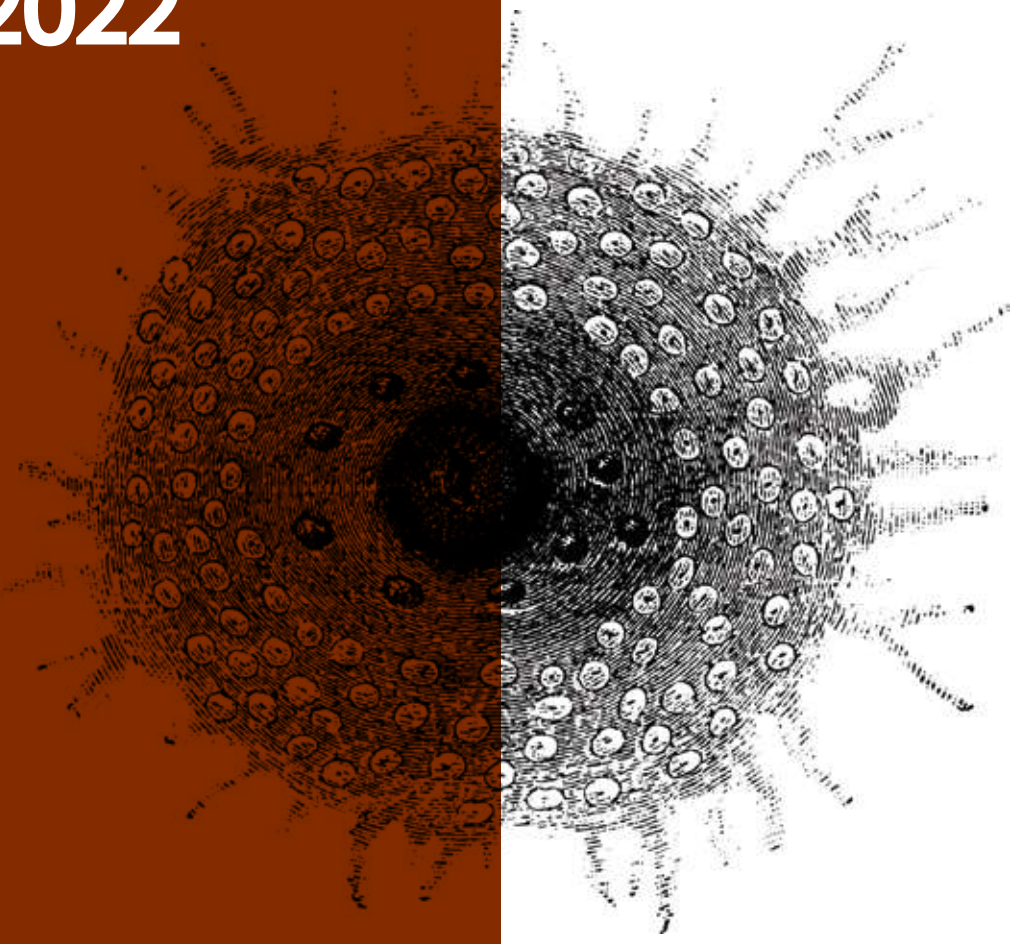
ISSN 2307-3586

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 17 ТОМ 18 2022



ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ №3

Тема номера «Меланома и опухоли кожи»

umedp.ru
Свежие выпуски и архив журнала

БЕСПЛАТНЫЙ НОМЕР ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ
06:00 – 18:00 (Мск)

8 (800) 100-68-53

КЛЮЧЕВЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ПРОЕКТА

BRAF

Метастатическая меланома

PD-L1 *Клон SP142*

Тройной негативный рак молочной железы

PD-L1 *Клон SP142*

Уротелиальный рак

EGFR ALK PD-L1

Немелкоклеточный рак легкого

- ✓ Скорость выполнения тестирования **до 5 рабочих дней**.
- ✓ **Вам не нужно самостоятельно регистрировать образец**, достаточно позвонить на номер горячей линии. Оператор зарегистрирует образец и оформит заявку на доставку.
- ✓ **Вам вернут блок** после проведения тестирования.

Также Вы можете получить дополнительну информацию по BRAF-тестированию, воспользовашись ссылкой на портал. Для доступа к порталу, потребуется регистрация.

Реклама

АО «Рош-Москва», 107031, 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

M-RU-00007095 апрель 2022
Материал предназначен для медицинских работников

aston health

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 17.
Онкология, гематология и радиология

ISSN 2307-3586

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

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

Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 17.
Oncology, Hematology & Radiology

ISSN 2307-3586

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

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

Editorial Board

Yury G. ALYAEV *(Editor-in-Chief), Prof., MD, PhD (Moscow)*
Igor S. BAZIN *(Executive Editor), MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
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)*
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, К.Р. БАХТИЯРОВ, В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология
Т.У. АРИПОВА, Г.Х. ВИКУЛОВ, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА, Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

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

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

Кардиология и ангиология
Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА, М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. 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, K.R. BAKHTIYAROV, V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology
T.U. ARIPOVA, G.Kh. VIKULOV, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA, T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

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

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

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

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

Psychiatry
A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO, V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. 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
Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ, Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

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

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

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

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

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

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС
Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректоры Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА
Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН
Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

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

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, G.Kh. VIKULOV, 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 N. FROLOVA, N. RAMOS
Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA
Correctors Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA
Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN
Photography Ye. DEYKUN

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version on the website www.umedp.ru.
The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.
Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.
'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Люди. События. Даты

Участниками наблюдательной программы FORA
станут 600 пациентов с меланомой 6

Тема номера «Меланома и опухоли кожи»

А.Б. ДАНИЛОВА, А.В. НОВИК, Т.Л. НЕХАЕВА, И.А. БАЛДУЕВА
Роль факторов иммуносупрессии в прогнозе эффективности клеточной иммунотерапии у пациентов с солидными опухолями 8

Н.В. ЖУКОВА, Н.Ю. АНТИМОНИК, Р.В. ОРЛОВА, Н.П. БЕЛЯК, С.И. КУТУКОВА, Е.А. КАЛЕДИНА, А.М. МАЛКОВА
Иммунотерапия метастатической меланомы: опыт шестилетнего наблюдения 18

А.Е. АХМЕТЬЯНОВА, К.В. ОРЛОВА, Л.В. ДЕМИДОВ
Возможности химиотерапии в эру таргетной терапии и иммунотерапии у пациентов с распространенной меланомой кожи 22

А.В. МИЧЕНКО, Л.С. КРУГЛОВА, К.В. ОРЛОВА, И.В. САМОЙЛЕНКО, И.А. УТЯШЕВ, А.Н. ЛЬВОВ, Д.В. РОМАНОВ, Е.А. ФЕДУЛИНА
Зуд и другие проявления кожной токсичности у пациентов с меланомой на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK: обзор клинических рекомендаций по тактике ведения 26

А.С. ЦАРЕВА, В.В. НАЗАРОВА, К.В. ОРЛОВА, П.Е. ТУЛИН, Л.В. ДЕМИДОВ
Тройная комбинация в лечении пациента с метастатической меланомой кожи с мутацией BRAF V600 36

Д.А. КРАВЧУК, О.П. ТРОФИМОВА, К.Ю. ИВАНИЛОВ, В.В. НАЗАРОВА, К.В. ОРЛОВА, Л.В. ДЕМИДОВ
Иммунотерапия в комбинации с лучевой терапией при лечении пациентов с плоскоклеточным раком кожи 40

К.В. ОРЛОВА, Л.В. ДЕМИДОВ
Возможности коррекции пирексии у пациентов с BRAF+ меланомой, получающих таргетную терапию 48

Д.Л. СТРОЯКОВСКИЙ, А.Н. ЮРЧЕНКОВ
Как определить оптимальную последовательность терапии метастатической BRAF-положительной меланомы кожи 56

Клиническая практика

Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Т.Н. ЮКАЛЬЧУК, С.С. СИДОРОВА, А.М. НОВОПАШИН
Впечатляющий ответ на двойное ингибирование BRAF и MEK у пациентки с внутрипеченочной холангиокарциномой с мутацией в гене BRAF 62

С.А. СМОЛИН, П.С.ФЕОКТИСТОВА, А.В. СМОЛИН
Эффективность иммунотерапии при метастатической мезотелиоме плевры 68

Приложение. Тезисы 72

Contents

People. Events. Dates

600 Patients with Melanoma Will Participate in the FORA Observation Program

Issue Subject Is 'Melanoma and Skin Tumors'

A.B. DANILOVA, A.V. NOVIK, T.L. NEKHAEVA, I.A. BALDUEVA
The Role of Immunosuppressive Factors in the Prognosis of Cellular Therapy Efficacy in Patients with Solid Tumors

N.V. ZHUKOVA, N.Yu. ANTIMONIK, R.V. ORLOVA, N.P. BELYAK, S.I. KUTUKOVA, Ye.A. KALEDINA, A.M. MALKOVA
Immunotherapy of Metastatic Melanoma: Six-Year Follow-Up Experience

A.E. AKHMETIANOVA, K.V. ORLOVA, L.V. DEMIDOV
Possibilities of Chemotherapy in the Era of Targeted Therapy and Immunotherapy in Patients with Advanced Melanoma of the Skin

A.V. MICHENKO, L.S. KRUGLOVA, K.V. ORLOVA, I.V. SAMOYLENKO, I.A. UTYASHEV, A.N. LVOV, D.V. ROMANOV, Ye.A. FEDULINA
Itching and Other Manifestations of Cutaneous Toxicity in Patients with Melanoma on the Background of Therapy with BRAF and MEK Inhibitors: a Review of Clinical Guidelines on Management Tactics

A.S. TSAREVA, V.V. NAZAROVA, K.V. ORLOVA, P.Ye. TULIN, L.V. DEMIDOV
Triple Combination in the Treatment of Patient with Metastatic Melanoma of the Skin with BRAF V600 Mutation

D.A. KRAVCHUK, O.P. TROFIMOVA, K.Yu. IVANILOV, V.V. NAZAROVA, K.V. ORLOVA, L.V. DEMIDOV
Immunotherapy in Combination with Radiation Therapy in the Treatment of Patients with Squamous Cell Skin Cancer

K.V. ORLOVA, L.V. DEMIDOV
Possibilities of Pyrexia Correction in Patients with BRAF+ Melanoma Receiving Targeted Therapy

D.L. STROYAKOVSKY, A.N. YURCHENKOV
How to Determine the Optimal Sequence of Therapy for Metastatic BRAF+ Melanoma of the Skin

Clinical Practice

D.Yu. YUKALCHUK, D.M. PONOMARENKO, T.N. YUKALCHUK, S.S. SIDOROVA, A.M. NOVOPASHIN
Impressive Response to Double Inhibition of BRAF and MEK in a Patient with Intrahepatic Cholangiocarcinoma with a Mutation in the BRAF Gene

S.A. SMOLIN, P.S. FEOKTISTOVA, A.V. SMOLIN
The Effectiveness of Immunotherapy in Metastatic Pleural Mesothelioma

Application. Theses

МЕЛАНОМА

ОПДИВО® (ниволумаб) + ЕРВОЙ® (ипилимумаб)

ЧТОБЫ ЖИТЬ ДОЛЬШЕ

Выводит отдаленные результаты терапии меланомы на НОВЫЙ УРОВЕНЬ:[1]

6,5-летняя ОВ* - 49%

6,5-летняя ВБП - 34%**

Единственная двойная иммунотерапия

**ОПДИВО® + ЕРВОЙ® является единственной доступной комбинацией двух иммуно-онкологических препаратов*

Возможность продлить жизнь и не пропустить важные моменты

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО®[2]

ОПДИВО® РЕГ. НОМЕР. ЛП-№(000287)-(РГ-RU). **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 моноклональным 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 комбинации с ипилимумабом и двумя циклами платиносодержащей химиотерапии для метастатического или рецидивирующего немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK, ранее не получавших лечения; 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 или в комбинации с ипилимумабом для гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК); 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 желудкаили 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 тяжёлой степени; нарушение функции почек тяжёлой степени. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома Р450 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-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития неперносимой 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 — **ОПДИВО®** — в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; — в комбинации с ипилимумабом —**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 — **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, рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина, рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи, местнораспространённый неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, рак желудка или пищеводно-желудочного перехода: — **ОПДИВО®**— в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Немелкоклеточный рак лёгкого: — 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 и платиносодержащей химиотерапией препарат **ОПДИВО®** в дозе 360 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, ипилимумаб в дозе 1мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 6 недель и платиносодержащая химиотерапия в каждые 3 недели. Первой должна проводится инфузия препарата **ОПДИВО®**, далее проводится инфузия ипилимумаба с поледующей инфузией химиотерапии в тот же день. После завершения двух циклов химиотерапии лечение продолжают препаратом **ОПДИВО®** в дозе 360 мг каждые 3 недели и ипилимумабом в дозе 1мг/кг каждые 6 недель до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или не более 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания. Распространённый почечно-клеточный рак: —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 — **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 — **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. Гепатоцеллюлярный рак: — в качестве монотерапии — препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые2 недели или 480 мг каждые 4 недели; — в комбинации с ипилимумабом — **ОПДИВО®** в дозе 1мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 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 колоректальный рак: — 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 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 или в дозе 480 мг каждые 4 недели. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжёлые, купировались при помощи соответствующей терапии или путём 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 по тел.: 8 800 250 12 12 (Звонки по России бесплатно), адрес эл. почты: medinfo.russia@bms.com

1. Wolchok JD, et al. Journal of Clinical Oncology 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 9506-9506. Представлено на конгрессе ASCO 2021.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-№(000287)-(РГ-RU)-220621.

* ОВ – общая выживаемость; ** ВБП – выживаемость без прогрессирования; *** Регистрация на территории России - http://grls.rosminzdav.ru/

Bristol Myers Squibb™

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

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

На правах рекламы

7356-RU-2100074

Участниками наблюдательной программы FORA станут 600 пациентов с меланомой

Первая в России крупномасштабная наблюдательная программа в области иммунотерапии метастатической меланомы FORA будет расширена. Принять участие в программе смогут в два раза больше пациентов, их число планируется увеличить до 600 человек.

Наблюдательная программа FORA (FOrteca Real practice Assessment) реализуется российской Ассоциацией специалистов по проблемам меланомы «Меланома.ПРО» при поддержке биотехнологической компании BIOCAD. Исследователями проекта выступают врачи-онкологи, специалисты ведущих онкологических центров России.

В рамках программы ведется наблюдение за состоянием пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой, получающих терапию оригинальным российским препаратом пролголимаб в реальной клинической практике. Механизм действия препарата заключается в восстановлении способности иммунной системы бороться с опухолью. В организме человека ежедневно происходят миллионы мутаций, накопительный эффект которых способен привести к образованию раковых опухолей. Иммунные механизмы человека уничтожают злокачественные образования до того, как опухоль увеличивается настолько, чтобы стать угрозой здоровью. Однако опухолевая клетка может ускользать от иммунного ответа, маскируясь под нормальную, и увеличиваться в размерах. Лекарственное средство на основе моноклональных антител, разработанное BIOCAD, активирует Т-лимфоциты и позволяет им не только распознавать, но и уничтожать злокачественные клетки. Иммунная система снова начинает самостоятельно бороться с опухолью.

Эффективность и безопасность пролголимаба у пациентов с метастатической меланомой доказаны в трехлетнем клиническом исследовании MIRACULUM.

По словам генерального директора BIOCAD Дмитрия СИВОКОЗА, в регистрационном исследовании приняли участие 126 пациентов старше 18 лет с нерезектабельной или метастатической меланомой. В настоящее время препарат зарегистрирован в России, Республике Беларусь, Казахстане и проходит клинические испытания в Китае. Весь проект, от идеи до регистрации нового лекарственного препарата, компании BIOCAD удалось реализовать в рекордные сроки, менее чем за семь лет. Инвестиции BIOCAD составили около 737,2 млн руб.

В 2020 г. Минздрав России одобрил применение препарата для терапии метастатической или нерезектабельной меланомы. Пролголимаб вошел в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также в стандарт медицинской помощи взрослым при меланоме кожи. Кроме того, 5 мая 2022 г. оригинальный препарат пролголимаб включили в Перечень лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний, преобладающих в структуре заболеваемости в Москве на 2022 г. Это означает, что терапия для пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, зарегистрированных в Москве, станет еще доступнее.

В октябре 2020 г. Ассоциацией «Меланома.ПРО» при поддержке BIOCAD была запущена наблюдательная программа FORA. Приоритетной целью проекта стала оценка параметров эффективности и безопасности назначения препарата пролголимаб у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой в реальной клинической практике.

В первый год в программу были включены 214 пациентов. 77,1% участников исследования составили пациенты с меланомой кожи, 22,9% – пациенты с увеальной и слизистой локализацией меланомы, а также без выявленного первичного очага.

Как отметила Кристина ОРЛОВА, научный куратор наблюдательной программы FORA, член правления Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома.ПРО», терапия пролголимабом в реальных клинических условиях является хорошо переносимой, обладает контролируемой и предсказуемой переносимостью и эффективностью с возможностью достижения порядка 40% объективных ответов у пациентов с меланомой различных локализаций, что соответствует данным регистрационного исследования. По словам эксперта, пролголимаб у ряда пациентов демонстрирует высокую клиническую эффективность. В частности, у одного пациента в возрасте 84 лет с сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы и почек удалось достичь быстрого ответа, местно-распространенный процесс визуально значимо уменьшился в объеме, впоследствии имела место полная ремиссия заболевания. При этом серьезные нежелательные явления отсутствовали.

Помимо расширения числа участников программу FORA ждут и другие изменения. Период наблюдения возрастет с одного до трех лет, а к реализации программы присоединятся около 40 новых исследовательских центров. Общее число исследовательских центров достигнет 100. Реализацию программы планируется завершить в 2025 г.

Источник: пресс-служба компании BIOCAD, www.biocad.ru

МЕДЗНАНИЯ+

МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КЛАСТЕР

КРУПНЕЙШАЯ ЦИФРОВАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПЛАТФОРМА В ОБЛАСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ (НМО).

