаемости без прогрессирования, безрецидивной выживаемости. КЭ – связь с развитием объективного ответа или клинического эффекта терапии, оцененного по любой системе. Стадия – связь со стадией или подстадией по системе TNM.

Кожная и увеальная меланома: сходства и различия

[1] НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова»

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

А.А. Яровой, д.м.н.[1], Л.В. Демидов, д.м.н., проф.[2], И.А. Левашов[1], В.В. Назарова, к.м.н.[2], В.А. Яровая[1]

Адрес для переписки: Илья Андреевич Левашов, mesmerizz3d@gmail.com

Для цитирования: *Яровой А.А., Демидов Л.В., Левашов И.А. и др.* Кожная и увеальная меланома: сходства и различия // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 18. С. 78–85.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-18-78-85

Меланома – злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов различной локализации. Несмотря на то что в большинстве случаев меланома представлена кожными формами, не менее важной локализацией опухоли является глаз. Увеальная меланома (УМ) считается самой распространенной внутриглазной опухолью. Эпидемиология меланомы кожи (МК) и УМ имеет некоторое сходство. У меланоцитов кожи и сосудистой оболочки глаза общее эмбриологическое происхождение, но малигнизированные клетки этих тканей демонстрируют разное биологическое поведение, что прежде всего обусловлено отличием в генетических профилях и онкогенных мутациях. Факторы риска развития МК и УМ различны. Диагностические тенденции последних лет демонстрируют общую направленность в аспекте безопасности биопсии меланомы. Существенно отличаются методы лечения первичной опухоли. Ведущую роль в лечении МК играет хирургия, в то время как при УМ предпочтение отдается локальной лучевой терапии. Тенденции к уменьшению объемов иссечения МК и комплексный офтальмологический подход у пациентов с УМ вносят существенный вклад в органосохраняющую направленность лечения. Пути метастазирования МК и УМ принципиально отличаются. До недавнего времени выживаемость пациентов с выявленными метастазами при обеих формах меланомы не превышала одного года. Если в лечении пациентов с метастатической МК произошел существенный прорыв, то для больных УМ эффективные методы лечения пока отсутствуют. В статье проанализировано 58 литературных и сетевых источников с использованием поисковых систем PubMed и Google Scholar, а также системы поддержки принятия врачебных решений UpToDate с ключевыми поисковыми запросами cutaneous melanoma и uveal melanoma.

Ключевые слова: *кожная меланома, увеальная меланома, онкология, офтальмология, офтальмоонкология*

Введение

Меланоциты являются нормальными представителями клеточного состава базального слоя эпидермиса, увеального тракта и конъюнктивы глаза, слизистых и мозговых оболочек, внутреннего уха и сердца [1]. Меланоциты относятся к производным нервного гребня – группе клеток, образующихся в ходе закрытия нервной трубки на одном из этапов эмбриогенеза [2]. Клетки нервного гребня дают начало меланобластам, которые активно мигрируют в разных направлениях, в том числе в направлении кожи и зачатков глазного яблока, где они генерируют популяцию стволовых клеток, обеспечивающих их самообновление. По мнению биологов из Medical Research Council Human Genetics Unit [2], агрессивная и метастатическая природа меланомы может объясняться, в частности, указанными свойствами.

Основная функция меланоцитов – продукция пигмента меланина, отвечающего за цвет кожи и глаз [2]. Меланоциты кожи и ее придатков, способствуя распределению меланосом в эпидермисе и волосяных фолликулах, формируют цвет кожи и волос, а также обеспечивают равномерную пигментацию и защиту от ультрафиолетового излучения (УФИ). Меланоциты радужки отвечают за цвет глаз. Роль меланоцитов цилиарного тела и хориоидеи окончательно не установлена. В экспериментах

in vitro показано, что эти клетки продуцируют факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) и некоторые ферменты (например, тканевой активатор плазминогена) [3].

Наличие меланоцитов в органах, не подверженных УФИ, позволяет предположить, что их роль обусловлена не только фотопротективными свойствами [4].

Меланоциты практически любой локализации способны к злокачественному росту. Но несмотря на общее эмбриологическое происхождение и схожие функции, биологическое поведение малигнизированных меланоцитов в разных органах и тканях неодинаково, а соответствующие злокачественные новообразования имеют различные клинические особенности.

Эпидемиология

В большинстве случаев (90%) меланома представлена кожными формами [5]. Это самый тяжелый вид рака кожи, являющийся ведущей причиной смерти в данной группе онкологических заболеваний. Меланома кожи (МК) – 19-й по распространенности вид рака, заболеваемость значительно варьируется в зависимости от региона проживания: самые высокие показатели отмечаются среди жителей Австралии (37 случаев на 100 000 населения), наиболее низкие – среди жителей Центральной и Южной Азии (0,2 случая на 100 000) [6]. В США 97,8% случаев МК приходится на белокожее население. Заболеваемость МК в России в целом ниже, чем в странах Евросоюза, США и Австралии, – 5,4 случая на 100 000 населения [7]. МК имеет самую быструю тенденцию роста заболеваемости среди других форм рака [6]. Средний возраст пациентов – 57–65 лет. Среди лиц обоего пола в возрасте до 50 лет заболевание чаще регистрируется у женщин. Вероятно, это связано с посещением соляриев и увеличенной нагрузкой солнечной радиации для получения загара [8, 9]. У лиц, достигших 55 лет, заболеваемость в зависимости от гендерной принадлежности становится примерно равной, а в более позднем возрасте чаще регистрируется у мужчин.

Меланоциты иной локализации также способны к злокачественному росту. Около 5% всех меланом представлено меланомой глаза. Из них 95% развиваются в увеальном тракте. Остальные случаи представлены меланомой конъюнктивы, которая по своей генетической природе больше схожа с МК, чем с увеальной меланомой (УМ) [6]. УМ может развиваться в хориоидее (90%), цилиарном теле (5%) и радужке (5%). В отличие от кожной формы заболеваемость УМ остается стабильной на протяжении последних 50 лет [10]. Средний возраст пациентов – 61 ± 15 лет (возрастной интервал – 3–100 лет). Мужчины этим заболеванием страдают чаще [10].

Закономерность развития УМ по этническому фактору схожа с таковой при МК: реже заболевание развивается у азиатов и лиц с темной кожей (менее одного случая на 1 млн населения). У европейского населения прослеживается прямая зависимость от широты проживания, то есть распространенность заболевания увеличивается от стран Средиземноморья (около двух случаев на 1 млн в Испании и Италии) к странам Скандинавского полуострова (более восьми случаев на 1 млн) [11].

Биология и генетика

Меланоциты кожи располагаются примерно через каждую десятую клетку базального слоя эпидермиса. По дендритным отросткам они передают меланосомы в соседние кератоциты или волосяные фолликулы [2]. Невоциты утрачивают эту способность и клонально пролиферируют, формируя скопления в виде невусов. Формирование злокачественных меланомных новообразований начинается с небольших поверхностных опухолей, ограниченных эпидермисом. В фазе радиального (горизонтального) роста они могут вести себя либо по типу меланомы *in situ*, не выходя за пределы эпидермиса, либо по типу микроинвазивной меланомы с расширениями в область сосочкового слоя дермы [12]. Вертикальная фаза роста может быть следующим этапом канцерогенеза опухоли после радиальной фазы, а также первичным паттерном роста. Эта фаза подразумевает инвазивную природу опухоли: она прорастает в дерму и более глубокие ткани и уже имеет метастатический потенциал. УМ также способна к росту как в горизонтальном, так и в вертикальном направлении, что подтверждает классификация TNM. УМ и МК характеризуются совершенно разными генетическими профилями и онкогенными мутациями. Около 10% МК имеют наследственное происхождение [4]. Основной генетический субстрат наследственных форм представлен мутациями, связанными с циклинзависимыми киназами (CDKN2A, CDK4), геном-онкосупрессором ретинобластомы RB1, генами, ответственными за восстановление ДНК (BAP1) и поддержание теломер (POT1, ACD, TERF2IP, TERT), а также генами MITF и MC1R [13, 14]. Частота наследственной формы УМ не превышает 2%. В данном аспекте важно открытие роли гена BAP1 в возникновении УМ. Мутация в этом гене вызывает развитие BAP1 (BRCA1-associated protein 1) наследственного ракового синдрома, обусловленного предрасположенностью к МК и УМ, злокачественной мезотелиоме, почечно-клеточному раку и другим злокачественным новообразованиям [15].

Основными драйверными мутациями в приобретенных МК являются гены BRAF, NRAS и NF1, в конечном итоге активирующие сигнальный путь ERK, ответственный за выживание, пролиферацию и подвижность клеток [16]. К драйверам канцерогенеза УМ прежде всего относятся мутации генов GNAQ и GNA11, ответственные за активацию множества различных сигнальных путей, в том числе ERK [4, 17].

Хромосомные нарушения в опухолевых клетках МК и УМ также различны. Клетки МК имеют очень сложные закономерности цитогенетических изменений, которые могут затрагивать более десяти различных хромосом [16]. В случае УМ большинство хромосомных нарушений представлено моносомией 3-й и/или аберрациями 8-й хромосомы [17].

Факторы риска

УФИ – ведущий фактор риска развития МК. Большинство меланом развивается на тех участках кожи, которые наиболее часто подвергаются воздействию солнечных лучей. Еще более уязвимы участки кожи, склонные к солнечным ожогам.

Метаанализ факторов риска развития МК [18] показал, что интермиттирующий характер пребывания на солнце вносит значительный вклад в развитие заболевания. Не менее важными источниками канцерогенного УФИ являются солярии и PUVA-терапия псориаза и других заболеваний кожи. У тех, кто пользуется услугами солярия более одного года, риск развития МК увеличивается на 61% [9].

Высокая интенсивность естественной пигментации кожи способствует более надежной защите тканей от УФИ. С этим связаны соответствующие фенотипические факторы риска: светлая кожа, светлый или рыжий цвет волос, голубые или зеленые глаза, склонность к веснушкам. Перечисленные факторы увеличивают риск развития МК в 2–4 раза [19].

Несмотря на то что некоторые невусы могут быть предшественниками МК, их наличие обычно рассматривается как фактор риска развития опухоли *de novo*. Количество невусов стойко ассоциируется с этим риском: наличие 50–100 невусов повышает риск на 5–17% [20].

Согласно теории divergent pathway, лицам с небольшим количеством невусов требуется большее количество солнечного излучения для развития МК, и наоборот [21].

Наличие в анамнезе базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи увеличивает не только риск развития МК, но и смертность от этого заболевания [22]. Предшествующая МК, также являющаяся фактором риска, повышает вероятность развития второй первичной опухоли в два-три раза [23]. У больных после трансплантации органов, пациентов с лимфомой, ВИЧ-инфекцией и другими иммуносупрессивными состояниями чаще развивается МК *de novo*, которая ассоциируется с более плохим прогнозом [24].

Многие факторы риска являются общими для УМ и МК: светлый фенотип кожи, волос и глаз, пребывание на солнечном свете, географическая широта места проживания, способность кожи к загару, наличие невусов и веснушек кожи и радужки [25]. Однако не все перечисленные факторы значимы. Наиболее существенный вклад в развитие заболевания вносят географическая широта места проживания, светлый цвет глаз, работа сварщиком, наличие атипичных кожных невусов, а также окулодермальный меланоцитоз, связанный с развитием УМ в одном из 400 случаев [26].

Вопрос воздействия УФИ как фактора риска остается дискутабельным. При выполнении крупного метаанализа [27] и секвенировании генома клеток УМ [17] установлено, что связь между заболеванием и воздействием УФИ малозначительна.

Клинические особенности

Согласно клинико-анатомической классификации, МК подразделяют на четыре основные формы – поверхностно-распространяющуюся, узловую, лентиго и акральную лентигинозную (в порядке убывания по распространенности) и более редкие формы (беспигментную, десмопластическую, меланому Шпитца, меланоцитому) [28]. Поверхностно-распространяющаяся меланома считается наиболее распространенной формой и характеризуется новообразованием темного цвета толщиной менее 1 мм. Почти в 2/3 всех случаев МК образуется *de novo*, без ассоциированных невусов. Между тем поверхностно-распространяющаяся форма все же чаще развивается из образовавшегося ранее невуса [29]. Узловая меланома представлена новообразованием темного цвета толщиной более 2 мм. Лентиго-меланома развивается в местах постоянного воздействия солнечного света (кожа лица и шеи), выглядит как пятно коричневого загара и медленно развивается, меняя цвет и размер. Для акральной лентигинозной меланомы характерна нетипичная локализация – ладонная и подошвенная, а также под ногтевой пластиной. Это наиболее распространенный тип меланомы среди темнокожего населения [28].

Исходя из клинической классификации, основанной на TNM, МК подразделяют на пять стадий [30]. В клинической практике также широко используются классификации по Clark Level и Breslow Depth.

Существует несколько правил клинического прогнозирования развития МК: симптом «гадкого утенка» (ugly duckling), критерии ABCDE и список Глазго. Симптом «гадкого утенка» определяется у пациентов с множественными невусами и представляет собой нетипичный вид невуса по сравнению с остальными, имеющими множество общих черт [31]. ABCDE-критерии позволяют оценить:

- ✓ A (asymmetry) – асимметрию;
- ✓ B (border irregularities) – нечеткие границы;
- ✓ C (color variegation) – многоцветность;
- ✓ D (diameter) – диаметр (> 6 мм);
- ✓ E (evolution) – изменения [32].

Британские критерии Глазго подразделяют признаки на большие (изменения в размере, форме или цвете) и малые (диаметр > 7 мм, воспаление, покрытие коркой или кровью, изменения чувствительности) [33]. При наличии одного большого или трех малых критериев пациента направляют к специалисту.

УМ классифицируется по принципу TNM, при этом ключевыми параметрами являются размер образования, вовлеченность в опухолевый процесс цилиарного тела и экстраокулярный рост. Симптомы УМ, в частности вспышки, плавающие помутнения и дефекты полей зрения, не носят патогномоничного характера.

Большинство хориоидальных и цилиарных меланом образуются *de novo* [34]. Существует ряд критериев оценки факторов риска озлокачествления невусов, укладывающихся в мнемоническое правило To Find Small Ocular Melanoma Using Helpful Hints Daily:

- ✓ T (thickness) – толщина (> 2 мм);
- ✓ F (fluid) – субретинальная жидкость;
- ✓ S (symptoms) – симптомы;
- ✓ O (orange pigment) – оранжевый пигмент липофусцин;
- ✓ M (margin) – в менее чем 3 мм от края диска зрительного нерва;
- ✓ UH (ultrasound hollowness) – пустоты при ультразвуковом исследовании;
- ✓ H (halo) – отсутствие ореола;
- ✓ D (drusen) – друзы и другие признаки хронических дегенеративных процессов в виде фиброза или атрофии [35].

Диагностика

Диагноз МК может быть установлен на основании физикального обследования и дополнительных диагностических методов, в частности дерматоско-

пии. Морфологическая верификация является окончательным этапом в постановке диагноза. Материал для гистологического исследования может быть получен путем эксцизионной или инцизионной биопсии.

Биопсия МК проводится вместе с полным удалением новообразования в пределах здоровых тканей (эксцизионная и панч-биопсия) или в качестве исключительно диагностической процедуры (инцизионная биопсия), если новообразование слишком большое для одномоментного удаления или оно имеет лицевую, акральную или слизистую локализацию. При этом инцизионная биопсия не ухудшает прогноза заболевания по показателям регионарных рецидивов и общей выживаемости [36]. Для исключения вовлеченности в патологический процесс лимфатических узлов требуется проведение биопсии сторожевого лимфатического узла [37].

Диагноз УМ основан на клинических данных, получаемых при проведении биомикроскопии с непрямой офтальмоскопией, и может быть подтвержден дополнительными методами, такими как ультразвуковое В-сканирование, ультразвуковая биомикроскопия, оптическая когерентная томография и флуоресцентная ангиография [35].

Биопсия УМ используется для получения материала для морфологического, цитогенетического и молекулярно-диагностического исследований [38, 39]. Данные методы позволяют детально проанализировать риск метастазирования УМ и прогноз заболевания с формированием соответствующих прогностических классов, а также отобрать пациентов для проведения клинических исследований эффективности лечения метастатической УМ. При этом пятилетний риск метастазирования УМ при выполнении брахитерапии с тонкоигольной аспирационной биопсией и без нее составляет 13 и 14% соответственно, что, по данным T.A. McCannel и соавт., не имеет статистически значимой разницы [40].

Для мониторинга регионарных метастазов МК необходимо проводить ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов [41], для исключения метастатического поражения – лучевую диагностику в полном объеме.

Диагностические мероприятия по отслеживанию метастазов УМ представлены методами лучевой диагностики в виде магнитно-резонансной томографии брюшной полости с введением внутривенного контраста и компьютерной томографии органов грудной клетки. Частота и тип исследования зависят от вида меланомы и прогностического класса [42].

Лечение первичной опухоли

Первый шаг в лечении МК после установления диагноза – хирургическое удаление первичной опухоли. Объем удаляемой ткани, окружающей патологический очаг, зависит от толщины меланомы и наличия регионарных метастазов.

Концепция применяемого ранее сверхрадикального (> 5 см от края новообразования) иссечения МК со временем претерпела множество изменений в сторону уменьшения объемов эксцизии [43]. Удаление проводят по эллипсоидному контуру, замеры выполняют по короткой оси эллипсоида. На основании исследования Всемирной организации здравоохранения, при толщине КМ до 1 мм осуществляется эксцизия 1 см окружающей край опухоли ткани, при толщине от 1 до 2 мм – 2 см от края. При МК T3/T4 с толщиной более 2 мм данных, подтверждающих эффективность иссечения окружающих тканей на более чем 2 см, нет [44, 45].

Рецидив первичной опухоли в зоне оперативного вмешательства считается достаточно редким осложнением (менее чем 2% случаев) и ассоциирован с крайне плохим прогнозом, когда пятилетняя выживаемость составляет только 9% [45].

Известно множество различных методов лечения первичной УМ. Их применение связано с такими факторами, как размер и локализация опухоли, наличие экстраокулярного роста, влияние на зрительные функции, возраст и предпочтения пациента, наличие метастазов.

Несмотря на низкую радиочувствительность всех типов меланом [46], ведущий метод лечения УМ – лучевая терапия. При этом локальные лучевые нагрузки подразумевают сравнительно большие дозы радиации. Существуют два ведущих вида лучевой терапии – брахитерапия и протонная терапия. Они характеризуются примерно одинаковой эффективностью, но имеют свои особенности. Метод брахитерапии заключается в подшивании аппликатора с радиоактивными элементами к глазу в проекции опухоли. При этом могут использоваться различные изотопы: иод-125 (125I), иридий-192 (192Ir), палладий-103 (103Pd) и рутений-106/родий-106 (106Ru/106Rh). Наиболее распространены изотопы йода и рутений-родиевые изотопы [47]. При брахитерапии крайне важно правильно располагать радиоаппликатор и использовать методы, позволяющие контролировать соответствие локализации опухоли и радиоаппликатора. Это напрямую влияет на частоту локальных рецидивов заболевания [48, 49]. Протонотерапия позволяет оптимально распределять лучевую нагрузку на опухолевую ткань, но может наносить коллатеральный урон близлежащим структурам глаза. Использование обоих методов ассоциируется с осложнениями в виде синдрома сухого глаза, катаракты, неоваскулярной глаукомы, гемофтальма, отслойки сосудистой оболочки, увеитов, некроза склеры, лучевой ретинопатии и оптической нейропатии. Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза, панретинальная лазеркоагуляция и витреоретинальная хирургия признаны эффективными методами в профилактике развития неоваскулярной глаукомы и ассоциированной с ней энуклеацией [49].

До 1970-х гг. энуклеация считалась стандартом оказания медицинской помощи больным УМ, но после сравнительных исследований выживаемости при использовании различных методов лечения роль органосохраняющих операций была пересмотрена.

Согласно результатам исследования COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study) [47], пяти-, десяти- и 12-летняя смертность у пациентов с гистологически подтвержденными метастазами УМ составила 10, 18 и 21% соответственно в группе I-125-брахитерапии и 11, 17 и 17% соответственно в группе энуклеации. При этом общая смертность (с учетом других причин смерти) в обеих группах не имела статистически значимой разницы. В этом же исследовании преимуществ дополни-

тельной лучевой терапии перед энуклеацией не зафиксировано. Энуклеация считается методом выбора при УМ больших размеров, экстраокулярном росте, плохом прогнозе зрительных функций (неоваскулярная глаукома, обширная отслойка сетчатки) или соответствующих предпочтениях пациента.

Локальное хирургическое лечение в виде транссклеральной или трансретинальной эндорезекции опухоли с применением методов витреоретинальной хирургии представляет собой технически сложную процедуру и используется в комбинации с лучевой терапией [50, 51]. Преимуществами такого комбинированного метода являются профилактика основных осложнений брахитерапии, увеличение шансов на сохранение глаза и уменьшение вероятности продолженного роста.

К другим методам лечения относят лазерную транспупиллярную термотерапию, фотодинамическую терапию и лазерную фотокоагуляцию. Транспупиллярная термотерапия в качестве

Общие и отличительные признаки меланомы кожи и увеальной меланомы

Признак	МК	УМ	Ссылки
Эмбриологическое происхождение	Производные нервного гребня		[2]
Физиология меланоцитов	Защита от УФИ, цвет кожи и волос	Цвет радужки, другие функции окончательно не установлены	[2–4]
Эпидемиология	Глобальный рост числа случаев, 90% всех меланом	Заболеваемость стабильна, 5% всех меланом	[5, 6, 10]
Средний возраст, лет	57–65	61 ± 15	[8, 10]
Пол	В молодом возрасте чаще женщины, после 60 – мужчины	Мужчины на 30% чаще	[9, 10]
Этнический и географический факторы	Крайне низкая заболеваемость у азиатов и темнокожих людей. Явная зависимость от региона проживания		[6, 7, 11]
Наследственные формы	~10%. Гены CDKN2A, CDK4, RB1, BAP1, POT1, ACD, TERF2IP, TERT, MITF и MC1R	1–2%. В рамках наследственного ракового синдрома с мутацией гена BAP1	[4, 13, 15]
Основные драйверные гены	BRAF, NRAS и NF1	GNAQ и GNA11	[14, 16, 17]
Цитогенетика	Сложные закономерности затрагивают более 10 различных хромосом	Четкая определенность: моносомия 3-й и/или аберрации 8-й хромосомы	[16, 17]
Отношение к невусам	Большинство развиваются *de novo*		[29, 34]
УФИ	Ведущий фактор риска	Малозначительный фактор риска	[17–19, 27]
Другие факторы риска	В основном схожи: светлая кожа, волосы и глаза, множественные невусы кожи и радужки		[18, 19, 25, 26]
Жалобы	Визуально заметное новообразование	Снижение остроты зрения, периферического зрения	[12, 35]
Целесообразность и безопасность биопсии	Высокая. Используется для дифференциальной диагностики, влияет на тактику лечения	Высокая. Используется для дифференциальной диагностики, влияет на прогноз заболевания	[36–40]
Методы лечения первичной опухоли	Хирургия	Лучевая терапия, хирургия, лазерная и фотодинамическая терапия	[43, 44, 47–53]
Основные прогностические признаки	Толщина, изъязвление поверхности, митотическая активность	Базальный размер и толщина, прорастание в цилиарное тело или экстраокулярно	[47, 54, 57]
Прогноз	Общая пятилетняя выживаемость при I стадии – 95–100%, при II стадии – 65–92,8%, при III – 41–71%, при IV – 9–28%	Общая пятилетняя выживаемость – 62%. Метастазы развиваются в 50% случаев	[54–58]
Методы лечения метастатической болезни	Диссекция лимфатических узлов, адъювантная иммунотерапия, таргетная терапия	Эффективные методы лечения отсутствуют	
Метастазирование	Лимфогенное	Гематогенное	
Первые метастазы	Регионарные лимфатические узлы	Печень, легкие	
Медиана выживаемости при отдаленных метастазах	6–10 месяцев. Проводятся клинические исследования препаратов, продемонстрировавших увеличение общей выживаемости на раннем этапе	2–10 месяцев	

первичного метода лечения применяется у пациентов с УМ центральной локализации и проминенцией не более 3 мм, что обеспечивает полную регрессию опухоли в 69% случаев [52]. Данный метод позволяет сохранить высокие зрительные функции и не увеличивает риск метастазирования опухоли (средний период наблюдения – 32,8 месяца). В остальных случаях отмечается неполная регрессия опухоли или отсутствие эффекта лечения. К осложнениям данного метода относятся окклюзия сосудов сетчатки, макулярный отек, эпиретинальная мембрана, гемофтальм и отслойка сетчатки. Фотодинамическая терапия используется только для беспигментных УМ малых размеров, обеспечивает контроль роста только в краткосрочной перспективе, но помогает избежать большинства осложнений, характерных для других методов [53].

Метастатическая болезнь: прогноз и лечение

Толщина опухоли – главный прогностический фактор МК. Десятилетняя выживаемость у пациентов с толщиной МК < 1 мм составляет 92%, с толщиной > 4 мм уменьшается до 50% [54]. К другим прогностическим факторам относят изъязвление поверхности опухоли и ее митотическую активность. Метастазирование МК носит лимфогенный характер, большинство метастазов находятся в коже, подкожной ткани и регионарных лимфатических узлах. Общая пятилетняя выживаемость при I стадии составляет 95–100%, II стадии – 65–92,8%, III стадии – 41–71%, IV стадии – 9–28% [55]. Отдаленные метастазы связаны с плохим прогнозом, когда показатели выживаемости измеряются не в годах, а в месяцах [54]. При метастазах в легких прогноз выживаемости несколько лучше, чем при отдаленных метастазах в других внутренних органах.

Методы лечения первичной УМ высокоэффективны и в 95% случаев предотвращают локальный рецидив заболевания. Однако метастатическая болезнь развивается примерно у половины пациентов [56]. УМ имеет гематогенный тип метастазирования. Чаще метастазы локализуются в печени (93%) и легких (24%), реже затрагиваются кожа, мягкие ткани и кости. Множественные метастазы определяются в 87% случаев [47]. К плохим прогностическим признакам, степень увеличения которых коррелирует с общей выживаемостью, относятся:

- возраст пациента;
- большие базальный размер и толщина опухоли;
- прорастание в цилиарное тело;
- экстраокулярный рост;
- эпителиоидный тип опухолевых клеток и васкулогенная мимикрия.

Вероятность развития метастатической болезни связана с толщиной опухоли: она увеличивается на 6% каждые десять лет при толщине опухоли до 1 мм, на 12–16% – при толщине 1,1–4,0 мм, на 27–29% – при толщине 4,1–7,0 мм и на 41–44% – при толщине опухоли 7,1–10,0 мм [57].

Благодаря успехам молекулярно-генетических исследований биологии меланомы в последнее десятилетие в терапии МК наметились два основных подхода: иммунологическое воздействие на опухоль и возможность направленной блокады основных сигнальных путей, специфичных для меланомы. При наличии регионарных лимфатических метастазов, подтвержденных результатами биопсии, выполняют диссекцию лимфатических узлов и назначают адъювантную иммунотерапию. Прорыв в лечении диссеминированной меланомы кожи произошел в 2011 г., когда Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) зарегистрировало в США два новых препарата для лечения метастатической МК – ипилимумаб и вемурафениб. По сравнению со стандартной химиотерапией на фоне применения этих препаратов увеличивается общая выживаемость пациентов с МК [58].