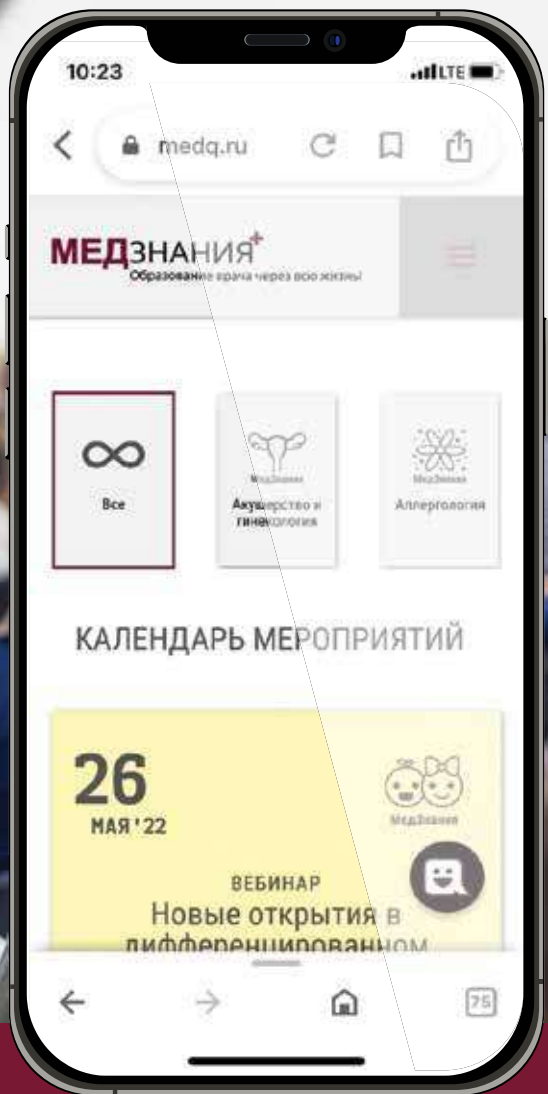
Обучение с МедЗнания это:

- Ежедневно обновляющийся календарь мероприятий;
- Широкий выбор специальностей;
- Бесплатное участие;
- Очный и дистанционный форматы;
- Выдача баллов НМО и сертификатов об участии;
- Ведущие эксперты в области медицины;
- Большой архив мероприятий;
- Актуальные медицинские статьи;
- Возможность общения с экспертами и коллегами.

Сайт www.medq.ru

Реклама

НАЧНИТЕ СВОЁ ОБУЧЕНИЕ ВМЕСТЕ С НАМИ!



Больше мероприятий на нашем сайте

КОНТАКТЫ:

www.medq.ru

info@medq.ru

+7 495 116 03 77

[1] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Роль факторов иммуносупрессии в прогнозе эффективности клеточной иммунотерапии у пациентов с солидными опухолями

А.Б. Данилова, к.б.н.[1], А.В. Новик, к.м.н.[1, 2], Т.Л. Нехаева, к.м.н.[1], И.А. Балдуева, д.м.н.[1]

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

Для цитирования: Данилова А.Б., Новик А.В., Нехаева Т.Л., Балдуева И.А. Роль факторов иммуносупрессии в прогнозе эффективности клеточной иммунотерапии у пациентов с солидными опухолями. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (17): 8–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-17-8-17

Одна из причин роста злокачественных новообразований – продуцирование опухолевыми клетками факторов, характеризующихся широким спектром иммуносупрессивных эффектов. Для оптимизации эффективности клеточной иммунотерапии необходимо учитывать иммуносупрессорное действие самой опухоли.

***Цель исследования** – оценить эффективность клеточной иммунотерапии аутологичными опухолевыми клетками, модифицированными геном tag7/PGRP-S (ГМВ), и активированными дендритными клетками (ДКВ) распространенных и метастатических форм меланомы, рака почки, саркомы мягких тканей, проанализировав продуцирование опухолевыми клетками иммуносупрессивных факторов.*

***Материал и методы.** С 2001 по 2016 г. 204 пациента получали клеточную иммунотерапию, в частности 88 – ГМВ, 116 – ДКВ.*

У 88 пациентов (меланома кожи (n = 71), рак почки (n = 6), саркома мягких тканей (n = 11)) с помощью иммуноферментного анализа в культурах опухолевых клеток определены концентрации иммуносупрессивных факторов, таких как MICA, TGF-β, интерлейкин 10 и VEGF. Средний возраст больных составил 51 год. Для анализа различий по иммуносупрессивным факторам больных в зависимости от эффективности терапии классифицировали на пациентов с достаточным или недостаточным эффектом.

***Результаты.** Концентрация иммуносупрессивных факторов в супернатантах опухолевых клеток пациентов с недостаточным эффектом терапии была статистически значимо выше ($p < 0,05$). Точность прогнозирования достаточного эффекта лечения по уровням иммуносупрессивных факторов составила 74,4%. При этом наиболее значимым фактором был TGF-β1. При использовании многофакторной модели Кокса концентрации TGF-β1 и MICA оказались независимыми значимыми факторами прогноза общей выживаемости пациентов с меланомой кожи ($p < 0,05$). Концентрации VEGF были наиболее значимы при анализе времени до прогрессирования заболевания. С помощью ранговых корреляций Спирмена подтверждено наличие умеренной связи между иммуносупрессивными факторами ($p < 0,05$).*

***Выводы.** Содержание иммуносупрессивных факторов в супернатантах культур опухолевых клеток больных служит независимым фактором прогноза общей выживаемости и времени до прогрессирования. Полученные результаты обусловливают необходимость создания жестких критериев отбора пациентов для клеточной иммунотерапии с учетом биологических характеристик опухоли.*

***Ключевые слова:** клеточная иммунотерапия, солидные опухоли, культура опухолевых клеток, иммуносупрессивные факторы*

Введение

Изучение возможностей применения противоопухолевых клеточных вакцин началось задолго до появления таргетной терапии и терапии ингибиторами контрольных точек иммунной системы. Во многих исследованиях был получен отрицательный результат. В частности, в ряде клинических исследований фазы III не наблюдалось клинической эффективности клеточных вакцин разных типов [1–3]. В то же время ранее сообщалось об успешном применении аутологичной дендритноклеточной вакцины (ДКВ) при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Так, на фоне терапии увеличилась общая выживаемость пациентов с кастрационно-резистентной аденокарциномой предстательной железы. Полученные данные послужили основанием для одобрения экспертами Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США указанной вакцины [4]. В настоящее время проходят клинические исследования фазы III ДКВ, зарегистрированной для лечения пациентов с глиобластомой [5, 6]. Именно поэтому разработка новых подходов к оценке клинической эффективности указанной вакцины весьма актуальна. Установлено, что именно биологические особенности опухоли и ее микроокружения определяют гетерогенность иммунологического ответа на опухолевые антигены, неодинаковую чувствительность опухолевых клеток к действию клеток-киллеров, различия в интенсивности ингибирующего влияния опухоли на иммунокомпетентные клетки и, как следствие, разную чувствительность к иммуно-, химио- и лучевой терапии [7, 8]. Однако до сих пор нет ясного понимания механизма роста опухоли в аспекте взаимодействия с компонентами иммунной системы. Одним из таких механизмов считается продуцирование опухолевыми клетками факторов, которые высвобождаются в микроокружение опухоли и оказывают широкий спектр иммуносупрессивных эффектов. Речь, в частности, идет о лиганде активационного рецептора Т- и NK-клеток MICA, трансформирующем факторе роста β (TGF-β), интерлейкине (ИЛ) 10, сосудистом эндотелиальном факторе роста (VEGF) [9, 10]. Известно также, что баланс между иммуногенностью и иммуносупрессией – ключевой фактор иммунотерапевтического ответа [11].

Крайне важно до начала иммунотерапии выявить факторы, оказывающие иммуносупрессивный эффект, поскольку способность клеток опухоли к реализации разных молекулярных механизмов, ингибирующих или модифицирующих противоопухолевый иммунный ответ, может влиять на ее эффективность.

Для оптимизации эффективности клеточной иммунотерапии злокачественных новообразований необходимо учитывать и минимизировать потенциальное иммуносупрессорное действие самой опухоли.

Целью настоящего исследования стала оценка клинической эффективности клеточной иммунотерапии аутологичными опухолевыми клетками, модифицированными геном tag7/PGRP-S, и активированными дендритными клетками распространенных и метастатических форм меланомы кожи, рака почки, саркомы мягких тканей на основании анализа продуцирования опухолевыми клетками иммуносупрессивных факторов (MICA, TGF-β, ИЛ-10 и VEGF).

Материал и методы

С 2001 по 2016 г. в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Петрова проводилось когортное исследование фаз I и II, в рамках которого были пролечены 204 пациента с местно-распространенными и диссеминированными формами меланомы кожи, рака почки, саркомы мягких тканей. Исследование осуществлялось при поддержке гранта правительства Москвы с участием Института биологии гена Российской академии наук.

После подписания информированного добровольного согласия на участие в исследовании 88 пациентов получали клеточную иммунотерапию на основе аутологичных опухолевых клеток, модифицированных геном tag7/PGRP-S (ГМВ), 116 больных – клеточную иммунотерапию аутологичными активированными дендритными клетками.

Технология приготовления препаратов для клеточной иммунотерапии и основные результаты исследований описаны в более ранних работах [12–16].

В исследовании допускалось участие пациентов из более ранних исследований при условии, что у них оценена продукция иммуносупрессивных факторов (рис. 1).

Всего в исследование было включено 88 пациентов (меланома кожи (n = 71), рак почки (n = 6), саркома мягких тканей (n = 11)). У всех больных была оценена продукция MICA, TGF-β1, ИЛ-10, VEGF в культурах аутологичных опухолевых клеток. Характеристика пациентов приведена в табл. 1. Средний возраст пациентов составил 51 (12–77) год. Большинство пациентов (76 (86%)) имели отдаленные метастазы. Риск прогрессирования характеризовался как высокий, что определялось критериями включения в основное исследование [14, 16, 17].

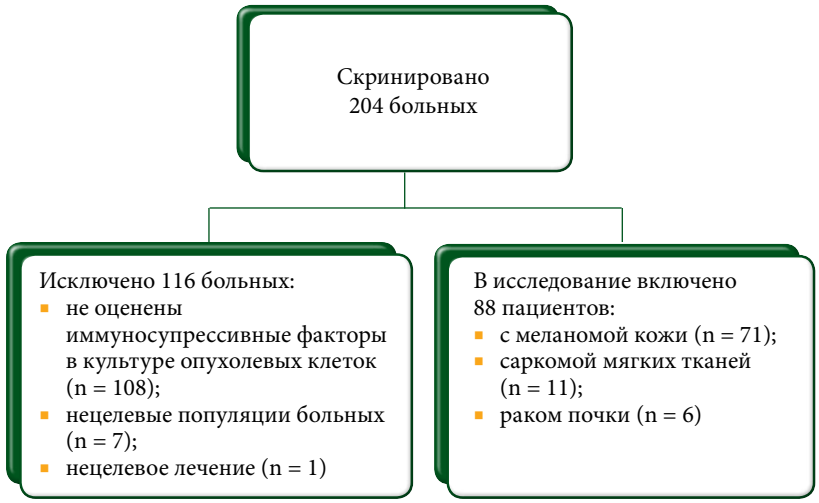


Рис. 1. Порядок включения пациентов в исследование

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Меланома кожи	Рак почки	Саркома мягких тканей	Всего
Общее количество больных, абс.	71	6	11	88
Пол, абс. (%):				
▪ жен.	44 (62,0)	3 (50,0)	8 (73,0)	55 (62,0)
▪ муж.	27 (38,0)	3 (50,0)	3 (27,0)	33 (37,5)
Возраст, лет:				
▪ медиана	52	58	35	51
▪ диапазон	21–77	34–65	12–65	12–77
Стадия, абс. (%):				
▪ M0	8 (11,0)	1 (17,0)	3 (27,0)	12 (14,0)
▪ M1	63 (89,0)	5 (83,0)	8 (73,0)	76 (86,0)
Уровень лактатдегидрогеназы, абс. (%):				
▪ ≤ ВГН	2 (3,0)	0	0	2 (2,0)
▪ > ВГН	8 (11,0)	0	0	8 (9,0)
▪ не определен	61 (86,0)	6 (100,0)	11 (100,0)	78 (89,0)
Мутации в гене BRAF, абс. (%):				
▪ есть	10 (14,0)	0	0	10 (11,5)
▪ нет	3 (4,0)	1 (17,0)	0	4 (4,5)
▪ не оценены	58 (82,0)	5 (83,0)	11 (100,0)	74 (85,0)
Лечение, абс. (%):				
▪ ДКВ	40 (56,0)	2 (33,0)	11 (100,0)	53 (60,0)
▪ ГМВ	31 (44,0)	4 (67,0)	0	35 (40,0)
Терапия, абс. (%):				
▪ адъювантная	38 (53,0)	3 (50,0)	1 (9,0)	42 (48,0)
▪ самостоятельная	33 (47,0)	3 (50,0)	10 (91,0)	46 (52,0)
Ответ на лечение, абс. (%)*:				
▪ неприменимо	39 (55,0)	3 (50,0)	1 (9,0)	43 (49,0)
▪ прогрессирование заболевания	25 (35,0)	0	4 (36,0)	29 (33,0)
▪ стабилизация заболевания	5 (7,0)	2 (33,0)	6 (55,0)	13 (15,0)
▪ частичный регресс	2 (3,0)	1 (17,0)	0	3 (3,0)

* Ответ по системе RECIST 1.0.
Примечание. ВГН – верхняя граница нормы.

Культивирование опухолевых клеток. Материалом для приготовления клеточных культур служили фрагменты опухолевой ткани, полученные у пациентов хирургическим путем. После механической дезагрегации тканевых образцов в Medimashin (Dako Aglient, США) клеточную суспензию пропускали последовательно через систему фильтров Filcon 70 и 50 мкм (BD Biosciences, США), после чего помещали в питательную среду DMEM/F12 с 20%-ной сывороткой эмбрионов коров, глутамина (365 мг/л), инсулина (5 мкг/мл), трансферрина (5 мкг/мл), селена (5 нг/мл) (Invirtrogen, США), пенициллина (100 ед/мл), стрептомицина (100 мкг/мл) (Sigma, США) и непрерывно культивировали при 5%-ном CO_2, 100%-ной влажности во флаконах по методу Freshney с собственными модификациями [18, 19]. После образования монослоя клетки пересевали с использованием раствора, состоящего из равных долей 0,25%-ного трипсина и 0,02%-ной этилендиаминтетрауксусной кислоты («БиолоТ», Россия). Опухолевые клетки культивировали непрерывно, не менее десяти пассажей.

Лабораторные исследования. Факторы иммуносупрессии определяли в надосадочной жидкости (супернатантах) культур опухолевых клеток на ранних пассажах (≤ 10). Их концентрацию измеряли методом иммуноферментного анализа в «сэндвич»-варианте (ELISA) с использованием наборов DuoSet ELISA (R@D Systems, США) – для лиганда активационного рецептора цитотоксических Т- и NK-клеток MICA, наборов Bender MedSystems (Германия) – для TGF-β1, ИЛ-10, VEGF.

Для определения оптической плотности использовали микропланшетный ридер Thermo Scientic Multiscan EX (Thermo LabSystems Inc., США) с блоком считывания и обработки информации при длине волны 450 нм.

Оценка клинической эффективности клеточной иммунотерапии. Общую выживаемость (ОВ) оценивали от начала лечения до смерти больного от любой причины, время до прогрессирования (ВДП) – как время от начала лечения до появления признаков прогрессирования процесса. Смерть больного не от злокачественной опухоли не расценивали как прогрессирование процесса. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 22 месяца. По ОВ были цензурированы 33,0%, по ВДП – 22,7%.

Для анализа различий в изучаемых иммуносупрессивных факторах больные были классифицированы как имеющие достаточный эффект (ДЭ) или недостаточный эффект (НДЭ) терапии. Под достаточным эффектом лечения понимали отсутствие прогрессирования заболевания в течение шести месяцев при проведении самостоятельной (паллиативной) терапии и 12 месяцев при проведении адъювантной иммунотерапии.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программного обеспечения SPSS (версия 23.0, IBM SPSS Statistics). Для их анализа использовали методы описательной статистики, для оценки ОВ – метод Каплана – Майера с Log-rank-тестом и метод пропорциональных рисков Кокса. При построении деревьев решений применяли метод CRT.

Результаты

На основании полученных ранее экспериментальных данных [20] нами была выдвинута гипотеза о том, что метаболические свойства клеток злокачественных новообразований, позволяющие создавать микроокружение, которое в дальнейшем будет способствовать диссеминации опухоли в организме, являются универсальным механизмом, существенно ограничивающим клиническую эффективность клеточной иммунотерапии.

Культивируемые опухолевые клетки демонстрировали широкую вариабельность в отношении продуцирования иммуносупрессивных факторов. Однако концентрация всех исследуемых факторов в супернатантах малигнизированных клеток пациентов с НДЭ была

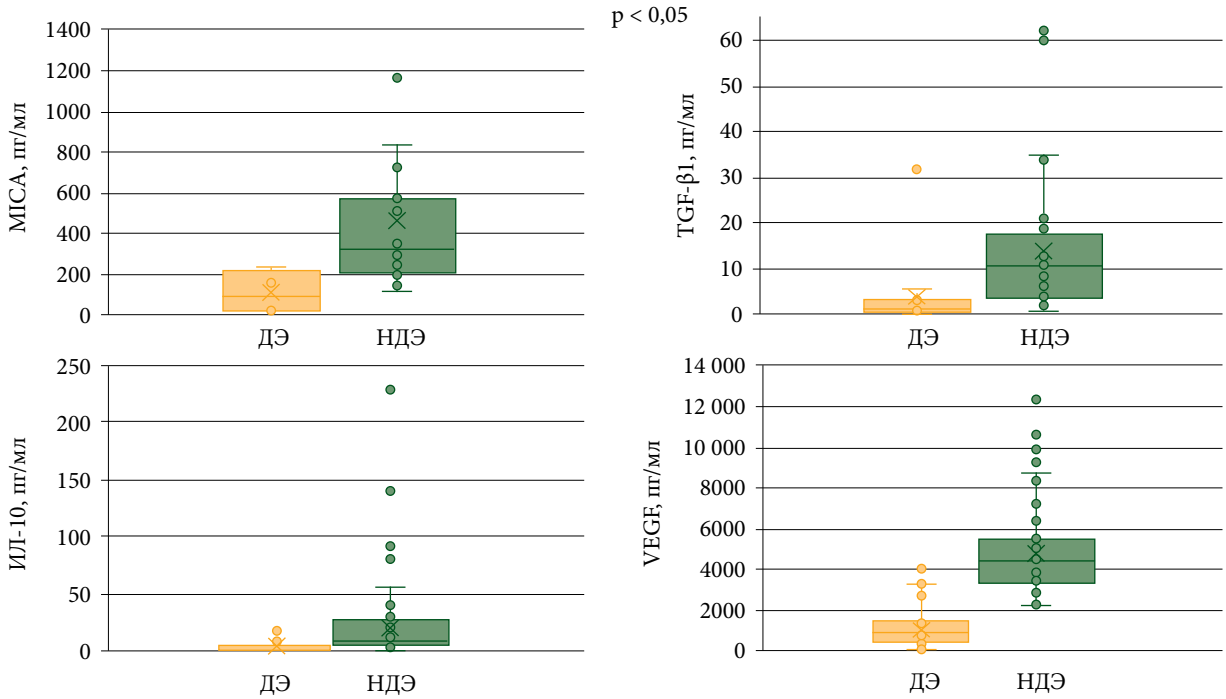


Рис. 2. Количественное содержание иммуносупрессивных факторов в супернатантах культур опухолевых клеток пациентов с достаточным и недостаточным клиническим эффектом

Таблица 2. Количественное содержание иммуносупрессивных факторов в супернатантах культур опухолевых клеток пациентов с достаточным и недостаточным клиническим эффектом терапии

Показатель	MICA, пг/мл		TGF-β1, пг/мл		ИЛ-10, пг/мл		VEGF, пг/мл	
Эффект	ДЭ	НДЭ	ДЭ	НДЭ	ДЭ	НДЭ	ДЭ	НДЭ
25–75-й перцентили	35,56–182,00	253,24–1225,97	0,98–2,93	5,64–17,94	0,51–2,28	4,26–26,87	378,45–1533,00	3314,25–5525,28
Медиана	170,9	1074,91	1,6	9,64	0,95	9,30	882,5	4448,89

статистически значимо выше, чем у больных с ДЭ ($p < 0,05$) (рис. 2, табл. 2).

При оценке клинической эффективности специфической клеточной иммунотерапии была изучена прогностическая роль каждого иммуносупрессивного фактора. На рисунке 3 представлена точность прогнозирования достаточности эффекта при использовании каждого из факторов. Площадь под кривой ошибок (Receiver Operating Characteristic Area Under the Curve, ROC AUC) для ИЛ-10 составила 64,3%, для MICA – 65,5%, TGF-β1 – 69,5%, VEGF – 66,4%.

Для определения возможности прогнозирования достаточности эффекта нами был использован метод построения дерева принятия решений. В модель были включены такие параметры, как тип заболевания (меланома кожи, рак почки, саркома мягких тканей), метод лечения, наличие отдаленных метастазов, уровни иммуносупрессивных факторов. Полученное дерево решений представлено на рис. 4.

Точность прогнозирования с использованием подобного подхода превышала точность прогнозирования по отдельным факторам и, по данным кросс-проверки, составила 74,4% (чувствительность – 76,0%, специ-

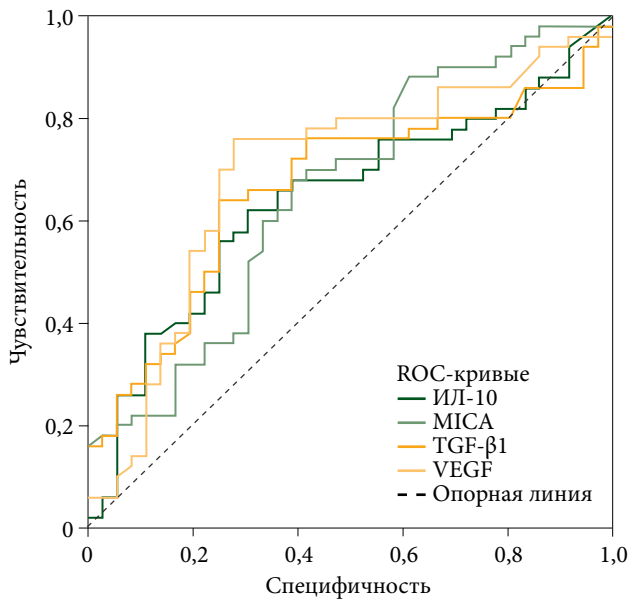


Рис. 3. Точность определения эффективности лечения с использованием MICA, TGF-β1, ИЛ-10, VEGF

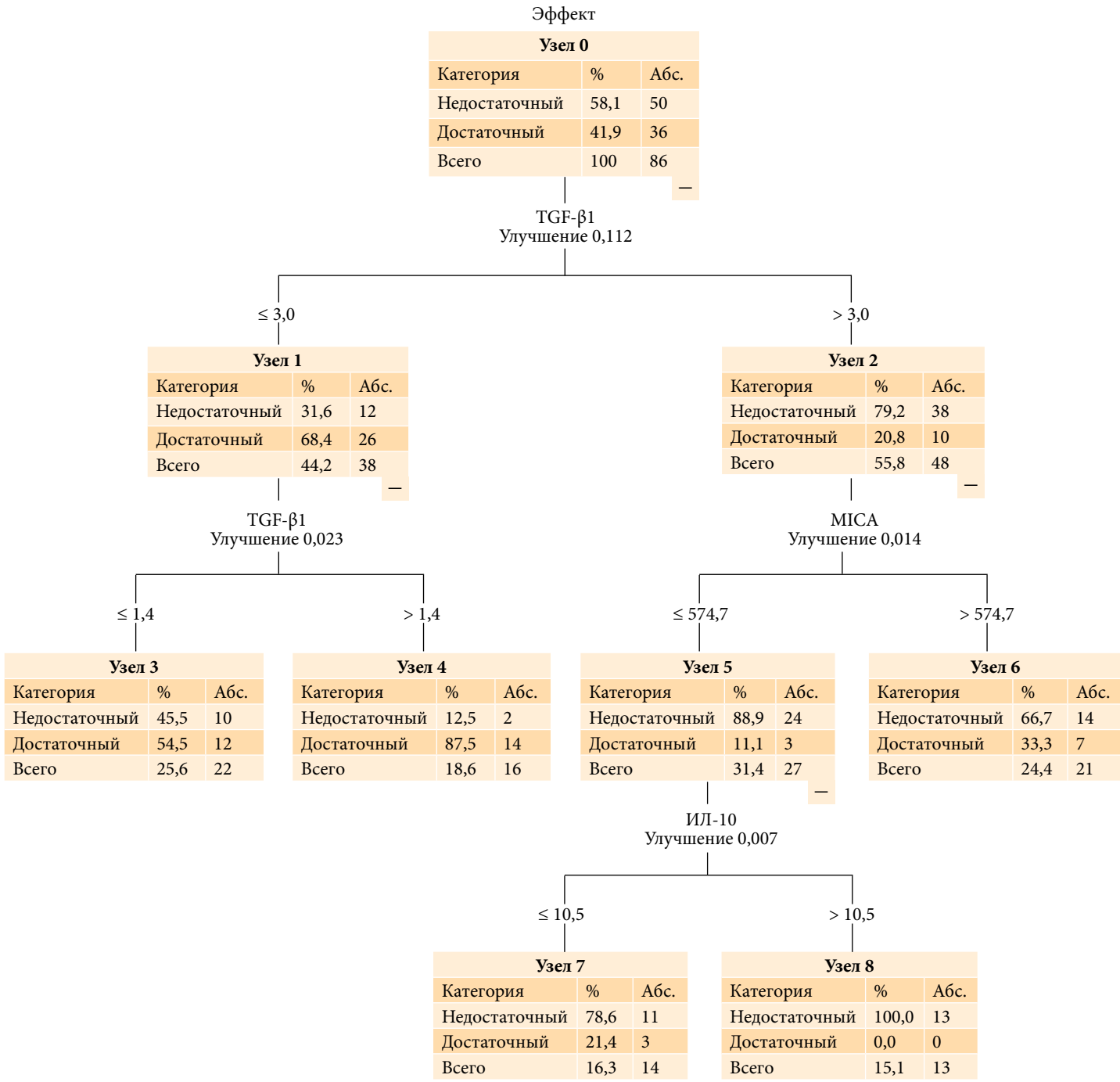


Рис. 4. Дерево классификации, построенное на основе анализа продукции иммуносупрессивных факторов опухолевыми клетками

фичность – 72,2%). Наиболее значимым фактором при таком подходе оказался TGF-β1. При его концентрации 1,4–3 нг/мл имел место благоприятный прогноз. Пороговое значение для MICA составило 574,7 пг/мл, для ИЛ-10 – 10,5 пг/мл. Клинические параметры не имели решающего значения в модели. Значимость оцененных в модели факторов представлена на рис. 5. Для валидации полученных данных больных с высокой вероятностью НДЭ относили к группе высокого риска, остальных пациентов – к группе низкого риска.

Для определения прогностической роли иммуносупрессивных факторов были построены многофакторные модели Кокса, оценивающие ОВ и ВДП больных меланомой как наибольшей из групп. Во всех случаях использовали метод условного включения. В качестве факторов в модель были включены вид терапии (ДКВ или ГМВ), стадия заболевания, паллиативный или адъювантный

Таблица 3. Многофакторный анализ выживаемости пациентов, получивших клеточную иммунотерапию

Фактор	Время до прогрессирования*			Общая выживаемость*		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Адъювантная терапия	0,226	0,121–0,422	3×10^{-6}	0,274	0,148–0,508	4×10^{-5}
MICA, пг/мл	–	–	> 0,05	1,0004	1,00009–1,00100	0,012
TGF-β1, пг/мл	–	–	> 0,05	1,0340	1,006–1,063	0,017
ДКВ	0,226	0,121–0,422	0,04			> 0,05
VEGF, пг/мл	1,0003	1,0002–1,0004	5×10^{-6}			> 0,05

* Значимость модели для ВДП $p = 7{,}1 \times 10^{-8}$.
** Значимость модели для ОВ $p = 1{,}4 \times 10^{-9}$.
Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Связь между параметрами концентраций факторов, ассоциированных с иммуносупрессией

Коэффициент Спирмена (Ro)		ИЛ-10	MICA	TGF-β1	VEGF
ИЛ-10	Ro	1,000	0,550*	0,693*	0,626*
	p (двухсторонняя значимость)	–	0,000	0,000	0,000
	N	88	88	88	88
MICA	Ro	0,550*	1,000	0,602*	0,575*
	p (двухсторонняя значимость)	0,000	–	0,000	0,000
	N	88	88	88	88
TGF-β1	Ro	0,693*	0,602*	1,000	0,634*
	p (двухсторонняя значимость)	0,000	0,000	–	0,000
	N	88	88	88	88
VEGF	Ro	0,626*	0,575*	0,634*	1,000
	p (двухсторонняя значимость)	0,000	0,000	0,000	–
	N	88	88	88	88

* Корреляция значима при 0,01.
Примечание. Коэффициент Спирмена – Ro.

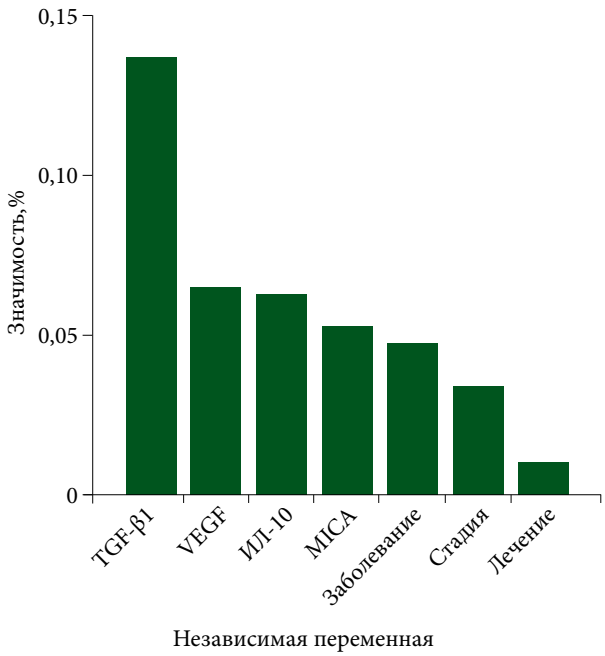


Рис. 5. Значимость исследуемых переменных в математической модели прогнозирования эффекта клеточной иммунотерапии у пациентов с солидными опухолями (метод построения – CRT, зависимая переменная – эффект)

характер лечения, концентрации иммуносупрессивных факторов в супернатантах культур опухолевых клеток. Результаты анализа представлены в табл. 3.

Уровни TGF-β1 и MICA оказались независимыми значимыми факторами прогноза ОВ пациентов с меланомой кожи. Так, увеличение уровня MICA на единицу повышало риск смерти на 0,04%. С учетом высокого разброса значений данного фактора в нашем исследовании (минимальное – 7,5 пг/мл, максимальное – 5870,0 пг/мл) значимость его влияния на продолжительность жизни может быть велика. При диапазоне TGF-β1 0,125–62,150 нг/мл увеличение его концентрации на единицу ассоциировалось с повышением риска смерти на 3,4%. Это свидетельствует о более сильном влиянии TGF-β1 на ОВ по сравнению с MICA. При анализе ВДП установлено, что уровни MICA и TGF-β1 не добавляли информации в модель ОВ, тогда как уровень VEGF был значимым. Каждая дополнительная единица VEGF повышала риск прогрессирования на 0,03%. В нашем исследовании высокие уровни VEGF – от 12,59 до 12 389,50 пг/мл свидетельствовали о значительном вкладе данного показателя в прогностическую модель. ИЛ-10 не добавлял дополнительной прогностической информации ни в одну модель прогнозирования ($p > 0{,}1$) (табл. 3).

Связь между факторами оценивалась с использованием ранговых корреляций Спирмена. Все иммуносупрессивные факторы были значимо связаны между собой, при этом уровень корреляций был средним (табл. 4).

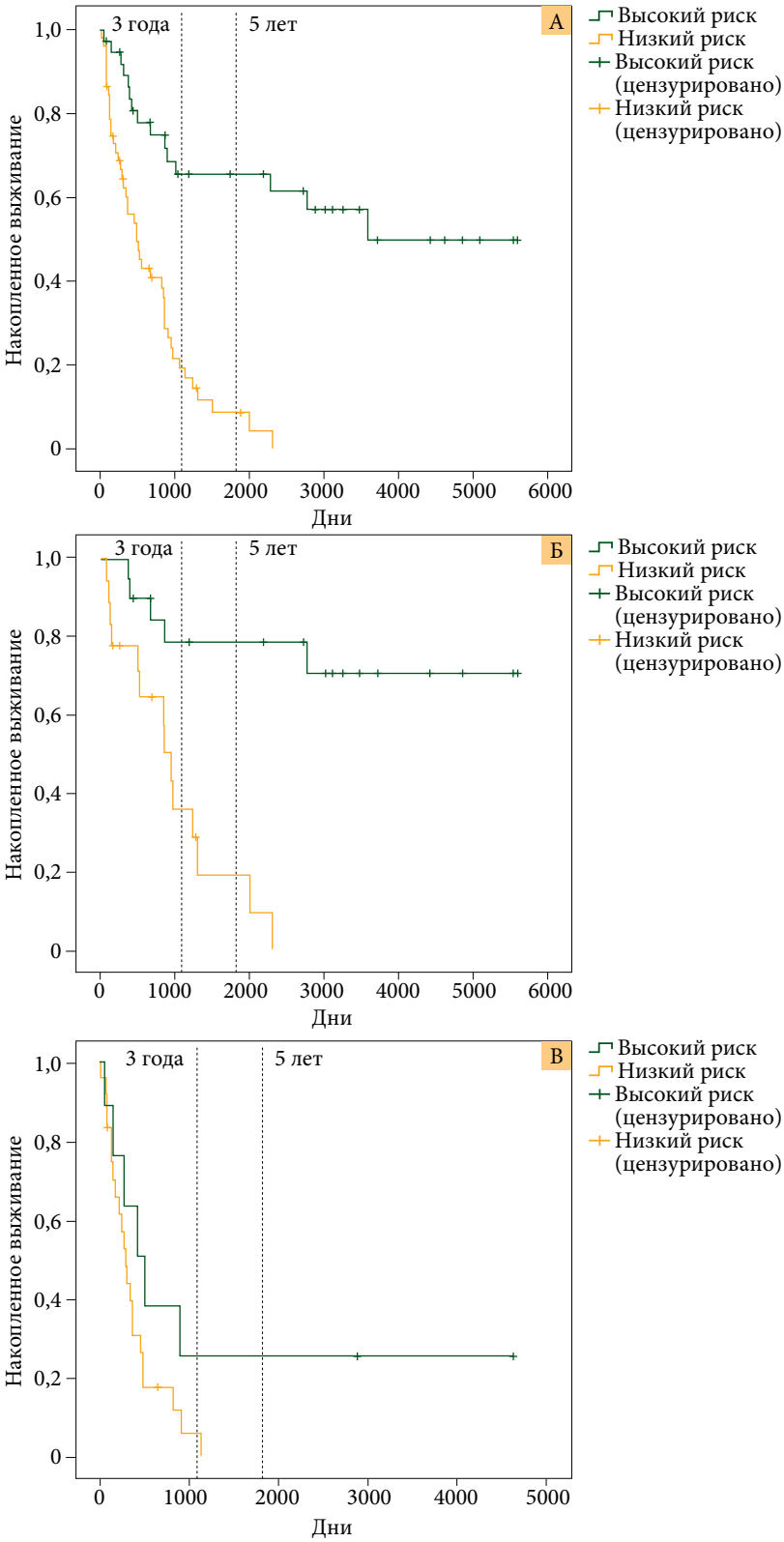


Рис. 6. Общая выживаемость пациентов, получавших иммунотерапию ГМВ и ДКВ, в зависимости от определенного уровня риска (А – все пациенты, включенные в исследование, Б – пациенты с меланомой кожи, получавшие адъювантную иммунотерапию, В – пациенты с меланомой кожи, получавшие иммунотерапию в самостоятельном режиме)

Необходимо отметить, что при включении факторов в многофакторные модели выживаемости не наблюдалось высоких корреляций их регрессионных остатков, что не нарушает предположений модели. Тем не менее подобные взаимосвязи позволяют упростить оценку риска с использованием проанализированных факторов и требуют комплексного подхода к их оценке.

Мы применили полученный результат оценки рисков прогрессирования на основании количественного содержания иммуносупрессивных факторов в однофакторном и многофакторном анализе. При однофакторном анализе уровень риска определял ОВ как в общей популяции, так и у получавших адъювантную терапию по поводу меланомы (рис. 6, табл. 5). Мощность нашего исследования оказалась недостаточной для получения статистически значимых различий по ОВ у больных меланомой на самостоятельном лечении ($p = 0{,}101$) (рис. 6, табл. 5). Никто из больных с высоким риском не пережил три года.

При построении аналогичных предыдущим моделей Кокса для прогнозирования ОВ и ВДП у пациентов с меланомой кожи риск, основанный на количественном содержании иммуносупрессивных факторов в супернатантах культур опухолевых клеток, служил независимым фактором прогноза. У больных из группы низкого риска относительный риск (ОР) смерти составил 0,227, прогрессирования – 0,239 (табл. 6).

Обсуждение

Ускользание опухолевых клеток от воздействия иммунной системы (immune escape) – хорошо известный феномен, который лежит в основе резистентности к иммунотерапии и реализуется посредством многочисленных механизмов, в том числе малоизученных на сегодняшний день [8].

Согласно результатам нашего исследования, факторы, которые ассоциируются с иммуносупрессией и продуцируются клетками злокачественных новообразований, могут быть использованы в качестве биомаркеров на системном и локальном уровнях (в периферической крови пациентов и/или непосредственно в опухолевом очаге).

Технологические особенности метода приготовления клеточных противоопухолевых вакцин на основе собственных опухолевых клеток пациентов или аутологичных клеток иммунной системы позволили использовать новый источник биомаркеров – культуру малигнизированных клеток, которая подвергается трансфекции интересующими генами или применяется как источник антигенов для нагрузки и активации дендритных клеток.

В иммунологически толерантном микроокружении опухоли может быть реализовано множество механизмов резистентности к терапии за счет повышения концентрации разнообразных биологически активных молекул локально в опухолевом очаге или системно в кровотоке.

Таблица 5. Показатели общей выживаемости и времени до прогрессирования у пациентов, получавших клеточную иммунотерапию ГМВ и ДКВ, в группах высокого и низкого риска, мес.