Сегодня активно проводятся исследования эффективности комбинаций химиотерапии, иммунотерапии и таргетной терапии. Использование лучевой терапии у пациентов с меланомой III или IV стадии имеет очень узкие показания. По мнению большинства авторов ранних исследований, меланома обладает низкой радиочувствительностью [46]. Проведение хирургической метастазэктомии возможно только при наличии единичных метастазов.

В настоящее время эффективные методы лечения метастатической УМ отсутствуют. У пациентов с метастазами, даже получающих лечение, медиана общей выживаемости не превышает 14 месяцев [56].

Общие и отличительные признаки МК и УМ представлены в таблице.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Литература

1. *Cichorek M., Wachulska M., Stasiewicz A., Tymińska A.* Skin melanocytes: biology and development // Postepy Dermatol. Alergol. 2013. Vol. 30. № 1. P. 30–41.
2. *Mort R.L., Jackson I.J., Patton E.E.* The melanocyte lineage in development and disease // Development. 2015. Vol. 142. № 4. P. 620–632.
3. *Hu D.-N., Savage H.E., Roberts J.E.* Uveal melanocytes, ocular pigment epithelium, and müller cells in culture: in vitro toxicology // Int. J. Toxicol. 2002. Vol. 21. № 6. P. 465–472.
4. *Pandiani C., Béranger G.E., Leclerc J. et al.* Focus on cutaneous and uveal melanoma specificities // Genes Dev. 2017. Vol. 31. № 8. P. 724–743.
5. *Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R.* The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society // Cancer. 1998. Vol. 83. № 8. P. 1664–1678.
6. *Ali Z., Yousaf N., Larkin J.* Melanoma epidemiology, biology and prognosis // EJC Suppl. 2013. Vol. 11. № 2. P. 81–91.
7. *Демидов Л.В., Утяшев И.А., Харкевич Г.Ю.* Роль вемурафениба в лечении диссеминированной меланомы кожи // Современная онкология. 2013. Т. 15. № 2. С. 58–61.

8. Melanoma skin cancer incidence statistics. Cancer Research UK // www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/melanoma-skin-cancer/incidence.
9. *Colantonio S., Bracken M.B., Beecker J.* The association of indoor tanning and melanoma in adults: systematic review and meta-analysis // J. Am. Acad. Dermatol. 2014. Vol. 70. № 5. P. 847–857.
10. *Singh N., Bergman L., Seregard S., Singh A.D.* Uveal melanoma: epidemiologic aspects // Clinical Ophthalmic Oncology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014. P. 75–87.
11. *Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L. et al.* Incidence of uveal melanoma in Europe // Ophthalmology. 2007. Vol. 114. № 12. P. 2309–2315.
12. *Scolyer R.A.* Classification and histopathology of melanoma // Cutaneous Melanoma. Cham: Springer International Publishing, 2020. P. 16–17.
13. *Goldstein A.M., Chan M., Harland M. et al.* Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents // J. Med. Genet. 2007. Vol. 44. № 2. P. 99–106.
14. *Mitra D., Luo X., Morgan A. et al.* An ultraviolet-radiation-independent pathway to melanoma carcinogenesis in the red hair/fair skin background // Nature. 2012. Vol. 491. № 7424. P. 449–453.
15. *Klebe S., Driml J., Nasu M. et al.* BAP1 hereditary cancer predisposition syndrome: a case report and review of literature // Biomark. Res. 2015. Vol. 3. ID 14.
16. *Van den Bosch T., Kilic E., Paridaens D., de Klein A.* Genetics of uveal melanoma and cutaneous melanoma: two of a kind? // Dermatol. Res. Pract. 2010.
17. *Johansson P., Aoude L.G., Wadt K. et al.* Deep sequencing of uveal melanoma identifies a recurrent mutation in PLCB4 // Oncotarget. 2016. Vol. 7. № 4. P. 4624–4631.
18. *Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S. et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure // Eur. J. Cancer. 2005. Vol. 41. № 1. P. 45–60.
19. *Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S. et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors // Eur. J. Cancer. 2005. Vol. 41. № 14. P. 2040–2059.
20. *Bataille V., Bishop J.A., Sasieni P. et al.* Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study // Br. J. Cancer. 1996. Vol. 73. № 12. P. 1605–1611.
21. *Olsen C.M., Zens M.S., Stukel T.A. et al.* Nevus density and melanoma risk in women: a pooled analysis to test the divergent pathway hypothesis // Int. J. Cancer. 2009. Vol. 124. № 4. P. 937–944.
22. *Kahn H.S., Tatham L.M., Patel A.V. et al.* Increased cancer mortality following a history of nonmelanoma skin cancer // JAMA. 1998. Vol. 280. № 10. P. 910–912.
23. *Chen T., Fallah M., Försti A. et al.* Risk of next melanoma in patients with familial and sporadic melanoma by number of previous melanomas // JAMA Dermatol. 2015. Vol. 151. № 6. P. 607–615.
24. *Kubica A.W., Brewer J.D.* Melanoma in immunosuppressed patients // Mayo Clin. Proc. 2012. Vol. 87. № 10. P. 991–1003.
25. *Bataille V., Sasieni P., Cuzick J. et al.* Risk of ocular melanoma in relation to cutaneous and iris naevi // Int. J. Cancer. 1995. Vol. 60. № 5. P. 622–626.
26. *Nayman T., Bostan C., Logan P., Burnier M.N.Jr.* Uveal melanoma risk factors: a systematic review of meta-analyses // Curr. Eye Res. 2017. Vol. 42. № 8. P. 1085–1093.
27. *Shah C.P., Weis E., Lajous M. et al.* Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis // Ophthalmology. 2005. Vol. 112. № 9. P. 1599–1607.
28. *Lens M.* Current clinical overview of cutaneous melanoma // Br. J. Nurs. 2008. Vol. 17. № 5. P. 300–305.
29. *Pampena R., Kyrgidis A., Lallas A. et al.* A meta-analysis of nevus-associated melanoma: prevalence and practical implications // J. Am. Acad. Dermatol. 2017. Vol. 77. № 5. P. 938–945.e4.
30. *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 // CA Cancer J. Clin. 2017. Vol. 67. № 6. P. 472–492.
31. *Gaudy-Marqueste C., Wazaefi Y., Bruneu Y. et al.* Ugly duckling sign as a major factor of efficiency in melanoma detection // JAMA Dermatol. 2017. Vol. 153. № 4. P. 279–284.
32. *American Academy of Dermatology Ad Hoc Task Force for the ABCDEs of Melanoma, Tsao H., Olazagasti J.M., Cordoro K.M. et al.* Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs // J. Am. Acad. Dermatol. 2015. Vol. 72. № 4. P. 717–723.
33. Melanoma: assessment and management. NICE Guideline, № 14. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2015.
34. *Jovanovic P., Mihajlovic M., Djordjevic-Jocic J. et al.* Ocular melanoma: an overview of the current status // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2013. Vol. 6. № 7. P. 1230–1244.
35. *Shields C.L., Manalac J., Das C. et al.* Choroidal melanoma: clinical features, classification, and top 10 pseudomelanomas // Curr. Opin. Ophthalmol. 2014. Vol. 25. № 3. P. 177–185.
36. *Pflugfelder A., Weide B., Eigentler T.K. et al.* Incisional biopsy and melanoma prognosis: facts and controversies // Clin. Dermatol. 2010. Vol. 28. № 3. P. 316–318.
37. *Wong S.L., Balch C.M., Hurley P. et al.* Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 23. P. 2912–2918.
38. *Shields C.L., Ganguly A., Bianciotto C.G. et al.* Prognosis of uveal melanoma in 500 cases using genetic testing of fine-needle aspiration biopsy specimens // Ophthalmology. 2011. Vol. 118. № 2. P. 396–401.
39. *Яровая В.А., Клеянкина С.С., Яровой А.А. и др.* «Прогностическая» биопсия меланомы хориоидеи: техника, морфологическая и молекулярно-генетическая диагностика // Современные технологии в офтальмологии. 2017. № 1. С. 375–377.

40. *McCannel T.A., Chang M.Y., Burgess B.L.* Multi-year follow-up of fine-needle aspiration biopsy in choroidal melanoma // Ophthalmology. 2012. Vol. 119. № 3. P. 606–610.
41. *Blum A., Schlagenhauff B., Stroebel W. et al.* Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the follow-up of patients with cutaneous melanoma: results of a prospective study of 1288 patients // Cancer. 2000. Vol. 88. № 11. P. 2534–2539.
42. *Eskelin S., Pyrhönen S., Summanen P. et al.* Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment // Ophthalmology. 2000. Vol. 107. № 8. P. 1443–1449.
43. *Барчук А.С.* Хирургическое лечение меланом // Практическая онкология. 2001. Т. 4. № 8. С. 30–36.
44. *Cascinelli N.* Margin of resection in the management of primary melanoma // Semin. Surg. Oncol. 1998. Vol. 14. № 4. P. 272–275.
45. *Karakousis C.P., Balch C.M., Urist M.M. et al.* Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial // Ann. Surg. Oncol. 1996. Vol. 3. № 5. P. 446–452.
46. *Dewey D.L.* The radiosensitivity of melanoma cells in culture // Br. J. Radiol. 1971. Vol. 44. № 526. P. 816–817.
47. *Margo C.E.* The Collaborative ocular melanoma study: an overview // Cancer Control. 2004. Vol. 11. № 5. P. 304–309.
48. *Egger E., Schalenbourg A., Zografos L. et al.* Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001. Vol. 51. № 1. P. 138–147.
49. *Olmos L.C., Lee R.K.* Medical and surgical treatment of neovascular glaucoma // Int. Ophthalmol. Clin. 2011. Vol. 51. № 3. P. 27–36.
50. *Коробов Е.Н., Яровой А.А., Гориков И.М. и др.* Эндорезекция меланомы хориоидеи после брахитерапии RU-106 как альтернатива энуклеации глаза // Практическая медицина. 2018. Т. 114. № 3. С. 93–96.
51. *Gündüz K., Bechrakis N.E.* Exoresection and endoresection for uveal melanoma // Middle East Afr. J. Ophthalmol. 2010. Vol. 17. № 3. P. 210–216.
52. *Yarovoy A.A., Magaramov D.A., Bulgakova E.S.* Which choroidal melanoma should be treated with primary transpupillary thermotherapy? Our experience from 78 patients // Eur. J. Ophthalmol. 2010. Vol. 20. № 1. P. 186–193.
53. *Fabian I.D., Stacey A.W., Papastefanou V. et al.* Primary photodynamic therapy with verteporfin for small pigmented posterior pole choroidal melanoma // Eye (Lond.). 2017. Vol. 31. № 4. P. 519–528.
54. *Balch C.M., Soong S.J., Gershenwald J.E. et al.* Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system // J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 19. № 16. P. 3622–3634.
55. *Svedman F.C., Pillas D., Taylor A. et al.* Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe – a systematic review of the literature // Clin. Epidemiol. 2016. Vol. 8. P. 109–122.
56. *Xu L.T., Funchain P., Tarhini A.A., Singh A.D.* Uveal melanoma: metastases // Clinical Ophthalmic Oncology. Cham: Springer International Publishing, 2019. P. 317–329.
57. *Shields C.L., Furuta M., Thangappan A. et al.* Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes // Arch. Ophthalmol. 2009. Vol. 127. № 8. P. 989–998.
58. *Domingues B., Lopes J.M., Soares P., Pópulo H.* Melanoma treatment in review // Immunotargets Ther. 2018. Vol. 7. P. 35–49.

Cutaneous and Uveal Melanoma: Similarities and Differences

A.A. Yarovoy, PhD[1], L.V. Demidov, PhD, Prof.[2], I.A. Levashov[1], V.V. Nazarova, PhD[2], V.A. Yarovaya[1]

[1] *S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex 'Eye Microsurgery'*
[2] *N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology*

Contact person: Ilya A. Levashov, mesmerizz3d@gmail.com

Melanoma is a type of cancer that develops from melanocytes of various localization. Melanoma mostly occurs in the skin but the eye is nevertheless important region to consider since uveal melanoma (UM) is the most common intraocular malignancy. Some epidemiological features of cutaneous melanoma (CM) and UM are similar in nature. Melanocytes of skin and uvea have a common embryological origin, but malignant cells of these tissues behave differently in a biological manner. Apparently it is due to differences in genetic profiles and oncogenic mutations. CM and UM vary in risk factors. Diagnostic tendencies have a common focus on safety of the melanoma biopsy. Treatment methods for the primary tumor differ completely. For CM it is primarily a surgery. Among the various UM treatment modalities local radiation therapy is most often preferred. Narrowing excision margins for CM and comprehensive ophthalmological approach in patients with UM make a significant contribution to the organ-sparing treatment. Metastatic routes of CM and UM are essentially different. Until recently, the survival of patients with metastatic disease in both melanomas was no more than a year. Breakthrough had occurred in the treatment of metastatic CM, while effective treatment is currently absent for metastatic UM. This is a narrative review of the literature with 58 references. PubMed, Google Scholar and clinical decision support resource UpToDate were used with searched keywords cutaneous melanoma and uveal melanoma.

Key words: *cutaneous melanoma, uveal melanoma, oncology, ophthalmology, ocular oncology*

[1] Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

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

Опыт применения иммунотерапии при погранично резектабельной первичной или олигометастатической меланоме кожи

В.В. Егоренков[1], М.С. Молчанов[1], А.В. Куткович[1], М.С. Аксенов[1], Ф.В. Моисеенко[1, 2], Н.М. Волков[1], В.В. Чернобривцева[1], А.С. Жегалина[1], К.В. Шелехова[1], В.М. Моисеенко[1]

Адрес для переписки: Виталий Викторович Егоренков, knpc.spb@oncocentre.ru

Для цитирования: *Егоренков В.В., Молчанов М.С., Куткович А.В. и др.* Опыт применения иммунотерапии при погранично резектабельной первичной или олигометастатической меланоме кожи // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 18. С. 86–91.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-18-86-91

Было проведено исследование эффективности предоперационной иммунотерапии ингибиторами контрольных точек у пациентов с гистологически подтвержденной меланомой кожи, значительным местным распространением заболевания или олигометастатическим рецидивом заболевания, относительно удовлетворительным состоянием по ECOG и возможностью выполнения полного циторедуктивного хирургического вмешательства при условии уменьшения размеров образований. Полученные результаты позволяют предположить, что у части больных злокачественной меланомой на фоне терапии современными ингибиторами иммунных контрольных точек достигается полный патоморфологический регресс, который в ряде случаев может быть равносилен излечению от злокачественной опухоли.

Ключевые слова: *иммунотерапия, погранично резектабельная первичная меланома кожи, олигометастатическая меланома кожи, ипилимумаб, ниволумаб*

Введение

Долгое время показатели пятилетней выживаемости больных с III стадией злокачественной меланомы кожи оставались неутешительными [1, 2]. Сходная ситуация наблюдалась и у больных с рецидивом заболевания после радикального хирургического лечения. Однако появление таргетных препаратов, а затем ингибиторов контрольных точек позволило более чем в три раза улучшить отдельные показатели выживаемости [3, 4].

В настоящее время стандартным подходом к ведению пациентов с III стадией является хирургическое удаление первичной опухоли с последующей адъювантной терапией. Больным с IV стадией показана таргетная терапия или иммунотерапия в зависимости от подтипа и прогноза опухоли. Предоперационная терапия позволяет достигать важнейших целей [5, 6]. Во-первых, уменьшение объема опухолевых очагов облегчает выполнение и повышает радикальность хирургического пособия, а также значительно улучшает косметические характеристики проведенного вмешательства. Во-вторых, появляется реальная возможность определить прогноз течения болезни с помощью оценки лекарственного патоморфоза в операционных образцах. Полный патоморфологический регресс – важнейший прогностический фактор хорошего прогноза. Данная закономерность установлена для HER2-позитивного рака молочной железы, плоскоклеточных опухолей головы и шеи, рака анального канала [7–9]. И наоборот, отсутствие лекарственного патоморфоза служит важным биологическим маркером нецелесообразности проведения адъювантной терапии. Существенные недостатки предоперационного или неоадъювантного лекарственного лечения – отсрочка потенциально радикального хирургического вмешательства с потерей его радикальности и невозможность выполнения. В связи с этим особое значение приобретает прогнозирование эффекта на ранних этапах терапии. Подобные закономерности показаны для физических свойств опухолевых очагов, в частности жесткости.

Ранее было продемонстрировано, что изменение жесткости опухоли, оцененное методом магнитно-

резонансной эластографии, коррелирует с уменьшением размеров опухоли при ее стандартной оценке [10, 11]. Кроме того, на возможность проведения радикального лечения способно повлиять и ухудшение общего состояния больного на фоне токсичности системной предоперационной терапии. Между тем предоперационная лекарственная терапия имеет преимущества, одним из которых является возможность исследования механизмов, определяющих чувствительность и резистентность опухоли к новым лекарственным препаратам, в том числе ингибиторам контрольных точек.

Возможности предоперационного использования иммунотерапевтических препаратов нового поколения изучены недостаточно. Тем не менее имеются крайне обнадеживающие результаты применения данного класса препаратов при локализованных или пограничо резектабельных опухолях различных нозологических форм [12, 13]. На текущий момент известно несколько исследований, суммарно включавших 64 больных, в которых использовалась предоперационная иммунотерапия [14].

Учитывая сказанное, мы решили изучить вопрос целесообразности полной циторедукции на фоне терапии ингибиторами контрольных точек у пациентов с меланомой кожи.

Материал и методы

Нами проведено исследование эффективности предоперационной иммунотерапии ингибиторами контрольных точек у больных с гистологически подтвержденной меланомой кожи, значительным местным распространением заболевания или олигометастатическим рецидивом заболевания, относительно удовлетворительным состоянием (ECOG 0/1) и потенциальной возможностью выполнения полного циторедуктивного хирургического вмешательства при условии уменьшения размеров образований. В описываемой группе пациентов применялась комбинированная иммунотерапия (ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг внутривенно капельно каждые три недели) или монотерапия ниволумабом 3 мг/кг внутривенно капельно каждые две недели. Всем больным до начала терапии проводилась ПЭТ-КТ всего тела с фтордезоксиглюкозой для исключения наличия множественных отдаленных очагов, а также общеклиническое обследование в рамках оценки безопасности лечения как элемент стандартных процедур, предусмотренных КСГ. С целью оценки ультразвуковых характеристик опухоли до начала терапии и на ее фоне, а также корреляции ранних изменений и отдаленных результатов лечения выполнялось ультразвуковое исследование в серошкальном режиме с применением допплеровских методик и в режиме компрессионной и сдвиговолновой эластографии на аппарате Philips Epic 7, с описанием ультразвуковых признаков метастатического поражения лимфатических узлов в каждом из них. Ультразвуковыми признаками метастатического поражения в В-режиме являются форма лимфоузла, эхогенность, структура и распределение сосудистого компонента в лимфоузле, а также перифокальное повышение эхогенности тканей за счет отека, бугристые контуры. Исследование проводилось в два этапа – до первого введения противоопухолевого препарата и после третьего введения. Для объективной оценки эффекта на фоне терапии выполнялась компьютерная томография зон поражения с внутривенным контрастированием. Полученные результаты оценивали в соответствии с критериями RECIST v.1.1 [15]. Решение о выполнении хирургического лечения принималось мультидисциплинарной врачебной комиссией при условии возможности полного циторедуктивного лечения R0. После такого лечения было запланировано наблюдение за пациентами в отсутствие системной терапии. Больные, которым выполнение хирургического лечения считалось невозможным, продолжили лечение в соответствии с рекомендациями для неоперабельных пациентов.

Результаты

С 2019 по 2020 г. в исследование было включено 24 пациента, которые получали лечение в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». Хирургическое лечение получили восемь из 24 пациентов. Алгоритм включения пациентов в исследование представлен на рис. 1. Клинические характеристики больных приведены в табл. 1. У девяти из 24 пациентов первичная опухоль имела локальное распространение, а у 15 являлась изолированным олигометастатическим рецидивом заболевания после радикального лечения. BRAF-статус изучен у шести из 24 пациентов, отсутствие мутаций выявлено у пяти из шести больных.

В рамках исследования иммунотерапии ингибиторами контрольных точек у больных с пограничо резектабельной злокачественной меланомой кожи восемь пациентов получили терапию ипилимумабом и ниволумабом и 16 – монотерапию ниволумабом. При этом среднее число введений ипилимумаба составило 1,3 (1–4), ниволумаба – шесть (4–10). На фоне терапии клинический регресс опухоли зарегистрирован у 12 (50%) из 24 пациентов: у трех (8,3%) полный регресс, у девяти (37,5%) – частичный. Стабилизация заболевания отмечалась у пяти больных. Прогрессирование болезни выявлено у восьми (33,3%) из 24 пациентов – одного больного в группе комбинированной иммунотерапии и семи – в группе монотерапии.

Хирургическое лечение проведено восьми (33,3%) из 24 больных. При этом один из 16 больных хирургическое лечение не получил из-за отсутствия субстрата для удаления (полный клинический регресс), семь из 16 больных – из-за прогрессирования заболевания на фоне индукционного лечения, один из 16 – из-за ухудшения общесоматического статуса. Один из 16 пациентов отказался от дальнейшего лечения по личным причинам. У четырех из 16 больных

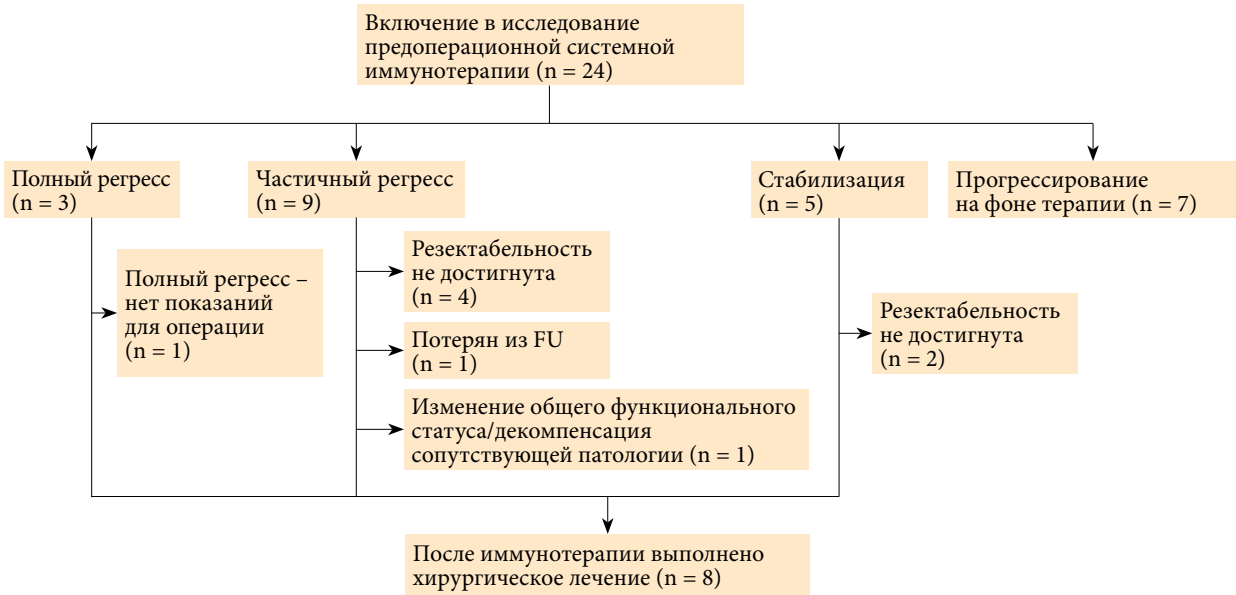
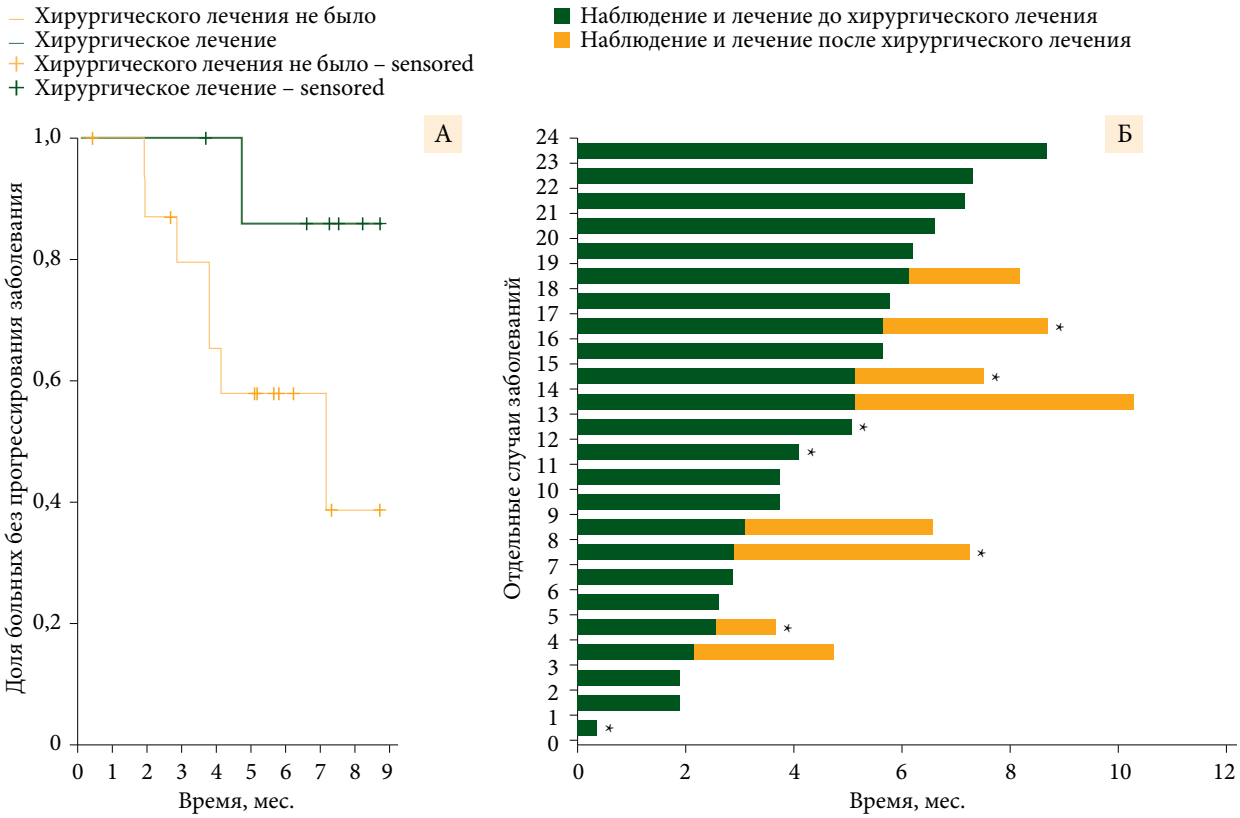


Рис. 1. Алгоритм включения больных в исследование предоперационной иммунотерапии

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование предоперационной иммунотерапии

Показатель	Операции не было (n = 16)	%	Выполнена операция (n = 8)	%	Всего (n = 24)	%	p
Пол:							0,386
▪ мужской	9	56,3	3	37,5	12	50,0	
▪ женский	7	43,8	5	62,5	12	50,0	
Цвет кожи:							1,000
▪ темный	4	25,0	2	25,0	6	25,0	
▪ светлый	12	75,0	6	75,0	18	75,0	
Стадия:							0,266
▪ IIIA	3	18,8	5	62,5	8	33,3	
▪ IIIB	5	31,3	1	12,5	6	25,0	
▪ IIIC	2	12,5	0	0,0	2	8,3	
▪ IIID	2	12,5	1	12,5	3	12,5	
▪ IV	4	25,0	1	12,5	5	20,8	
Локализация первичной опухоли:							0,787
▪ конечности	4	25,1	3	37,5	7	29,2	
▪ туловище	7	43,6	3	37,5	10	41,6	
▪ без первичного очага	5	31,3	2	25,0	7	29,2	
Гистологическая форма:							0,679
▪ эпителиоидноклеточная	9	56,3	4	50,0	13	54,2	
▪ нодулярная	3	18,8	2	25,0	5	20,8	
▪ саркоматоидная	0	0,0	1	12,5	1	4,2	
▪ поверхностная	2	12,5	1	12,5	3	12,5	
▪ смешанно-клеточная	1	6,3	0	0,0	1	4,2	
▪ беспигментная	1	6,3	0	0,0	1	4,2	
BRAF-статус:							0,309
▪ V600E	0	0,0	1	12,5	1	4,2	
▪ Wt	3	18,8	2	25,0	5	20,8	
▪ не оценен	13	81,3	5	62,5	18	75,0	
Характер заболевания:							0,371
▪ местнораспространенная первичная опухоль	7	43,8	2	25,0	9	37,5	
▪ рецидив заболевания после радикального лечения	9	56,3	6	75,0	15	62,5	



* Случаи прогрессирования заболевания на фоне терапии.