Показатель	Количество больных	Высокий риск	Низкий риск	p
Медиана общей выживаемости:				
▪ все больные	88	15	38,7	2×10^{-5}
▪ с меланомой кожи на адъювантной терапии	38	30,3	НД	5×10^{-5}
▪ с меланомой кожи на самостоятельной системной терапии	33	9,5	16,5	0,101
Время до прогрессирования:				
▪ все больные	88	3,4	27,0	2×10^{-8}
▪ с меланомой кожи на адъювантной терапии	38	8,5	65,9	8×10^{-5}
▪ с меланомой кожи на самостоятельной системной терапии	33	2,0	4,7	0,021

Примечание. НД – не достигнута.

Таблица 6. Многофакторный анализ выживаемости пациентов, получавших клеточную иммунотерапию ГМВ и ДКВ, при комплексной оценке иммуносупрессивных факторов

Показатель	Время до прогрессирования*			Общая выживаемость**		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Адъювантная терапия	0,259	0,135–0,427	1×10^{-6}	0,299	0,159–0,561	$1,7 \times 10^{-4}$
Низкий риск	0,239	0,122–0,467	$2,8 \times 10^{-5}$	0,227	0,107–0,484	0,0001

* Значимость модели для ВДП $p = 4,6 \times 10^{-9}$.
** Значимость модели для ОВ $p = 2,7 \times 10^{-10}$.
Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Мы проанализировали секрецию MICA, TGF-β1, ИЛ-10 и VEGF, характеризующихся плейотропными эффектами в организме и различными механизмами действия. Данные факторы при высоких концентрациях способны блокировать специфическую активность антигенпрезентирующих клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. Можно предположить как минимум три сценария действия иммуносупрессивных факторов в аспекте клеточной иммунотерапии:

1) ухудшение презентации антигена в месте инъекции клеточного противоопухолевого препарата, когда активная секреция факторов вакцинными клетками препятствует эффективной индукции иммунного ответа;
2) высокая концентрация в опухолевом очаге иммуносупрессивных факторов, которые препятствуют действию активированных иммунных клеток;
3) системная иммуносупрессия, вызванная этими факторами.

Мы не обнаружили явных клинических признаков иммуносупрессии у включенных в исследование пациентов. Тем не менее анализ клинической эффективности клеточной иммунотерапии показал зависимость ОВ и ВДП от концентраций иммуносупрессивных факторов в межклеточном окружении малигнизированных культур *in vitro*, что можно экстраполировать на ситуацию *in vivo*. Иммуносупрессивное воздействие изученных факторов носит универсальный характер и не зависит от типа не только противоопухолевой вакцины (ГМВ или ДКВ), но и злокачественного новообразования. В исследованиях, проведенных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, продемонстрировано, что концентрация иммуносупрессивных факторов, секретируемых клетками меланомы, ассоциирована с блокадой подвижности дендритных клеток, оцениваемой по скорости прохождения и длине траектории в модельной системе *in vitro* [21]. Кроме того, при моделировании *in vitro* иммунных синапсов обнаружено, что индекс жизнеспособности клеток саркомы мягких тканей и меланомы при взаимодействии с активированными цитотоксическими Т-лимфоцитами коррелирует с концентрациями MICA, TGF-β1, ИЛ-10, VEGF и в модельной системе.

Таким образом, экспериментальные данные убедительно демонстрируют важность этих критериев для изучения и объясняют значение выявленного феномена.

В наше исследование были включены пациенты с более тяжелым прогнозом, чем в средней популяции больных меланомой, описанной ранее [22]. Об этом свидетельствуют более низкие показатели выживаемости больных из групп как низкого, так и высокого риска. Важно подчеркнуть, что наши результаты сопоставимы с результатами применения анти-PD-1-терапии, которая считается наиболее эффективной в условиях реальной клинической практики [23, 24]. При анализе адъювантной терапии эффективность вакцин в группе низкого риска существенно превосходила эффективность терапии анти-PD-1-препаратами в условиях реальной клинической практики [24]. Так, в нашем исследовании медиана ВДП составила 65,9 месяца,

в исследовании P. Koelblinger и соавт. – 16,7 месяца [22]. При сопоставлении результатов применения анти-PD-1-препаратов с результатами самостоятельного лечения в группе низкого риска разница практически отсутствовала. Так, в нашем исследовании ВДП составила 4,7 месяца, в исследовании A. Arheden и соавт. – 5,7 месяца [23]. Однако она существенно уступала по показателям ОВ – 16,5 и 27,9 месяца. Причиной такого расхождения данных может быть отсутствие доступа к современным методам терапии, продлевающим жизнь, у большинства больных, включенных в исследование, в момент его проведения. Поэтому полученные нами результаты могут рассматриваться как чистый эффект, то есть без смещения от последующего эффективного лечения.

Как известно, различные методы иммунотерапии по-разному воздействуют на ключевые иммунопатогенетические синдромы, сопровождающие рост злокачественной опухоли [25–27].

Выводы

Полученные в нашем исследовании результаты демонстрируют важность создания жестких критериев отбора пациентов для клеточной иммунотерапии с учетом биологических характеристик злокачественных опухолей. Уникальным источником для этого могут стать культуры аутологичных опухолевых клеток.

В нашем исследовании продемонстрирована высокая предиктивная и прогностическая ценность продуцирования опухолевыми клетками иммуносупрессивных факторов у больных, получающих клеточную иммунотерапию.

Представленная информация может быть использована при планировании дальнейших исследований клеточных методов иммунотерапии, направленных на оптимизацию презентации опухоль-ассоциированных антигенов клеткам иммунной системы.

Литература

1. 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; 19 (7): 916–929.
2. Faries M.B., Mozzillo N., Kashani-Sabet M., et al. Long-term survival after complete surgical resection and adjuvant immunotherapy for distant melanoma metastases. Ann. Surg. Oncol. 2017; 24 (13): 3991–4000.
3. Suriano R., Rajoria S., George A.L., et al. Ex vivo derived primary melanoma cells: implications for immunotherapeutic vaccines. J. Cancer. 2013; 4 (5): 371–382.
4. Handy C.E., Antonarakis E.S. Sipuleucel-T for the treatment of prostate cancer: novel insights and future directions. Future Oncol. 2018; 14 (10): 907–917.
5. Hdeib A., Sloan A.E. Dendritic cell immunotherapy for solid tumors: evaluation of the DCVax(R) platform in the treatment of glioblastoma multiforme. CNS Oncol. 2015; 4 (2): 63–69.
6. Liau L.M., Ashkan K., Tran D.D., et al. First results on survival from a large phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. J. Transl. Med. 2018; 16 (1): 142.
7. Wu T., Dai Y. Tumor microenvironment and therapeutic response. Cancer Lett. 2017; 387: 61–68.
8. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. Cancer Discov. 2022; 12 (1): 31–46.
9. Mittal D., Gubin M.M., Schreiber R.D., Smyth M.J. New insights into cancer immunoediting and its three component phases – elimination, equilibrium and escape. Curr. Opin. Immunol. 2014; 27: 16–25.
10. Russo V., Protti M.P. Tumor-derived factors affecting immune cells. Cytokine Growth Factor Rev. 2017; 36: 79–87.
11. Dillman R.O. An update on the relevance of vaccine research for the treatment of metastatic melanoma. Melanoma Manag. 2017; 4 (4): 203–215.
12. Нехаева Т.Л., Балдуева И.А., Новик А.В. и др. Разработка и оптимизация вакцин на основе аутологичных дендритных клеток (ДК), активированных раково-тестикулярными антигенами, для лечения больных меланомой кожи. Вестник уральской медицины. 2014; 51 (5): 92–98.
13. Moiseyenko V.M., Danilov A.O., Baldueva I.A., et al. Phase I/II trial of gene therapy with autologous tumor cells modified with tag7/PGRP-S gene in patients with disseminated solid tumors: miscellaneous tumors. Ann. Oncol. 2005; 16 (1): 162–168.
14. Moiseyenko V., Baldueva I.A., Novik A.V., et al. Autologous dendritic cell vaccine (ADCV) in combination with plasmapheresis (PP) and cyclophosphamide (Cy) in patients with disseminated melanoma: a phase II study. J. Clin. Oncol. 2012; 30 (15; suppl.): e13059–e13059.
15. Novik A.V., Baldueva I.A., Nehaeva T., et al. Adjuvant autologous mature dendritic cells loaded with cancer-testis antigens (CTA) in combination with cyclophosphamide (Cy) in stage III melanoma patients: survival assessment. Book Adjuvant autologous mature dendritic cells loaded with cancer-testis antigens (CTA) in combination with cyclophosphamide (Cy) in stage III melanoma patients: survival assessment / Ed. Dublin, 2014; P27.
16. 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; 37 (15; suppl.): e14022.

17. Балдуева И.А., Данилова А.Б., Новик А.В. и др. РТА+-активированные дендритные клетки (ДК) в лечении метастатических сарком мягких тканей. Вопросы онкологии. 2014; 60 (6): 700–706.
18. Freshney R.I. Subculture and cell lines. Culture of Animal Cells, 2010; 187–206.
19. Данилов А.О., Ларин С.С., Данилова А.Б. и др. Усовершенствование метода приготовления аутологичных модифицированных противоопухолевых вакцин для активной специфической иммунотерапии больных с диссеминированными солидными опухолями. Вопросы онкологии. 2004; 50 (2): 219–227.
20. Danilova A.B., Efremova N.A., Murashkina A.A., et al. Evolution of the solid human tumor cells properties in various experimental systems in vitro. J. Hematal. Oncol. Res. 2022; 4 (2): 9–29.
21. Nekhaeva T.L., Danilova A.B., Baldueva I.A. Study of dendritic cell migration using Cell-IQ analysis system. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (4): 14–23.
22. 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; 16 (33): 20–29.
23. Arheden A., Skalenius J., Bjursten S., et al. Real-world data on PD-1 inhibitor therapy in metastatic melanoma. Acta Oncol. 2019; 58 (7): 962–966.
24. Koelblinger P., Hoellwerth M., Dernoscheg M.T., et al. Adjuvant anti-PD-1 antibody treatment in stage III/IV melanoma: real-world experience and health economic considerations. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2021; 19 (8): 1186–1198.
25. Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. Nature. 2017; 541 (7637): 321–330.
26. Новик А.В., Данилова А.Б., Нехаева Т.Л. и др. Оценка динамики иммунологических показателей в начале терапии в качестве прогностических и предиктивных факторов у больных меланомой. Фарматека. 2021; 28 (7): 118–126.
27. Новик А.В., Кудрявцев И.В., Нехаева Т.Л. и др. Прогностическое и предиктивное значение Т-клеток памяти в периферической крови у больных неоперабельной или метастатической меланомой. Эффективная фармакотерапия. 2021; 14 (11): 10–14.

The Role of Immunosuppressive Factors in the Prognosis of Cellular Therapy Efficacy in Patients with Solid Tumors

A.B. Danilova, PhD[1], A.V. Novik, PhD[1, 2], T.L. Nekhaeva, PhD[1], I.A. Baldueva, PhD[1]

[1] *N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg*
[2] *St. Petersburg State Pediatric Medical University*

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

Production of different factors with wide immunosuppressive properties by tumor cells is one of the mechanisms that support tumor growth.
We think that immunosuppressive action of tumor cells should be taken into account for cellular antitumor therapy optimization.
***Aim of the study** – to evaluate the effectiveness of cellular immunotherapy factors (ISF) for response prediction in patients receiving tag7/PGRP-S gene modified tumor cells (GMV) or autologous dendritic cells vaccine (DCV) for melanoma (Mel), kidney cancer (RCC) and soft tissue sarcoma (STS).*
***Material and methods.** We have treated 204 patients with cellular therapy since 2001 till 2016 (88 – GMV, 1 16 – DCV). ISF (MICA, TGF-β, IL-10 u VEGF) were measured in tumor tissue cultures of 88 patients (71 – Mel, 6 – RCC, 11 – STS). Median age of patients was 51 year. Patient were divided as having insufficient response (IR) or sufficient response (SR) for the analysis purpose.*
***Results.** ISF concentration in cultures of patients with IR was higher than in patients with SR ($p < 0.05$). SR could be predicted correctly in 74.4% using ISF. The most important factor was TGF-β1. In the Cox model TGF-β1 and MICA levels were significant predictors of overall survival for Mel patients ($p < 0.05$). VEGF was the most important factor for time to progression prognosis. Spirman correlations showed moderate significant correlation between ISF ($p < 0.05$).*
***Conclusions.** ISF concentration in cell cultures obtained from the patients with Mel, RCC or STS is important independent predictive factor for time to progression and overall survival. Our data supports rigid selection criteria based on biological properties of tumor cells for patients receiving cellular therapy for solid tumors.*

***Key words:** cellular immunotherapy, solid tumors, tumor cell culture, immunosuppressive factors*

[1] Санкт-Петербургский государственный университет

[2] Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

Иммунотерапия метастатической меланомы: опыт шестилетнего наблюдения

Н.В. Жукова[1, 2], Н.Ю. Антимоник[1], Р.В. Орлова[1, 2], Н.П. Беляк[1, 2], С.И. Кутукова[2], Е.А. Каледина[2], А.М. Малкова[1]

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

Для цитирования: Жукова Н.В., Антимоник Н.Ю., Орлова Р.В. и др. Иммунотерапия метастатической меланомы: опыт шестилетнего наблюдения. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (17): 18–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-17-18-21

Цель *– оценить шестилетние показатели эффективности монотерапии ниволумабом у пациентов с распространенной меланомой кожи.*

Материалы и методы. *В Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере под наблюдением с 2015 по 2022 г. находились 12 пациентов с диагнозом метастатической или рецидивирующей меланомы кожи, которым был назначен ниволумаб в монорежиме. В исследование были включены пациенты в возрасте от 40 до 84 лет (средний возраст 59,66 ± 12,91 года (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 51,46–67,87)). Среди 12 пациентов с диагнозом распространенной меланомы, включенных в настоящий анализ, было восемь (66,7%) женщин и четверо (33,3%) мужчин. Среднее время от момента установки диагноза меланомы до развития метастатической стадии составило 59,83 ± 15,1 месяца (95% ДИ 26,61–93,06). Количество метастатически пораженных органов варьировало от одного до четырех.*

Результаты. *Продолжительность лечения пациентов ниволумабом составила от пяти до 32 месяцев, медиана продолжительности лечения – 6 месяцев (6,00; 27,85). Отдаленные результаты лечения ниволумабом оказались следующими: шестилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 40%, шестилетняя общая выживаемость (ОВ) – 50%. Медиана ВБП и медиана ОВ в данной группе были сопоставимы – 64 месяца (95% ДИ 63,0–80,0). При подгрупповом анализе выявлено, что в группе пациентов с достигнутым объективным ответом на фоне терапии ниволумабом шестилетние показатели ВБП и ОВ были лучше. Шестилетняя ВБП в группах объективного ответа и стабилизации достигла 60 и 25% соответственно (p = 0,0040). Шестилетняя выживаемость составила 75% в группе пациентов с достигнутым объективным ответом и 25% – у пациентов с максимальным ответом на терапию стабилизацией (p = 0,0032).*

Заключение. *Полученные результаты (медиана выживаемости 64 месяца, шестилетняя ОВ 50%) согласуются с результатами исследования CheckMate 067, а также с данными, полученными при применении других стандартных лекарственных подходов в первой линии терапии метастатической меланомы, таких как пембролизумаб, для которого пятилетняя ОВ равна 43,2%, или применение комбинации ингибиторов BRAF и MEK, при наличии мутации BRAF, с пятилетней ОВ от 31 до 35%. Шестилетние результаты наблюдения в реальной клинической практике демонстрируют устойчивые, улучшенные клинические результаты применения ниволумаба у пациентов с метастатической меланомой.*

Ключевые слова: *метастатическая меланома, ингибитор контрольных точек иммунного ответа, иммунотерапия, ниволумаб, реальная клиническая практика*

Введение

Появление ингибиторов контрольных точек иммунного ответа ознаменовало новую веху в эволюции терапии распространенной меланомы, в лечении которой долгое время не было значимых достижений помимо таргетной терапии. Меланома характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Ниволумаб является одним из наиболее часто назначаемых препаратов при диссеминированной меланоме. Основные результаты эффективности ниволумаба продемонстрированы в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) фазы III CheckMate 067 и CheckMate 066. В первом РКИ сравнивали эффективность и безопасность комбинации ипилимумаба и ниволумаба с таковыми монотерапии ниволумабом и монотерапии ипилимумабом в первой линии. Пятилетние показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) составили 36% у пациентов, получавших ипилимумаб + ниволумаб, 29% – в группе ниволумаба и 8% – в группе ипилимумаба. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) достигла 52% в группе комбинации, 44% – на фоне ниволумаба и 26% – на фоне ипилимумаба [1].

У пациентов, получавших ранее системную противоопухолевую терапию, эффективность ниволумаба сравнивали с эффективностью дакарбазина в исследовании CheckMate 066. На основании полученных результатов впоследствии он был одобрен для назначения во второй линии терапии метастатической меланомы [1–6].

Цель исследования – оценить отдаленные результаты лечения (шестилетняя ОВ и ВБП) ниволумабом у пациентов с диссеминированной меланомой кожи.

Материалы и методы

В СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (ГКОД) с 2015 по 2017 г. 12 пациентам с диагнозом метастатической или рецидивирующей меланомы кожи назначали ниволумаб в монорежиме в дозе 3 мг/кг (или фиксированной дозе 240 мг) один раз в 14 дней в условиях реальной клинической практики. В исследовании участвовали пациенты в возрасте от 40 до 84 лет (средний возраст 59,66 ± 12,91 года (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 51,46–67,87)). Среди 12 пациентов с распространенной меланомой, включенных в настоящий анализ, насчитывалось восемь (66,7%) женщин и четверо (33,3%) мужчин [7].

В ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения ниволумабом вошли пациенты в соответствии со следующими критериями:

- возраст старше 18 лет;
- установленный диагноз метастатической или рецидивирующей нерезектабельной меланомы кожи;
- удовлетворительное общее состояние и статус по шкале ECOG (European Cooperative Oncology Group) 0–2;
- наличие таргетных (измеряемых) очагов, поддающихся оценке по системе Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (iRECIST1.1);
- отсутствие симптомных метастазов в головном мозге;
- отсутствие декомпенсированных аутоиммунных заболеваний;
- отсутствие впервые выявленного или активного вирусного гепатита В или С, инфекции, обусловленной вирусом иммунодефицита человека;
- доступность результатов шестилетнего наблюдения от момента назначения ниволумаба.

Всем пациентам, включенным в анализ, до начала терапии ниволумабом было проведено комплексное обследование с внутривенным контрастированием (в отсутствие индивидуальных противопоказаний): КТ органов грудной клетки, КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза или ПЭТ-КТ всего тела с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ), МРТ головного мозга (до начала терапии и далее каждые шесть месяцев или при подозрении на вторичное поражение головного мозга). Перед каждым введением ниволумаба пациентов осматривал лечащий врач-онколог, у больных измеряли основные показатели жизненных функций, оценивали основные показатели крови (клинический анализ крови, биохимический – уровни общего белка, креатинина, общего билирубина, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы), общий анализ мочи, ЭКГ один раз в 30 дней, Эхо-КГ один раз в три месяца. Оценка функции щитовидной железы проводилась один раз в три месяца (или при появлении клинических симптомов нарушения функции щитовидной железы) на основании показателей свободного тироксина (св.Т4) ± свободного трийодтиронина (св.Т3) и тиреотропного гормона (ТТГ).

На фоне иммунотерапии ниволумабом эффективность проводимого лечения оценивали каждые 8–12 недель или ранее при появлении клинических симптомов прогрессирования заболевания с помощью КТ/МРТ с внутривенным контрастированием или ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ, в зависимости от обследования перед терапией ниволумабом.

В мае 2022 г. нами проведена статистическая обработка собранных данных методом описательной статистики. Анализ выживаемости оценивали методом Каплана – Майера.

Результаты

Среднее время от момента установки диагноза меланомы до развития метастатической стадии составило 59,83 ± 15,1 месяца (95% ДИ 26,61–93,06). Количество метастатически пораженных органов варьировало от одного до четырех.

До назначения ниволумаба в качестве терапии метастатической меланомы пациенты получили от одной до четырех линий системного противоопухолевого лечения (паклитаксел + карбоплатин, дакарбазин, ингибиторы BRAF ± MEK, препараты интерферона альфа, ипилимумаб). Четыре пациента получили ранее одну и две линии терапии до ниволумаба соответственно, один пациент – три линии терапии, два пациента – четыре линии терапии. Один пациент из 12 получал ниволумаб в качестве первой линии терапии диссеминированной меланомы. Медиана времени от момента установки стадии IV заболевания до назначения ниволумаба составила 14,5 месяца (95% ДИ 5,69–23,0).

Молекулярно-генетический профиль опухоли был следующим: у шести пациентов не обнаружена мутация

в гене BRAF, у четырех обнаружена (BRAFmut), у двух не определен статус BRAF.
Среднее значение уровня ЛДГ сыворотки крови составило 228,58 ± 55,93 ЕД/л (95% ДИ 105,48–351,68).

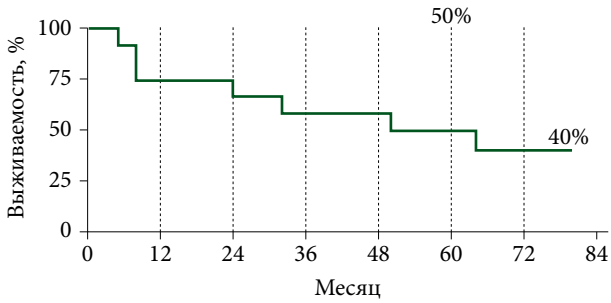


Рис. 1. ВБП 12 пациентов с метастатической меланомой, получавших ниволумаб

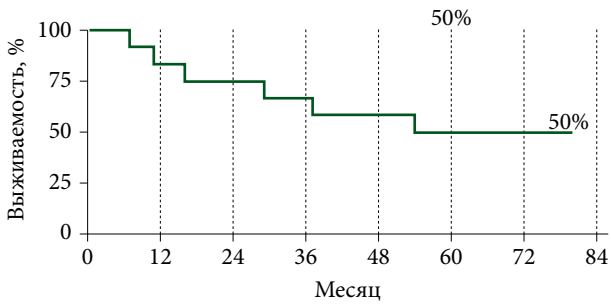


Рис. 2. ОВ 12 пациентов с метастатической меланомой, получавших ниволумаб

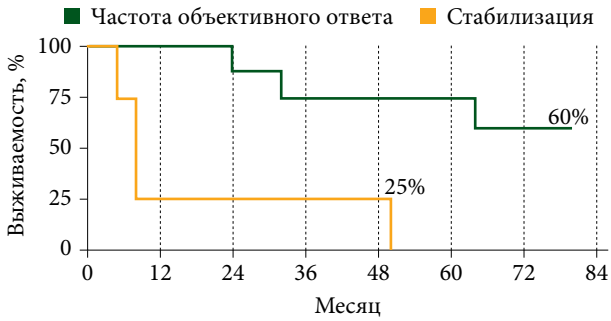


Рис. 3. ВБП 12 пациентов с метастатической меланомой, получавших ниволумаб, в зависимости от глубины ответа

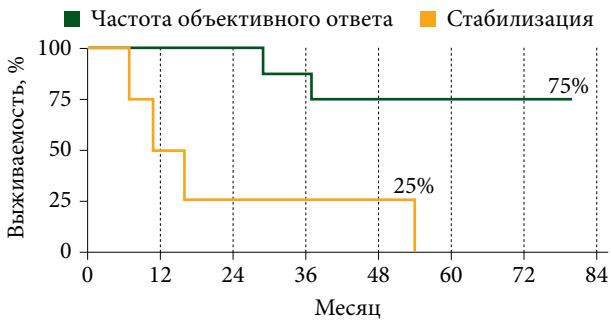


Рис. 4. ОВ 12 пациентов с метастатической меланомой, получавших ниволумаб, в зависимости от глубины ответа

Только у двух пациентов из 12 уровень ЛДГ превышал верхнюю границу референсных значений согласно данным лаборатории СПб ГБУЗ ГКОД.
Продолжительность лечения пациентов ниволумабом варьировала от 5 до 32 месяцев. Медиана продолжительности лечения ниволумабом составила 6 месяцев (6,00; 27,85).
Отдаленные результаты лечения ниволумабом оказались следующими: шестилетняя ВБП составила 40%, шестилетняя ОВ – 50% (рис. 1 и 2). Медиана ВБП и медиана ОВ в данной группе были сопоставимы – 64 месяца (95% ДИ 63,0–80,0).
При подгрупповом анализе выявлено, что в группе пациентов с достигнутым объективным ответом на фоне терапии ниволумабом шестилетние показатели ВБП и ОВ были лучше. Шестилетняя ВБП в группах объективного ответа и стабилизации составила 60 и 25% соответственно (p = 0,0040) (рис. 3 и 4). Шестилетняя ОВ составила 75% в группе пациентов с достигнутым объективным ответом и 25% у пациентов со стабилизацией заболевания (p = 0,0032). При сравнении групп по таким показателям, как пол, возраст (старше 65 лет и младше), период до постановки метастатической стадии заболевания, статус BRAF, общее состояние по ECOG, ЛДГ, различия в ВБП и ОВ не выявлены. Возможно, различия не достигнуты ввиду небольшой выборки.

Обсуждение

Полученные в 2021 г. шестилетние данные об эффективности комбинированного лечения ниволумабом и ипилимумабом в первой линии терапии меланомы (исследование CheckMate 067) продемонстрировали самую длительную медиану ОВ (72,1 месяца), зарегистрированную на сегодняшний день в исследованиях III фазы у пациентов с распространенной меланомой. Впервые сообщается об отдаленных результатах в этой популяции: 49% пациентов живы через шесть лет в группе комбинированной терапии, что важно с учетом возрастающего конкурирующего риска смерти от других причин. Через шесть лет медиана продолжительности ответа еще не была достигнута для обоих режимов, включающих ниволумаб, длительный клинический эффект отмечался во всех значимых подгруппах, в том числе в группах с мутацией BRAF и метастатическим поражением печени.
Анализ долгосрочной выживаемости в CheckMate 067 продолжил показывать существенное улучшение ОВ и при монотерапии ниволумабом, который в настоящее время является одним из стандартов терапии выбора первой линии для пациентов с метастатической меланомой. Медиана ОВ 36,9 месяца и шестилетняя ОВ 43%, достигнутые при использовании ниволумаба, продолжают демонстрировать впечатляющий прогресс в лекарственном лечении меланомы кожи по сравнению, например, с восьмимесячной медианой ОВ и пятилетней ОВ 10%, которые были стандартными результатами лечения десять лет назад.
Результаты нашего наблюдения в течение шести лет за 12 пациентами, получавшими терапию ниволумабом (медиана ОВ 64 месяца, шестилетняя ОВ 50%), согласуются и даже превосходят результаты исследования

CheckMate 067, другие стандартные лекарственные подходы к терапии первой линии метастатической меланомы (на фоне применения пембролизумаба пятилетняя ОВ достигает 43,2%, комбинации ингибиторов BRAF и MEK – 31–35%). Это убеждает нас в том, что результаты клинических исследований могут экстраполироваться на реальную клиническую практику и часто коррелируют с результатами, получаемыми практикующими врачами. Это в свою очередь побуждает использовать в ежедневной рутинной работе и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа в монорежиме.

Источник финансирования.
Не указан.
Конфликт интересов.
Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Литература

1. 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; 381 (16): 1535–1546.
2. Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D., et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015; 16 (4): 375–384.
3. Garbe C., Eigentler T.K., Keilholz U., et al. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. Oncologist. 2011; 16: 5–24.
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; 381: 626–636.
5. McArthur G.A., Dréno B., Larkin J., et al. 5-year survival update of cobimetinib plus vemurafenib in BRAF V600 mutation-positive advanced melanoma: final analysis of the coBRIM study. Presented at Society for Melanoma Research (SMR), Salt Lake City, UT, November 20–23, 2019.
6. Dummer R., Flaherty K., Robert C., et al. Five-year overall survival (OS) in COLUMBUS: a randomized phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. J. Clin. Oncol. 2021; 39 (15): 9507.
7. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Антимоник Н.Ю. и др. Опыт лечения anti-PD-1: от мировых стандартов к реальной клинической практике (клиническое наблюдение). Фарматека. 2018; 7.

Immunotherapy of Metastatic Melanoma: Six-Year Follow-Up Experience

N.V. Zhukova[1, 2], N.Yu. Antimonik[1], R.V. Orlova[1, 2], N.P. Belyak[1, 2], S.I. Kutukova[2], Ye.A. Kaledina[2], A.M. Malkova[1]

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

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

Purpose *– to evaluate the efficacy of nivolumab in oncologic patients with advanced cutaneous melanoma after six-year follow-up in real-life clinical practice.*
Materials and methods. *In the St. Petersburg 'City Clinical Oncology Dispensary', under our supervision in the period from 2015 to 2022, 12 patients with a diagnosis of metastatic or recurrent skin melanoma were prescribed nivolumab. The study included patients aged 40 to 84 years (average age 59.66 ± 12.91 (95% CI 51.46–67.87). Among the 12 patients diagnosed with advanced melanoma included in this analysis, there were 8 women (66.7%) and 4 men (33.3%). The mean time from the moment of melanoma diagnosis to the development of the metastatic stage was 59.83 ± 15.1 months (95% CI 26.61–93.06). The number of metastatically affected organs varied from 1 to 4.*
Results. *The duration of treatment of patients with nivolumab ranged from 5 to 32 months. The median duration of treatment with nivolumab was 6 months. Long-term results of treatment with nivolumab were as follows: 6-year PFS was 40%, 6-year OS was 50%. The median progression-free time and median overall survival in this group were comparable and amounted to 64 months (95% CI 63.0–80.0). A subgroup analysis revealed that in the group of patients with an objective response achieved on the background of nivolumab therapy, 6-year PFS and OS were better. The six-year PFS in the objective response and stabilization groups was 60% and 25%, respectively (p = 0.0040). Overall survival at 6 years was 75% in the group of patients with an objective response and 25% in patients with a maximum response to stabilization therapy (p = 0.0032).*
Conclusion. *Our results (median overal survival 64 months, 6-year OS 50%) are consistent with the results of the CheckMate 067 study, as well as with other standard drug approaches in first-line treatment of metastatic melanoma, such as pembrolizumab, for which a 5-year OS is 43.2%, or the combination of BRAF and MEK inhibitors, in the presence of a BRAF mutation, with a 5-year OS of 31% to 35%. 6-year follow-up results in real clinical practice demonstrate sustained, improved clinical outcomes with nivolumab in patients with metastatic melanoma.*

Key words: *metastatic melanoma, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy, nivolumab, real-life clinical practice*

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

Возможности химиотерапии в эру таргетной терапии и иммунотерапии у пациентов с распространенной меланомой кожи

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

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

Для цитирования: Ахметьянова А.Е., Орлова К.В., Демидов Л.В. Возможности химиотерапии в эру таргетной терапии и иммунотерапии у пациентов с распространенной меланомой кожи. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (17): 22–25.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-17-22-25

Современная лекарственная терапия радикальным образом изменила подходы к лечению распространенной меланомы кожи. К сожалению, у части пациентов ответ на эту терапию отсутствует либо заболевание прогрессирует спустя время. В такой ситуации мы возвращаемся к химиотерапии. Несмотря на резистентность меланомы к химиопрепаратам, последние исследования показывают, что после прогрессирования заболевания на фоне иммунотерапии использование химиотерапии в поздних линиях позволяет добиться результатов, не уступающих тем, которые были достигнуты ранее, в первой линии лечения. Данный обзор посвящен сравнению результатов химиотерапии у пациентов с меланомой кожи в поздних линиях с результатами, полученными до эры современной лекарственной терапии.

Ключевые слова: *меланома, иммунотерапия, таргетная терапия, химиотерапия, BRAF, MEK*

Введение

Прогноз пациентов с распространенной меланомой кожи существенно изменился с появлением таргетных препаратов и иммунотерапии, однако в конечном итоге у части пациентов заболевание прогрессирует, что требует назначения химиотерапии. Накопленные за последние годы данные позволяют предположить, что у ряда пациентов после прогрессирования заболевания на фоне иммунотерапии и/или таргетной терапии может развиваться длительный устойчивый ответ при использовании химиотерапии.

Обсуждение

Меланома кожи считается опухолью, не чувствительной к химиотерапии. При меланоме кожи в основном используются такие химиопрепараты, как дакарбазин [1, 2], темозоломид [2] (в комбинации с цисплатином или без него) и паклитаксел с карбоплатином [3, 4]. Независимо от выбранного режима химиотерапии медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляет 2–4 месяца, медиана общей выживаемости (ОВ) – около 9–11 месяцев (табл. 1). Частота объективного ответа (ЧОО) не превышает 18%. Контроль заболевания, по разным данным, достигает 33–57%. Максимальный контроль отмечается при использовании высокодозной химиотерапии паклитакселом 225 мг/м^2 с карбоплатином AUC6, но токсичность 3–4-й степени на фоне применения этого режима развивается у 78% пациентов.

Появление новых препаратов, сначала таргетных ингибиторов BRAF/MEK, затем ингибиторов контрольных точек иммунитета, радикальным образом изменило подходы к лечению пациентов с распространенной меланомой, отодвинув химиотерапию на более поздние линии. Медиана ОВ возросла с 9 до 24 месяцев при использовании комбинации дабрафениба и траметиниба [5] и 36,9 месяца на фоне применения ниволумаба [6]. Кроме того, результаты 6,5-летнего наблюдения в исследовании Checkmate 067, представленные на ASCO-2021, продемонстрировали медиану ОВ 72,1 месяца у пациентов, получавших комбинированную иммунотерапию ипилимумабом и ниволумабом [7].

Учитывая такие достижения, а также отсутствие в настоящий момент стандарта второй линии терапии, многие врачи стараются избегать назначения цитостатической химиотерапии, неоднократно предпринимая попытки вернуться к ранее использовавшимся препаратам. Тем не менее, несмотря на успехи в лечении меланомы, часть пациентов не отвечает на иммунотерапию. Если для пациентов с мутацией в гене BRAF возможна опция таргетной терапии ингибиторами BRAF/MEK, то для пациентов без каких-либо мутаций другие эффективные опции отсутствуют. В такой ситуации врачи назначают химиотерапию.

В настоящее время разрабатываются и исследуются новые иммунные препараты для лечения меланомы: Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в марте 2022 г. зарегистрировало комбинацию релатлимаба и ниволумаба в первой линии лечения распространенной меланомы кожи [8]. Но в нашей стране она пока недоступна. Ранее были представлены результаты

Таблица 1. Общие данные исследований системной химиотерапии у пациентов с распространенной меланомой кожи до появления ингибиторов контрольных точек иммунитета и ингибиторов BRAF/MEK

Препарат(ы)	Доза	Линия терапии	Медиана ОВ, мес.	Медиана ВБП, мес.	ЧОО, %	ЧКЗ, %	Ссылка на исследование
Дакарбазин	1000 мг/м^2, цикл – 21 день	1	9–11	2,2	10–14	33–36	[1, 2]
Темозоломид	150 мг/м^2/сут, 1–7-й день, цикл – 14 дней	1	9	2,3	15	38	[2]
Паклитаксел + карбоплатин	175 мг/м^2 + AUC5, цикл – 21 день	1	9	4,4	16	–	[3]
Паклитаксел + карбоплатин	225 мг/м^2 + AUC6, цикл – 21 день	1	11	4,2	18	57	[4]

Примечание. ЧКЗ – частота контроля заболевания.

Таблица 2. Общие данные исследований системной химиотерапии у пациентов с распространенной меланомой кожи после лечения ингибиторами контрольных точек иммунитета и/или ингибиторами BRAF/MEK

Исследование, авторы	Химиотерапия	Линия терапии	Медиана ОВ, мес.	Медиана ВБП, мес.	ЧОО, %	ЧКЗ, %	Ссылка на исследование
Keynote-002	По выбору исследователя	2 и последующие	–	–	4	22	[15]
CheckMate 037	По выбору исследователя	2 и последующие	–	–	11	45	[16]
Samoylenko I., Kharkevich G., Petenko N.N., et al.	Паклитаксел + карбоплатин (после ингибиторов BRAF/MEK)	2	–	3,75	40,9	44,5	[17]
	Паклитаксел + карбоплатин (без лечения ингибиторами BRAF/MEK)	1	–	1,75	3,4	13,5	
Mangin M., Boespflug A., Maucort Boulch D., et al.	По выбору исследователя (после иммунотерапии)	2	6,03	2,81	22	26,0	[18]
	По выбору исследователя (после ингибиторов BRAF/MEK)	2	4,44	2,4	7,9	10,5	
Saint-Jean M., Fronteau C., Peuvrel L., et al.	По выбору исследователя	2	12	5,4	19	25	[19]
Goldinger S., Buder-Bakhaya K., Lo S., et al.	По выбору исследователя	2–5	7,1	2,6	12,4	33,4	[20]
Hadash-Bengad R., Hajaj E., Klein S., et al.	По выбору исследователя (после иммунотерапии)	2–5	11,8	5,2	36,4	–	[21]
	По выбору исследователя	1–2	8,6	2,5	19,0	–	
LEAP-004	Пембролизумаб + ленватиниб	2–3	13,9	4,2	21,4	65	[9]

Примечание. ЧКЗ – частота контроля заболевания.

LEAP-004 [9], нерандомизированного исследования фазы II, посвященного оценке эффективности комбинации пембролизумаба с ленватинибом у пациентов с метастатической меланомой после прогрессирования заболевания на иммунотерапии и таргетной терапии в случае мутации в гене BRAF. Всего в исследование было включено 103 пациента. При медиане наблюдения 12 месяцев медиана ОВ составила 13,9 месяца, медиана ВБП – 4,2 месяца, ЧОО – 21,4%. Контроля заболевания удалось достичь у 65% пациентов. Данная опция включена в практические рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по лекарственному лечению меланомы кожи и применяется у пациентов в случае прогрессирования заболевания на фоне ранее проведенной иммунотерапии и/или таргетной терапии в отсутствие противопоказаний.