Рис. 2. Время до прогрессирования (А – кривые Каплана – Мейера времени без прогрессирования в группе хирургического лечения и без него (медиана не достигнута против 7,17 (95% ДИ 1,5–12,8); p = 0,082), Б – диаграмма длительности лечения)

резектабельность на фоне терапии по решению врачебной комиссии не была достигнута.

Достоверных различий в клинических характеристиках между группами с хирургическим лечением и без него не установлено. Медиана времени от начала терапии до выполнения операции составила 3,1 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,0–6,2). Все хирургические манипуляции выполнены с R0. Достоверной связи между вариантом лекарственной терапии, достигнутым регрессом и характером лечения (первично распространенная опухоль или олигометастатический рецидив) не зафиксировано. При исследовании операционных гистологических препаратов полный патоморфологический регресс отмечался у двух из восьми пациентов.

Медиана времени до прогрессирования не достигнута в группе с хирургическим лечением, тогда как в группе без хирургического удаления очагов она составила 7,2 месяца (95% ДИ 1,5–12,8). Моделирование выживаемости без прогрессирования представлено на рис. 2 (А).

Прогрессирование заболевания выявлено у двух из 16 больных в группе без операции и пяти из восьми больных, находившихся на динамическом наблюдении после хирургического лечения. На фоне динамического наблюдения прогрессирование отмечалось в среднем через 2,8 (1,1–4,3) месяца. При этом у двух больных с полным патоморфологическим регрессом опухоли на фоне индукционной иммунотерапии до момента сбора данных прогрессирования не зарегистрировано (2,4 и 4,4 месяца) (табл. 2).

С помощью ультразвукового исследования нами проведена оценка динамики жесткости опухоли на фоне иммунотерапии. Как показал анализ эластографического коэффициента (St/R) в случае стабилизации или регресса опухоли, значения St/R снижались сразу после первого введения иммунотерапевтических препаратов, несмотря на увеличение размеров лимфоузлов (табл. 3). У пациентов с прогрессированием заболевания этот показатель увеличивался.

Примечательно, что у пациентов с полным патоморфологическим регрессом (два пациента из восьми) показатели сдвиговолновой эластографии (модуль Юнга) снижались на фоне лечения. В то же время у пациентов с частичным ответом на лечение и прогрессированием (шесть пациентов из восьми) модуль Юнга возрос (табл. 4). Из-за небольшого числа наблюдений статистическая достоверность описанных выше наблюдений не оценивалась.

Обсуждение результатов

Лекарственная терапия ингибиторами контрольных точек, облада-

Таблица 2. Характеристика проведенного лечения

Показатель	Без операции (n = 16)	%	Хирургическое лечение (n = 8)	%	Всего (n = 24)	%	P
Варианты терапии:							0,759
▪ ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг	5	31,3	3	37,5	8	33,3	
▪ ниволумаб 3 мг/кг	11	68,8	5	62,5	16	66,7	
Клинический эффект терапии:							0,106
▪ полный регресс	1	6,3	2	25	3	12,5	
▪ частичный регресс	6	37,5	3	37,5	9	37,5	
▪ стабилизация	2	12,5	3	37,5	5	20,8	
▪ прогрессирование	7	43,8	0	0,0	7	29,2	
Медиана времени без прогрессирования, мес.	7,17 (95% ДИ 1,5–12,8)		Не достигнута		Не достигнута		Log Rank 0,077
Медиана длительности терапии до хирургического лечения, мес.	Неприменимо		3,1 (95% ДИ 0,005–6,19)		Неприменимо		
Медиана наблюдения, мес.	5,6 (95% ДИ 4,6–6,7)		7,2 (95% ДИ 6,3–8,1)		5,8 (95% ДИ 5,1–6,4)		Log Rank 0,082

Таблица 3. Результаты исследования жесткости опухоли методом компрессионной эластографии в зависимости от эффекта лекарственной терапии

Показатель	St/R до лечения	St/R после лечения
Прогрессирование	5,0 ± 0,4	6,8 ± 0,5
Регресс, частичный регресс, стабилизация	5,0 ± 0,4	4,5 ± 0,5

Таблица 4. Результаты исследования жесткости опухоли методом сдвиговолновой эластографии в зависимости от эффекта лекарственной терапии

Показатель	Модуль Юнга, кПа	
	до лечения	после лечения
Полный регресс	20,4	16,5
Частичный регресс, стабилизация, прогрессирование	17,2	24,5

ющая высокой эффективностью в неоадъювантном режиме, позволила выполнить радикальное хирургическое вмешательство восьми из 24 больных с местнораспространенной/олигометастатической меланомой кожи. Очевидно, что неоадъювантного лечения недостаточно с точки зрения достижения длительной безрецидивной выживаемости. У большинства наших пациентов (пять из восьми) в отсутствие адъювантного лечения рецидив наблюдался уже в течение трех месяцев после операции. Поэтому все больные местнораспространенной меланомой в случае регресса опухоли и появления возможности выполнения R0 резекции нуждаются в продолжении лекарственного адъювантного лечения.

Особого внимания заслуживают случаи полного патологического регресса. В нашем исследовании в двух из восьми случаев исследования операционного материала опухолевые клетки не выявлены, что позволяет говорить о возможности излечения части больных. Согласно литературным данным, полный патоморфологический регресс является важнейшим признаком благоприятного прогноза для многих опухолей, в том числе меланомы [14]. Двое больных исследуемой группы с полным патологическим регрессом не имеют признаков прогрессирования в течение 2,5 и четырех месяцев в отсутствие терапии после операции.

Несмотря на значимость достижения регресса и выполнения резекции, к сожалению, широкое неоадъювантное применение современных ингибиторов контрольных точек может быть преждевременным. Так, у семи из 24 больных на фоне высокоэффективной терапии зарегистрировано прогрессирование заболевания, в том числе у двух в виде появления многочисленных отдаленных метастазов. Кроме того, в литературе активно обсуждается вопрос гиперпрогрессирования на фоне иммунотерапии, что, вне всякого сомнения, исключает возможность хирургического удаления очагов [16].

Из-за отсутствия высокоинформативных маркеров для прогнозирования эффективности иммунотерапии выбор способа лечения значительно усложняется. Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек реализует противоопухолевый эффект путем блокирования ингибирующего сигнала для лимфоцитов. В связи с этим регрессу опухоли предшествует ее массивная инфильтрация клетками иммунной системы, что может сопровождаться изменением ее плотности и соответствующих параметров при ультразвуковом исследовании. Для проверки этой гипотезы у всех пациентов с поверхностно расположенными метастатически измененными лимфатическими узлами оценивалось изменение жесткости опухолевых очагов. Нам удалось выявить тенденцию к повышению коэффициента деформации у больных с прогрессированием болезни, а также снижение модуля Юнга у пациентов с полным патоморфологическим регрессом опухоли. Из-за небольшого числа больных выявленные тенденции не имеют статистической значимости, но безусловно являются основанием для исследования данной проблемы в будущем.

Заключение

Полученные результаты позволяют предположить, что у части больных злокачественной меланомой на фоне терапии современными ингибиторами иммунных контрольных точек достигается полный патоморфологический регресс, который в ряде случаев может быть равносилен излечению от злокачественной опухоли. К сожалению, полное удаление видимых очагов хирургическими методами в отличие от локализованных опухолей не позволяет достигать подобных результатов при местнораспространенных и рецидивирующих формах.

Литература

1. *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 // CA Cancer J. Clin. 2017. Vol. 67. № 6. P. 472–492.
2. *Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J. et al.* Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 36. P. 6199–6206.
3. *Robert C., Long G.V., Brady B. et al.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 4. P. 320–330.
4. *Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D. et al.* Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. № 7. P. 626–636.
5. *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. Vol. 119. P. 1–10.
6. *Weber J., Mandala M., Del Vecchio M. et al.* Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 19. P. 1824–1835.
7. *Spring L.M., Fell G., Arfe A. et al.* Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis // Clin. Cancer Res. 2020.
8. *Hitt R., López-Pousa A., Martínez-Trufero J. et al.* Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 34. P. 8636–8645.
9. *Lu Z., Cheng P., Yang F. et al.* Long-term outcomes in patients with ypT0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and curative resection // Chin. J. Cancer Res. 2018. Vol. 30. № 2. P. 272–281.
10. *Qayyum A., Hwang K.P., Stafford J. et al.* Immunotherapy response evaluation with magnetic resonance elastography (MRE) in advanced HCC // J. Immunother. Cancer. 2019. Vol. 7. № 1. P. 329.
11. *Hinz T., Hoeller T., Wenzel J. et al.* Real-time tissue elastography as promising diagnostic tool for diagnosis of lymph node metastases in patients with malignant melanoma: a prospective single-center experience // Dermatology. 2013. Vol. 226. № 1. P. 81–90.
12. *Forde P.M., Chaft J.E., Smith K.N. et al.* Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 21. P. 1976–1986.
13. *Cloughesy T.F., Mochizuki A.Y., Orpilla J.R. et al.* Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma // Nat. Med. 2019. Vol. 25. № 3. P. 477–486.
14. *Amaria R.N., Reddy S.M., Tawbi H.A. et al.* Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma // Nat. Med. 2018. Vol. 24. № 11. P. 1649–1654.
15. *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. Vol. 45. № 2. P. 228–247.
16. *Champiat S., Dercle L., Ammari S. et al.* Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1 // Clin. Cancer Res. 2017. Vol. 23. № 8. P. 1920–1928.

Experience of Immunotherapy Application in Borderline Resectable Primary or Oligometastatic Skin Melanoma

V.V. Yegorenkov[1], M.S. Molchanov[1], A.V. Kutkovich[1], M.S. Aksenov[1], F.V. Moiseyenko[1, 2], N.M. Volkov[1], V.V. Chernobrivtseva[1], A.S. Zhegalina[1], K.V. Shelekhova[1], V.M. Moiseyenko[1]

[1] *Saint-Petersburg Clinical Research and Practice Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)*
[2] *N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology*

Contact person: Vitaly V. Yegorenkov, knpc.spb@oncocentre.ru

The study was conducted on the effectiveness of preoperative immunotherapy with checkpoint inhibitors in patients with histologically confirmed skin melanoma, significant local spread of the disease or oligometastatic relapse of the disease, relatively satisfactory ECOG status, and the possibility of performing complete cytoreductive surgery in the case if the size of the formations is reduced. The results obtained suggest that some patients with malignant melanoma on the background of therapy with immune checkpoint inhibitors of the last generation achieve complete pathomorphological regression, which in some cases may be equivalent to a cure from malignant tumor.

Key words: *immunotherapy, borderline resectable primary skin melanoma, oligometastatic skin melanoma, ipilimumab, nivolumab*

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

[2] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

Метастазы меланомы в головном мозге: современные возможности лечения

Г.Ю. Харкевич, к.м.н.[1], В.А. Алешин, к.м.н.[1], Д.Р. Насхлеташвили, к.м.н.[1], К.В. Орлова, к.м.н.[1], О.П. Трофимова, д.м.н.[1, 2], Л.В. Демидов, д.м.н., проф.[1]

Адрес для переписки: Галина Юрьевна Харкевич, gkharkevich@mail.ru

Для цитирования: *Харкевич Г.Ю., Алешин В.А., Насхлеташвили Д.Р. и др.* Метастазы меланомы в головном мозге: современные возможности лечения // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 18. С. 92–106.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-18-92-106

Меланома занимает третье место среди солидных опухолей по частоте поражения головного мозга – 40–50% при метастатической меланоме. Ранее основной задачей лечебных подходов являлся контроль симптомов заболевания, приведших к выраженным неврологическим нарушениям. Традиционно для этого использовались хирургическое лечение и лучевая терапия. Системному лекарственному лечению отводилась второстепенная роль из-за его крайне низкой эффективности. Последние годы совершенствование методов диагностики, лучевой терапии, появление новых классов лекарственных препаратов кардинально изменили в лучшую сторону прогноз больных метастатической меланомой с поражением головного мозга. В статье проанализированы современные возможности лечения этой ранее прогностически неблагоприятной группы пациентов. Представлен обзор данных об эффективности и переносимости основных методов лечения больных метастатической меланомой с поражением центральной нервной системы.

Ключевые слова: *меланома, метастазы в головном мозге, лучевая терапия, таргетная терапия, иммуноонкологическая терапия*

Меланома в отличие от рака легкого, почки и молочной железы характеризуется высокой частотой поражения головного мозга (ГМ) [1]. Несмотря на совершенствование хирургических, лучевых и лекарственных методов, лечение пациентов с метастазами в центральной нервной системе (ЦНС) остается трудной задачей: метастазы в ГМ являются причиной более 50% летальных исходов [2]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о значительном росте числа больных злокачественными опухолями с поражением ГМ. Это связано как с улучшением диагностики, так и с увеличением продолжительности жизни онкологических пациентов [3].

Говоря о меланоме, следует отметить, что поражение ЦНС диагностируется у 40–50% пациентов с метастатической формой заболевания [4]. Исторически подавляющее большинство таких больных имели крайне неблагоприятный прогноз с медианой продолжительности жизни не более четырех месяцев [5]. До недавнего времени главной задачей лечения пациентов оставалось достижение локального (интракраниального) контроля. Основными методами считались хирургическое удаление солитарных или крупных симптомных метастазов и проведение лучевой терапии (облучение всего ГМ и стереотаксическая радиохирургия) при двух и более метастазах. Долгое время системная терапия не рассматривалась в качестве эффективной опции. В настоящее время возможности лекарственного лечения меланомы существенно расширились за счет появления таргетных и иммуноонкологических препаратов, подтвердивших свою эффективность и при метастазах в ГМ. Однако четкие практические рекомендации по лечению пациентов с метастазами в ГМ отсутствуют. Очевидно, метастатическое поражение ГМ всегда повод для мультидисциплинарного обсуждения. Команда специалистов должна состоять из нейрохирурга, лучевого терапевта и химиотерапевта. Целесообразно включать в команду и нейрорадиолога при оценке эффективности терапии в отношении метастазов в ГМ. Как правило,

команда специалистов обсуждает следующие вопросы:

- определение показаний к хирургическому лечению;
- определение показаний и выбор метода локальной лучевой терапии;
- необходимость облучения всего головного мозга после радикального хирургического удаления метастаза (метастазов);
- выбор варианта системной терапии;
- последовательность действий.

Биологические аспекты метастатического поражения ЦНС

Развитие метастазов злокачественных опухолей в ГМ представляет сложный многоступенчатый процесс, включающий пролиферацию клеток опухоли, их проникновение в системный кровоток, а затем в сосудистую сеть ГМ, экстравазацию и колонизацию паренхимы ГМ [6]. По сравнению с другими опухолями меланома имеет ряд генетических особенностей, облегчающих прохождение основных этапов данного процесса и способствующих метастатическому поражению ГМ. Некоторые из этих особенностей хорошо изучены. Так, гиперэкспрессия хемокинового рецептора 4-го типа (CCCR4), происходящая в клетках меланомы, приводит к активации PI3K сигнального пути, играющего в свою очередь важную роль в пролиферации клеток опухоли [7]. Меланомные клетки способны проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) путем синтеза специфических ферментов, разрушающих связи между клетками эндотелия сосудистой стенки, а также экстраклеточный матрикс и базальную мембрану ГЭБ [8]. Установлено также, что в клетках меланомы, образующих интрацеребральные метастазы, в значительно большей степени, чем в клетках первичной опухоли, происходит активация сигнального пути STAT3, что стимулирует процесс неоангиогенеза [8]. Важную роль в прогрессировании метастатического процесса в ГМ играет уникальное взаимодействие между клетками опухоли и окружающими их структурами паренхимы мозга (нейроны, астроциты, олигодендроциты, микроглия и др.), которые не встречаются больше ни в одном органе. Так, астроциты, которые в норме продуцируют многочисленные сигнальные молекулы, необходимые для регуляции гомеостаза в ГМ, при взаимодействии с опухолевыми клетками вызывают прометастатические эффекты. В то же время активированные астроциты высвобождают антинеопластические агенты, включая плазмин, который запускает апоптоз клеток опухоли [9].

Еще одной составляющей такого взаимодействия является система иммунорегуляции. У здоровых взрослых интактный ГЭБ ограничивает доступ Т-лимфоцитов в паренхиму ГМ, поэтому ГМ считается иммунопривилегированным органом. Однако при нарушении целостности ГЭБ в процессе метастазирования Т-клетки могут проникать в ГМ, причем они представлены как иммуноактивирующими, так и иммуносупрессорными подтипами. Таким образом, процесс возникновения и развития метастазов в ГМ происходит в условиях чрезвычайно сложного взаимоотношения клеток опухоли, паренхимы и стромы ГМ, а также иммунокомпетентных клеток. Ранее вовлеченность последних предполагала потенциальную эффективность иммуноонкологических препаратов. Сегодня этот факт подтвержден результатами клинических исследований [10].

Хирургическое лечение

Метастазы меланомы в ГМ в отличие от большинства первичных опухолей ГМ, таких как мультиформная глиобластома, как правило, имеют неинфильтративный характер роста. Псевдокапсула, окружающая метастаз, позволяет в большинстве случаев четко отличать опухолевую ткань от перифокальной мозговой ткани, что делает возможным соблюдение онкологических принципов резекции церебрального метастаза. Эти макроскопические особенности церебральных метастазов меланомы обеспечивают условную радикальность хирургического удаления метастазов меланомы из ГМ. Кроме того, метастазы меланомы чаще, чем другие церебральные метастазы, сопровождаются кровоизлиянием, что может потребовать нейрохирургического вмешательства по жизненным показаниям, особенно при солитарном характере поражения [11]. Преимущество нейрохирургического вмешательства состоит в том, что данный вид лечения позволяет быстро добиться регресса неврологического дефицита, внутричерепной гипертензии и открывает возможности для системного лечения пациента с сохранением адекватного качества жизни.

Современные возможности нейрохирургии с учетом микрохирургической техники и навигации позволяют улучшить радикальность проводимого вмешательства, а также избежать грубого неврологического дефицита в послеоперационном периоде. Удаление клинически значимого одиночного церебрального метастаза, вызывающего грубую неврологическую симптоматику, оправданно в отдельных группах пациентов даже при значительном экстракраниальном метастатическом поражении при наличии резервов системного лечения. Пациенты с множественными (до трех) узлами также могут рассматриваться как кандидаты для нейрохирургического вмешательства при технической возможности безопасного удаления с минимальным риском развития неврологического дефицита.

Условно радикальная резекция нескольких метастазов обеспечивает схожий прогноз по сравнению с хирургической резекцией одного узла [12]. Частичное удаление церебральных метастазов меланомы в настоящее время нельзя считать оптимальным ни с учетом онкологического прогноза, ни с учетом высокого риска последующего кровоизлияния. В то же время неполная резекция метастатического узла может облегчить острые неврологические симптомы, обеспечить возможность проведения лучевой терапии, нацеленной на резекционную полость. В отдельных случаях при изолированном поражении

ГМ хирургическое вмешательство обеспечивает гистологическое подтверждение диагноза, а также помогает уточнить молекулярно-генетические особенности опухоли. С целью повышения эффективности локального контроля в 1990-е гг. проводилось несколько рандомизированных сравнительных исследований результатов лечения пациентов с одиночными церебральными метастазами различных опухолей после облучения всего ГМ с предшествующей резекцией церебрального поражения или без него. R.A. Patchell и соавт. отмечали улучшение общей выживаемости с медианой 9–10 месяцев против 3–6 месяцев у пациентов с предшествующим хирургическим вмешательством [13].

В аналогичной работе A.H. Mintz и соавт. показали отсутствие достоверной разницы между результатами лечения [14].

Необходимо отметить, что во всех перечисленных исследованиях пациенты представляли гетерогенную группу с точки зрения локализации первичной опухоли. Кроме того, техника нейрохирургических вмешательств не предполагала принципов абластичности. Данные нескольких ретроспективных исследований продемонстрировали улучшение результатов лечения после операции по сравнению с облучением всего ГМ в отдельных группах пациентов. E. Cattell и соавт. установили, что медиана выживаемости пациентов с метастазами в ГМ, перенесших хирургическую резекцию, колеблется от 5,4 до 12 месяцев. При этом показатели одногодичной и пятилетней выживаемости достигают 28–36 и 6,6–8% соответственно [15]. Согласно данным исследования с участием 84 пациентов с единичными метастазами меланомы в ГМ, перенесших хирургическое вмешательство в период с 1997 по 2007 г., одно-, двух- и трехлетняя выживаемость составила 38,1, 14,3 и 6% соответственно [16]. Ни один из пациентов, у которых удаление было субтотальным без соблюдения онкологических принципов «удаления единым блоком», не прожил более шести месяцев. Адъювантная лучевая терапия не оказала статистического влияния на общую выживаемость в группе из 32 пациентов, когда хирургическая резекция выполнялась самостоятельно, против группы из 52 пациентов, где она сочеталась с адъювантной лучевой терапией на весь ГМ или стереотаксической лучевой терапией.

Таким образом, нейрохирургическое вмешательство может быть предложено пациентам с церебральным поражением при наличии крупного резектабельного узла (вызывающего неврологическую симптоматику и внутричерепную гипертензию) с целью создания плацдарма для дальнейшего лечения. При опухолевом поражении ГМ (с подозрением на метастатическое) удаление не только приводит к регрессу патологической симптоматики, но и позволяет выполнить морфологический анализ удаленной опухоли.

Экстренные нейрохирургические вмешательства по жизненным показаниям целесообразно проводить при кровоизлиянии в церебральный метастаз. Это особенно важно для пациентов, имеющих резервы лечения.

Лучевая терапия

В настоящее время лучевая терапия признана важнейшим компонентом комбинированного лечения пациентов с метастатическим поражением ГМ. Вопрос о роли и месте лучевой терапии, ее объемах и дозах, последовательности применения с лекарственным и хирургическим лечением остается дискутабельным. Основные методики лучевой терапии, применяемые при метастатическом поражении ГМ, следующие: облучение всего ГМ, стереотаксическая радиотерапия (СРТ) и стереотаксическая радиохирургия (СРХ). Многие годы не утихает дискуссия о преимуществах и недостатках облучения всего ГМ, направленного на ликвидацию как клинически определяемых метастазов, так и микрометастазов. Большинство предыдущих рандомизированных исследований по оценке результатов лечения метастазов различных опухолей в ГМ продемонстрировало снижение частоты развития внутричерепных метастазов, но не показало достоверного улучшения показателей общей выживаемости (ОВ) при проведении облучения всего ГМ после локального лечения метастазов в ГМ. Так, в рандомизированном исследовании EORTC 22952–26001 наблюдалось снижение частоты локальных рецидивов (с 31 до 19%) и дистантных метастазов (с 48 до 33%) при добавлении к радиохирургии облучения всего ГМ. Тем не менее увеличения ОВ при этом достичь не удалось [17]. Отметим, что большинство больных, включенных в исследования, имели интракраниальные метастазы рака молочной железы и рака легкого. Доля пациентов с метастазами меланомы в этих исследованиях составляла всего 5–6% [18–20].

При выполнении облучения всего ГМ необходимо тщательно взвешивать риск развития потенциальных токсических эффектов, таких как когнитивные нарушения, алопеция, усталость и связанный с ними психологический стресс. Облучение всего ГМ может быть причиной развития лейкоэнцефалопатии, риск которой возрастает с увеличением разовой дозы радиации и возрастом пациента [21, 22].

В сентябре 2019 г. были опубликованы результаты III фазы многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования адъювантного облучения всего ГМ с наблюдением у 215 больных меланомой после локального лечения 1–3 метастазов ГМ, выполненного в 2009–2017 гг. [23]. Экстракраниальные проявления болезни зафиксированы у 67% пациентов, средние диаметры самых больших метастазов ГМ варьировались в пределах 19–24 мм. У большинства больных один или несколько метастазов ГМ были удалены хирургическим путем. Трети пациентов обеих групп в качестве локального этапа лечения проведена СРХ, хирургическое удаление + СРХ получили 10 и 6% больных группы наблюдения и облучения всего ГМ соответственно. Облучение всего ГМ начиналось в течение восьми недель после локального лечения,

на весь ГМ подводилась доза 30 Гр за десять фракций. У 24 пациентов выполнена защита гиппокампа с целью сохранения когнитивной функции. При медиане наблюдения 48 месяцев (39,6–68 месяцев) частота развития дистантных метастазов в ГМ в группах облучения всего ГМ и наблюдения достоверно не различалась и составила 52 и 58% соответственно (относительный риск 0,79; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,45–1,36; p = 0,39). Частота локальных неудач была достоверно ниже после облучения всего ГМ (20,0 против 33,6%; p = 0,03). Медиана времени до снижения работоспособности в обеих группах достоверно не различалась (3,8 и 4,4 месяца соответственно; p = 0,32). Авторы исследования сделали вывод, что у больных меланомой с 1–3 метастазами в ГМ адъювантное облучение всего ГМ не обеспечивает клинического выигрыша с точки зрения развития дистантных внутричерепных метастазов, показателей ОВ и сохранения работоспособности. Вместе с тем доза 30 Гр за десять фракций при облучении всего ГМ может быть недостаточной для эрадикации микроскопических метастазов меланомы, относящейся к радиорезистентным опухолям.

В настоящее время показаниями к облучению всего ГМ являются наличие более десяти метастазов в ГМ, поражение оболочек ГМ, любой объем интракраниального поражения при статусе 2–3 по ECOG или ожидаемой продолжительности жизни менее трех месяцев, наличие очагов небольших размеров при противопоказаниях к СРТ (операции), при высоком риске интракраниального распространения после СРТ (операции). Стандартным режимом фракционирования при облучении всего ГМ считается доза 30 Гр за десять фракций или 37,5 Гр за 15 фракций. При плохом прогнозе ОВ, низком функциональном статусе пациента или в случае повторного проведения облучения всего ГМ оптимальным режимом фракционирования является схема 20 Гр за пять фракций [20, 24–27].

Сегодня в лечении метастазов меланомы в ГМ активно используются высокоточные методики стереотаксического лучевого воздействия – варианты дистанционной лучевой терапии с использованием методов стереотаксической навигации и соответствующего технического оборудования, обеспечивающие прецизионное подведение высокой дозы ионизирующего излучения к четко отграниченной мишени за минимально возможное число фракций. СРТ может быть реализована в режиме радиохирургии, когда высокая доза радиации подводится за одну-две фракции, и в режиме гипофракционирования – при подведении дозы за 3–7 фракций. При выборе показаний к проведению стереотаксической радиотерапии обязательно учитываются размеры и локализация метастатических очагов, прогноз по шкале DS-GPA (Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment), наличие экстракраниального прогрессирования [24, 25]. Проведение СРТ возможно на аппаратах «Гамма-нож», «Кибер-нож», линейных ускорителях электронов, оснащенных специальными приставками.

СРХ обеспечивает стабильные результаты с высоким локальным контролем в случае как одиночных, так и множественных метастазов в ГМ. Высокая локальная эффективность, сохранение когнитивных функций мозга, возможность проведения лечения в амбулаторных условиях наряду с возможностью продолжения системного лечения в запланированном объеме относятся к преимуществам данного метода.

Для радиорезистентных опухолей диаметром до 2,5 см, таких как меланома, рак почки, колоректальный рак, СРХ – основной лечебный подход, обеспечивающий, по данным А.В. Голанова и соавт. (2015 г.), высокие показатели локального контроля (73–90%) в группе пациентов с метастатической меланомой. Отметим, что облучение всего ГМ, как правило, применяется только один раз, в то время как СРХ может быть использована многократно [28]. Минимальной дозой при СРХ считается 18 Гр. Расширяются показания к применению СРХ для пациентов с множественными (пять и более очагов) метастазами в ГМ.

Результаты проспективного многоцентрового исследования JLGK0901 продемонстрировали практически одинаковые показатели ОВ у больных с 2–4 и 5–10 метастазами в ГМ после СРХ. У пациентов с 5–10 метастазами в ГМ частота развития новых метастазов была достоверно выше. Это требовало проведения дополнительного лечения – операции, радиохирургии, облучения всего ГМ [28, 29].

Показания к проведению СРХ у больных с метастазами в ГМ отличаются в разных клиниках. По мнению ряда авторов, СРХ может проводиться:

- на зону метастатического поражения до хирургического лечения или на ложе удаленного метастаза;
- при наличии множественных (до десяти очагов) метастазов в ГМ с максимальным диаметром до 2,5 см без проявлений масс-эффекта и гидроцефалии с признаками внутричерепной гипертензии;
- при наличии оставшихся после облучения всего ГМ одиночных метастазов размером до 2,5 см;
- при наличии интракраниальных рецидивов после облучения всего ГМ, хирургического лечения или стереотаксической радиотерапии.

СРТ в режиме гипофракционирования является лучшей альтернативой облучению всего ГМ и имеет несколько потенциальных преимуществ, включающих снижение токсичности лечения, особенно при наличии крупных метастазов или очагов, которые локализуются в критических структурах мозга, улучшение локального контроля за счет увеличения общей суммарной дозы радиации [30, 31].

Показаниями к СРТ являются небольшое число метастазов в ГМ (от трех-четырех до 10–12) при ожидаемой продолжительности жизни свыше трех месяцев, статус 0–1 по ECOG, GPA – 3–4 балла, отсутствие или ограниченное число экстракра-

ниальных метастазов и контролируемая первичная опухоль, размер очагов менее 3–4 см (в стволе мозга – менее 2 см).
Имеющиеся ретроспективные исследования продемонстрировали лучшие показатели локального контроля и низкую неврологическую токсичность режима гипофракционирования по сравнению с СРХ, несмотря на преобладание в группе СРТ очагов большего объема и/или их локализацию в функционально значимых и критических зонах мозга (центральные извилины, ствол мозга, хиазма и проч.). При проведении гипофракционирования используются следующие режимы: 30 Гр за пять фракций, 24 Гр за три фракции, 35 Гр за семь фракций.
Результаты исследований демонстрируют равную эффективность и приемлемую токсичность указанных режимов СРТ у больных с крупными метастазами в ГМ [31–33].
Таким образом, стереотаксическая лучевая терапия обеспечивает высокие показатели локального контроля у больных меланомой с метастазами в ГМ. Продолжительность жизни определяется в основном системным прогрессированием. Целесообразна комбинация локальных методов лечения и эффективной системной терапии.

Терапия иммуноонкологическими препаратами

Первые данные, подтвердившие эффективность новых иммуноонкологических препаратов – ингибиторов контрольных иммунных точек при метастатическом поражении ГМ при меланоме кожи, были опубликованы в 2012 г.
В первом проспективном исследовании II фазы 51 пациент с бессимптомными метастазами (группа А) и 21 пациент с симптомными метастазами (группа В) получали ипилимумаб в монорежиме [34]. Согласно результатам, контроль над метастазами в ГМ на 12-й неделе был достигнут у 24 и 10% больных, а частота интракраниального объективного ответа (ОО) составила 16 и 5% в группах А и В соответственно. Медиана ОВ в группе А достигла семи месяцев (0,4–31+), в группе В – четырех месяцев (0,5–25+). Двухгодичная выживаемость составила 26 и 10% соответственно. Как и следовало ожидать, более высокие показатели эффективности ипилимумаба имели место у пациентов с бессимптомными метастазами меланомы, не получавших стероиды.
Во втором исследовании изучали эффективность комбинации ипилимумаба и фотемустина у 86 пациентов с метастатической меланомой [35]. Среди 20 больных с бессимптомными метастазами в ГМ на момент включения в исследование контроль над заболеванием был достигнут у половины пациентов. Во всей популяции он составил 46,5%. 28% пациентов перешагнули трехлетний рубеж независимо от наличия или отсутствия метастазов в ГМ [36]. В ходе дальнейшего наблюдения у пяти пациентов была зарегистрирована полная регрессия метастазов в ГМ длительностью от 16 до более чем 94 месяца [37].
По сравнению с ипилимумабом анти-PD-моноклональные антитела (ниволумаб и пембролизумаб) продемонстрировали более высокую эффективность у пациентов с метастатической меланомой и поражением ЦНС. В ретроспективном исследовании оценивали эффективность ниволумаба и пембролизумаба у 66 пациентов с метастазами меланомы в ГМ [38]. Частота интракраниального ОО и контроля над заболеванием составила 21 и 56% соответственно, медиана ОВ – 9,9 месяца.
В проспективном исследовании II фазы 23 больных меланомой с метастатическим поражением ГМ получали пембролизумаб [39]. У четырех пациентов зарегистрирована полная регрессия, у двух – частичная регрессия метастазов в ГМ. Таким образом, частота интракраниального ОО достигла 26%. При медиане наблюдения 24 месяца медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и медиана ОО составили 2 и 17 месяцев соответственно. 11 (48%) пациентов пережили два года от момента начала терапии.
Как показал объединенный ретроспективный анализ нескольких клинических исследований эффективности пембролизумаба с участием 157 больных меланомой с метастатическим поражением ГМ, оставшимся стабильным в течение не менее четырех недель до начала лечения [40], частота ОО составила 33%, включая 8% полных ответов, а двухлетние показатели ВБП и ОВ – 26 и 45% соответственно. Причем эти показатели существенно не отличались от аналогичных показателей в группе пациентов без метастазов в ГМ. Надо отметить, что медиана длительности ответа не была достигнута в обеих группах при медиане наблюдения 19 месяцев. Сопоставимой оказалась и переносимость лечения. У пациентов с метастазами в ГМ связанные с лечением нежелательные явления (НЯ) 3–5-й степени и частота отмены терапии из-за НЯ составили 76 и 9% соответственно, а в группе пациентов без метастазов в ГМ – 81 и 8% соответственно.
Самый большой опыт использования анти-PD-1-антител в монорежиме у пациентов с метастазами меланомы в ГМ получен в проспективном исследовании II фазы, в котором оценивали эффективность ниволумаба у 1008 пациентов с метастатической меланомой, ранее получавших ипилимумаб [41]. Особенностью данного исследования была возможность включения в него пациентов из групп наиболее неблагоприятного прогноза. Речь идет о пациентах с метастазами в ГМ (n = 165), со статусом 2 по ECOG (n = 66), метастатической формой увеальной меланомы (n = 103) и меланомой слизистых оболочек (n = 63). В группе пациентов с бессимптомными метастазами меланомы в ГМ медиана ОВ составила 11,6 месяца, 18-месячный рубеж преодолели 42,3% больных. Результаты лечения в этой группе оказались сопоставимы с результатами в общей популяции больных. При этом надо понимать, что пациенты, включенные в данное исследование, получали ниволумаб

в третьей и последующих линиях терапии. Другим важным выводом исследования стало то, что переносимость лечения в данной группе больных не хуже, чем в общей популяции: частота связанных с лечением НЯ 3–4-й степени и серьезных НЯ не превысила 18 и 13% соответственно. Для сравнения: аналогичные показатели в общей популяции – 18 и 11% соответственно.

Еще более впечатляющие результаты при метастатическом поражении ГМ у пациентов с меланомой продемонстрировала комбинированная иммунотерапия ниволумабом и ипилимумабом. Следует отметить, что на сегодняшний день проведение комбинированной иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой в первой линии обеспечивает наиболее высокие показатели ОВ. Согласно обновленным результатам исследования CheckMate 067, представленным на конференции ESMO в 2019 г., 52% пациентов с метастатической меланомой пережили пять лет с момента начала комбинированной терапии [42]. Однако, как и в большинстве регистрационных исследований III фазы, в этом исследовании сравнивали эффективность комбинированной иммунотерапии и монотерапии ниволумабом с эффективностью ипилимумаба в монорежиме. Пациенты с метастатическим поражением ГМ в данном исследовании не участвовали.

Эффективность и безопасность комбинированной иммунотерапии у пациентов с метастазами меланомы в ГМ оценивали в двух исследованиях. В 2018 г. G. Long и соавт. представили результаты рандомизированного исследования II фазы, в котором сравнивали эффективность ниволумба в монорежиме и комбинации с ипилимумабом у пациентов с бессимптомными метастазами меланомы в ГМ. Пациентам с симптомными интракраниальными метастазами ниволумаб назначали в монорежиме [43]. Таким образом, в соответствии с дизайном исследования, 76 пациентов с метастазами в ГМ, ранее не получавших иммунотерапии, были разделены на три лечебные группы A, B и C. Группу A составили 35 бессимптомных пациентов, ранее не получавших локального лечения по поводу метастазов в ГМ (хирургии, лучевой терапии). Они получали комбинированную иммунотерапию (четыре введения ниволумаба в дозе 1 мг/кг внутривенно с последующим внутривенным введением ипилимумаба в дозе 3 мг/кг с интервалом три недели, далее ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые две недели). В группу B вошли 25 бессимптомных пациентов, ранее не получавших локального лечения по поводу метастазов в ГМ (хирургии, лучевой терапии). Им назначали монотерапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые две недели. Группу C представляли 16 пациентов с симптомными метастазами в ГМ и прогрессированием после предшествующего хирургического лечения или лучевой терапии. Они получали монотерапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые две недели. В качестве основного показателя эффективности была выбрана частота интракраниального ответа на 12-й неделе. На момент анализа данных медиана наблюдения достигла 17 месяцев. Показатели эффективности проведенного лечения приведены в табл. 1 [43]. Согласно дизайну исследования, прямое сравнение эффективности возможно только между группами A и B. Из представленных данных видно, что у бессимптомных пациентов эффективность комбинированной иммунотерапии (группа A) превышает таковую ниволумаба в монорежиме (группа B). Частота интракраниального ОО составила 46 и 20%, а экстракраниального ответа – 56 и 29% в группах A и B соответственно. Контроль над заболеванием достигнут у 57% больных группы A и 20% пациентов группы B. Комбинированная иммунотерапия продемонстрировала также более высокие показатели ВБП и ОВ. С практической точки зрения интерес вызывает тот факт, что интракраниальный ответ, ВБП и ОВ были ниже у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне терапии BRAF- и MEK-ингибиторами, которые они получа-

Таблица 1. Оценка эффективности комбинированной иммунотерапии ипилимумабом и ниволумабом и ниволумабом в монорежиме у пациентов с метастазами меланомы в головном мозге

Показатель	Группа A (n = 35)	Группа B (n = 25)	Группа C (n = 16)
Интракраниальный ответ			
Полный ответ (ПО)	6 (17%)	3 (12%)	0
Частичный ответ (ЧО)	10 (29%)	2 (8%)	1 (6%)
Стабилизация более шести месяцев (СЗ)	4 (11%)	0	2 (13%)
Контроль над заболеванием (ПО + ЧО + СЗ)	20 (57%)	5 (20%)	13 (19%)
Прогрессирование	14 (40%)	19 (76%)	13 (81%)
Выживаемость без прогрессирования в ГМ			
Медиана, мес.	Не достигнута	2,5	2,3
Шестимесячная ВБП, %	53	20	13
Экстракраниальный ответ			
Полный ответ (ПО)	1 (3%)	2 (10%)	1 (8%)
Частичный ответ (ЧО)	16 (53%)	4 (19%)	2 (17%)
Стабилизация более шести месяцев (СЗ)	4 (13%)	2 (10%)	1 (8%)
Контроль над заболеванием (ПО + ЧО + СЗ)	21 (69%)	8 (39%)	4 (33%)
Прогрессирование	8 (27%)	9 (53%)	7 (58%)
ВБП вне ГМ			
Медиана, мес.	13,8	2,6	2,6
Шестимесячная ВБП	51%	35%	19%
Общая выживаемость			
Медиана, мес.	Не достигнута	18,5	5,1
Шестимесячная ОВ	78%	68%	44%

Таблица 2. Оценка эффективности комбинированной иммунотерапии ипилимумабом и ниволумабом у пациентов с бессимптомными метастазами меланомы в головном мозге

Показатель	Интракраниальный ответ (n = 94)	Экстракраниальный ответ (n = 94)	В целом (n = 94)
Полный ответ (ПО)	24 (26%)	7 (7%)	8 (9%)
Частичный ответ (ЧО)	28 (30%)	40 (43%)	40 (43%)
Стабилизация более шести месяцев (СЗ)	2 (2%)	6 (6%)	5 (5%)
Контроль над заболеванием (ПО + ЧО + СЗ)	54 (57%)	53 (56%)	53 (56%)
Прогрессирование	31 (33%)	28 (30%)	33 (35%)
Шестимесячная ВБП	64,2%	75,9%	–
Девятимесячная ВБП	59,5%	70,4%	–

ли до начала комбинированной иммунотерапии.

Пациенты группы С с симптомными метастазами в ГМ, не контролируемыми локальными методами лечения, в реальной практике представляют наиболее трудную для лечения популяцию больных. Однако результаты данного исследования показали, что эффективность терапии ниволумабом в этой группе значительно не отличается от эффективности в группе В (пациенты с бессимптомными метастазами). Вместе с тем, если говорить об ОВ, то пациенты с симптомными метастазами имеют значительно более низкие показатели: медиана ОВ на фоне монотерапии ниволумабом у пациентов с симптомными и бессимптомными метастазами в ГМ составила 5,1 и 18,5 месяца соответственно. Оценка переносимости лечения также входила в задачи исследования. Частота НЯ 3–4-й степени составила 63% в группе А, 16% в группе В и 13% в группе С. Из них наиболее частыми НЯ были диарея/колит, гепатит, дерматит, головная боль. В ходе наблюдения за пациентами не зарегистрировано ни одного смертельного исхода, связанного с осложнениями лечения. Полученные данные подтверждают, что наличие метастазов в ГМ не приводит к ухудшению переносимости комбинированной иммунотерапии, а наличие симптомных метастазов в ГМ не увеличивает частоту тяжелых осложнений монотерапии ниволумабом.

В 2019 г. на конференции ESMO были представлены обновленные результаты этого исследования, получившего название ABC [44]. При медиане наблюдения за пациентами 34 месяца частота наилучшего интракраниального и экстракраниального ОО в группах А, В и С составила 51/57, 20/29 и 6/25% соответственно. Частота полного интракраниального ответа в группах А, В и С достигла 26, 16 и 0% соответственно. Одно- и двухгодичная выживаемость без интракраниального прогрессирования в группе А составила 49%, группе В – 20 и 15%, группе С – 6 и 6% соответственно. Аналогичные показатели одно- и двухгодичной ОВ достигли в группе А 63%, группе В – 60 и 51%, группе С – 31 и 19% соответственно. Обновленные данные подтвердили ранее полученные доказательства, что комбинированная иммунотерапия обеспечивает длительные ответы более чем у половины пациентов с бессимптомными метастазами меланомы в ГМ в отсутствие новых НЯ.

В исследовании II фазы CheckMate 204 у пациентов с бессимптомным поражением ГМ изучали эффективность комбинированной иммунотерапии, включавшей индукционную фазу (четыре введения ниволумаба 1 мг/кг внутривенно с последующим внутривенным введением ипилимумаба 3 мг/кг с интервалом три недели) и поддерживающую фазу (ниволумаб 3 мг/кг каждые две недели) [45]. Максимальная длительность лечения составила 24 месяца. Показаниями для досрочного прекращения лечения служили прогрессирование заболевания, выраженные НЯ или отказ пациента. Эффективность комбинированной терапии оценивали у 94 больных с медианой наблюдения 14 месяцев. В исследование включались пациенты с бессимптомными метастазами меланомы в ГМ и статусом 0–1 по ECOG. Допускались проведение стереотаксической лучевой терапии (9% больных) и системная терапия BRAF- и/или MEK-ингибиторами (17% больных). 76% пациентов имели не более двух метастазов в ГМ. Таким образом, оцениваемая когорта представляла собой пациентов с относительно благоприятным прогнозом, олигометастатическим поражением ГМ, хорошим соматическим статусом. Большинство больных ранее не получали лечения. Больше трети пациентов (35%) получили комбинированную терапию в полном объеме (среднее число комбинированных введений – 3), 59% пациентов продолжили монотерапию ниволумабом в поддерживающей фазе (в среднем 15 введений). Медиана длительности лечения составила 3,4 месяца. На момент анализа данных у 74% пациентов терапия по протоколу была прекращена, 26% больных продолжили лечение.

Показатели эффективности лечения приведены в табл. 2 [45]. Как видим, согласно модифицированным критериям RECIST (версия 1.1), объективные ответы по интракраниальным метастазам зарегистрированы у 52 (55%) пациентов, причем у 24 (26%) больных зафиксирован полный регресс метастазов в ГМ. С учетом двух стабилизаций контроль над интракраниальными метастазами достигнут у 57% пациентов. Близкие показатели ОО (50%) и контроля над заболеванием (56%) получены для экстракраниальных метастазов. Ценным для клинической практики является тот факт, что интракраниальные ответы зафиксированы независимо от количества метастазов в ГМ, в том числе у пациентов с тремя и более метастазами. Следует особо отметить, что среди пациентов с ОО в 90% случаев ответ сохранялся на момент анализа данных, медиана времени до наступления ответа составила 2,3 месяца, а медиана длительности ответа не была достигнута. Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что комбинированная иммунотерапия ниволумабом и ипилимумабом характеризуется сопоставимой эффективностью в отношении как интракраниальных, так и экстракраниальных метастазов меланомы по частоте объективных ответов и их длительности. При медиане наблюдения 14 месяцев шести- и девятимесяч-

ный рубеж преодолели 92,3 и 82,8% больных соответственно. Расчетная одногодичная ОВ достигла 81,5%.

Другой не менее важной задачей, поставленной в рамках данного исследования, стала оценка переносимости комбинированной иммунотерапии пациентами с метастатическим поражением ГМ. Как показали результаты уже упоминавшегося исследования CheckMate 067, НЯ 3–4-й степени тяжести по критериям CTC, связанные с лечением, на фоне комбинированной терапии отмечались в 59% случаев [42]. Были все основания предполагать, что у пациентов с метастатическим поражением ГМ этот показатель будет еще выше, что существенно ограничит использование у них комбинированной терапии, даже несмотря на высокую эффективность. Однако результаты исследования CheckMate 204 не подтвердили это предположение. НЯ 3–4-й степени, связанные с лечением, были зафиксированы у 55% пациентов. Причем наиболее частыми НЯ были увеличение уровня печеночных ферментов – аспартатаминотрансферазы (15%) и аланинаминотрансферазы (16%). Частота НЯ 3–4-й степени со стороны ЦНС составила 7%. Эти осложнения включали головную боль (3%), отек головного мозга (2%), кровоизлияние в ГМ (1%), периферическую моторную нейропатию (1%). Необходимость отмены лечения из-за НЯ возникла у 19 (20%) больных.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что наличие бессимптомных метастазов в ГМ не приводит к ухудшению переносимости комбинированной иммунотерапии.

В 2019 г. были опубликованы обновленные результаты исследования CheckMate 204, подтвердившие высокую эффективность комбинированной иммунотерапии с возможностью достижения длительных интракраниальных ответов [46]. У пациентов с бессимптомными метастазами меланомы в ГМ (когорта А, n = 111) с увеличением медианы наблюдения с 14 до 20,6 месяца частота полных интракраниальных ответов достигла 29%, а контроль над заболеванием сохранялся у 58% больных. В настоящий анализ включены также данные 18 пациентов с симптомным метастатическим поражением ГМ (когорта В). В этой группе медиана наблюдения была значительно меньше (5,2 месяца). Частота интракраниальных полных ответов, частичных ответов и стабилизаций свыше шести месяцев составила 11, 5,6 и 5,6% соответственно. Контроля над заболеванием удалось добиться только у 22% пациентов. Переносимость лечения существенно не отличалась: частота НЯ 3–4-й степени составила 54,5% в когорте А и 55,6% в когорте В.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать вывод, что комбинированная иммунотерапия является высокоэффективной опцией и может использоваться в качестве первой линии у больных меланомой с бессимптомным поражением ГМ.

Таргетная терапия

Общепринятым при определении тактики лечения пациентов с метастатической меланомой кожи (мМК) является молекулярно-генетическое исследование опухоли на наличие мутации в гене BRAF. Данный онкоген кодирует молекулу, участвующую в передаче пролиферативного сигнала с тирозинкиназных рецепторов, расположенных на мембране, к ядру. Самой частой мутацией в гене BRAF при МК является мутация V600E – замена аминокислоты валина глутамином, что приводит к увеличению киназной активности фермента BRAF по отношению к нижестоящей киназе MEK во внутриклеточном пути передачи сигнала. Помимо мутации V600E могут встречаться и другие мутации: V600K (замена валина лизином), V600R (замена валина аргинином), V600D (замена валина аспарагиновой кислотой), V600M (замена валина метионином). По данным C.M. Lovly и соавт., фактически среди мутаций BRAF V600 79, 12, 5 и 4% были мутации V600E, V600K, V600R и V600M соответственно [47]. Наиболее часто данный вид мутации встречается у пациентов с меланомой, возникшей на коже без хронического солнечного повреждения (отпуск на пляже).

При наличии мутации в гене BRAF используют препараты, блокирующие BRAF (вемурафениб, дабрафениб), а также нижележащую киназу MEK (траметиниб, кобиметиниб). Имеющиеся на сегодняшний день данные об эффективности таргетной терапии среди пациентов с метастазами меланомы в ГМ приведены в табл. 1.

Одним из первых исследований, продемонстрировавших эффективность таргетной терапии у пациентов с BRAF-положительной мМК, было исследование BREAK-MB (дабрафениб) (2012 г.). В исследование II фазы включались пациенты как минимум с одним метастазом в ГМ (диаметр ≥ 5 и ≤ 40 мм). Пациентов разделили на две когорты – А (89 пациентов без локального лечения метастазов в ГМ) и В (83 пациента с прогрессированием в ГМ после ранее проведенного локального лечения) [48]. Это наиболее крупное исследование, в котором участвовали 172 пациента. Интракраниально объективного ответа удалось достичь у 29 (39,2%) пациентов с мутацией V600E из когорты А и 20 (30,8%) пациентов когорты В, а также у одного (6,7%) пациента с мутацией V600K когорты А и у четырех (22,2%) пациентов когорты В.

Результаты другого исследования эффективности монотерапии вемурафенибом среди пациентов из наиболее неблагоприятной подгруппы – с симптомными метастазами в ГМ были опубликованы в 2014 г. Основной целью исследования, включавшего 24 пациента, стала оценка безопасности. Исследователи также проанализировали частоту ОО, ВБП и ОВ. Из 19 пациентов с измеримыми интракраниальными проявлениями болезни у семи (37%) удалось достичь уменьшения опухоли интракраниально > 30%. У трех (16%) больных (95% ДИ 3,4–39,6) достигнут подтвержденный частичный ответ. При этом медиана ОВ составила 5,3 месяца (95% ДИ 3,9–6,6) [49]. Авторы сделали вывод, что вемурафениб, который можно безопасно использовать у пациентов неблагоприятной подгруппы, позволяет достигать в ряде случаев ОО.

Таким образом, в первых исследованиях изучали эффективность монотерапии ингибитором BRAF при метастазах меланомы в ГМ. Сегодня хорошо известно, что эффективность комбинированных режимов для мМК выше, чем эффективность монотерапии ингибитором BRAF

Таблица 3. Данные непрямого сравнения эффективности таргетной терапии у пациентов с мМК с метастатическим поражением головного мозга

Исследование			Характеристика пациентов				Лечебная группа	Частота объективных ответов		Медиана ВБП	Медиана ОВ
ссылка	фаза	медиана наблюдения, мес.	предшествующая терапия			симптомные метастазы		экстра-	интра-		
			BRAFi	системная лекарственная	локальная (лучевая или химиотерапия)						
NCT01253564 [49]	Пилотное	–	0	83%	79%	100%	Вемурафениб (n = 24)	62%	16%	3,8	5,3
MO25515 подгруппа NCT01307397 [50, 52]	IV	32,2	1%	50%	–	0	Вемурафениб (n = 753)	24%		3,7	7,4
McArthur 2017 [51]	II	9,6	0 0	20% 30%	0 100%	Н/д[1]	Вемурафениб (n = 90) Вемурафениб (n = 56)	33% 23%	18% 18%	3,7 4,0	8,9 9,6
BREAK-MB [48]	II	≥ 4 ≥ 4	0 0	≥ 26% ≥ 42%	0 100%	0 0	A: дабрафениб (n = 89) B: дабрафениб (n = 83)	38% (0)[2] 31% (28%)[2]	39% (7%)[2] 31% (22%)[2]	3,8 (1,9)[2] 3,9 (3,7)[2]	7,7 (3,8)[2] 7,3 (5,1)[2]
COMBI-MB [53]	II	8,5 20,0 9,5 11,0	0 0 0 0	22% 31% 19% 41%	0 100% Н/д Н/д	0 0 0 100%	A: дабрафениб + траметиниб (n = 76) B: дабрафениб + траметиниб (n = 16) C: дабрафениб + траметиниб (n = 16) D: дабрафениб + траметиниб (n = 17)	55% 44% 75% 41%	58% 56% 44% 59%	5,6 7,2 4,2 5,5	10,8 24,3 10,2 11,5

[1] Исследование включало пациентов с симптомными и бессимптомными метастазами.
[2] Данные представлены для пациентов с мутацией V600E (V600K).