Данные об увеличении эффективности химиотерапии у пациентов, получавших ранее иммунотерапию, сначала были описаны в нескольких ретроспективных работах, посвященных немелкоклеточному раку легкого и плоскоклеточному раку головы и шеи [10–12]. Во всех работах отмечалось увеличение ЧОО на фоне химиотерапии по сравнению с аналогичным показателем при использовании химиотерапии до появления ингибиторов контрольных точек иммунитета. Авторы небольшого когортного исследования с участием шести пациентов с различной морфологической структурой опухолей сделали вывод не только о возросшей частоте ответов, но и увеличении ВБП [13]. Примерно в то же время был опубликован клинический случай пациента с меланомой кожи с мутацией в гене BRAF, не ответившего на таргетную терапию ингибиторами BRAF/MEK и иммунотерапию [14]. При этом назначение химиотерапии дакарбазином и цисплатином в пятой линии лечения позволило добиться значительных результатов уже при первом контрольном обследовании: после трех циклов лечения размеры очагов уменьшились более чем на 80%. После подобных наблюдений появилось несколько ретроспективных исследований эффективности химиотерапии у пациентов с меланомой в поздних линиях лечения.

Некоторые косвенные данные можно получить благодаря исследованиям анти-PD-1-терапии после применения ипилимумаба в первой линии.

В исследовании фазы II Keynote-002 сравнивали пембролизумаб с химиотерапией по выбору исследователя у пациентов с распространенной меланомой, рефрактерной к ипилимумабу [15]. ЧОО у пациентов, получавших химиотерапию, составила всего 4%, частота контроля заболевания – 22% (табл. 2). В схожем исследовании фазы III CheckMate 037 [16] сравнивали ниволумаб с химиотерапией

у пациентов с меланомой кожи после прогрессирования заболевания на фоне применения анти-CTLA-4. В группе пациентов, получавших химиотерапию, ЧОО составила 11%, а частота контроля заболевания – 45%. При этом необходимо отметить, что в обоих исследованиях половина пациентов группы химиотерапии уже получала ее ранее. С учетом того что во многих исследованиях пациенты с мутацией в гене BRAF до назначения химиотерапии получали ингибиторы BRAF/MEK, некоторые авторы более высокую эффективность химиотерапии объясняют предшествующей блокадой MAP-киназных путей.

В ретроспективном исследовании [17] пациенты, получавшие лечение комбинацией паклитаксела и карбоплатина, были распределены в две группы: 22 пациента первой группы получали лечение BRAF/MEK-ингибиторами до начала химиотерапии, 29 пациентов второй группы не получали ранее таргетной терапии. Медиана ВБП в первой группе составила 15 недель, во второй – 7 недель ($p=0,019$; относительный риск (ОР) 2,14 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,08–4,21)), ЧОО – 40,9 и 3,4%, частота контроля заболевания – 44,5 и 13,5% соответственно.

Безусловно, с ростом доступности иммунотерапии пациенты с мутацией в гене BRAF сегодня получают в первую очередь лечение блокаторами анти-PD-1/CTLA-4 после прогрессирования заболевания на фоне таргетной терапии, а не химиотерапию. Оценить в таком случае, что именно позволяет химиотерапии действовать более эффективно, затруднительно. В данном аспекте интерес представляют данные другого ретроспективного исследования [18], в котором сравнивали эффективность химиотерапии после прогрессирования заболевания при использовании ингибиторов контрольных точек иммунитета либо таргетной терапии. 88 пациентов с распространенной меланомой, получивших химиотерапию во второй линии лечения на выбор исследователя, были распределены в две группы: 50 пациентов первой группы получили иммунотерапию в первой линии, 38 пациентов второй группы – таргетную терапию ингибиторами BRAF/MEK в первой линии. Результаты продемонстрировали снижение выживаемости пациентов, получавших химиотерапию после таргетной терапии: медиана ВБП в первой группе превышала таковую во второй группе – 2,81 (2,39–5,30) месяца против 2,40 (0,91–2,75) месяца ($p=0,023$). Медиана ОВ составила 6,03 (3,54–11,54) и 4,44 (1,54–8,59) месяца ($p=0,27$), частота контроля заболевания – 26,0 и 10,5% ($p=0,121$), ЧОО – 22,0 и 7,9% ($p=0,134$) соответственно. Авторы пришли к выводу, что предшествующее лечение только ингибиторами BRAF/MEK может ухудшать выживаемость пациентов. При этом отмечается, что результаты в группе пациентов, получавших в первой линии иммунотерапию, не ассоциируются с лучшим ответом на химиотерапию и сопоставимы с данными исследований по оценке эффективности химиотерапии в первой линии лечения меланомы.

Другие ретроспективные исследования демонстрируют более благоприятные исходы. В одной из работ показана эффективность химиотерапии во второй линии у 18 пациентов с распространенной меланомой, получавших в первой линии иммунотерапию [19]. Медиана ОВ от начала химиотерапии составила 12 месяцев, медиана ВБП – 5,4 месяца. Частота контроля заболевания составила 25%: у 3 (19%) пациентов зафиксирован частичный ответ, у 1 (6%) – стабилизация болезни. Более того, у пациентов, достигших контроля заболевания, ответ был длительным: время до прогрессирования у трех пациентов с частичным ответом составило 10,0, 16,7 и 25,2 месяца соответственно, а у пациента со стабилизацией болезни – 20,7 месяца.

В более крупном исследовании оценили результаты химиотерапии у 463 пациентов после прогрессирования заболевания на иммунотерапии [20]. Необходимо отметить, что 67% пациентов до начала химиотерапии получили две и более линии лечения. Режимы химиотерапии включали паклитаксел с карбоплатином (32%), дакарбазин (25%), темозоломид (15%), таксаны (9%), фотемустин (6%) и др. ЧОО достигла 12,4%, частота контроля заболевания – 33,4%. Медиана ВБП составила 2,6 месяца, а среди пациентов, ответивших на терапию, – 8,7 месяца. Медиана ОВ от начала химиотерапии составила 7,1 месяца. Авторы также проанализировали лечение после химиотерапии: 221 (48%) пациент получил следующую линию лечения, в том числе иммунотерапию. Ингибиторы PD-1 получили 110 пациентов в монотерапии либо в комбинации с ипилимумабом. При этом 45 (41%) пациентов уже получали ингибиторы PD-1 до начала химиотерапии. У 19 (16%) из 110 пациентов удалось добиться объективного ответа, а медиана ВБП на последующем лечении анти-PD-1 составила 19,1 месяца.

Наконец, в еще одном ретроспективном исследовании предприняли попытку не только оценить эффективность химиотерапии в поздних линиях лечения меланомы, но и понять механизмы, лежащие в основе подобного феномена [21]. Все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 11 пациентов, получивших до начала химиотерапии иммунотерапию, во вторую – 24 пациента, не получавших иммунотерапию. У пациента, чувствительного к химиотерапии, были проанализированы образцы крови с оценкой периферических мононуклеарных клеток крови и экспрессией CD8, PD-1 и CD69. Медиана ВБП в первой группе составила 5,2 месяца, во второй – 2,5 месяца (ОР 0,37 (95% ДИ 0,144–0,983); $p=0,046$), медиана ОВ – 11,8 и 8,6 месяца (ОР 0,78 95% (ДИ 0,335–1,821); $p=0,568$), ЧОО – 36,4 и 19,0% ($p=0,138$) соответственно. Иммунный мониторинг показал увеличение доли клеток CD8+ с повышенной экспрессией PD-1 и CD69 во время химиотерапии по сравнению со значениями за весь период применения иммунотерапии. Авторы исследования предполагают потенциальное усиление эффекта химиотерапии у пациентов, получавших ранее иммунотерапию, допуская возможность реализации данного механизма через активацию CD8+ Т-клеток.

Заключение

Имеющиеся данные указывают на возможное потенцирование эффекта химиотерапии после применения иммунотерапии и/или таргетной терапии у некоторых пациентов с распространенной меланомой. Результаты эффективности химиотерапии в более поздних линиях оказались схожими с результатами, полученными в первой линии. Отмечалась некоторая тенденция к увеличению ВБП, ОВ и ЧОО.

Литература

1. Robert C., Long G.V., Brady B., et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N. Engl. J. Med. 2015; 372 (4): 320–330.
2. Patel P.M., Suciu S., Mortier L., et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). Eur. J. Cancer. 2011; 47 (10): 1476–1483.
3. Kim K.B., Sosman J.A., Fruehauf J.P., et al. BEAM: a randomized phase II study evaluating the activity of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced melanoma. J. Clin. Oncol. 2012; 30 (1): 34–41.
4. Flaherty K.T., Lee S.J., Zhao F., et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in metastatic melanoma. J. Clin. Oncol. 2013; 31 (3): 373–379.
5. Long G.V., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D., et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. Ann. Oncol. 2017; 28: 1631–1639.
6. 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; 381 (16): 1535–1546.
7. Wolchok J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. J. Clin. Oncol. 2021; 39 (15_suppl): 9506–9506.
8. www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-opdualag-unresectable-or-metastatic-melanoma.
9. Fernandez A., O'Day S., Merino L., et al. LBA44 Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for advanced melanoma (MEL) that progressed on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: initial results of LEAP-004. Ann. Oncol. 2020; 31: S1173.
10. Schvartsman G., Peng S.A., Bis G., et al. Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2017; 112: 90–95.
11. Park S.E., Lee S.H., Ahn J.S., et al. Increased response rates to salvage chemotherapy administered after PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. J. Thorac. Oncol. 2018; 13: 106–111.
12. Saleh K., Daste A., Martin N., et al. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur. J. Cancer. 2019; 121: 123–129.
13. Dwary A.D., Master S., Patel A., et al. Excellent response to chemotherapy post immunotherapy. Oncotarget. 2017; 8: 91795–91802.
14. Simon A., Kourie H., Kerger J. Is there still a role for cytotoxic chemotherapy after targeted therapy and immunotherapy in metastatic melanoma? A case report and literature review. Chin. J. Cancer. 2017; 36 (1): 10.
15. Ribas A., Puzanov I., Dummer R., et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase II trial. Lancet Oncol. 2015; 16 (8): 908–918.
16. Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D., et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase III trial. Lancet Oncol. 2015; 16 (4): 375–384.
17. Samoylenko I., Kharkevich G., Petenko N.N., et al. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy in patients with metastatic melanoma refractory to BRAF/MEK inhibitors. J. Clin. Oncol. 2016; 34 (15_suppl): 9552.
18. Mangin M., Boespflug A., Maucort Boulch D., et al. Decreased survival in patients treated by chemotherapy after targeted therapy compared to immunotherapy in metastatic melanoma. Cancer Med. 2021; 10 (10): 3155–3164.
19. Saint-Jean M., Fronteau C., Peuvrel L., et al. Chemotherapy efficacy after first-line immunotherapy in 18 advanced melanoma patients. Medicine. 2020; 99 (29): e21329.
20. Goldinger S., Buder-Bakhaya K., Lo S., et al. Chemotherapy after immune checkpoint inhibitor failure in metastatic melanoma: a retrospective multicentre analysis. Eur. J. Cancer. 2022; 162: 22–33.
21. Hadash-Bengad R., Hajaj E., Klein S., et al. Immunotherapy potentiates the effect of chemotherapy in metastatic melanoma – a retrospective study. Front. Oncol. 2020; 10: 70.

Possibilities of Chemotherapy in the Era of Targeted Therapy and Immunotherapy in Patients with Advanced Melanoma of the Skin

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

N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology

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

Modern drug therapy has radically changed approaches to the treatment of common skin melanoma. Unfortunately, some patients have no response to this therapy or the disease progresses after a while. In such a situation, we return to chemotherapy. Despite the resistance of melanoma to chemotherapy drugs, recent studies show that after the progression of the disease against the background of immunotherapy, the use of chemotherapy in late lines allows you to achieve results that are not inferior to those that were achieved earlier in the first line of treatment. This review is devoted to comparing the results of chemotherapy in patients with skin melanoma in late lines with the results obtained before the era of modern drug therapy.

Key words: *melanoma, immunotherapy, targeted therapy, chemotherapy, BRAF, MEK*

Зуд и другие проявления кожной токсичности у пациентов с меланомой на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK: обзор клинических рекомендаций по тактике ведения

[1] Центральная государственная медицинская академия

[2] Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова

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

[4] Институт онкологии Хадасса

[5] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

[6] Научный центр психического здоровья

А.В. Миченко, к.м.н.[1, 2], Л.С. Круглова, д.м.н., проф.[1], К.В. Орлова, к.м.н.[3], И.В. Самойленко, к.м.н.[3], И.А. Утяшев, к.м.н.[4], А.Н. Львов, д.м.н., проф.[1, 2], Д.В. Романов, д.м.н.[5, 6], Е.А. Федулина[1]

Адрес для переписки: Анна Валентиновна Миченко, amichenko@mail.ru

Для цитирования: Миченко А.В., Круглова Л.С., Орлова К.В. и др. Зуд и другие проявления кожной токсичности у пациентов с меланомой на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK: обзор клинических рекомендаций по тактике ведения. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (17): 26–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-17-26-34

Терапия пациентов с меланомой таргетными препаратами из группы ингибиторов BRAF и MEK стала прорывом в лечении этой агрессивно протекающей опухоли. В то же время длительное применение указанных препаратов нередко ограничивается развитием тяжелых нежелательных явлений, среди которых особое место занимает кожная токсичность. В статье представлен спектр проявлений кожной токсичности на фоне комбинированной таргетной терапии BRAF- и MEK-ингибиторами на примере комбинации вемурафениба и кобиметиниба: зуд, пятнисто-папулезная и папуло-пустулезная сыпь, фотосенсибилизация, алопеция, новообразования кожи. Проанализированы принципы диагностики, алгоритмы назначения наружной и системной терапии с учетом степени тяжести поражения кожи и ее придатков.

Ключевые слова: *кожная токсичность, ингибиторы BRAF, ингибиторы MEK, вемурафениб, кобиметиниб, меланома, таргетная терапия*

Введение

Последние десятилетия ознаменовались значительным прорывом в области внедрения новых эффективных методов лечения меланомы, что позволило увеличить продолжительность жизни пациентов. Изучены сигнальные пути, участвующие в развитии меланомы, и созданы таргетные препараты, подавляющие их патологическую активность. Внедрение таргетной терапии меланомы в группе пациентов, имеющих мутацию в гене BRAF, существенно увеличило продолжительность жизни пациентов с меланомой и позволило получать относительно быстрый ответ. Однако его продолжительность может быть ограниченной в силу снижения либо эффективности терапии, либо ее переносимости из-за развития явлений токсичности. Поэтому вскоре на смену монотерапии BRAF-ингибиторами пришла комбинированная терапия ингибиторами BRAF и MEK, обеспечившая увеличение продолжительности ответа и снижение частоты развития токсичности [1].

Проявления кожной токсичности в структуре нежелательных явлений (НЯ) комбинированной терапии ингибиторами BRAF и MEK занимают одну из ведущих позиций по частоте развития (рис. 1) [2]. При этом спектр клинических изменений кожи и ее придатков достаточно широк.

Так, согласно данным L. Heinzerling и соавт., к наиболее частым проявлениям кожной токсичности комбинированной терапии ингибиторами BRAF и MEK относятся сыпь, включая пятнисто-папулезную, повышение чувствительности к ультрафиолетовому излучению, выпадение волос, разнообразные нарушения ороговения и формирование новых первичных новообразований кожи, как доброкачественных, так и злокачественных (табл. 1) [3]. При этом в ряде случаев тяжесть кожного процесса достигает 3-й или 4-й степени и служит причиной вынужденного перерыва в лечении, снижения дозы препаратов либо отмены терапии и перевода пациента на другие возможные методы лечения. До-

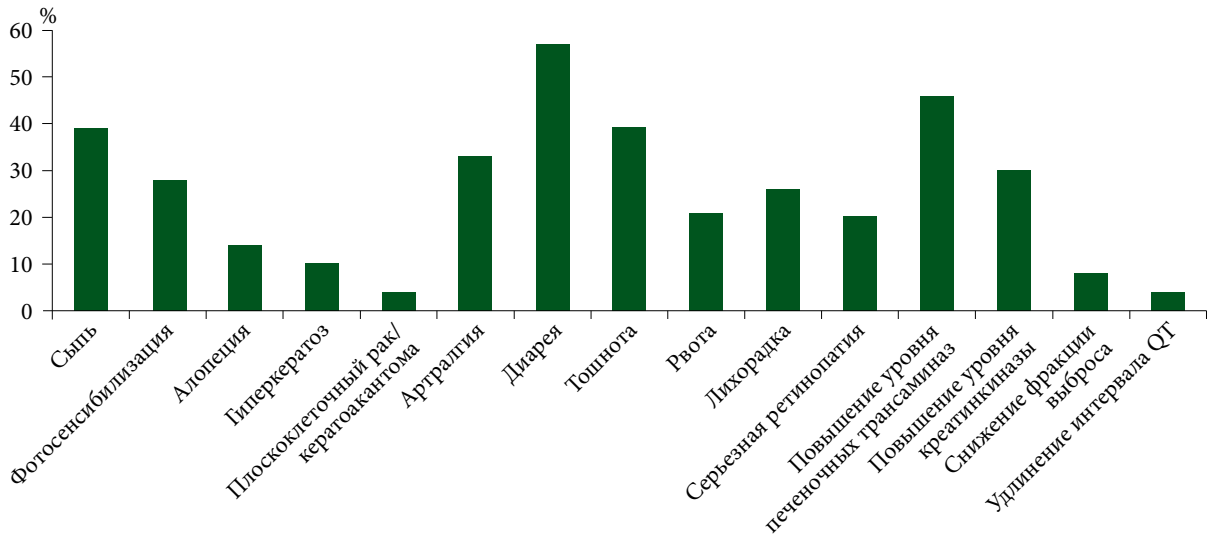


Рис. 1. Структура нежелательных явлений на фоне комбинированной терапии вемурафенибом и кобиметинибом

казано, что частота развития НЯ при использовании комбинированной терапии ниже, чем на фоне монотерапии вемурафенибом [4]. Не случайно практика применения комбинации с кобиметинибом расширяется. Определить факторы риска развития тяжелой кожной токсичности на фоне терапии вемурафенибом и кобиметинибом попытались A.M. Hopkins и соавт. [5] в исследовании с участием 962 пациентов, которые получали вемурафениб (в монотерапии или комбинации с кобиметинибом). У 150 (16%) пациентов развилась тяжелая токсичность. Методом логистической регрессии авторы оценивали ассоциацию тяжелой сыпи (3-я или 4-я степень) с возрастом, полом, общим состоянием пациентов, массой тела, индексом массы тела, маркерами функции печени, скоростью клубочковой фильтрации. Оказалось, что лишь женский пол служит значимым фактором риска развития тяжелой сыпи ($p < 0{,}001$): у женщин такой риск был в два раза выше, чем у мужчин (22 против 11%, отношение шансов 2,17; 95%-ный доверительный интервал 1,52–3,09). Важно, что ассоциация с полом сохранялась во всех исследованиях и при всех режимах терапии (монотерапия либо комбинация с кобиметинибом).