Примечание. Н/д – нет данных.

[50]. Данные более поздних исследований подтвердили более высокую эффективность комбинированной терапии ингибитором BRAF и ингибитором MEK у пациентов с метастазами в ГМ [51, 52].

В исследовании II фазы COMBI-MB оценивали эффективность комбинации «дабрафениб 150 мг два раза в сутки р.о. + траметиниб 2 мг в сутки р.о.». В нем участвовали пациенты с метастазами меланомы в ГМ из четырех когорт:

- A – $BRAF^{V600E}$-положительная меланома с бессимптомными метастазами в ГМ без предшествующей локальной лучевой терапии с общим соматическим статусом 0 или 1 по ECOG;
- B – $BRAF^{V600E}$-положительная меланома с бессимптомными метастазами в ГМ **с** предшествующей локальной лучевой терапией с общим соматическим статусом 0 или 1 по ECOG;
- C – $BRAF^{V600D/K/R}$-положительная меланома с бессимптомными метастазами в ГМ без или **с** предшествующей локальной лучевой терапией с общим соматическим статусом 0 или 1 по ECOG;
- D – $BRAF^{V600D/E/K/R}$-положительная меланома с симптомными метастазами в ГМ без или **с** предшествующей локальной лучевой терапией с общим соматическим статусом 0, 1 или 2 по ECOG.

Первичной целью исследования стала оценка частоты ОО интракраниально в когорте A среди всей популяции пациентов, получивших лечение, и вторично – в когортах B, C и D [53]. С февраля 2014 по август 2016 г. в исследование было включено 125 пациентов: 76 – в когорту A, по 16 – в когорты B и C, 17 – в когорту D. На момент анализа (28 ноября 2016 г.) при медиане наблюдения 8,5 месяца 44 (58%) пациента (95% ДИ 46–69) из 76 пациентов когорты A достигли ОО интракраниально. ОО также достигли девять (56%) (95% ДИ 30–80) из 16 пациентов когорты B, семь (44%) (95% ДИ 20–70) из 16 пациентов когорты C, десять (59%) (95% ДИ 33–82) из 17 пациентов когорты D. Наиболее ча-

стыми побочными эффектами были пирексия у восьми (6%) пациентов и снижение фракции выброса у пяти (4%). ОВ при сроке наблюдения 12 месяцев составила в когорте A – 46% (33–58), когорте B – 69% (40–86), C – 44% (20–66) и D – 44% (20–66). Как мы видим, ОВ оставалась высокой даже в когорте пациентов с симптомными метастазами в ГМ.

Комбинация «дабрафениб + траметиниб» продемонстрировала высокую эффективность с управляемым профилем безопасности у пациентов с метастазами в ГМ, что соответствовало результатам предыдущих исследований этой комбинации у пациентов с меланомой $BRAF^{V600}$ без метастатического поражения ГМ. Полученные результаты свидетельствуют о клинической пользе комбинации «дабрафениб + траметиниб» в этой неблагоприятной подгруппе пациентов. Сводные данные об эффективности таргетной терапии среди пациентов с метастазами в ГМ представлены в табл. 3. При выборе варианта лечения для пациента с $BRAF^{V600}$-положительной МК следует рассмотреть возможность назначения именно комбинированных режимов лекарственной терапии.

Химиотерапия

Меланома относится к химиорезистентным заболеваниям. Арсенал химиопрепаратов, применяемых при меланоме, ограничен дакарбазином, производными платины и нитрозопроизводными. С учетом высокой частоты метастатического поражения ГМ у больных диссеминированной МК (до 50%) были проведены специальные исследования эффективности химиотерапии в данной подгруппе [54, 55].

Как известно, дакарбазин, считавшийся ранее препаратом выбора в химиотерапии метастатической меланомы, обладает низкой способностью проникать через ГЭБ, а также низкой эффективностью в лечении метастазов меланомы в ГМ. В связи с этим объектом изучения стали препараты с высокой проникающей способностью через ГЭБ, к которым относятся темозоломид и производные нитрозомочевины (фотемустин, ломустин). В ряде исследований II фазы фотемустин показал умеренную эффективность в лечении метастазов меланомы в ГМ. В одном из исследований эффект лечения оценили у 153 пациентов. Объективный ответ (полный и частичный) со стороны метастазов в ГМ был достигнут у 25% больных [56]. Медиана выживаемости больных меланомой с объективным ответом составила 85 недель, со стабилизацией болезни – 42 недели, при прогрессировании болезни – только 17 недель. Основной токсичностью была гематологическая (тромбоцитопения, лейкопения).

В другом исследовании фотемустина с участием 54 больных меланомой с метастазами в ГМ из 11 различных медицинских центров ОО (частичные регрессии и стабилизации) в головном мозге был достигнут только у 12% больных [57].

К препаратам, с которыми связано расширение возможности лечения метастазов злокачественных опухолей в ГМ, относится темозоломид. Темозоломид – алкилирующий препарат второго поколения из класса имидазотетразинов. Темозоломид был синтезирован в 1984 г. Он характеризуется высокой проницаемостью через ГЭБ, имеет низкую гематологическую токсичность. Темозоломид обладает 100%-ной биодоступностью при приеме внутрь и быстрой, полной всасываемостью в кишечнике [58]. Ученые изучали эффективность темозоломида при метастазах меланомы в ГМ в монорежиме, в сочетании с лучевой терапией, а также в комбинации с другими лекарственными средствами.

Во II фазе исследования S.S. Agarwala и соавт. назначали темозоломид (150–200 мг/м^2/сут в 1–5-й дни каждые 28 дней) 151 больному меланомой с метастазами в ГМ [59]. Все пациенты ранее не получали лучевой терапии на ГМ. ОО (полная и частичная регрессия) отмечался у восьми (7%) больных, стабилизация – у 34 (29%). Медиана выживаемости в группе больных, не получавших ранее химиотерапию (n = 117), составила 3,5 месяца, а в группе пациентов, получавших ранее лечение (n = 34), – 2,5 месяца.

В исследовании комбинированной химиотерапии темозоломида в сочетании с талидомидом, обладающим антиангиогенным эффектом, был продемонстрирован контроль роста опухоли (полная регрессия + частичная регрессия + стабилизация) у 25% больных меланомой с метастазами в ГМ [60]. Однако в исследовании II фазы [8] показана высокая токсичность схемы лечения с включением талидомида: кровоизлияние в ГМ – 29% случаев, тромботические осложнения – 12,5% [61].

Экспериментальные исследования показали, что темозоломид обладает синергизмом при сочетании с лучевой терапией, что может увеличивать эффективность лечения метастазов в ГМ у пациентов с солидными опухолями. Так, M. Hofmann и соавт. изучали темозоломид в монорежиме и комбинации с лучевой терапией у 34 больных меланомой с метастазами в ГМ. 22 (65%) больных получали темозоломид в сочетании с лучевой терапией [62]. ОО (одна полная регрессия и две частичные) зарегистрирован у трех (9%) пациентов, стабилизация – у девяти (27%). Медиана продолжительности жизни составила восемь месяцев. Темозоломид в сочетании с лучевой терапией продемонстрировал эффективность и низкую токсичность в другом небольшом исследовании II фазы у больных с метастазами меланомы в ГМ [63]. ОО достигнут в 9,7% случаев. Медиана времени до прогрессирования составила два месяца.

В исследовании эффективности химио- и химиолучевой терапии, проведенном в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина, участвовали 102 больных меланомой с метастатическим поражением ГМ [64]. 20 пациентов получали лечение производными нитрозомочевины (фотемустин 100 мг/м^2 внутривенно в первый день, каждые четыре недели, или ломустин (CCNU) 100 мг/м^2 внутрь в первый день, каждые шесть недель). 21 пациенту назначали темозоломид в монотерапии – 150–200 мг/м^2/сут внутрь в 1–5-й дни, каждые 28 дней цикла. 29 пациентам проведена химиолучевая терапия по схеме: темозоломид 75 мг/м^2/сут внутрь в 1–14-й дни + лучевая терапия на весь ГМ (суммарная очаговая доза – 30 Гр). 32 пациентам проведена комбинированная химиотерапия по схеме: темозоломид – 150 мг/м^2/сут внутрь

Таблица 4. Химио- и химиолучевая терапия у больных меланомой с метастазами в головном мозге (данные НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина)

Схема лечения	Полный ответ в головном мозге	Частичный ответ в головном мозге	Стабилизация в головном мозге	Одногодичная выживаемость	Медиана выживаемости
Темозоломид (n = 21)	1 (4,8%)	4 (19%)	9 (42,9%)	4 (19%)	6,0 месяца
Темозоломид + лучевая терапия (n = 29)	2 (6,9%)	3 (13,8%)	13 (44,8%)	5 (17,2%)	6,0 месяца
Производные нитрозомочевины (фотемустин, ломустин) (n = 20)	–	2 (10%)	6 (30%)	3 (15%)	5,0 месяца
Темозоломид + цисплатин (n = 32)	4 (12,5%)	7 (21,9%)	7 (21,9%)	9 (28,1%)	8,0 месяца

в 1–5-й дни + цисплатин – 20 мг/м^2/сут внутривенно в 1–5-й дни, цикл – каждые 28 дней. Эффект лечения метастазов в ГМ и данные о выживаемости больных представлены в табл. 4.

Наилучшие результаты получены при изучении комбинированной химиотерапии по схеме «темозоломид + цисплатин» (n = 32). Полная и частичная регрессия метастазов в ГМ в этой группе зарегистрирована у 11 (34,4%) больных, стабилизация – у семи (21,9%). Комбинированная химиотерапия по схеме «темозоломид + цисплатин» показала также высокую эффективность в отношении контроля за экстракраниальным опухолевым процессом (метастазы в других органах). Полная и частичная регрессия метастазов в других органах достигнута у 36,6% больных, стабилизация – у 26,7%. Медиана выживаемости составила восемь месяцев. Год и более прожили девять (28,1%) пациентов. При дальнейшем наблюдении больные с полной регрессией в ГМ и других органах (четыре (12,5%) пациента) прожили три года и более. При генетическом исследовании опухоли выявлено наличие метилирования гена MGMT в опухоли у всех четырех пациентов с полной регрессией, что, возможно, является прогностически благоприятным признаком в отношении эффективности химиотерапии темозоломидом и длительной выживаемости [65].

В настоящее время с учетом результатов исследований таргетных и иммуноонкологических препаратов химиотерапию нельзя рассматривать как стандарт лечения при метастазах меланомы, в том числе в ГМ. Тем не менее подобная опция у отдельных пациентов с хорошим соматическим статусом может рассматриваться при рефрактерности к стандартному лечению.

Алгоритм лечения пациентов с метастазами меланомы в головном мозге

Лечение пациентов с метастазами меланомы в ГМ остается трудной задачей и требует обсуждения на мультидисциплинарном консилиуме с участием нейрохирурга, радиотерапевта и онколога. Основными лечебными подходами являются:

- ✓ хирургическое лечение;
- ✓ лучевая терапия (СРХ и СРТ);
- ✓ комбинированная таргетная терапия (BRAF/MEK-ингибиторы) и комбинация ингибиторов блокаторов иммунного ответа (анти-CTLA-4/PD-1-антитела).

В условиях, когда оптимальная последовательность использования этих видов лечения не определена, можно использовать алгоритмы, предложенные в современных российских и международных клинических рекомендациях [66, 67]. Для определения тактики лечения необходимо принимать во внимание следующие критерии [68, 69]:

- ✓ экстракраниальное распространение заболевания и его контроль;
- ✓ размер метастазов в ГМ (больше или меньше 3 см);
- ✓ количество метастазов в ГМ (солитарный метастаз, олигометастатическое поражение, множественные метастазы);
- ✓ общее состояние по шкале Карновского (более 70, менее 70);
- ✓ расположение метастазов в функционально значимых частях мозга;
- ✓ наличие или отсутствие неврологической симптоматики.

Открытая хирургическая операция имеет преимущества перед стереотаксической радиохирургией у пациентов с симптомными очагами, а также бессимптомными очагами, расположенными в функционально незначимых частях мозга размером более 3 см при ожидаемой продолжительности жизни (без учета влияния метастаза в ГМ) свыше трех месяцев. При этом возможно проведение сеанса СРХ на операционную полость для улучшения локального контроля. При расположении метастаза в функционально значимой части мозга, олигометастатическом поражении ГМ (3–10 очагов размером до 3 см каждый) СРХ может быть рекомендована дополнительно к лекарственному лечению и имеет преимущества перед облучением всего мозга [67, 68]. С учетом низкой эффективности облучения всего ГМ при метастазах меланомы и риска отдаленных неврологических последствий эта процедура может быть предложена только в качестве паллиативного лечения пациентам с неврологическими симптомами при множественных метастазах в ГМ или поражении мозговых оболочек в случае быстрого прогрессирования на фоне лекарственной терапии [67, 69].

Результаты клинических исследований показали, что комбинация BRAF/MEK-ингибиторов и комбинация ингибиторов блокаторов иммунного ответа могут эффективно использоваться у пациентов с метастазами меланомы в ГМ, причем их наличие не приводит к ухудшению переносимости лекарственного лечения [43, 45]. Комбинированные режимы продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с монотерапией BRAF-ингибиторами, анти-PD-1- и анти-CTLA-4-антителами. У больных с бессимптомными метастазами меланомы в ГМ при отсутствии мутации в гене BRAF комбинированная иммунотерапия (анти-CTLA-4 ипилимумаб + анти-PD-1-терапия ниволумабом) является наиболее эффективным вариантом лечения [67]. Опыт использования данной комбинации у пациентов

с симптомными метастазами на сегодняшний день ограничен [46]. В связи с этим для пациентов без BRAF-мутации, имеющих неврологические симптомы, на первом этапе целесообразно рассмотреть вопрос о проведении хирургического лечения или стереотаксической лучевой терапии в комбинации с симптоматическим лекарственным лечением (обезболивание, снятие перифокального отека и т.д.). Цель этого этапа – устранение или максимально возможная коррекция симптомов, связанных с метастатическим поражением ГМ. При достижении цели можно вернуться к обсуждению вопроса о проведении комбинированной иммунотерапии. При этом доза стероидных гормонов не должна превышать 10–15 мг преднизолона в день. При объективной невозможности устранения неврологических симптомов рекомендована попытка проведения химиотерапии. При наличии симптомных метастазов в ГМ у BRAF-позитивных пациентов терапией выбора следует считать комбинированную таргетную терапию ингибиторами BRAF и MEK. Дополнительно с целью локального контроля у таких пациентов также могут быть использованы хирургическое лечение и стереотаксическая лучевая терапия. При бессимптомном поражении ГМ у BRAF-позитивных пациентов может с эффектом использоваться как комбинация ипилимумаба и ниволумаба, так и комбинированная таргетная терапия ингибиторами BRAF и MEK.

Литература

1. *Cagney D.N., Martin A.M., Catalano P.J. et al.* Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study // Neuro Oncol. 2017. Vol. 19. № 1. P. 1511–1521.
2. *Achrol A.S., Rennert R.C., Anders C. et al.* Brain metastases // Nat. Rev. Dis. Primers. 2019. Vol. 5. № 1. P. 5.
3. *Ostrom Q.T., Wright C.H., Barnholtz-Sloan J.S.* Brain metastases: epidemiology // Handb. Clin. Neurol. 2018. Vol. 149. P. 27–42.
4. *Davies M.A., Liu P., McIntyres S. et al.* Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases // Cancer. 2011. Vol. 17. № 8. P. 1687–1696.
5. *Goyal S., Silk A.W., Tian S. et al.* Clinical management of multiple melanoma brain metastases: a systematic review // JAMA Oncol. 2015. Vol. 1. № 5. P. 668–676.
6. *Kienast Y., von Baumgarten L., Fuhrmann M. et al.* Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation // Nat. Med. 2010. Vol. 16. № 1. P. 116–122.
7. *Klein A., Sagi-Assif O., Meshel T. et al.* CCR4 is a determinant of melanoma metastasis // Oncotarget. 2017. Vol. 8. № 19. P. 31079–31091.
8. *Fazakas C., Wilhelm I., Nagyoszi P. et al.* Transmigration of melanoma cells through the blood-brain barrier: role of endotelian tight junctions and melanoma-released serine proteases // PLoS One. 2011. Vol. 6. № 6. P. e20758.
9. *Liddelow S.A., Barres B.A.* Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential // Immunity. 2017. Vol. 46. № 6. P. 957–967.
10. *Di Giacomo A.M., Valente M., Cerase A. et al.* Immunotherapy of brain metastases: breaking a ‘dogma’ // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2019. Vol. 38. № 1. P. 419.
11. *Прозоренко Е.В., Карахан В.Б., Бекяшев А.Х. и др.* Хирургическая тактика при церебральных метастазах с кровоизлиянием // Опухоли головы и шеи. 2015. Т. 5. № 1. С. 8–14.
12. *Pack S.H., Audu B.P., Sperling M.R.* Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastase, review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques // Neurosurgery. 2005. Vol. 56. № 5. P. 1021–1034.
13. *Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. et al.* A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain // N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 322. № 8. P. 494–500.
14. *Mintz A.H., Kestle J., Rathbone M.P. et al.* A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis // Cancer. 1996. Vol. 78. № 7. P. 1470–1476.
15. *Cattell E., Kelly C., Middleton M.R. et al.* Brain metastases in melanoma: a European perspective // Semin. Oncol. Vol. 29. № 5. P. 513–517.
16. *Salvati M., Frati A., D'Elia A. et al.* Single brain metastases from melanoma: remarks on a series of 84 patients // Neurosurg. Rev. 2012. Vol. 35. № 2. P. 211–217.
17. *Kocher M., Soffietti R., Abacioglu U. et al.* Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. № 2. P. 134–141.
18. *Brown P.D., Ballman K.V., Cerhan J.H. et al.* Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2017. Vol. 18. № 8. P. 1049–1060.
19. *Fogarty G.B., Hong A.M., Thompson J.F.* Should patients with melanoma brain metastases receive adjuvant whole-brain radiotherapy? // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 5. P. e195–196.
20. *Sahgal A., Soliman H., Larson D.A.* Whole-brain radiation therapy of brain metastasis // Prog. Neurol. Surg. 2012. Vol. 25. P. 82–95.
21. *Brown P.D., Jaeckle K., Ballman K.V. et al.* Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial // JAMA. 2016. Vol. 316. № 4. P. 401–409.
22. *Ebi J., Sato H., Nakajima M., Shishido F.* Incidence of leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy for brain metastases // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013. Vol. 85. № 5. P. 1212–1217.
23. Hong *A.M., Fogarty G.B., Dolven-Jacobsen K. et al.* Adjuvant whole-brain radiation therapy compared with observation after local treatment of melanoma brain metastases: a multicenter, randomized phase III trial // J. Clin. Oncol. Vol. 37. № 33. P. 3132–3141.

24. *Банов С.М., Голанов А.В., Ильялов С.Р. и др.* Современные стратегии лечения пациентов с метастазами в головной мозг // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. № 4. С. 523–536.
25. *Gaspar L., Scott C., Rotman M. et al.* Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation therapy oncology Group (RtoG) brain metastases trials // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997. Vol. 37. № 4. P. 745–751.
26. *Shaffrey M., Mut M., Asher A. et al.* Brain metastases // Curr. Probl. Surg. 2004. Vol. 41. № 8. P. 665–741.
27. *Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р.* Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61. № 4. С. 530–545.
28. *Yamamoto M., Kawabe T., Sato Y. et al.* Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2–9 versus 10 or more tumors // J. Neurosurgery. 2014. Vol. 121. Suppl. P. 16–25.
29. *Kim Y.-J., Cho K., Kim J.-Y. et al.* Single-dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011. Vol. 81. № 2. P. 483–489.
30. *Kwon A., Dibiase S., Wang B. et al.* Hypofractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of brain metastases // Cancer. 2009. Vol. 115. № 4. P. 890–898.
31. *Ammirati M., Kshettry V., Lamki T. et al.* A prospective phase II trial of fractionated stereotactic intensity modulated radiotherapy with or without surgery in the treatment of patients with 1 to 3 newly diagnosed symptomatic brain metastases // Neurosurgery. 2014. Vol. 74. № 6. P. 586–594.
32. *Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С. и др.* Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2016. Т. 80. № 2. С. 35–46.
33. *Назаренко А.В., Тер-Арутюнянц С.А.* Результаты стереотаксической лучевой терапии пациентов с метастазами меланомы в головной мозг – опыт ЦЛТ «Онкостоп» // Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7. № 3-S1. С. 109.
34. *Margolin K., Ernstopff M.S., Hamid O. et al.* Ipilimumab in patients with melanoma brain metastases: an open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. № 5. P. 459–465.
35. *Di Giacomo A.M., Ascierto P.A., Pilla S. et al.* Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. № 9. P. 879–886.
36. *Di Giacomo A.M., Ascierto P.A., Queirolo P. et al.* Three-year follow-up of advanced melanoma patients who ipilimumab plus fotemustine in Italian network for tumor biotherapy (NIBIT-M1) phase 2 study // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. № 4. P. 798–803.
37. *Di Giacomo A.M., Valente M., Cerase A. et al.* Immunotherapy of brain metastases: breaking a ‘dogma’ // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2019. Vol. 38. ID 419.
38. *Parakh S., Park J.J., Mendis R. et al.* Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases // Br. J. Cancer. 2017. Vol. 116. № 12. P. 1558–1563.
39. *Kluger H.M., Chiang V., Mahajan A. et al.* Long-term survival of patients with active brain metastases treated with pembrolizumab on a phase II trial // J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 37. № 1. P. 52–60.
40. *Hamid O., Ribas A., Daud A. et al.* Efficacy of pembrolizumab in patients with advanced melanoma with stable brain metastases at baseline: a pooled retrospective analysis // Ann. Oncol. 2018. Vol. 29. № 8. P. viii444.
41. *Schadendorf D., Ascierto P.A., Haanen J. et al.* Safety and efficacy of nivolumab in challenging subgroups with advanced melanoma who progressed on or after ipilimumab treatment: a single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172) // Eur. J. Cancer. 2019. Vol. 121. P. 144–153.
42. *Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al.* Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. № 16. P. 1535–1546.
43. *Long G.V., Atkinson V., Lo S. et al.* Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicenter randomized phase 2 study // Ann. Oncol. 2018. Vol. 19. № 5. P. 672–681.
44. *Long G.V., Atkinson V.G., Lo S. et al.* Long-term outcomes from the randomized phase II study of nivolumab or nivolumab + ipilimumab in patients with melanoma brain metastases: anti-PD1 collaboration (ABC) // Ann. Oncol. 2019. Vol. 30. Suppl. 5. P. v543.
45. *Tawbi H.A., Forsyth P.A., Algazi A. et al.* Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. № 8. P. 722–730.
46. *Tawbi H.A., Forsyth P.A., Hodi F.S. et al.* Efficacy and safety of the combination of nivolumab and ipilimumab in patients with symptomatic melanoma brain metastases // JCO. 2019 Vol. 37. № 15. Suppl. P. 9501–9501.
47. *Lovly C.M., Dahlman K.B., Fohn L.E. et al.* Routine multiplex mutational profiling of melanomas enables enrollment in genotype-driven therapeutic trials // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 4. P. e35309.
48. *Long G.V., Trefzer U., Davies M.A. et al.* Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. № 11. P. 1087–1095.
49. *Dummer R., Goldinger S.M., Turtschi C.P. et al.* Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study // Eur. J. Cancer. 2014. Vol. 50. № 3. P. 611–621.
50. *Larkin J., Del Vecchio M., Ascierto P.A. et al.* Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 4. P. 436–444.
51. *McArthur G.A., Maio M., Arance A. et al.* Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study // Ann. Oncol. 2017. Vol. 28. № 3. P. 634–641.

Реклама

РУ ЛП-002274 от 12.10.2018; РУ ЛП-002945 от 24.11.2016

ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ С МУТАЦИЕЙ BRAF V600 КОМБИНАЦИЕЙ ТАФИНЛАР® И МЕКИНИСТ® ПОЗВОЛЯЕТ:

- При применении в адъювантном режиме у больных III стадии после полной резекции опухоли увеличить 3-летнюю общую выживаемость до 86%[1]
- При применении в 1-й линии терапии метастатической меланомы у больных с благоприятным прогнозом* увеличить 5-летнюю общую выживаемость до 55%[2]

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ПРИМЕЧАНИЕ: Примечание: перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению При одновременном назначении дабрафениба траметинибом ознакомьтесь с соответствующими инструкциями. ТАФИНЛАР® Дабрафениб, капсулы 50 мг, 75 мг. Регистрационный номер: ЛП-002274. МЕКИНИСТ® Траметиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,5 мг, 2,0 мг. Регистрационный номер: ЛП-002945. **ПОКАЗАНИЯ:** • Нерезекгабельная или метастатическая меланома: Тафинлар® и Мекинист® в монотерапии* и/или их комбинация для лечения пациентов с нерезектабельной или метастической меланомой с мутацией гена BRAF V600. * Препарат Мекинист® не эффективен в монотерапии у пациентов с прогрессированием на фоне предшествующей терапии ингибиторами BRAF. • Распространенный немелкоклеточный рак легкого: препарат Тафинлар® в комбинации с препаратом Мекинист® показан для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена BRAF V600. • Адъювантная терапия при меланоме. Препарат дабрафениб в комбинации с препаратом траметиниб показан для адъювантной терапии у пациентов после тотальной резекции меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** • Взрослые: Тафинлар®: Рекомендуемая доза при применении в монотерапии или в комбинации траметинибом составляет 150 мг2р/д, Мекинист®: Рекомендуемая доза при применении в виде монотерапии или в комбинации с дабрафенибом составляет 2 мг1 р/д. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Беременность и период грудного вскармливания. • Детский возраст до 18 лет. «Только для препарата Тафинлар®: Повышенная чувствительность кдабрафенибу или другим компонентам, входящих в состав препарата. Противопоказано применение у пациентов с меланомой или немелкоклеточным раком легкого с «диким» типом гена BRAF в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Только для препарата Мекинист®: Окклюзия вен сетчатки (ОВС). Повышенная чувствительность ктраметинибу или другим компонентам препарата. **СПЕЦИАЛЬНЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** • Лихорадка, возникающая на фоне терапии, может сопровождаться выраженной дрожью, обезвоживанием и артериальной гипотензией. Требуется мониторинг уровня креатинина сыворотки и функции почек при тяжелой лихорадке и непосредственно после ее разрешения. • Кровотечение: отмечались геморрагические явления, в том числе, обширные кровоизлияния как при монотерапии, таки при комбинированном лечении. «Только для препарата Тафинлар®: • Плоскоклеточный рак кожи и первичная меланома: осмотр кожи до начала лечения, в период лечения и через 6 месяцев после его прекращения или до начала другой противоопухолевой терапии. • Внекожные вторичные/рецидивирующие злокачественные новообразования: контроль в соответствии с клинической необходимостью в течение 6 месяцев после прекращения лечения дабрафенибом или до начала другой противоопухолевой терапии. • Панкреатит: боль в животе неясного генеза требует проведения обследования, включая измерение активности сывороточной амилазы и липазы. «Увеит: контроль офтальмологических симптомов в период лечения. «Только для препарата Мекинист®: «Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ)/Дисфункция левого желудочка: Всем пациентам должна проводиться оценка ФВЛЖдо начала и в период проведения лечения. «Ухудшение зрения: Не рекомендуется применение у пациентов с окклюзией вен сетчатки (ОВС) в анамнезе. Необходима консультация офтальмолога перед началом лечения и периодически во время его проведения. При выявлении патологии сетчатки следует немедленно прекратить лечение и обратиться к специалисту. При выявлении ОВС лечение необходимо отменить. * Тромбоз глубоких вен (ТГВ)/Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА): При возникновении ТГВ или ТЭЛА следует немедленно обратиться в соответствующее лечебное учреждение, • Колит и перфорация органов желудочно-кишечного тракта: Следует с осторожностью проводить лечение препаратом Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом у пациентов с факторами риска развития перфорации органов желудочно-кишечного тракта. При появлении симптомов колита или перфорации органов желудочно-кишечного тракта пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью. **РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ:** • Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом: Необходимо использовать эффективные методы контрацепции в период лечения и в течение 4 недель после прекращения терапии дабрафенибом и, по меньшей мере, в течение 4 месяцев после применения последней дозы траметиниба. Дабрафениб может снижать эффективность гормональных контрацептивов, следует пользоваться альтернативными методами контрацепции. • Тафинлар®: Существует риск необратимого нарушения сперматогенеза. • Мекинист®: Может оказывать неблагоприятное влияние. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Монотерапия дабрафенибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой. • Очень часто: папиллома, снижение аппетита, головная боль, кашель, тошнота, рвота, диарея, проявления со стороны кожи (сыпь, гиперкератоз), алопеция, синдром ладони о-подошвенной эритродизестезии, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, астения, озноб, утомляемость, лихорадка. Монотерапия траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: Очень часто: артериальная гипертензия, кровотечение, кашель, одышка, диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, сухость во рту, сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, кожный зуд, алопеция, утомляемость, периферические отеки, лихорадка. Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: • Очень часто: инфекция мочевыводящих путей, нейтропения, назофарингит, снижение аппетита, головная боль, головокружение, артериальная гипертензия, кровотечение, кашель, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, сухость кожи, зуд, сыпь, акнеформный дерматит, артралгия, миалгия, боль в конечностях, повышенная утомляемость, периферический отек, лихорадка, озноб, астения. Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого: • Очень часто: нейтропения, гипонатриемия, головная боль, головокружение, кровотечение, артериальная гипотензия, тошнота, рвота, диарея, ухудшение аппетита, запор, эритема, сухость кожных покровов, сыпь, зуд, гиперкератоз (в том числе гиперкератоз, актинический гиперкератоз, себорейный кератоз, фолликулярный кератоз), мышечный спазм, артралгия, миалгия, лихорадка, астения (в том числе повышенная утомляемость и ухудшение самочувствия), отек, повышенная утомляемость, озноб, увеличение активности ЩФ (щелочной фосфатазы). Полный список нежелательных реакций указан в полных инструкциях по применению. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** • Только для препарата Тафинлар®: * Требуется осторожность при одновременном применении с мощными ингибиторами или индукторами CYP2C8 или CYP3A4, с препаратами, изменяющими pH желудка. • Дабрафениб может индуцировать CYP3A4, CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT и P-гликопротеин. «Только для препарата Мекинист®: Лекарственные взаимодействия неизвестны. **Новартис Фарма АГ, Швейцария.**

* Нормальный уровень ЛДГ и не более трех очагов метастазирования.

1. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. J Clin Oncol. DOI:18.01219; 2. Long et al, J Clin Oncol. 2018 Mar;36(7):667-673.

1207169/TafMek/A4/07.2019/1

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.

NOVARTIS

ООО «Новартис Фарма». 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72/3.
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

52. *Blank C.U., Larkin J., Arance A.M. et al.* Open-label, multicentre safety study of vemurafenib in 3219 patients with BRAF(V600) mutation-positive metastatic melanoma: 2-year follow-up data and long-term responders' analysis // Eur. J. Cancer. 2017. Vol. 79. P. 176–184.
53. *Davies M.A., Saiag P., Robert C. et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2017. Vol. 18. № 7. P. 863–873.
54. *Schouten L.J., Rutten J., Huveneers H.A. et al.* Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma // Cancer. 2002. Vol. 94. № 10. P. 2698–2705.
55. *Wen P.Y., Schiff D., Kesari S. et al.* Medical management of patients with brain tumors // J. Neurooncol. 2006. Vol. 80. № 3. P. 313–332.
56. *Jacquilat C., Khayat D., Banzer P. et al.* Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosorea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases // Cancer. 1990. Vol. 66. № 9. P. 1873–1878.
57. *Kleeberg U.R., Engel E., Israels P. et al.* Palliative therapy of melanoma patients with fotemustine. Invers relationship between tumor load and treatment effectiveness. A multicenter phase II trial of the EORTC. Melanoma Cooperative Group (MCG) // Melanona Res. 1995. Vol. 5. № 3. P. 195–200.
58. *Горбунова В.А.* Темодал – новые возможности и перспективы лечения опухолей головного мозга // Фарматека. 2004. № 18. С. 15–20.
59. *Agarwala S.S., Kirkwood J.M., Gore M. et al.* Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. № 11. P. 2101–2107.
60. *Hwu W.J., Krown S.E., Lis E. et al.* Phase II study of temozolomide (TMZ) plus thalidomide in patients with brain metastases from metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 22. Suppl. 14. P. 2894a.
61. *Danson S., Lorigan P., Arance A. et al.* Randomized phase II study of temozolomide given every 8 hours or daily with either interferon alfa-2b or thalidomide in metastatic malignant melanoma // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. № 13. P. 2551–2557.
62. *Hofmann M., Kiecker F., Wurm R. et al.* Temozolomide with or without radiotherapy in melanoma with unresectable brain metastases // J. Neurooncol. 2006. Vol. 76. № 1. P. 59–64.
63. *Margolin K., Atkins B., Thompson A. et al.* Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: a phase II trial of the Cytokine Working Group // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2002. Vol. 128. № 4. P. 214–218.
64. *Naskhletashvili D.R., Gorbunova V.A., Bychkov M.B. et al.* Chemotherapy for patients with brain metastases from melanoma // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. Suppl. Abstr. e19012.
65. *Naskhletashvili D., Gorbounova V., Bychkov M. et al.* Temozolomide-cisplatin combination for patients with brain metastases from melanoma // Neuro Oncol. 2012. Vol. 14. Suppl. 3. Abstr. P. 245.
66. *Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В. и др.* Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. 2019. Т. 9. №3-s2. С. 243–258.
67. *Michielin O., van Akkooi A.C.S., Ascierto P.A. et al.* Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2019. Vol. 30. № 12. P. 1884–1901.
68. *Liew D.N., Kano H., Kondziolka D. et al.* Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases // J. Neurosurg. 2011. Vol. 114. № 3. P. 769–779.
69. *Atkins M.B., Sosman J.A., Agarwala S. et al.* Temozolomide, thalidomide, and whole brain radiation therapy for patients with brain metastasis from metastatic melanoma: a phase II Cytokine Working Group study // Cancer. 2008. Vol. 113. № 8. P. 2139–2145.

Melanoma Metastases in the Brain: Current Treatment Options

G.Yu. Kharkevich, PhD[1], V.A. Alyoshin, PhD[1], D.R. Naskhletashvili, PhD[1], K.V. Orlova, PhD[1], O.P. Trofimova, PhD[1, 2], L.V. Demidov, PhD, Prof.[1]

[1] *N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology*
[2] *Russian Medical Academy of Continuing Professional Education*

Contact person: Galina Yu. Kharkevich, gkharkevich@mail.ru

Melanoma ranks third among solid tumors in the frequency of brain damage and is 40–50% in metastatic melanoma. The main task of treatment approaches was to control the symptoms of the disease that led to severe neurological disorders. Traditionally, surgical treatment and radiation therapy were used for this purpose. Systemic drug treatment was given the secondary role because of its extremely low effectiveness. In recent years, improvements in diagnostic methods, radiation therapy, and the emergence of new classes of medications have dramatically changed the prognosis of patients with metastatic melanoma with brain damage for the better. The article analyzes the current treatment options for this previously prognostically unfavorable group of patients. Presented the review of data on the effectiveness and tolerability of the main methods of treatment of patients with metastatic melanoma with central nervous system damage.

Key words: *melanoma, brain metastases, radiation therapy, targeted therapy, immuno-oncological therapy*

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/

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/umedpportal

реклама

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии

Профилактика и лечение дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанных с противоопухолевой терапией: возможности и перспективы

М.В. Виценя, к.м.н., А.В. Потехина, к.м.н., С.В. Гаврюшина, к.м.н., Н.М. Ибрагимова, В.П. Масенко, д.м.н., проф., Ф.Т. Агеев, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Марина Вячеславовна Виценя, marinavitsenya@gmail.com

Для цитирования: *Виценя М.В., Потехина А.В., Гаврюшина С.В. и др.* Профилактика и лечение дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанных с противоопухолевой терапией: возможности и перспективы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 18. С. 108–120.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-18-108-120

Дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность являются значимыми осложнениями противоопухолевой терапии. В статье рассматриваются подходы к профилактике и лечению этих осложнений, тактика кардиологического ведения больных, получающих потенциально кардиотоксичную противоопухолевую терапию, и онкологических больных с дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью. Представлены первые результаты пилотного исследования эффективности и безопасности комплекса «валсартан + сакубитрил» у пациентов с сердечной недостаточностью, развившейся вследствие антрациклинсодержащей химиотерапии.

Ключевые слова: *кардиотоксичность, противоопухолевое лечение, антрациклины, дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность, профилактика, лечение, валсартан + сакубитрил*

Введение

В настоящее время в мире прослеживается устойчивая тенденция к повышению заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) [1]. В России прирост впервые выявленных ЗНО за десять лет превысил 20% [2]. В то же время ранняя диагностика и совершенствующиеся подходы к лечению онкологических больных позволили значимо увеличить их выживаемость [3]. Сегодня в мире насчитывается несколько десятков миллионов человек, получающих лечение по поводу ЗНО, и так называемых онкологических долгожителей. По расчетным данным, их число будет прогрессивно увеличиваться [4]. Вместе с тем улучшение безрецидивной выживаемости сопровождается ростом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), занимающих второе место в структуре смертности онкологических больных [5].

Онкологические и сердечно-сосудистые заболевания нередко представляют собой коморбидную патологию, развитию которой способствуют общие факторы риска, такие как пожилой возраст, курение, ожирение, малоподвижный образ жизни [6]. Значение также имеют взаимное влияние и усиление ряда механизмов патогенеза, в частности воспаление, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, нарушение апоптоза, дисрегуляция ангиогенеза, эпигенетические и другие факторы [7]. Пожалуй, максимальный вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии у онкологических больных вносят токсические эффекты противоопухолевой терапии.

Одними из наиболее значимых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) противоопухолевого лечения считаются дисфункция левого желудочка (ЛЖ) – снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ более чем на 10 процентных пунктов от исходной величины и ниже 50% [8, 9] и сердечная недостаточность (СН). Дисфункция ЛЖ и СН, обусловленные противоопухолевой терапией, могут привести к ее прерыванию или преждевременной отмене и тем самым снизить шансы на излечение. Будучи поздним проявлением кардиотоксичности противоопухолевой терапии, СН способна не только ухудшить

качество жизни, но и значимо повлиять на прогноз пациентов, успешно пролеченных по поводу ЗНО. Уровень общей смертности больных СН (6%) превышает популяционный в десять раз [10]. Исследования как прошлых, так и последних лет свидетельствуют о том, что пациенты с поздно дебютировавшей СН, связанной с противоопухолевой терапией (свыше пяти лет после ее окончания), имеют более неблагоприятный прогноз, чем пациенты с СН, вызванной иными причинами [11, 12].

Развитие дисфункции ЛЖ и СН могут обусловливать различные виды лекарственной противоопухолевой терапии, включая антрациклины (доксорубицин, эпирубицин, даунорубицин, идарубицин), таргетные препараты (трастузумаб, пертузумаб), ингибиторы тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб, понатиниб, нилотиниб, дазатиниб и др.), ингибиторы протеосом для лечения множественной миеломы (карфилзониб, бортезомиб), ингибиторы контрольных точек (иммунотерапия), а также лучевая терапия, затрагивающая область сердца [9].

Дисфункция ЛЖ в ответ на тот или иной вид терапии развивается в определенном временном интервале. Так, при использовании антрациклинов дисфункция ЛЖ и СН наблюдаются по окончании лечения. На фоне применения таргетных препаратов (например, трастузумаба) нарушение функции сердца отмечается в ходе терапии. Учитывая это, врач может оценить риск дисфункции ЛЖ и СН у онкологических больных до начала лечения, выбрать стратегию наблюдения во время и после окончания лечения, что, безусловно, будет способствовать раннему выявлению симптомов кардиотоксичности, назначению кардиопротективной терапии (при необходимости), снижению риска клинически значимых осложнений и достижению эффективности лечения ЗНО. В целях улучшения сердечно-сосудистых и онкологических исходов у данной категории пациентов в современной системе здравоохранения сформированы специализированные кардиоонкологические службы, координирующие медицинскую помощь между кардиологами и онкологами [13, 14].

Рассмотрим подходы к профилактике и лечению дисфункции ЛЖ, связанной с противоопухолевой лекарственной терапией, ведению онкологических пациентов с дисфункцией ЛЖ и СН, которым необходима потенциально кардиотоксичная противоопухолевая терапия, а также обсудим перспективы лечения больных СН, вызванной антрациклинсодержащей химиотерапией.

Профилактика дисфункции ЛЖ и СН, связанных с противоопухолевым лечением

При планировании мероприятий по профилактике дисфункции ЛЖ и СН у онкологических больных учитывается ряд факторов, в частности предполагаемая схема противоопухолевой терапии, наличие и риск развития ССЗ. Оценка риска развития дисфункции сердца – важнейший этап, предшествующий противоопухолевому лечению. Одним из наиболее значимых факторов, позволяющих отнести пациента к группе высокого риска развития дисфункции ЛЖ и СН, связанной с противоопухолевой терапией, является высокая суммарная доза антрациклина (для доксорубицина > 250 мг/м^2, для эпирубицина 600 мг/м^2). Однако и в относительно низких дозах антрациклины способны оказывать кардиотоксический эффект. Речь идет о ситуациях, когда проводится сопутствующая лучевая терапия на область средостения либо левую половину грудной клетки или лечение проводится другими кардиотоксичными средствами, такими как трастузумаб, циклофосфамид. Наличие двух и более факторов риска ССЗ (артериальной гипертонии, курения, дислипидемии, сахарного диабета, ожирения) и сердечно-сосудистая патология (инфаркт миокарда в анамнезе, умеренные и тяжелые клапанные пороки сердца), исходная дисфункция ЛЖ (фракция выброса ЛЖ менее 55%) и возраст более 60 лет вносят дополнительный вклад в повышение риска развития или прогрессирования дисфункции ЛЖ независимо от доз используемых препаратов [15].

Всем больным до начала потенциально кардиотоксичного противоопухолевого лечения необходимо оценить общий сердечно-сосудистый риск. Пациентам, у которых риск противоопухолевого лечения сопряжен с дисфункцией ЛЖ и СН, а исходный сердечно-сосудистый риск высок, рекомендуется консультация кардиолога (при наличии кардиоонкологической службы – кардиоонколога).

Все больные независимо от ЗНО, его стадии и планируемого лечения должны придерживаться здорового образа жизни, который предполагает не только регулярные физические нагрузки, но также выявление и контроль традиционных факторов риска (курение, артериальная гипертония, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение) до начала, во время и по окончании противоопухолевого лечения [8, 9]. Особое внимание уделяется коррекции терапии ССЗ, согласно общепринятым рекомендациям [8, 9]. Основными специфическими для онкологических больных направлениями профилактики дисфункции ЛЖ и СН являются изменение противоопухолевой терапии с целью снижения ее потенциальной кардиотоксичности и использование кардиопротективных препаратов. Очевидно, что сочетание различных мер профилактики – залог ее максимальной эффективности.

Известно несколько принципов классификации профилактики дисфункции ЛЖ и СН. Так, в ряде публикаций первичная профилактика предполагает проведение профилактических мероприятий до появления каких-либо признаков кардиотоксичности, вторичная – применение кардиопротективных препаратов при наличии признаков субклинической кардиотоксичности (бессимптомное повышение уровня биомаркеров повреждения миокарда и снижение показателей деформации миокарда). На основании классификации, предложенной в Brompton hospital и предусма-

тривающей шесть классов кардиотоксичности [13], можно говорить о профилактике ранней биохимической и функциональной кардиотоксичности, профилактике дисфункции ЛЖ при выявлении признаков ранней кардиотоксичности и профилактике СН при бессимптомной дисфункции ЛЖ. В клинической практике удобнее рассматривать профилактические мероприятия на разных этапах ведения пациентов: до начала, во время и по окончании противоопухолевого лечения.

До начала потенциально кардиотоксичной противоопухолевой терапии всем больным необходимо пройти комплексное обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, оценку клинического состояния, проведение электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ). Больным с высоким риском дисфункции ЛЖ и СН также целесообразно определить общую продольную деформацию миокарда ЛЖ (GLS) и сердечные биомаркеры (тропонин и натрийуретические пептиды) [8, 9, 15, 16]. Помимо модификации факторов риска и коррекции терапии имеющихся ССЗ у больных с высоким риском развития дисфункции ЛЖ на этом этапе следует рассмотреть возможность использования менее кардиотоксичных «безантрациклиновых» режимов терапии, если имеются доказательства их сопоставимой противоопухолевой эффективности [8, 9, 17].

При противоопухолевом лечении необходимо сочетать различные профилактические стратегии, позволяющие максимально снизить риск кардиотоксичности.

Важным аспектом профилактики дисфункции ЛЖ и СН у онкологических больных в рамках рекомендаций по соблюдению здорового образа жизни являются регулярные физические нагрузки [18]. Аэробная нагрузка ослабляет кардиотоксическое действие доксорубицина за счет различных механизмов, в том числе уменьшения образования активных форм кислорода, снижения активации проапоптотических сигнальных путей, поддержания пролиферации кардиомиоцитов, нормализации кальциевого обмена и улучшении энергообеспечения миокарда [19]. Физическая нагрузка, будучи эффективным немедикаментозным методом, положительно влияет на показатели гемодинамики и модифицируемые факторы риска ССЗ [20, 21] и ассоциируется с улучшением сердечно-сосудистого прогноза у онкологических больных. Имеются свидетельства благоприятного влияния тренировочных программ на качество жизни, приверженность лечению, выраженность симптомов заболевания и побочных эффектов терапии, снижение риска ССО, а также общий прогноз у больных раком молочной железы (РМЖ) и другими онкологическими заболеваниями [22–25].

При использовании антрациклинов у пациентов с высоким риском развития дисфункции ЛЖ необходимо рассмотреть варианты модификации противоопухолевой терапии: ограничение суммарной дозы антрациклинов в рекомендованных пределах, изменение режима и продолжительности введения препаратов и применение усовершенствованных способов доставки антрациклинов (липосомальных форм).

Соблюдение рекомендованных суммарных доз антрациклинов является одним из основных способов профилактики дисфункции ЛЖ и СН, так как кардиотоксический эффект носит дозозависимый характер [26]. Поскольку выраженность кардиотоксического действия антрациклинов зависит от пиковой концентрации, а противоопухолевая эффективность от средней концентрации в плазме (площади под фармакокинетической кривой) [27], дробное или пролонгированное введение препаратов снижает риск развития дисфункции ЛЖ и СН без потери эффективности противоопухолевой терапии [28, 29].

Еще один способ снижения кардиотоксичности доксорубицина у больных высокого риска развития дисфункции сердца – использование его липосомальной формы. Благодаря своим фармакологическим свойствам липосомальный доксорубицин гораздо реже вызывает дисфункцию ЛЖ и СН по сравнению с обычным доксорубицином и не уступает последнему в противоопухолевой эффективности [30]. Применение липосомальных форм доксорубицина одобрено при раке яичников, ВИЧ-ассоциированной саркоме Капоши, множественной миеломе при неэффективности по крайней мере одной линии предшествующей терапии, а также метастатическом РМЖ [31].

Дексразоксан – единственный одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) препарат для профилактики дисфункции ЛЖ и СН, обусловленных применением антрациклинов, при различных онкологических заболеваниях у взрослых и детей [8, 32]. Дексразоксан является хелатором железа, уменьшает образование свободных радикалов, а также предотвращает образование комплекса «антрациклин – топоизомераза-IIb – ДНК» в кардиомиоцитах, что и лежит в основе его защитного действия [33, 34]. Кардиопротективный эффект дексразоксана подтвержден результатами многочисленных исследований [35, 36]. Согласно метаанализу десяти рандомизированных клинических исследований (РКИ), на фоне применения дексразоксана совместно с антрациклинами риск СН у больных РМЖ снижается на 82% [37]. Использование дексразоксана при прогрессирующем или метастатическом РМЖ одобрено у взрослых, если суммарная доза доксорубицина превышает 300 мг/м^2 (эпирубицина – 540 мг/м^2) и целесообразно продолжение терапии антрациклинами [38, 39].

В последние годы опубликованы результаты ряда исследований профилактики кардиотоксичности с помощью препаратов, традиционно используемых в кардиологической практике. В большинстве исследований в качестве профилактических средств применялись ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецептора ангиотензина II

(БРА), бета-адреноблокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР) и статины. Несмотря на то что препараты всех представленных групп продемонстрировали потенциальные кардиопротективные свойства, небольшое число участников исследований, недостаточная продолжительность наблюдения для оценки риска клинически значимой дисфункции сердца и зачастую противоречивые результаты исследований не позволяют рекомендовать эти средства для первичной профилактики всем больным, которым проводится потенциально кардиотоксичная терапия. Решение о целесообразности и возможности использования указанных лекарственных средств зависит не только от характеристик пациента (сопутствующие заболевания, уровень артериального давления, частота сердечных сокращений и ритм, почечная функция и противопоказания к применению), но и от схемы предполагаемого противоопухолевого лечения.

Бета-адреноблокаторы продемонстрировали кардиопротективный эффект в профилактике поражения сердца, вызванного как антрациклинами, так и трастузумабом. Защитный механизм действия бета-адреноблокаторов связан с уменьшением последствий окислительного стресса [40] и активацией способствующих выживанию клеток сигнальных путей [41]. Однако нет оснований считать кардиопротективное действие этих препаратов на фоне кардиотоксичной терапии класс-эффектом. Так, метопролол не оказывает защитного влияния на фоне применения антрациклинов [42, 43], а пропранолол потенцирует кардиотоксический эффект [44]. В то же время неселективный бета-адреноблокатор с антиоксидантными свойствами карведилол ослабляет токсическое воздействие антрациклинов на миокард. Это установлено как в доклинических [45, 46], так и в клинических испытаниях. Карведилол положительно влияет на показатели деформации миокарда [47], систолическую и диастолическую функцию ЛЖ [48].

В недавно опубликованном проспективном плацебоконтролируемом исследовании по оценке профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с участием 192 больных РМЖ карведилол не предупреждал снижения ФВ ЛЖ > 10% в ранние сроки после химиотерапии, но способствовал уменьшению частоты развития диастолической дисфункции и предотвращал повышение уровня тропонина [49].

В исследовании M. Guglin и соавт., включавшем 468 больных HER2+ РМЖ, на фоне применения карведилола снижался риск дисфункции ЛЖ и связанного с ней прерывания терапии трастузумабом только у пациентов, ранее пролеченных антрациклинами [50].

Кардиопротективный эффект имел место и при использовании бета-адреноблокатора небиволола на фоне терапии антрациклинами. Так, в небольшом проспективном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании небиволол предотвращал ремоделирование ЛЖ, а также повышение уровня NT-proBNP у больных РМЖ [51].

Несмотря на то что в РКИ по предупреждению трастузумаб-ассоциированного ремоделирования ЛЖ у больных HER2+ РМЖ (MANTICOR 101-Breast) бета-адреноблокатор бисопролол не влиял на изменение конечного диастолического объема ЛЖ, профилактическое применение препарата предотвращало незначительное снижение ФВ ЛЖ и сокращало частоту прерывания противоопухолевой терапии вследствие дисфункции сердца [52].

Как показал ретроспективный анализ, длительное использование бета-адреноблокаторов у больных РМЖ на фоне лечения антрациклинами и трастузумабом способствовало снижению риска развития СН в течение пятилетнего периода наблюдения [53]. Тем не менее необходимы проспективные исследования, подтверждающие роль бета-адреноблокаторов в снижении риска клинически значимых ССО, в том числе СН, у больных, получивших кардиотоксичное противоопухолевое лечение.

Помимо бета-адреноблокаторов для профилактики дисфункции ЛЖ и СН, связанной с противоопухолевой лекарственной терапией, предлагается использовать ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Их кардиопротективное действие заключается в ослаблении окислительного стресса [54], нормализации внутриклеточного обмена кальция [55], снижении блокирующего влияния ангиотензина на ErbB2(HER2 neu)-систему [56], изменении экспрессии генов, ответственных за метаболизм кардиомиоцитов и функцию митохондрий [57], уменьшении образования интерстициального фиброза [58].

Несмотря на многообещающие результаты доклинических работ, в клинических исследованиях профилактики кардиотоксичности с использованием ингибиторов РААС получены неоднозначные результаты. Так, в РКИ с длительным периодом наблюдения применение эналаприла больными лимфомами, получавшими доксорубицин, не влияло на частоту развития СН [42]. Первичная профилактика связанной с антрациклинами дисфункции ЛЖ и СН может быть более эффективна при совместном использовании иАПФ и бета-адреноблокаторов. Об этом свидетельствуют результаты исследования OVERCOME, в котором больные онкогематологическими заболеваниями получали высокодозную антрациклинсодержащую химиотерапию. Применение эналаприла в сочетании с карведилолом не только предотвращало снижение ФВ ЛЖ, но и положительно влияло на комбинированную конечную точку, включавшую снижение ФВ ЛЖ менее 45%, СН и смерть [59].

В упомянутом исследовании MANTICOR 101-Breast иАПФ периндоприл не предотвращал ремоделирование ЛЖ, однако минимизировал связанное с дисфункцией ЛЖ прерывание противоопухолевой терапии [52].

Результаты нескольких исследований свидетельствуют об эффективности БРА в снижении риска

дисфункции сердца, обусловленной применением антрациклинов. Телмисартан, назначаемый на фоне высокодозной терапии эпирубицином, предупреждает повреждение миокарда ЛЖ за счет подавления окислительного стресса и воспаления [60].

В РКИ PRADA по оценке первичной профилактики дисфункции сердца, связанной с использованием антрациклинов, с участием 130 больных РМЖ без значимых ССЗ зарегистрирован кардиопротективный эффект кандесартана [43]. В то же время роль БРА в первичной профилактике трастузумаб-индуцированной дисфункции ЛЖ неясна. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором участвовали больные HER2+ РМЖ, уже пролеченные антрациклинами, применение кандесартана в ходе терапии трастузумабом не снижало риск развития дисфункции ЛЖ [61].

Назначение ингибиторов конечного этапа активации РААС также представляется перспективным направлением в предотвращении связанной с противоопухолевой терапией дисфункции сердца. Так, в небольшом проспективном плацебоконтролируемом исследовании спиронолактон оказывал защитное влияние в отношении не только систолической, но и диастолической функции ЛЖ у больных РМЖ, получавших антрациклины [62].

Благодаря плейотропным антиоксидантным и противовоспалительным свойствам статины могут быть эффективным средством профилактики дисфункции сердца, обусловленной кардиотоксичным противоопухолевым лечением. В наблюдательном когортном исследовании применение на фоне антрациклинсодержащей терапии статинов, назначенных по другим показаниям, ассоциировалось со снижением риска СН у больных РМЖ [63].

В небольшом проспективном исследовании профилактическое назначение аторвастатина на фоне лечения антрациклинами предотвращало снижение ФВ ЛЖ в контрольной группе [64].

В настоящее время проводится более масштабное и продолжительное проспективное исследование эффективности аторвастатина в профилактике антрациклин-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности (PREVENT, NCT01988571). Однако, опираясь на результаты завершенных исследований, уже сейчас можно сделать вывод, что назначение статинов пациентам с дислипидемией, получающих кардиотоксичную терапию, вполне оправданно.

Несмотря на то что исследования первичной профилактики кардиотоксичности демонстрируют определенную пользу кардиопротективных препаратов, нельзя не отметить ряд ограничений. Во-первых, исследования проводились в различных популяциях онкологических больных, многие из которых исходно относились к категории низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска. Во-вторых, использовались различные схемы противоопухолевой терапии. Наконец, исследования имели различные сроки наблюдения и конечные точки, в том числе суррогатные. Таким образом, для определения оптимальных подходов к профилактике клинически значимой дисфункции ЛЖ и СН, связанной с противоопухолевым лечением, необходимы дальнейшие исследования в группах пациентов с разной степенью риска.

По мнению многих авторов, профилактика с использованием кардиопротективных препаратов должна осуществляться у пациентов с высоким риском, но не рекомендуется всем онкологическим больным, получающим кардиотоксичные препараты. Многим пациентам с исходно низким сердечно-сосудистым риском, получающим потенциально кардиотоксичную противоопухолевую терапию, кардиозащита может не потребоваться. Кроме того, необходимо помнить о потенциальных побочных эффектах кардиологических препаратов, например гипотонии, которая нередко отмечается у онкологических больных. В связи с этим при лечении больных, не имеющих ССЗ и их факторов риска и соответственно безусловных показаний к применению кардиологических средств, наиболее целесообразной представляется тактика наблюдения и выявления ранних маркеров кардиотоксичности.

Двумя наиболее изученными стратегиями наблюдения являются серийное определение сердечных биомаркеров (тропонина и натрийуретических пептидов) и выполнение ЭхоКГ с оценкой общей продольной деформации левого желудочка (global longitudinal strain, GLS). Известно, что повышение уровня тропонина и снижение GLS – надежные предвестники последующего снижения ФВ ЛЖ и развития СН [65–68].

Большинство экспертов поддерживают тактику регулярного измерения биомаркеров и визуализации сердца у пациентов, получающих кардиотоксичную терапию, связанную с риском развития дисфункции ЛЖ и СН [8, 9, 15]. В то же время предложить единый алгоритм мониторинга для всех пациентов не представляется возможным, поскольку многие факторы, включая исходные ССЗ и факторы риска их развития, предыдущее и запланированное противоопухолевое лечение (схема, прогнозируемая суммарная доза препаратов), влияют на решение о частоте и объеме обследования в процессе терапии.

В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) 2020 г. для бессимптомных пациентов с нормальной ФВ ЛЖ, получающих антрациклины, предложен подход, предусматривающий определение уровня тропонина на каждом цикле химиотерапии и выполнение ЭхоКГ после суммарной дозы доксорубицина 250 мг/м^2 (или эквивалентной дозы других антрациклинов), а впоследствии при каждом увеличении суммарной дозы на 100 мг/м^2 и по окончании химиотерапии. Пациентам с сохранной систолической функцией сердца, получающим трастузумаб, рекомендовано проведение ЭхоКГ после каждых четырех циклов лечения (один раз в три месяца). Однако пациентам с исходно высоким

риском развития дисфункции ЛЖ может потребоваться более частое наблюдение [8].

При обнаружении ранних маркеров кардиотоксичности (увеличение уровня тропонина выше референсных значений или снижение GLS более 12% от исходной величины) необходимо рассмотреть вопрос о назначении кардиопротективной терапии с целью предотвращения развития и прогрессирования дисфункции ЛЖ.

Целесообразность стратификации риска с помощью биомаркера повреждения миокарда тропонина продемонстрирована в работах D. Cardinale и соавт. Назначение эналаприла больным с повышенным вследствие антрациклинсодержащей химиотерапии уровнем тропонина I способствовало предотвращению снижения ФВ ЛЖ и сокращению частоты развития сердечно-сосудистых событий (сердечная смерть, отек легких, СН, нарушение ритма сердца) [69]. Исследование ICOS-ONE не показало преимуществ стратегии первичной профилактики (назначение эналаприла до начала терапии антрациклинами) перед стратегией, ориентированной на биомаркеры (назначение эналаприла только при повышении уровня тропонина в процессе лечения антрациклинами), в эффективности предотвращения как ранней субклинической кардиотоксичности, так и дисфункции ЛЖ [70].

Таким образом, определение уровня тропонина в ходе химиотерапии позволяет, с одной стороны, выделить группу высокого риска развития дисфункции ЛЖ, в которой применение кардиопротективных препаратов оправданно, с другой – минимизировать их назначение онкологическим больным без исходной сердечно-сосудистой патологии.

В настоящее время проводятся рандомизированные плацебоконтролируемые исследования, результаты которых помогут ответить на вопрос, насколько эффективна вторичная профилактика дисфункции ЛЖ у больных при снижении GLS, вызванном противоопухолевой терапией [71].

Мы располагаем результатами единичных работ, в которых изучалась роль бета-адреноблокаторов. Например, в небольшом исследовании назначение бета-адреноблокаторов пациентам с обусловленным антрациклинами или трастузумабом снижением GLS более 11% приводило к достоверному повышению GLS и ФВ ЛЖ, в то время как в контрольной группе улучшения функции сердца не наблюдалось [72]. Однако убедительные данные о положительном влиянии кардиопротективной терапии на значимые ССО в этой клинической ситуации отсутствуют.

Опыт кардиоонкологической службы Brompton hospital свидетельствует о том, что противоопухолевое лечение не должно прерываться у пациентов с ранней субклинической кардиотоксичностью и может быть безопасным на фоне более тщательного мониторинга и использования кардиопротективных препаратов (бета-адреноблокаторов и/или иАПФ/БРА) [13].

Особого внимания требуют пациенты с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, получающие трастузумаб. С учетом значимого улучшения выживаемости больных HER2+ РМЖ, обусловленного терапией трастузумабом, ее прерывание крайне нежелательно.

По мнению ряда исследователей, большинство пациентов с бессимптомным снижением ФВ ЛЖ в диапазоне 40–49% могут продолжать лечение трастузумабом на фоне применения бета-адреноблокаторов и/или иАПФ/БРА и регулярной оценки функции сердца. В исследовании SAFE-HEaRt такой подход позволил завершить таргетную терапию (трастузумаб ± пертузумаб) в полном объеме у 90% больных HER2+ РМЖ с бессимптомной дисфункцией ЛЖ. Противоопухолевая терапия была прекращена досрочно из-за бессимптомного снижения ФВ ЛЖ менее 40% у одного и развития клиники СН у двух из 30 включенных в исследование больных [73].

В небольшом исследовании SCHOLAR с участием больных HER2+ РМЖ с бессимптомным снижением ФВ ЛЖ до 40–54% или более 15% от исходного значения, ранее пролеченных антрациклинами и нуждавшихся в терапии трастузумабом, получены сходные результаты. У 18 из 20 участников исследования применение кардиопротективных препаратов и тщательный эхокардиографический мониторинг позволили провести запланированную противоопухолевую терапию в полном объеме. Лишь у двух больных она была приостановлена из-за развития СН [74].

В любом случае решение о продолжении противоопухолевой терапии у данной категории пациентов принимается кардиологами совместно с онкологами с учетом потенциальных рисков и пользы.

После завершения противоопухолевого лечения, сопряженного с риском развития дисфункции ЛЖ и СН, пациенты также должны находиться под наблюдением. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность – прогрессирующий процесс. В крупном когортном исследовании, включавшем 2625 больных, пролеченных антрациклинами, при динамической эхокардиографической оценке функции ЛЖ новые случаи дисфункции ЛЖ выявлены у 9% пациентов, причем в 98% случаев в течение первого года после завершения лечения [75]. Патологический процесс сначала проявляется бессимптомным нарушением функции сердца, в дальнейшем, при естественном течении, завершается развитием симптомов и признаков СН. То есть симптомная дисфункция ЛЖ – последняя стадия кардиотоксичности. Момент времени, когда кардиотоксичность становится клинически очевидной, варьируется в широких пределах. Но на этом этапе поражение сердца может быть необратимым. Чем позже диагностируется СН, тем тяжелее ее течение [76, 77]. Своевременная диагностика ранних проявлений дисфункции сердца и проведение профилактических и лечебных мероприятий могут иметь принципиальное прогностическое значение для больного.

Дисфункция ЛЖ, связанная с применением антрациклинов, в большинстве случаев развивается по окончании лечения онкологического заболевания, когда пациент уже не находится под пристальным наблюдением онколога, а восстановление функции сердца зависит от своевременности начала лечения СН. В связи с этим крайне важно информировать пациента о риске поздних ССО противоопухолевого лечения и необходимости проведения ЭхоКГ через 6–12 месяцев после окончания антрациклинсодержащей химиотерапии даже в отсутствие симптомов СН [8, 9, 15].

Лечение онкологических больных с дисфункцией ЛЖ и СН

Сердечная недостаточность представляет значимую клиническую проблему как для онкологических больных, нуждающихся в кардиотоксичной противоопухолевой терапии, так и для пациентов, уже пролеченных по поводу ЗНО. Увеличению популяции онкологических больных с СН способствует ряд факторов. Прежде всего количество больных СН возрастает по мере старения населения и улучшения прогноза при различных ССЗ [78]. Таким образом, увеличивается число больных ССЗ, в том числе СН, к моменту установления диагноза ЗНО [79].

В последние годы появляются свидетельства того, что СН сама по себе может быть фактором риска развития онкологического заболевания [80]. Кроме того, возрастает число больных, пролеченных по поводу ЗНО, у которых СН является следствием проведенной кардиотоксичной терапии.

Можно ли начать или продолжить потенциально кардиотоксичное лечение пациента с ЗНО? Это главный вопрос, который возникает у врача при ведении онкологического больного с дисфункцией ЛЖ и СН. Принятие решения в такой непростой клинической ситуации требует совместного обсуждения мультидисциплинарной командой онкологов и кардиологов и зависит от многих факторов. Прежде всего необходимо оценить прогноз имеющихся у пациента сердечно-сосудистого и онкологического заболеваний, в том числе на фоне потенциально кардиотоксичной противоопухолевой терапии и в ее отсутствие. Следует рассмотреть возможность применения альтернативных некардиотоксичных методов (при их наличии и сопоставимой противоопухолевой эффективности), а также снижения дозы или модификации способа введения кардиотоксичного препарата. На выбор тактики лечения будут влиять уровень ФВ ЛЖ, натрийуретических пептидов, наличие симптомов СН, анамнестические указания на госпитализацию по поводу декомпенсации СН и других ССО, а также переносимость препаратов. Необходимо обсудить план наблюдения и предусмотреть оценку клинического состояния пациента, определение уровня сердечных биомаркеров, использование визуализирующих методов (ЭхоКГ), ЭКГ. Частота их выполнения зависит от клинической ситуации.

Как показывает опыт кардиоонкологических клиник, использование потенциально кардиотоксичной терапии, в том числе антрациклинов и трастузумаба, может быть относительно безопасным у пациентов с дисфункцией ЛЖ, при назначении кардиопротективных препаратов и тщательном мониторинге функции сердца [13]. Тем не менее в ряде случаев тяжесть СН настолько высока, что кардиотоксичная терапия ЗНО абсолютно противопоказана.

Пациенты с исходной дисфункцией ЛЖ и СН, которым назначается кардиотоксичная противоопухолевая терапия, оказываются в группе наиболее высокого риска [79]. В связи с этим на этапе планирования противоопухолевого лечения крайне важно провести их детальное обследование для определения этиологии, степени тяжести СН, наличия симптомов и признаков, в частности связанных с задержкой жидкости. Лечение СН следует проводить в соответствии с действующими рекомендациями [10, 81]. Для пациентов с СН и сниженной ФВ (СНнФВ) лечение включает иАПФ или БРА в сочетании с бета-адреноблокаторами и АМКР при условии хорошей переносимости и отсутствия противопоказаний.

У пациентов с СН, не получающих оптимальных доз препаратов, важен их пересмотр с повышением до рекомендованных (терапевтических) под контролем артериального давления, частоты сердечных сокращений, функции почек и уровня калия в сыворотке крови [10, 81]. У ряда больных повышать дозы иАПФ/БРА или бета-адреноблокаторов приходится уже после начала противоопухолевого лечения, когда его невозможно отложить. В такой ситуации целесообразно начать с некардиотоксичных режимов, а после оптимизации терапии и стабилизации состояния пациентов рассмотреть возможность применения потенциально кардиотоксичных препаратов [82].

Если пациенты с дисфункцией ЛЖ или СН нуждаются в антрациклинсодержащей химиотерапии, в качестве первичной профилактики может использоваться дексразоксан [8]. Его применение у взрослых одобрено лишь при метастатическом РМЖ, если доза доксорубицина превышает 300 мг/м^2. Тем не менее в серии клинических наблюдений показано, что у пациентов с различными онкологическими заболеваниями и кардиопатией назначение дексразоксана на фоне антрациклинов позволяет провести противоопухолевую терапию без декомпенсации СН [83].

При дисфункции ЛЖ, впервые выявленной в процессе противоопухолевого лечения, выбор наиболее рациональной тактики ведения больного определяется множеством ранее упоминавшихся факторов, включающих степень снижения и абсолютное значение ФВ ЛЖ, наличие симптомов СН, онкологический прогноз и эффективность противоопухолевой терапии. При развитии СН противоопухолевую терапию следует приостановить. Пациентам с дисфункцией ЛЖ, даже в отсутствие клинических проявлений, необходимо как можно раньше назначать общепринятую терапию СН [9, 75]. Решение о продлении противоопухолевого

лечения должна принимать многопрофильная команда (в идеале – в кардиоонкологической службе). Пациентам необходимо предоставить информацию о рисках и преимуществах продолжения лечения. Особую категорию представляют больные, завершившие противоопухолевое лечение, ассоциируемое с поздней кардиотоксичностью, прежде всего антрациклинами. Известно, что симптомы СН могут развиться спустя месяцы и даже годы после окончания лечения ЗНО. В случае позднего выявления (более 12 месяцев) СН может быть более резистентной к стандартному лечению [12].

В исследованиях D. Cardinale и соавт. показана зависимость эффективности терапии СН от своевременности ее назначения. Так, при назначении эналаприла и карведилола больным с вызванной антрациклинами дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ < 45%) и СН в 55% случаев улучшалась систолическая функция ЛЖ. Выраженность ответа на лечение снижалась с увеличением периода времени от окончания химиотерапии до начала кардиопротективной терапии. При продолжительности этого периода свыше шести месяцев не зафиксировано ни одного случая полного восстановления ФВ ЛЖ. В группе эффективной кардиопротективной терапии также наблюдалась меньшая частота других ССО [84].

При раннем обнаружении антрациклин-индуцированной дисфункции ЛЖ и назначении стандартной терапии СН на основе эналаприла в комбинации с бета-адреноблокаторами (карведилол или бисопролол) или без них в 11% случаев отмечалась нормализация, а в 71% – частичное восстановление ФВ ЛЖ. При этом комбинированная терапия была эффективнее монотерапии [75]. Однако при оценке результатов следует учитывать открытый несравнительный характер приведенных исследований.

Антрациклиновая кардиомиопатия считается одной из наиболее агрессивных форм кардиомиопатий: по данным опубликованного в 2000 г. исследования, двухлетняя смертность при этом заболевании превышает 50% [11]. СН, развившаяся вследствие кардиотоксичной противоопухолевой терапии, ассоциируется с более неблагоприятным прогнозом, чем СН иной этиологии [11, 12]. Поскольку специфического медикаментозного лечения СН, связанной с противоопухолевой терапией, не существует, лечение должно проводиться на основании общепринятых рекомендаций [10, 81]. Пациентам с рефрактерной СНнФВ может потребоваться лечение, включающее ивабрадин и/или комплекс «валсартан + сакубитрил» [10, 81]. Наконец, могут быть рассмотрены хирургические и электрофизиологические методы лечения СН, предполагающие имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов, бивентрикулярных электрокардиостимуляторов для проведения ресинхронизирующей терапии, использование аппаратов вспомогательного кровообращения и трансплантацию сердца, особенно если после завершения лечения ЗНО прошло более пяти лет и признаки рецидива отсутствуют.

Более высокий риск осложнений и незначительная предполагаемая продолжительность жизни до недавнего времени ограничивали применение хирургических и электрофизиологических методов лечения у онкологических больных. Однако данные крупных регистров свидетельствуют о том, что эффективность этих видов лечения при антрациклиновой кардиомиопатии не уступает таковой при кардиомиопатии иной этиологии [85–88].

В 2017 г. в Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической СН был включен комплекс «валсартан + сакубитрил» – препарат из класса нейрогормональных модуляторов – блокатор неприлизина и рецепторов ангиотензина [10].

В многоцентровом рандомизированном исследовании PARADIGM-HF с участием 8442 пациентов с хронической СН (ХСН) функционального класса (ФК) II–IV и низкой ФВ ЛЖ продемонстрировано преимущество комплекса «валсартан + сакубитрил» перед эналаприлом – золотым стандартом терапии ХСН. Это проявлялось в снижении относительного риска по первичной конечной точке (совокупное снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций в связи с СН) на 20% (отношение шансов (ОШ) 0,80; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,73–0,87; p < 0,001), общей смертности – на 16% (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,76–0,93; p < 0,001), сердечно-сосудистой смертности – на 20% (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,71–0,89; p < 0,001), первой госпитализации по поводу обострения СН – на 21% (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,71–0,89; p < 0,001), а также улучшении клинического состояния пациентов (по Канзасскому опроснику качества жизни у пациентов с кардиомиопатиями (KCCQ); p = 0,001) [89]. Кроме того, продемонстрирована лучшая переносимость комплекса «валсартан + сакубитрил». Подтверждение тому – меньшая частота прекращения приема препарата в связи с нежелательными явлениями, такими как нарушение функции почек, опасная гиперкалиемия (> 6,0 ммоль/л) и кашель [89, 90]. Важно, что преимущество комплекса «валсартан + сакубитрил» перед иАПФ не зависело от тяжести состояния и возраста пациентов, характера основного ритма, величины исходной ФВ ЛЖ (все пациенты имели СНнФВ), исходного уровня систолического артериального давления (САД), проводимого сопутствующего лечения, а также этиологии заболевания [89–91]. Однако интерполировать результаты PARADIGM-HF на категорию онкологических больных не представляется возможным, поскольку наличие известного ЗНО служило критерием невключения пациентов в исследование.

Результаты пилотного исследования

С 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России проводится проспективное несравнительное исследование эффективности и безопасности комплекса «валсартан + сакубитрил» у больных ХСН, развившейся вследствие антрациклинсодержащей химиотерапии. В исследование включа-

ются больные ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ II–III ФК по NYHA в стадии компенсации при наличии документального подтверждения о проведенной ранее антрациклинсодержащей химиотерапии по поводу онкологического/онкогематологического заболевания и отсутствии ССЗ, которые могли бы быть самостоятельной причиной развития ХСН у данных пациентов (постинфарктный кардиосклероз, дилатационная, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатия, значимые пороки сердца). Рассмотрим первые результаты исследования, полученные при наблюдении за 20 больными, получавшими валсартан + сакубитрил в течение шести месяцев.

100% включенных в исследование – женщины, медиана возраста – 61 [51,5; 67] год. Анамнез артериальной гипертонии имели восемь (40%) пациенток, сахарным диабетом 2-го типа страдала одна (5%) больная. Наиболее частым онкологическим заболеванием, по поводу которого ранее проводилась антрациклинсодержащая терапия, был РМЖ – 17 (85%) больных. Онкогематологические заболевания имели место в трех (15%) случаях. Медиана времени от окончания химиотерапии до включения в исследование и соответственно начала терапии комплексом «валсартан + сакубитрил» – 3 [1; 11] года. Хирургическое лечение по поводу онкологического заболевания выполнено 15 (75%) больным, лучевая терапия на грудную клетку – 15 (75%). Все пациентки до назначения комплекса «валсартан + сакубитрил» находились на терапии иАПФ или БРА (препараты отменены за 36 часов до начала лечения указанной комбинацией). Исходно 17 (85%) больных принимали бета-адреноблокаторы, 12 (60%) – АМКР, 10 (50%) – петлевые диуретики.

За шесть месяцев наблюдения не зафиксировано ни одного случая декомпенсации СН, которая потребовала бы госпитализации или увеличения дозы петлевого диуретика, а также других ССО. Целевой дозы комплекса «валсартан + сакубитрил» (400 мг/сут) достигли 11 (55%) больных. Средняя доза препарата составила 289 ± 149,1 мг/сут.

В процессе лечения комплексом «валсартан + сакубитрил» уровень САД достоверно снизился (таблица). У восьми (40%) пациенток отмечались связанные с гипотонией слабость и головокружение, что не позволило увеличить дозу препарата. В ряде случаев ее пришлось снизить. Несмотря на повышение уровня креатинина, медиана этого показателя оставалась в пределах нормальных значений. Значимой динамики уровня калия не установлено, за исключением одной больной, у которой наблюдалось его повышение до 6 ммоль/л с последующей нормализацией на фоне коррекции дозы препарата.

Исходно 16 больных имели ХСН II ФК и четыре пациентки – III ФК по NYHA. Через шесть месяцев приема комбинации «валсартан + сакубитрил» к III ФК можно было отнести одну больную, к II ФК – 12 пациенток, к I ФК – семь больных. Таким образом у 50% больных отмечалось улучшение ФК СН, что подтверждалось достоверным увеличением дистанции шестиминутной ходьбы (таблица).

К окончанию шестимесячного периода лечения комплексом «валсартан + сакубитрил» отмечалось значимое улучшение ряда эхокардиографических показателей: снижение индексированного конечного диастолического объема ЛЖ, повышение ФВ ЛЖ, GLS (таблица). Зафиксирована положительная динамика параметров, характеризующих не только систолическую, но и диастолическую функцию ЛЖ: уменьшение индексированного объема левого предсердия, снижение соотношения E/A и E/e′. Ожидаемо снизился уровень NT-proBNP, что свидетельствовало об улучшении нейрогуморального статуса больных (таблица).

Согласно результатам пилотного исследования, терапия комплексом «валсартан + сакубитрил» ассоциируется с улучшением систолической и диастолической функции ЛЖ, нейрогуморального и функционального статуса у больных онкологическими/онкогематологическими заболеваниями и хронической СН, развившейся вследствие антрациклинсодержащей химиотерапии.

Динамика клинических, эхокардиографических и биохимических параметров у больных СН, связанной с антрациклинсодержащей химиотерапией, на фоне лечения комбинацией «валсартан + сакубитрил»

Показатель	Исходно	После шестимесячной терапии комплексом «валсартан + сакубитрил»	p
ДШХ, м	416 [347,5; 477,5]	465 [395; 513,5]	0,004
КДОи, мл/м^2	61,7 [55,9; 71,6]	57,1 [53,4; 60,1]	0,002
ФВ ЛЖ, %	39 [34,7; 41]	45 [39; 47]	0,001
GLS, %	-11 [-8,7; -13,9]	-13,4 [-11,9; -15,5]	0,002
ОЛПи, мл/м^2	40,7 [32; 43,9]	31,3 [28,6; 37,4]	0,003
E/A	1,37 [0,7; 2,23]	0,69 [0,64; 0,83]	0,04
E/e′	13 [11,3; 17,8]	10,7 [6,9; 13,6]	0,01
NT-proBNP, пг/мл	1659 [1090; 2316]	377 [206,8; 920]	< 0,001
Креатинин, мкмоль/л	70,3 [66,8; 80,6]	77 [68,6; 96,3]	0,02
Калий, ммоль/л	4,4 [4,3; 4,7]	4,6 [4,3; 4,8]	0,4
САД, мм рт. ст.	110 [110; 112]	100 [100; 105]	0,01

Примечание. ДШХ – дистанция шестиминутной ходьбы, КДОи – индексированный конечный диастолический объем левого желудочка, ОЛПи – индексированный объем левого предсердия, САД – систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, E/A – соотношение скоростей трансмитрального кровотока, E/e′ – соотношение скоростей раннего трансмитрального кровотока и подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу, GLS – общая продольная деформация левого желудочка (global longitudinal strain), NTproBNP – N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide).

Лечение комплексом «валсартан + сакубитрил» проводится под наблюдением кардиолога и требует контроля гемодинамических и биохимических показателей в целях безопасной титрации дозы препарата.

Заключение

В настоящее время прослеживается устойчивая тенденция к увеличению числа лиц, излеченных от рака или живущих с онкологическим заболеванием, контролируемым на фоне постоянного лечения. Сердечная недостаточность у онкологических больных обусловлена, с одной стороны, увеличением исходного сердечно-сосудистого риска к моменту диагностики онкологического заболевания, с другой – кардиотоксичностью противоопухолевой терапии. Базовая оценка риска ССЗ до начала противоопухолевого лечения, наблюдение за больными с применением современных биохимических и визуализирующих методов, использование в ходе лечения кардиопротективных стратегий и по его завершении программ длительного наблюдения продлевают жизнь без ЗНО и СН.

Литература

1. *Wilson B.E., Jacob S., Yap M.L. et al.* Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study // Lancet Oncol. 2019. Vol. 20. № 6. P. 769–780.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
3. *Siegel R., DeSantis C., Virgo K. et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2012 // CA Cancer J. Clin. 2012. Vol. 62. № 4. P. 220–241.
4. *De Moor J.S., Mariotto A.B., Parry C. et al.* Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2013. Vol. 22. № 4. P. 561–570.
5. *Ewer M.S., Ewer S.M.* Cardiotoxicity of anticancer treatments // Nat. Rev. Cardiol. 2015. Vol. 12. № 11. P. 620.
6. *Koene R.J., Prizment A.E., Blaes A., Konety S.H.* Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer // Circulation. 2016. Vol. 133. № 11. P. 1104–1114.
7. *Tapia-Vieyra J.V., Delgado-Coello B., Mas-Oliva J.* Atherosclerosis and cancer; a resemblance with far-reaching implications // Arch. Med. Res. 2017. Vol. 48. № 1. P. 12–26.
8. *Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. et al.* Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO Consensus Recommendations // Ann. Oncol. 2020. Vol. 31. № 2. P. 171–190.
9. *Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 36. P. 2768–2801.
10. *Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др.* Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность // Журнал «Сердечная недостаточность». 2017. Т. 18. № 1 (100). С. 3–40.
11. *Felker G.M., Thompson R.E., Hare J.M. et al.* Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. № 15. P. 1077–1084.
12. *Nadruz W.Jr., West E., Sengeløv M. et al.* Cardiovascular phenotype and prognosis of patients with heart failure induced by cancer therapy // Heart. 2019. Vol. 105. № 1. P. 34–41.
13. *Pareek N., Cevallos J., Moliner P. et al.* Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom – a five-year experience // Eur. J. Heart Fail. 2018. Vol. 20. № 12. P. 1721–1731.
14. *Lancellotti P., Suter T.M., Lopez-Fernandez T. et al.* Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation: a report from the ESC Cardio-Oncology council // Eur. Heart J. 2018. [Epub ahead of print]
15. *Armenian S.H., Lacchetti C., Barac A. et al.* Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline // J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 35. № 8. P. 893–911.
16. *Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et al.* Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2014. Vol. 27. № 9. P. 911–939.
17. *Jones S.E., Savin M.A., Holmes F.A. et al.* Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 34. P. 5381–5387.
18. *Gilchrist S.C., Barac A., Ades P.A. et al.* Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association // Circulation. 2019. Vol. 139. № 21. P. e997–e1012.
19. *Scott J.M., Khakoo A., Mackey J.R. et al.* Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms // Circulation. 2011. Vol. 124. № 5. P. 642–650.
20. *Sturgeon K.M., Ky B., Libonati J.R., Schmitz K.H.* The effects of exercise on cardiovascular outcomes before, during, and after treatment for breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2014. Vol. 143. № 2. P. 219–226.
21. *Kirkham A.A., Davis M.K.* Exercise prevention of cardiovascular disease in breast cancer survivors // J. Oncol. 2015.
22. *Jones L.W., Habel L.A., Weltzien E. et al.* Exercise and risk of cardiovascular events in women with nonmetastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. № 23. P. 2743–2749.