В данном аспекте интерес представляют наблюдения A.R. Naqash и соавт., показавших, что назначение таргетной терапии после периода лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (и наоборот) сопровождалось сокращением срока развития сыпи в среднем до двух недель [6].

Прогностическое значение развития сыпи оценивали на фоне терапии вемурафенибом у 62 пациентов с нерезектабельной меланомой стадий III или IV и мутацией BRAF V600E. У 45 из них развилась кожная токсичность. С помощью многовариантного анализа ассоциации НЯ и эффективности вемурафениба (медиана общей выживаемости (ОВ), медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП)) установлено, что наличие хотя бы одного проявления токсичности 2-й степени служит протективным фактором в отношении ВБП, но не ОВ [7]. В то же время имеются наблюдения развития витилигоподобных высыпаний, гало-невусов и регресса невусов на фоне терапии таргетными препаратами с последующим полным регрессом опухоли, что может указывать на благоприятное прогностическое значение данных изменений со стороны кожи [8].

Таблица 1. Структура нежелательных явлений на фоне комбинированной терапии вемурафенибом и кобиметинибом, абс. (%) [3]

Проявление кожной токсичности	Все степени тяжести	3-я и 4-я степень тяжести
Сыпь		
Сыпь	101 (40,9)	13 (5,3)
Пятнисто-папулезная сыпь	38 (15,4)	18 (7,3)
Акнеформный дерматит	34 (13,8)	6 (2,4)
Эритема	26 (10,5)	0
Зуд	49 (19,8)	3 (1,2)
Сухость кожи	38 (15,4)	2 (0,8)
Проявления повышения чувствительности к ультрафиолетовому излучению		
Фотосенсибилизация	84 (34,0)	1 (0,4)
Солнечный ожог	37 (15,0)	2 (0,8)
Патология со стороны придатков кожи		
Алопеция	41 (16,6)	1 (0,4)
Нарушения ороговения		
Гиперкератоз	25 (10,1)	1 (0,4)
Ладонно-подошвенная кератодермия	5 (2,0)	0
Ладонно-подошвенная эритродизестезия	17 (6,9)	0
Фолликулярный кератоз	9 (3.6)	0
Новообразования кожи		
Папиллома	17 (6,9)	0
Базалиома	15 (6,1)	14 (5,7)
Актинический кератоз	13 (5,3)	8 (3,2)
Плоскоклеточный рак кожи	10 (4,0)	9 (3,6)
Кератоакантома	4 (1,6)	3 (1,2)

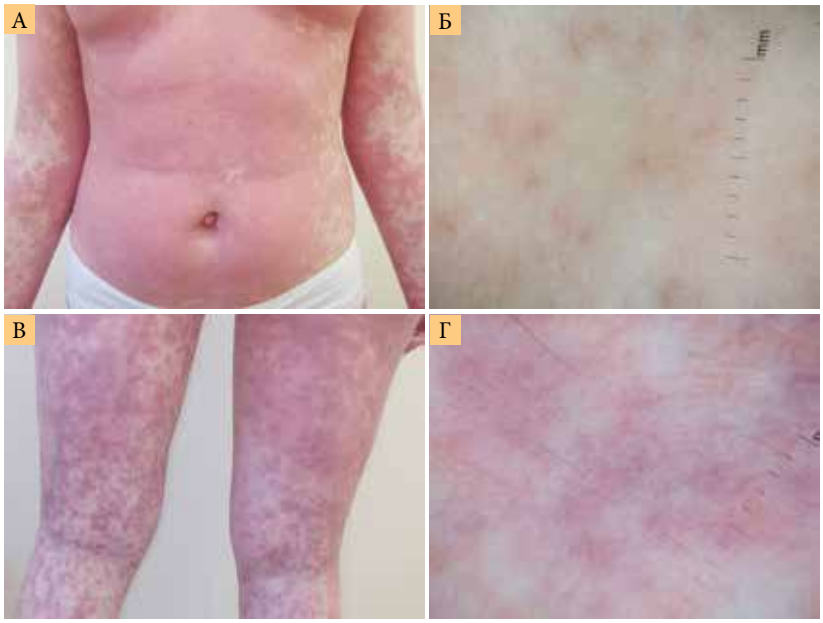


Рис. 2. Пятнисто-папулезная сыпь на фоне терапии BRAF- и MEK-ингибиторами (вемурафениб и кобиметиниб) 3-й степени тяжести по критериям CTCAE v. 5.0. В дебюте сыпь имеет лососево-розовый цвет (А), что при дерматоскопии соответствует зонам точечных сосудов на лососево-розовом фоне (Б). По мере нарастания степени тяжести пятна приобретают синюшный оттенок (В, Г) (Dermlite, ×10, поляризованный режим)

Пятнисто-папулезная сыпь

Сигнальный путь RAS-BRAF-MEK-ERK передает сигналы от факторов роста и митогенов, регулируя экспрессию генов и процесс апоптоза и пролиферации клеток [9]. Гиперактивация этого сигнального пути наблюдается при различных злокачественных опухолях, а блокада с помощью ингибиторов BRAF и MEK приводит к изменениям в достаточно активно пролиферирующих органах и тканях – коже, волосяном фолликуле, слизистой оболочке кишечника и др. Вероятно, помимо прямого подавления пролиферации клеток опухоли терапевтическое действие ингибиторов BRAF и MEK, равно как и патогенез явлений кожной токсичности, объясняется иммуномодулирующим эффектом препаратов. Об этом свидетельствуют случаи развития иммуноопосредованных НЯ на фоне терапии BRAF-ингибиторами в виде регресса невусов, формирования витилиго, развития гранулематозных заболеваний [8, 10].

Как видно из табл. 1, поражение кожи у пациентов, получающих терапию вемурафенибом и кобиметинибом, чаще проявляется пятнисто-папулезной сыпью (рис. 2А), которая имеет вид участков покраснения кожи, обычно с относительно четкими границами, гладкой поверхностью, склонных к слиянию. Постепенно отдельные элементы могут утолщаться за счет инфильтрата и эволюционировать в папулы. При дерматоскопии определяются нечетко очерченные скопления мелких точечных сосудов на лососево-розовом фоне (рис. 2Б). По мере нарастания тяжести сыпи цвет высыпаний при осмотре и дерматоскопии приобретает пурпурно-синюшный оттенок (рис. 2В и 2Г). Гистологически определяются отек сосочкового слоя дермы, небольшая вакуолизация базального слоя, поверхностный дермальный периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат и эозинофилы [11].

Диагностический и терапевтический подходы при пятнисто-папулезных высыпаниях на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK аналогичны таковым при ведении пациентов с пятнисто-папулезной сыпью, возникающей на фоне применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [12]. При первичном обращении пациента с пятнисто-папулезными высыпаниями следует исключить высыпания любой иной этиологии (инфекционного происхождения, вызванные действием другого препарата, другим системным заболеванием). Затем проводят полный осмотр кожного покрова и слизистых оболочек, определяют степень тяжести сыпи. Важно также оценить общее состояние пациента (наличие лихорадки, увеличение лимфатических узлов и т.д.) и при необходимости выполнить лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови). Это необходимо также для исключения дерматологических неотложных состояний, таких как лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), синдром Стивенса – Джонсона, или токсический эпидермальный некролиз, и синдром высвобождения цитокинов. При подозрении на перечисленные состояния лечение отменяют, немедленно назначают симптоматическую терапию, госпитализируют пациента. В остальных случаях лечение определяется степенью тяжести сыпи (табл. 2) [12].

При сыпи и/или зуде 1-й степени можно продолжать противоопухолевую терапию. Симптоматическая терапия включает наружные смягчающие средства, антигистаминные препараты при наличии зуда, наружные глюкокортикостероиды (ГКС) слабой силы.

В случае пятнисто-папулезной сыпи 2-й степени основную терапию можно продолжать, но нужно еженедельно оценивать наличие улучшения. Если высыпания не уменьшаются, лечение прерывают, пока их степень не снизится до 1-й. Симптоматическое лечение продолжают: прием внутрь антигистаминных препаратов, наружное применение ГКС средней и высокой силы, а также смягчающих средств.

При прогрессировании сыпи до 3-й степени требуется немедленное прекращение противоопухолевой терапии до достижения 1-й степени. Лечение предполагает использование эмолентов, пероральных антигистаминных препаратов и высокопотентных наружных ГКС (клобетазола пропионат). Можно рассмотреть вопрос о проведении терапии системными ГКС в дозе 0,5–1 мг/кг в зависимости от тяжести симптомов.

В редких случаях развития кожной токсичности 4-й степени противоопухолевую терапию прерывают. Пациенты подлежат незамедлительной госпитализации в дерматологический стационар. Схема лечения включает внутривенное введение метилпреднизолона или преднизолона в дозе 1–2 мг/кг с постепенным снижением дозы после регресса высыпаний.

Таблица 2. Степень тяжести проявлений дерматологической токсичности на фоне применения ингибиторов BRAF и MEK по критериям CTCAE v. 5.0

Вид дерматологической токсичности	Степень				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Пятнисто-папулезная сыпь	Пятна/папулы, поражающие менее 10% поверхности кожи, с симптомами или без них (зуд, жжение, стянутость)	Пятна/папулы, поражающие 10–30% поверхности кожи, с симптомами или без них (зуд, жжение, стянутость), ограничение активности повседневной жизни; сыпь > 30% поверхности кожи с легкими симптомами или без них	Эритема занимает > 30% поверхности кожи со средними или тяжелыми симптомами; ограничение самообслуживания	Угрожающие жизни последствия, папулы и/или пустулы занимают любую площадь кожного покрова, могут сопровождаться или не сопровождаться симптомами зуда и болезненности и ассоциированы с массивной суперинфекцией, требующей проведения инфузионной антибиотикотерапии	Смерть
Папуло-пустулезная сыпь	Папулы и/или пустулы, < 10% поверхности тела, зуд/болезненность отсутствуют	Папулы и/или пустулы, 10–30% поверхности тела, нет/есть зуд/болезненность, негативное психологическое воздействие, ограничение активности	Папулы и/или пустулы, > 30% поверхности тела, нет/есть зуд/болезненность, ограничение самообслуживания, возможна локальная суперинфекция	Папулы и/или пустулы, любая площадь поверхности тела, распространенная суперинфекция, требующая внутривенной антибиотикотерапии, жизнеугрожающие последствия	Смерть
Зуд	Легкий или локальный. Показана наружная терапия	Распространенный и непостоянный; на коже изменения в результате расчесов (отек, папулы, экскориации, лихенификация, мокнутие/корки). Показана системная терапия. Ограничение инструментальных действий по самообслуживанию	Распространенный и постоянный; ограничение инструментальных действий по самообслуживанию или нарушение сна. Показана системная терапия с применением ГКС или иммуносупрессантов	–	–
Ксероз	Вовлечено < 10% поверхности тела, эритема или зуд отсутствуют	Вовлечено 10–30% поверхности тела, сопровождается эритемой или зудом. Ограничение инструментальных действий по самообслуживанию	Поражено > 30% поверхности тела, беспокоит зуд. Ограничение самообслуживания	–	–
Фотосенсибилизация	Безболезненная эритема, площадь эритемы < 10% поверхности кожи	Болезненная эритема с поражением 10–30% поверхности кожи	Эритема занимает > 30% поверхности кожи, эритема с пузырями; фотосенсибилизация. Показаны терапия пероральными ГКС, обезболивание (например, наркотические или нестероидные противовоспалительные препараты)	Угрожающие жизни последствия. Необходима неотложная медицинская помощь	Смерть
Алопеция	Потеря < 50% объема волос, определяемая только при осмотре вблизи. Может потребоваться смена прически, но не средства камуфляжа	Потеря ≥ 50% объема волос, явно заметная для окружающих. Требуется ношение парика при желании пациента полностью скрыть потерю волос. Выраженное психологическое бремя	–	–	–
Вторичное злокачественное новообразование, обусловленное лечением	–	–	Вторичное злокачественное новообразование, не угрожающее жизни	Вторичное злокачественное новообразование, угрожающее жизни; бластный кризис при лейкемии	Смерть
Синдром высвобождения цитокинов	Лихорадка с конституциональными симптомами либо без них	Гипотензия, корригируемая введением жидкостей; гипоксия, поддающаяся терапии (< 40% O_2)	Гипотензия, корригируемая одним прессором; гипоксия, требующая вмешательства (≥ 40% O_2)	Угрожающие жизни последствия, требуется немедленное вмешательство	Смерть

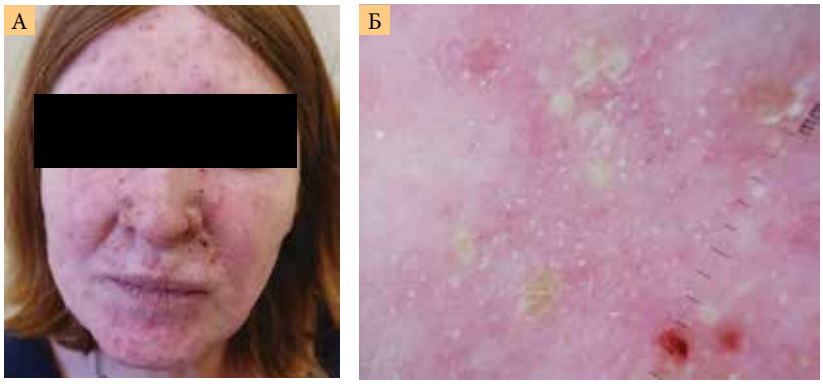


Рис. 3. Папуло-пустулезная сыпь 2-й степени тяжести по критериям CTCAE v. 5.0 на фоне терапии ингибитором МЕК траметинибом (А). При дерматоскопии определяются пустулы с роговыми массами в центре, а также фолликулярный гиперкератоз в виде белых точек в проекции устьев фолликулов (Б) (Dermlite, ×10, поляризованный режим)

Методы профилактики пятнисто-папулезной сыпи не разработаны, но имеются упоминания о целесообразности возврата к таргетной терапии у пациентов, у которых лечение отменяли из-за развития сыпи 3–4-й степени тяжести, требовавшей лечения системными ГКС, еще на фоне продолжения приема преднизолона. Применение указанной тактики обсуждалось только у пациентов, ранее получавших терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Подобная тактика может иметь профилактическое значение [11].

Папуло-пустулезная сыпь

По данным R. Anforth и соавт., кожная токсичность в форме папуло-пустулезных высыпаний в большей степени характерна для МЕК-ингибиторов (рис. 3) [13] и наблюдается у 77% пациентов при использовании монотерапии. Это целесообразно учитывать в случае принятия решения о снижении дозы препаратов (возможно, при развитии акнеформной сыпи достаточно только снижения дозы МЕК-ингибитора).

По клиническим и дерматоскопическим характеристикам сыпь схожа с акнеформными высыпаниями, развивающимися на фоне применения ингибиторов EGFR. Как правило, папуло-пустулезная сыпь возникает прежде всего на коже лица. По мере увеличения степени тяжести аналогичные элементы появляются на коже в зонах с множеством сальных желез (кожа груди, верхней трети спины), а также на коже остальных участков туловища и проксимальных участков конечностей. От вульгарных угрей сыпь обычно отличается отсутствием комедонов, хотя на фоне терапии вемурафенибом отмечается развитие комедонов. Папулы и пустулы расположены на эритематозном основании, быстро покрываются корочками. Медиана срока возникновения сыпи составляет 12,5 дня при монотерапии ингибиторами МЕК и 307 дней при комбинированной терапии [13]. Дерматоскопически сыпь обнаруживает сходство с вызванными ингибиторами EGFR акнеформными высыпаниями, для которых характерно формирование пустул в виде белых округлых зон с желтой глыбкой в центре, что гистологически соответствует фолликулярной роговой пробке. При патоморфологическом исследовании могут обнаруживаться пустулы, сформированные нейтрофильным перифолликулярным инфильтратом, разрывы фолликулов [14].

Терапевтическая тактика при акнеформных высыпаниях определяется степенью тяжести сыпи (табл. 2) и обозначена в ряде отечественных и зарубежных рекомендаций, разработанных для коррекции акнеформной сыпи, вызванной ингибиторами EGFR [15–17]. Однако следует подчеркнуть, что сходство клинических, дерматоскопических и патоморфологических проявлений, соответствующих пустулезным высыпаниям, а также клинический опыт лечения этих высыпаний оправдывают применение упомянутого опыта лечения акнеформной сыпи, обусловленной ингибиторами EGFR, и при лечении папуло-пустулезной сыпи на фоне терапии ингибиторами BRAF и МЕК.

Как известно, для профилактики угревой сыпи, вызванной использованием ингибиторов EGFR, эффективно применяются наружные ГКС (гидрокортизон 2,5%, алклометазон) и пероральные антибиотики (миноциклин, доксициклин или антибиотики, воздействующие на кожную флору) два раза в день в течение как минимум первых шести недель по непрерывной или интермиттирующей схеме (неделя приема препарата, неделя перерыв). Это приводит к уменьшению случаев кожной токсичности 2-й степени и выше и изменению дозы ингибитора EGFR более чем на 50%. Что касается комбинированной терапии ингибиторами BRAF и МЕК, исследования, которые подтверждали бы эффективность и целесообразность назначения профилактической терапии, отсутствуют. Назначение профилактической терапии также ограничивается сроком развития сыпи, который при комбинированной терапии достаточно длительный. Возможно, назначение профилактической терапии целесообразно и в случае высокого риска быстрого развития акнеформной сыпи. Например, когда пациенту, ранее получавшему терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, предстоит прием МЕК-ингибитора в монорежиме.

При развитии сыпи 1-й степени наружно применяют противовоспалительные и антибактериальные средства (гель с метронидазолом 1% два раза в день и мазь с такролимусом 0,1% два раза в день/мазь с такролимусом 0,1% два раза в день/комбинированный крем с гидрокортизона ацетатом 1% и фузидовой кислотой 2% два раза в день/крем алклометазона два-три раза в день), рекомендуются фотозащитные средства.

Акнеформные высыпания 2-й степени тяжести требуют дополнения указанной наружной терапии пероральными антибиотиками (миноциклин, доксициклин по 100 мг два раза в день или препараты исходя из антибиотикограммы) в течение не менее четырех недель. Допустимо также сочетать наружную терапию и интермиттирующий прием доксициклина в дозе 100 мг два раза в день с третьего дня от начала терапии в те-

чение семи дней, далее семидневный перерыв. Общая длительность курса – 12 недель при акнеподобных высыпаниях на фоне терапии ингибиторами EGFR с учетом длительности периода, в течение которого сыпь развивается чаще всего [18]. При подозрении на вторичную инфекцию проводят микробиологическое исследование (посев) материала из очагов поражения с определением типа и чувствительности возбудителя для последующего назначения системной антибактериальной терапии.

При наличии сыпи 3-й степени тяжести рекомендуется рассмотреть возможность прекращения приема противоопухолевого препарата или препаратов на две недели или до тех пор, пока тяжесть сыпи не снизится до ≤ 1-й степени. Целесообразно назначать системные ГКС (метилпреднизолон или преднизолон в дозе 0,5 мг/кг в течение семи дней). Кроме того, необходимо продолжать применение наружных ГКС и системных антибиотиков после возобновления таргетной терапии. Всем пациентам рекомендуется применение увлажняющего крема для кожи и солнцезащитного крема широкого спектра защиты с SPF не менее 30 при выходе на улицу, поскольку сыпь сопровождается сухостью кожи и под воздействием солнечного излучения может усиливаться.