23. *Hayes S.C., Spence R.R., Galvão D.A., Newton R.U.* Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: optimising cancer outcomes through exercise // J. Sci. Med. Sport. 2009. Vol. 12. № 4. P. 428–434.
24. *Scott J.M., Koelwyn G.J., Hornsby W.E. et al.* Exercise therapy as treatment for cardiovascular and oncologic disease after a diagnosis of early-stage cancer // Semin. Oncol. 2013. Vol. 40. № 2. P. 218–228.
25. *Mishra S.I., Scherer R.W., Snyder C. et al.* Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 8. CD008465.
26. *Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S.* Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials // Cancer. 2003. Vol. 97. № 11. P. 2869–2879.
27. *Pacciarini M.A., Barbieri B., Colombo T. et al.* Distribution and antitumor activity of adriamycin given in a high-dose and a repeated low-dose schedule to mice // Cancer Treat. Rep. 1978. Vol. 62. № 5. P. 791–800.
28. *Valdivieso M., Burgess M.A., Ewer M.S. et al.* Increased therapeutic index of weekly doxorubicin in the therapy of non-small cell lung cancer: a prospective, randomized study // J. Clin. Oncol. 1984. Vol. 2. № 3. P. 207–214.
29. *Legha S.S., Benjamin R.S., Mackay B. et al.* Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion // Ann. Intern. Med. 1982. Vol. 96. № 2. P. 133–139.
30. *Rafiyath S.M., Rasul M., Lee B. et al.* Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis // Exp. Hematol. Oncol. 2012. Vol. 1. № 1. P. 10.
31. U.S. Food and Drug Administration. Drug safety and availability. FDA statement on DOXIL (doxorubicin HCl liposome injection) for intravenous infusion // www.ac-cessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/ 050718s043lbl.pdf.
32. U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability. FDA statement on dexrazoxane // www.fda. gov/Drugs/DrugSafety/ucm 263729.htm.
33. *Lyu Y.L., Kerrigan J.E., Lin C.P. et al.* Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane // Cancer Res. 2007. Vol. 67. № 18. P. 8839–8846.
34. *Vejpongsa P., Yeh E.T.* Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 64. № 9. P. 938–945.
35. *Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C. et al.* Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer // J. Clin. Oncol. 1997. Vol. 15. № 4. P. 1318–1332.
36. *Marty M., Espié M., Llombart A. et al.* Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17. № 4. P. 614–622.
37. *Van Dalen E.C., Caron H.N., Dickinson H.O. et al.* Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 6. CD003917.
38. *Hensley M.L., Hagerty K.L., Kewalramani T. et al.* American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 1. P. 127–145.
39. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of dexrazoxane-containing medicines, powder for solution for infusion, 500 mg. Outcome of a procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC as amended // www. ema.europa.eu/docs/en_GB/docu-ment_library/Referrals_ document/Dexrazoxane_31/WC500108011.pdf.
40. *Asanuma H., Minamino T., Sanada S. et al.* Beta-adrenoceptor blocker carvedilol provides cardioprotection via an adenosine-dependent mechanism in ischemic canine hearts // Circulation. 2004. Vol. 109. № 22. P. 2773–2779.
41. *Kim I.M., Tilley D.G., Chen J. et al.* Beta-blockers alprenolol and carvedilol stimulate beta-arrestin-mediated EGFR transactivation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. Vol. 105. № 38. P. 14555–14560.
42. *Georgakopoulos P., Roussou P., Matsakas E. et al.* Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up // Am. J. Hematol. 2010. Vol. 85. № 11. P. 894–896.
43. *Gulati G., Heck S.L., Ree A.H. et al.* Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 21. P. 1671–1680.
44. *Choe J.Y., Combs A.B., Folkers K.* Potentiation of the toxicity of adriamycin by propranolol // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1978. Vol. 21. № 3. P. 577–580.
45. *Sysa-Shah P., Tocchetti C.G., Gupta M. et al.* Bidirectional cross-regulation between ErbB2 and β-adrenergic signalling pathways // Cardiovasc. Res. 2016. Vol. 109. № 3. P. 358–373.
46. *Oliveira P.J., Bjork J.A., Santos M.S. et al.* Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2004. Vol. 200. № 2. P. 159–168.
47. *Elitok A., Oz F., Cizgici A.Y. et al.* Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: a prospective randomized controlled study with six-month follow-up // Cardiol. J. 2014. Vol. 21. № 5. P. 509–515.
48. *Kalay N., Basar E., Ozdogru I. et al.* Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 48. № 11. P. 2258–2262.
49. *Avila M.S., Ayub-Ferreira S.M., de Barros Wanderley M.R.Jr. et al.* Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2018. Vol. 71. № 20. P. 2281–2290.

50. *Guglin M., Krischer J., Tamura R. et al.* Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer // J. Am. Coll. Cardiol. 2019. Vol. 73. № 22. P. 2859–2868.
51. *Kaya M.G., Ozkan M., Gunebakmaz O. et al.* Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study // Int. J. Cardiol. 2013. Vol. 167. № 5. P. 2306–2310.
52. *Pituskin E., Mackey J.R., Koshman S. et al.* Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity // J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 35. № 8. P. 870–877.
53. *Seicean S., Seicean A., Alan N. et al.* Cardioprotective effect of β-adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure // Circ. Heart Fail. 2013. Vol. 6. № 3. P. 420–426.
54. *Hiona A., Lee A.S., Nagendran J. et al.* Pretreatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor improves doxorubicin-induced cardiomyopathy via preservation of mitochondrial function // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2011. Vol. 142. № 2. P. 396–403.e3.
55. *Maeda A., Honda M., Kuramochi T. et al.* An angiotensin-converting enzyme inhibitor protects against doxorubicin-induced impairment of calcium handling in neonatal rat cardiac myocytes // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1997. Vol. 24. № 9–10. P. 720–726.
56. *Lemmens K., Segers V.F., Demolder M., De Keulenaer G.W.* Role of neuregulin-1/ErbB2 signaling in endothelium-cardiomyocyte cross-talk // J. Biol. Chem. 2006. Vol. 281. № 28. P. 19469–19477.
57. *Cernecka H., Ochodnicka-Mackovicova K., Kucerova D. et al.* Enalaprilat increases PPARβ/δ expression, without influence on PPARα and PPARγ, and modulate cardiac function in sub-acute model of daunorubicin-induced cardiomyopathy // Eur. J. Pharmacol. 2013. Vol. 714. № 1–3. P. 472–477.
58. *Tokudome T., Mizushige K., Noma T. et al.* Prevention of doxorubicin (adriamycin)-induced cardiomyopathy by simultaneous administration of angiotensin-converting enzyme inhibitor assessed by acoustic densitometry // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2000. Vol. 36. № 3. P. 361–368.
59. *Bosch X., Rovira M., Sitges M. et al.* Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies) // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. Vol. 61. № 23. P. 2355–2362.
60. *Cadeddu C., Piras A., Mantovani G. et al.* Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment // Am. Heart J. 2010. Vol. 160. № 3. P. 487.e1–7.
61. *Boekhout A.H., Gietema J.A., Milojkovic Kerklaan B. et al.* Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial // JAMA Oncol. 2016. Vol. 2. № 8. P. 1030–1037.
62. *Akpek M., Ozdogru I., Sahin O. et al.* Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy // Eur. J. Heart Fail. 2015. Vol. 17. № 1. P. 81–89.
63. *Seicean S., Seicean A., Plana J.C. et al.* Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study // J. Am. Coll. Cardiol. 2012. Vol. 60. № 23. P. 2384–2390.
64. *Acar Z., Kale A., Turgut M. et al.* Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 58. № 9. P. 988–989.
65. *Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C. et al.* Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab // Circ. Cardiovasc. Imaging. 2012. Vol. 5. № 5. P. 596–603.
66. *Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A. et al.* Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy // Circulation. 2004. Vol. 109. № 22. P. 2749–2754.
67. *Ky B., Putt M., Sawaya H. et al.* Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. № 8. P. 809–816.
68. *Thavendiranathan P., Poulin F., Lim K.D. et al.* Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. № 25. Pt. A. P. 2751–2768.
69. *Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T. et al.* Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition // Circulation. 2006. Vol. 114. № 23. P. 2474–2481.
70. *Cardinale D., Ciceri F., Latini R. et al.* ICOS-ONE Study Investigators. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial // Eur. J. Cancer. 2018. Vol. 94. P. 126–137.
71. *Negishi T., Thavendiranathan P., Negishi K. et al.* Rationale and design of the strain surveillance of chemotherapy for improving cardiovascular outcomes: the SUCCOUR trial // JACC Cardiovasc. Imaging. 2018. Vol. 11. № 8. P. 1098–1105.
72. *Negishi K., Negishi T., Haluska B.A. et al.* Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. 2014. Vol. 15. № 3. P. 324–331.

73. *Lynce F., Barac A., Geng X. et al.* Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study // Breast Cancer Res. Treat. 2019. Vol. 175. № 3. P. 595–603.
74. *Leong D.P., Cosman T., Alhussein M.M. et al.* Safety of continuing trastuzumab despite mild cardiotoxicity: a phase I trial // JACC Cardiooncol. 2019. Vol. 1. № 1. P. 1–10.
75. *Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G. et al.* Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy // Circulation. 2015. Vol. 131. № 22. P. 1981–1988.
76. *Ryberg M., Nielsen D., Skovsgaard T. et al.* Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. 1998. Vol. 16. № 11. P. 3502–3508.
77. *Nielsen D., Jensen J.B., Dombernowsky P. et al.* Epirubicin cardiotoxicity: a study of 135 patients with advanced breast cancer // J. Clin. Oncol. 1990. Vol. 8. № 11. P. 1806–1810.
78. *Savarese G., Lund L.H.* Global public health burden of heart failure // Card. Fail. Rev. 2017. Vol. 3. № 1. P. 7–11.
79. *Ameri P., Canepa M., Anker M.S. et al.* Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge // Eur. J. Heart Fail. 2018. Vol. 20. P. 879–887.
80. *Meijers W.C., Maglione M., Bakker S.J.L. et al.* Heart failure stimulates tumor growth by circulating factors // Circulation. 2018. Vol. 138. № 7. P. 678–691.
81. *Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 27. P. 2129–2200.
82. *Lyon A.R., Habibian M., Evertz R. et al.* Diagnosis and treatment of left ventricular dysfunction and heart failure in cancer patients // J. Cardiol. Pract. 2019. Vol. 16. № 40.
83. *Ganatra S., Nohria A., Shah S. et al.* Upfront dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults with preexisting cardiomyopathy and cancer: a consecutive case series // Card. Oncol. 2019. Vol. 5. № 1. P. 1.
84. *Cardinale D., Colombo A., Lamantia G. et al.* Anthracyclineinduced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 55. № 3. P. 213–220.
85. *Oliveira G.H., Dupont M., Naftel D. et al.* Increased need for right ventricular support in patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy undergoing mechanical circulatory support: outcomes from the INTERMACS Registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. № 3. P. 240–248.
86. *Oliveira G.H., Hardaway B.W., Kucheryavaya A.Y. et al.* Characteristics and survival of patients with chemotherapyinduced cardiomyopathy undergoing heart transplantation // J. Heart Lung. Transplant. 2012. Vol. 31. № 8. P. 805–810.
87. *Rickard J., Kumbhani D.J., Baranowski B. et al.* Usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with adriamycininduced cardiomyopathy // Am. J. Cardiol. 2010. Vol. 105. № 4. P. 522–526.
88. *Lenneman A.J., Wang L., Wigger M. et al.* Heart transplant survival outcomes for adriamycin-dilated cardiomyopathy // Am. J. Cardiol. 2013. Vol. 111. № 4. P. 609–612.
89. *McMurray J.J.V., Packer M., Desai A.S. et al.* Angiotensin – niprilysin inhibition versus enalapril in heart failure // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 11. P. 993–1004.
90. *Packer M., McMurray J.J.V., Desai A.S. et al.* Angiotensin receptor niprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure // Circulation. 2015. Vol. 131. № 1. P. 54–61.
91. *Okumura N., Jhund P.S., Gong J. et al.* Effects of sacubitril/valsartan in the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) according to background therapy // Circ. Heart Fail. 2016. Vol. 9. № 9. pii: e003212.

Prevention and Treatment of Left Ventricular Dysfunction and Heart Failure Associated with Antitumor Therapy: Opportunities and Prospects

M.V. Vitsenya, PhD, A.V. Potekhina, PhD, S.V. Gavryushina, PhD, N.M. Ibragimova, V.P. Masenko, PhD, Prof., F.T. Ageyev, PhD, Prof.

National Medical Research Center for Cardiology

Contact person: Marina V. Vitsenya, marinavitsenya@gmail.com

Left ventricular dysfunction and heart failure are significant complications of antitumor therapy. The article discusses approaches to the prevention and treatment of these complications, tactics of cardiological management of patients receiving potentially cardiotoxic antitumor therapy, and cancer patients with left ventricular dysfunction and heart failure. Presented the first results of the pilot study of the efficacy and safety of valsartan + sacubitril combination therapy in patients with heart failure developed as a result of anthracycline-containing chemotherapy.

Key words: *cardiotoxicity, antitumor treatment, anthracyclines, left ventricular dysfunction, heart failure, prevention, treatment, valsartan + sacubitril*

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

За год в России умирает более 600 тысяч больных сердечной недостаточностью.
У половины пациентов после постановки диагноза Хроническая Сердечная Недостаточность (ХСН) продолжительность жизни не превышает 5 лет.
При этом каждый четвертый больной ХСН в России – моложе 60 лет.

Реклама

ВМЕСТЕ МЫ МОЖЕМ ЭТО ИЗМЕНИТЬ!

Источники: 1. Ponikowski P., et al. The European Society of Cardiology. www.escardio.org/communities/HFA/Documents/whfa-whitepaper.pdf. Accessed July 7, 2014. 2. Gheorghiade M., et al. Am J Cardiol. 2005; 96 (6A): 11G–17G. 3. Levy D., et al. N Engl J Med. 2002; 347 (18): 1397–1402. 4. Hunt S.A., et al. Circulation. 2009; 119 (14): e391–e479. 5. Jencks S.F., et al. N Engl J Med. 2009; 360 (14): 1418–1428. 6. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Журнал «Сердечная недостаточность», т. 14, № 7 (81), 2013.
7. Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные «ЭПОХА–ХСН» // Журнал «Сердечная недостаточность», т. 7, № 3, 2006 (112–115).

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

1233089/LCZ/ALL/0919/0

NOVARTIS

НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

Реклама

NOP2030.RU

СОБИРАЕМ

ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ

АНАЛИЗИРУЕМ

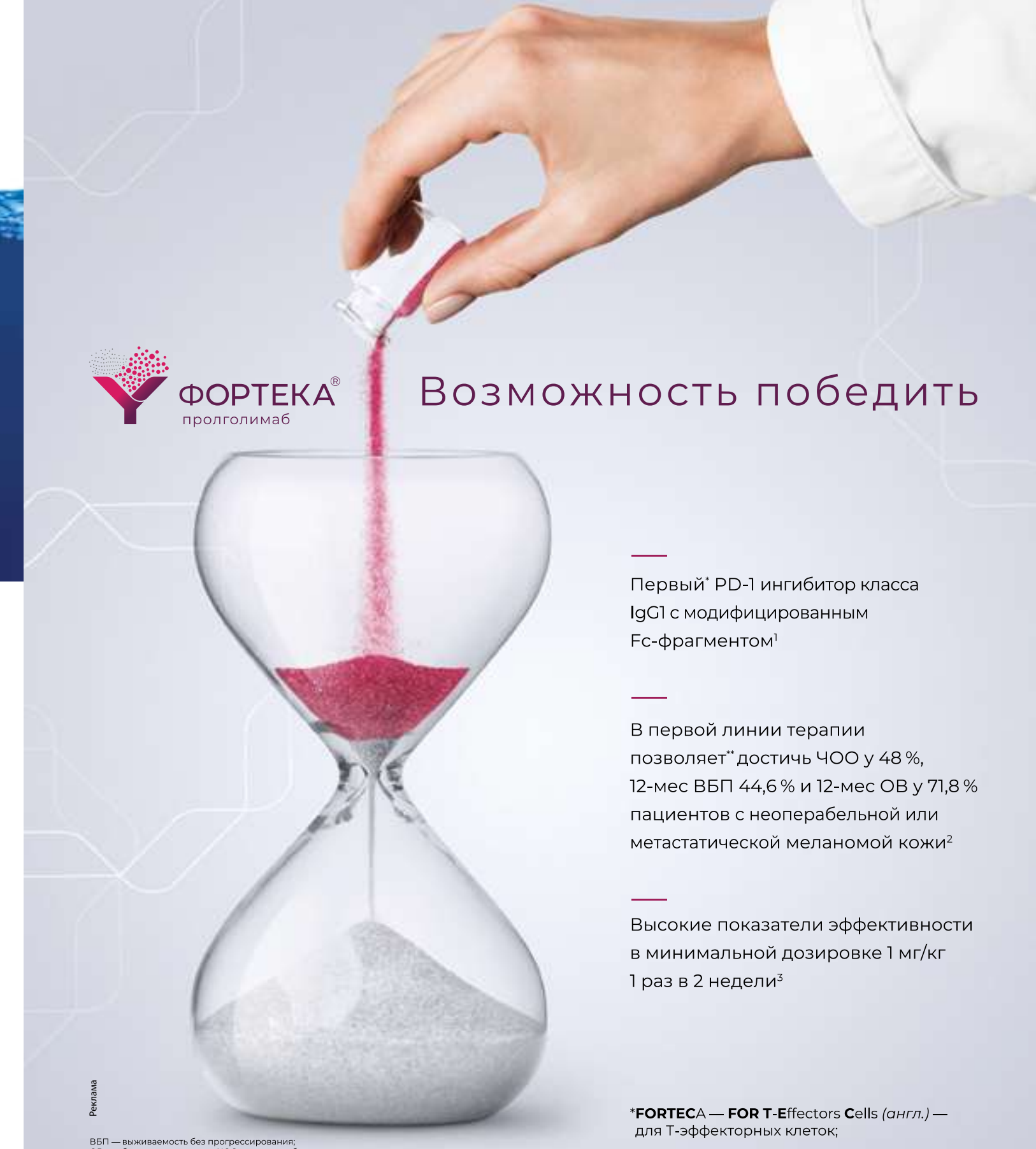
ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ

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

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

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

news@nop2030.ru



ФОРТЕКА®
пролголимаб

Возможность победить

Первый* PD-1 ингибитор класса IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом[1]

В первой линии терапии позволяет** достичь ЧОО у 48 %, 12-мес ВБП 44,6 % и 12-мес ОВ у 71,8 % пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой кожи[2]

Высокие показатели эффективности в минимальной дозировке 1 мг/кг 1 раз в 2 недели[3]

*__FORTEC__A — __FOR T-E__ffectors __C__ells *(англ.)* — для Т-эффекторных клеток;

__Forte__ *(лат.)* — шанс

BIOCAD
Biotechnology Company

Реклама

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

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

1. S.A. Tyulyandin et al. / Journal of modern oncology. 2017; 19 (3): 5-12. **2.** Строяковский Д.Л. «MIRACULUM: чудо произошло. Где, когда, и что дальше?» устный доклад, онкологический форум «БЕЛЫЕ НОЧИ» 2019, г. Санкт-Петербург. **3.** Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРТЕКА®. Регистрационное удостоверение ЛП-06173 от 16.04.20

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
RU.FOR.00009.05.03.2020.

Roche

ВМЕСТЕ СИЛЬНЕЕ

Комбинированная терапия КОТЕЛЛИК® + Зелбораф® в 1-й линии терапии: долгосрочный контроль BRAF+ метастатической меланомы

- Клиническая эффективность комбинации подтверждена у ~90% больных[1]
- Более высокая медиана выживаемости без прогрессирования (по сравнению с другой таргетной комбинацией и иммунотерапией)[1-11]
- Долговременный контроль заболевания (ОВ до 5 лет у каждого 3-го пациента)[1]

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Зелбораф®. Показания к применению: Неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов. Болезнь Эрдгейма-Честера (БЭЧ) с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к вемурафенибу и к другим компонентам препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). Не поддающиеся коррекции нарушения водно-электролитного баланса (в том числе баланса магния), синдром удлиненного интервала QT, прием лекарственных препаратов, способствующих удлинению интервала QT, корригированный интервал QT (QTc) >500 мс до начала терапии. Тяжелая степень почечной и печеночной недостаточности. **С осторожностью:** Одновременный прием с варфарином, мощными ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4, глюкуронирования и/ или транспортных белков (включая P-гликопротеин), лекарственными препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP1A2. Следует соблюдать осторожность при совместном применении вемурафениба и субстратов изофермента CYP2C8 с узким терапевтическим диапазоном. **Побочное действие:** Наиболее частыми нежелательными реакциями (>30%) при применении вемурафениба были артралгия, утомляемость, сыпь, реакция фотосенсибилизации, тошнота, диарея, алопеция, зуд, головная боль, рвота, гиперкератоз и папиллома кожи. Наиболее частыми (≥5%) нежелательными реакциями 3 степени тяжести были плоскоклеточная карцинома кожи, кератоакантома, сыпь, артралгия и повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):* очень часто – плоскоклеточная карцинома кожи*, себорейный кератоз, папиллома кожи, кератоакантома; часто – базальноклеточный рак, новые первичные меланомы; нечасто – плоскоклеточная карцинома неконкретной локализации. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень часто – снижение аппетита, снижение массы тела. *Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто – головная боль, дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), периферическая нейропатия, головокружение; часто – паралич лицевого нерва. *Нарушения со стороны органа зрения:* часто – увеит, включая ирит, иридоциклит; нечасто – окклюзия вен сетчатки. Нарушения со стороны сердца: часто – удлинение интервала QT. *Нарушения со стороны сосудов:* часто – васкулит. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* очень часто – кашель. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – диарея, рвота, тошнота, запор. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто – реакция фотосенсибилизации, актинический кератоз, сыпь, макуло-папулезная сыпь, зуд, гиперкератоз, эритема, алопеция, сухость кожи, солнечный ожог, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, фолликулярный кератоз; часто – папулезная сыпь, панникулит, включая узловатую эритему, фолликулит; нечасто – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* очень часто – артралгия, миалгия, боли в конечностях, костно-мышечная боль, боли в спине, артрит; нечасто – контрактура Дюпюитрена. *Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:* очень часто – повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы**, повышение концентрации креатинина (в том числе в 1,2% случаев 3 или 4 степеней тяжести); часто – повышение активности АЛТ*, щелочной фосфатазы*, повышение концентрации билирубина*; нечасто – повышение активности АСТ**. *Прочие:* очень часто – утомляемость, лихорадка, периферические отеки, астения. *3 степени тяжести; **3 или 4 степени тяжести; ***4 степени тяжести. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002271 от 08.06.2020 г. **Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению вемурафениба.**

О нежелательных реакциях при применении препаратов Котеллик® и Зелбораф®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратами Котеллик® и Зелбораф® или в течение 3 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-29, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Котеллик®. Показания к применению: Неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов в комбинации с вемурафенибом. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к кобиметинибу и к другим компонентам препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). Одновременный прием с мощными и умеренными индукторами изофермента CYP3A и мощными ингибиторами изофермента CYP3A. Тяжелые нарушения функции почек. **С осторожностью:** Одновременный прием с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A. Недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** У пациентов с поздними стадиями меланомы с BRAF V600 мутацией при применении кобиметиниба в комбинации с вемурафенибом медиана времени до появления первых нежелательных явлений ≥3 степени составила 0,6 месяцев. Ниже представлены нежелательные реакции (всех степеней), зарегистрированные при применении кобиметиниба в комбинации с вемурафенибом. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто – анемия. *Нарушения со стороны органа зрения:* очень часто – серозная ретинопатия (включая явления хориоретинопатии и отслойки сетчатки, как показатель серозной ретинопатии), снижение остроты зрения; часто – расстройство зрения. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – диарея, тошнота, рвота, стоматит. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто – пирексия, озноб. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* часто – обезвоживание, гипофосфатемия, гипонатриемия, гипергликемия. *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):* часто – базальноклеточный рак, кожная плоскоклеточная карцинома, кератоакантома. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто – фоточувствительность (включает реакции фоточувствительности, солнечные ожоги, солнечный дерматит, актинический эластоз), сыпь, макуло-папулезная сыпь, аннеиформный дерматит, гиперкератоз. *Нарушения со стороны сосудов:* очень часто – повышение артериального давления, кровотечение. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто – пневмонит. *Лабораторные и инструментальные данные:* очень часто – повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гипокалиемия, гипоальбуминемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, повышение концентрации креатинина, лимфопения, тромбоцитопения, повышение концентрации билирубина; часто – снижение фракции выброса. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-003464 от 19.05.2020 г. **Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению кобиметиниба.**

Список литературы: 1. McArthur GA, et al. Presented at: 2019 Society for Melanoma Research Congress; November 20-23, 2019; Salt Lake City, USA. **2.** Larkin J et al. N Engl J Med. 2014;371:1867-1876. **3.** Ascierto PA, et al. Lancet Oncol. 2016;17:1248-1260. **4.** Dréno B, et al. Ann Oncol. 2017;28:1137-1144. **5.** Robert C, et al. N Engl J Med. 2015;372:320-330. **6.** Ascierto et al. JAMA Oncol. 2018 Oct 25. **7.** Schachter et al. Lancet. 2017 Oct 21;390(10105):1853-1862. **8.** Robert et al. The Lancet Oncology. Volume 20, issue 9, p1239-1251, September 01, 2019. **9.** Larkin et al. N Engl J Med 2019; 381:1535-1546. **10.** Long et al. Presented at: the 16th International Society for Melanoma Research Congress; November 20-23, 2019; Salt Lake City, UT. **11.** Robert et al. N Engl J Med. 2019 Aug 15;381(7):626-636.

ОВ – общая выживаемость

ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

M-RU-00000170 Июль 2020

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

КОТЕЛЛИК® кобиметиниб | Зелбораф® вемурафениб

ПРОДЛЕВАЯ ЖИЗНЬ ПАЦИЕНТОВ

Реклама