Еще одним возможным терапевтическим подходом является применение системных ретиноидов. В литературе описано 43 пациента, получавших терапию системными ретиноидами по поводу акнеформных высыпаний (на фоне терапии ингибиторами EGFR) [19]. Большинство из них (77%) отметили умеренное или выраженное улучшение после начала лечения, НЯ были минимальны (16%). Результаты систематического обзора указывают на то, что системная терапия ретиноидами при акнеформных высыпаниях, вызванных приемом ингибиторов EGFR, безопасна и эффективна [19]. В то же время описания использования ретиноидов пациентами с акнеформными высыпаниями на фоне терапии ингибиторами BRAF единичны. При этом отмечается хороший эффект при лечении тяжелых папуло-пустулезных высыпаний [20].

Сыпь, сопровождающаяся общими симптомами

В случае повышения температуры тела до ≥ 39 °C у пациента с сыпью на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK важно своевременно распознать тяжелые формы кожной токсичности. Они достаточно редки, но требуют максимально быстрого оказания медицинской помощи. Среди таких НЯ следует упомянуть синдром Стивена – Джонсона, или токсический эпидермальный некролиз, лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром высвобождения цитокинов, сепсис [12].

Зуд и ксероз

Зуд формируется на условно чистой коже либо сопровождает высыпания. Развитие зуда у пациентов, получающих терапию таргетными препаратами, может реализоваться по нескольким механизмам.

Рис. 4. Ксероз 3-й степени и зуд 2-й степени у пациентки на фоне терапии ингибитором MEK

Во-первых, подавление процессов пролиферации и дифференциации усугубляет ксероз кожи, часто сопровождающийся зудом и расчесами (рис. 4). Во-вторых, иммуномодулирующее влияние ингибиторов BRAF и MEK способствует секреции пруритогенных провоспалительных молекул и развитию зуда на чистой коже либо появлению зудящих высыпаний. В-третьих, в популяции онкологических пациентов весьма высока распространенность тревожных и депрессивных расстройств, которые доказанно снижают порог чувствительности к раздражителям, вызывающим зуд, и усугубляют этот субъективно тяжело переносимый симптом. Распространенность депрессивных и тревожных расстройств у пациентов с онкологическими заболеваниями составляет 23,4 и 19,9% соответственно [21]. При этом отмечается двусторонняя связь между зудом и психическим расстройством. Например, не только зуд способствует развитию тревоги, но и сама тревога потенцирует зуд, создавая замкнутый патологический цикл «зуд – тревога» [22].

Зуд и ксероз обычно не служат причиной отмены противоопухолевой терапии или коррекции дозы препаратов, поскольку не рассматриваются как угрожающий жизни симптом (табл. 2). Терапевтические опции включают наружное применение увлажняющих и смягчающих средств, проведение масляных ванн, при наличии сыпи нанесение наружных нестероидных препаратов (гель диметиндена,

Рис. 5. Солнечный ожог вследствие фотосенсибилизации у пациентки, получавшей терапию вемурафенибом и кобиметинибом

Рис. 6. Алопеция у пациентки на фоне длительной терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, а затем таргетной терапии (А). Определяются короткие белые пушковые волосы и фолликулярный гиперкератоз (Б)

крем пимекролимуса, мазь такролимуса) или ГКС, содержащих алклометазон, бетаметазон, клобетазол, с учетом степени тяжести кожного процесса и анатомической области. При необходимости назначают системные препараты с противозудным эффектом, среди которых наиболее широко применяются антигистаминные препараты (супрастин, тавегил, цетиризин и др.).

Фотосенсибилизация

Поскольку в результате фотосенсибилизации могут развиваться солнечные ожоги, тяжесть которых способна достигать угрожающей жизни степени (табл. 2), всем пациентам до начала терапии следует разъяснять необходимость соблюдения мер фотозащиты. Важно дифференцировать фототоксические (сыпь только на открытых участках кожи) и фотоаллергические реакции (сыпь распространяется на закрытые участки кожи), поскольку во втором случае требуется отмена провоцирующего препарата (возврат к его приему запрещен). При наличии сыпи 1–2-й степени (рис. 5) достаточно исключить воздействие ультрафиолетового излучения, проведение наружной противовоспалительной терапии (наружные ГКС, охлаждающие повязки). При наличии сыпи 2–3-й степени отменяют прием вызвавшего реакцию препарата, назначают симптоматическую наружную терапию и антигистаминные средства, а иногда системные ГКС. При болевом синдроме возможно применение нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенак). При тяжелых фототоксических реакциях может потребоваться лечение в ожоговом отделении.

Алопеция

На фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK развивается особый вид потери волос – расопатическая алопеция. Такое название обусловлено тем, что в патогенезе поражения фолликула ключевую роль играет активация сигнального пути RAS. Клиническая картина соответствует диффузной алопеции и проявляется усиленным выпадением волос через 8–16 недель от начала лечения с выраженным разрежением волос по всей площади волосистой части головы. Возможно выпадение ресниц, подмышечных и лобковых волос, волос на коже конечностей. Проба с потягиванием волос положительная, корни извлекаемых волос преимущественно находятся в фазе телогена. При дерматоскопии определяется снижение плотности волос с запустевающими фолликулами. При сочетании таргетной терапии с другими методами лечения тяжесть пора-

жения фолликулярного аппарата возрастает (рис. 6). Патоморфологически определяются уменьшение числа терминальных волос в фазе анагена и увеличение числа фолликулов в фазе телогена и катагена, наличие телогеновых герминативных юнитов (указывает на арест телогена и придает сходство с очаговой алопецией) в отсутствие воспалительного инфильтрата. При окраске по Вейгерту выявляется массивная фрагментация эластиновых волокон [23].

С учетом наличия черт, схожих с гнездной алопецией, предпринимались попытки лечения наружными ГКС. Эти препараты во всех случаях обеспечили восстановление роста волос через 3–6 недель от начала применения [23].

Новообразования

Как известно, применение ингибиторов BRAF сопровождается повышением частоты развития такого НЯ, как формирование новых первичных доброкачественных и злокачественных новообразований кожи, эпителиальных (чаще) и меланоцитарных [24]. Данный побочный эффект, равно как и все остальные, в значительной степени нивелируется в случае проведения комбинированной терапии. Патогенез проонкогенного влияния блокады BRAF изучали в исследовании *in vitro* с использованием эквивалентов кожи и кератиноцитов с разными генетическими свойствами (нормальные кератиноциты: NHEK, HaCaT (p53/mut) и HrasA5 (p53/mut + Hras/mut)). Показано, что вемурафениб активирует передачу сигналов MEK-ERK как в кератиноцитах, так и в фибробластах *in vitro*- и *in vivo*-подобных эквивалентов кожи. Следовательно, вемурафениб не обеспечивает преимущества роста, но приводит к дифференцировке, вызывая ускоренную дифференциацию и гиперкератоз в клетках NHEK и формирование нормального строения слоев эпидермиса и ороговения в трансформированных кератиноцитах. При этом только в клетках HrasA5 выявляли зависимый от вемурафениба патофизиологический сдвиг в сторону опухолевой прогрессии, то есть инициацию инвазивного роста, о чем свидетельствовало повышение протеолитической активности, обеспечивавшей проникновение через базальную мембрану и инвазию в разрушенный нижележащий матрикс. Совместная обработка эквивалентов кожи вемурафенибом и ингибитором MEK кобиметинибом предотвращала гиперактивацию MEK-ERK и тем самым отменяла как эпидермальную дифференцировку, так и формирование фенотипа инвазии опухоли. Это говорит о том, что оба НЯ со стороны кожи находятся под непосредственным контролем вемурафениб-зависимой гиперактивации MEK-ERK, и подтверждает зависимость от предсуществующих генетических изменений кератиноцитов кожи, которые служат основой для индукции онкогенной прогрессии [25]. Таким образом, пациентам, получающим терапию ингибиторами BRAF и MEK, показано наблюдение дерматолога с проведением дерматоскопии для своевременного выявления очагов, вызывающих подозрения по поводу злокачественных новообразований кожи.

Заключение

Внедрение в онкологическую практику новых лекарственных средств неразрывно связано с появлением специфических НЯ, нередко требующих отмены жизненно важного и необходимого пациенту лечения. Однако, располагая данными о профилактике и коррекции явлений кожной токсичности таргетных препаратов, можно продлить сроки проведения эффективной и жизненно важной терапии.

Литература

1. Chen P., Chen F., Zhou B. The risk of dermatological toxicities of combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma patients: a systematic review and meta-analysis. Cutan. Ocul. Toxicol. 2019; 38 (2): 105–111.
2. Boespflug A., Thomas L. Cobimetinib and vemurafenib for the treatment of melanoma. Exp. Opin. Pharmacotherapy. 2016; 17 (7): 1005–1011.
3. Heinzerling L., Eigentler T.K., Fluck M., et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. ESMO Open. 2019; 4 (3): e000491.
4. Larkin J., Ascierto P.A., Dréno B., et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N. Engl. J. Med. 2014; 371: 1867–1876.
5. Hopkins A.M., Rathod A.D., Rowland A., et al. Risk factors for severe rash with use of vemurafenib alone or in combination with cobimetinib for advanced melanoma: pooled analysis of clinical trials. BMC Cancer. 2020; 20 (1): 157.
6. Naqash A.R., File D.M., Ziemer C.M., et al. Cutaneous adverse reactions in B-RAF positive metastatic melanoma following sequential treatment with B-RAF/MEK inhibitors and immune checkpoint blockade or vice versa. A single-institutional case-series. J. Immunother. Cancer. 2019; 7 (1): 4.
7. Mandel V.D., Medri M., Manganoni A.M., et al. Long-term vemurafenib therapy in advanced melanoma patients: cutaneous toxicity and prognostic implications. J. Dermatolog. Treat. 2020; 1–8.
8. Farinazzo E., Zelin E., Agozzino M., et al. Regression of nevi, vitiligo-like depigmentation and halo phenomenon may indicate response to immunotherapy and targeted therapy in melanoma. Melanoma Res. 2021; 31 (6): 582–585.
9. Kern F., Niault T., Baccarini M. RAS and RAF pathways in epidermis development and carcinogenesis. Br. J. Cancer. 2011; 104 (2): 229–234.

10. Pham J.P., Star P., Phan K., et al. Review BRAF inhibition and the spectrum of granulomatous reactions. J. Am. Acad. Dermatol. 2021; S0190–9622(21)02688-8.
11. Naqash A.R., File D.M., Ziemer C.M., et al. Cutaneous adverse reactions in B-RAF positive metastatic melanoma following sequential treatment with B-RAF/MEK inhibitors and immune checkpoint blockade or vice versa. A single-institutional case-series. J. Immunother. Cancer. 2019; 7 (1): 4.
12. Haanen J.B.A.G., Carbonnel F., Robert C., et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2017; 28 (suppl_4): iv119–iv142.
13. Anforth R., Liu M., Nguyen B., et al. Acneiform eruptions: a common cutaneous toxicity of the MEK inhibitor trametinib. Australas J. Dermatol. 2014; 55 (4): 250–254.
14. Petukhova T.A., Novoa R.A., Honda K., et al. Acneiform eruptions associated with vemurafenib. J. Am. Acad. Dermatol. 2013; 68 (3): e97–e99.
15. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2021; 11 (#3s2): 42.
16. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Клясова Г.А. и др. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2018.
17. Lacouture M.E., Sibaud V., Gerber P.A., et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann. Oncol. 2021; 32 (2): 157–170.
18. Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Полонская А.С. Лечение акнеподобной сыпи, индуцированной моноклональными антителами к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR). Медицинский совет. 2020; 20: 157–164.
19. Bierbrier R., Lam M., Pehr K. A systematic review of oral retinoids for treatment of acneiform eruptions induced by epidermal growth factor receptor inhibitors. Dermatol. Ther. 2022; 35 (5): e15412.
20. Elosua-Gonzalez M., Lopez-Estebaranz J.L., Garcia-Zamora E., et al. Reaccion acneiforme noduloquistica secundaria a vemurafenib con buena respuesta a isotretinoina oralSevere acneiform eruption associated with vemurafenib with response to isotretinoin. Dermatol. Online J. 2018; 24 (8): 16.
21. Naser A.Y., Hameed A.N., Mustafa N., et al. Depression and anxiety in patients with cancer: a cross-sectional study. Front. Psychol. 2021; 12: 585534.
22. Sanders K.M., Akiyama T. The vicious cycle of itch and anxiety. Neurosci. Biobehav. Rev. 2018; 87: 17–26.
23. Piraccini B.M., Patrizi A., Fanti P.A., et al. RASopathic alopecia: hair changes associated with vemurafenib therapy. J. Am. Acad. Dermatol. 2015; 72 (4): 738–741.
24. Diamantopoulos P.T., Lakiotaki E., Kyriakakis G., Gogas H. New primary melanoma in a patient under triple therapy with vemurafenib, cobimetinib, and atezolizumab for metastatic melanoma. Melanoma Res. 2020; 30 (2): 206–208.
25. Maio M., Lewis K., Demidov L., et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF^{V600} mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19 (4): 510–520.

Itching and Other Manifestations of Cutaneous Toxicity in Patients with Melanoma on the Background of Therapy with BRAF and MEK Inhibitors: a Review of Clinical Guidelines on Management Tactics

A.V. Michenko, PhD[1, 2], L.S. Kruglova, PhD, Prof.[1], K.V. Orlova, PhD[3], I.V. Samoylenko, PhD[3], I.A. Utyashev, PhD[4], A.N. Lvov, PhD, Prof.[1, 2], D.V. Romanov, PhD[5, 6], Ye.A. Fedulina[1]

[1] *Central State Medical Academy*
[2] *Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University*
[3] *N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology*
[4] *Hadassah Institute of Oncology*
[5] *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*
[6] *Mental Health Research Center*

Contact person: Anna V. Michenko, amichenko@mail.ru

Targeted therapy of melanoma with BRAF and MEK inhibitors has become a breakthrough in the treatment of this aggressive tumor. At the same time, long-term use of these effective drugs is often limited by the development of severe adverse events, among which skin toxicity symptoms are of special importance. Therefore, this article presents the spectrum of manifestations of skin toxicity of combined targeted therapy with BRAF and MEK inhibitors using the combination of vemurafenib and cobimetinib as an example: pruritus, maculopapular and papulopustular rash, photosensitivity, alopecia, skin neoplasms. The principles of diagnostics are discussed, algorithms for prescribing external and systemic therapy are presented, taking into account the severity of damage to the skin and its appendages.

Key words: *skin toxicity, BRAF inhibitors, MEK inhibitors, vemurafenib, cobimetinib, melanoma, targeted therapy*

НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ

Реклама

ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ

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

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

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

news@nop2030.ru

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

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

Тройная комбинация в лечении пациента с метастатической меланомой кожи с мутацией BRAF V600

А.С. Царева[1, 2], В.В. Назарова, к.м.н.[1, 2], К.В. Орлова, к.м.н.[2], П.Е. Тулин, к.м.н.[2], Л.В. Демидов, д.м.н., проф.[2]

Адрес для переписки: Анастасия Сергеевна Царева, tsarevaas1997@yandex.ru

Для цитирования: Царева А.С., Назарова В.В., Орлова К.В. и др. Тройная комбинация в лечении пациента с метастатической меланомой кожи с мутацией BRAF V600. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (17): 36–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-17-36-39

В статье представлен клинический случай использования комбинированной терапии ингибиторами BRAF/MEK и анти-PD-1-моноклональным антителом у пациента с метастатической меланомой кожи с мутацией BRAF. Данный клинический случай демонстрирует рецидивирующее течение заболевания, связанное с резистентностью к монотерапии анти-PD-1, таргетной терапии BRAF/MEKi, непереносимой токсичностью при использовании комбинированной иммунотерапии и относительный успех при попытке проведения тройной иммунотаргетной терапии ингибиторами BRAF/MEK (дабрафениб + траметиниб) и ингибитором контрольных точек иммунного ответа (пролголимаб).

Ключевые слова: *меланома, BRAF/MEK-ингибиторы, анти-PD-1, BRAF V600, пролголимаб, дабрафениб, траметиниб*

Введение

Меланома кожи является одной из наиболее агрессивных форм злокачественных опухолей кожи и одной из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний из-за способности к метастазированию. Ежегодно около 232 100 (1,7%) случаев впервые выявленных злокачественных новообразований (исключая немеланомный рак кожи) и около 55 500 (0,7% всех случаев смерти от злокачественных новообразований) случаев смерти от злокачественных новообразований приходятся на меланому кожи [1]. В отличие от других солидных опухолей меланома в основном встречается у лиц молодого и среднего возраста (средний возраст на момент постановки диагноза 57 лет). Заболеваемость линейно увеличивается в возрасте от 25 лет до 50 лет, затем снижается, особенно среди лиц женского пола. Примерно в 10% случаев меланома диагностируется на распространенной стадии (нерезектабельный или метастатический процесс), причем у трети пациентов на момент постановки диагноза метастатической болезни поражены внутренние органы и головной мозг, что сопровождается худшим прогнозом течения заболевания и меньшей вероятностью ответа на лечение [2].

За последнее десятилетие благодаря внедрению ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (нацеленных на PD-1/PD-L1 и CTLA-4), низкомолекулярных ингибиторов BRAF и MEK для подгруппы пациентов с мутациями BRAF V600 возможности лекарственной терапии значительно расширились. Однако, несмотря на ощутимый прогресс в лечении пациентов с распространенными формами заболевания, для ряда пациентов с метастатической меланомой прогноз остается неблагоприятным.

В настоящее время стандартом лечения первой линии нерезектабельной местно-распространенной/метастатической меланомы являются анти-PD-1-моноклональные антитела в монотерапии (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб), комбинированная иммунотерапия (анти-PD-1-препараты (ниволумаб) в сочетании с ингибитором CTLA-4 (ипилимумаб)). В случае BRAF-мутированной меланомы дополнительным вариантом первой линии терапии является использование ингибиторов BRAF и MEK. Двойная блокада BRAF/MEK превосходит монотерапию BRAF-ингибиторами по частоте объективных ответов (ЧОО), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Монотерапию ингибитором BRAF следует использовать только в случае абсолютных противопоказаний для применения MEK-ингибиторов [3].

Но как быть с пациентами, у которых заболевание прогрессирует на всех последовательных линиях современной терапии? Таргетная терапия BRAF- и MEK-ингибиторами индуцирует высокую начальную ЧОО у пациентов с BRAF-мутированной меланомой, со средней продолжительностью ответа около года. Иммунотерапия антителами к рецепторам программируемой клеточной гибели дает более низкие показатели ЧОО, но с большей длительностью ответа. Доклинические данные показывают, что сочетание ингибиторов BRAF и MEK с ингибиторами иммунных контрольных точек позволяет

обойти ограничения каждого класса препаратов, достичь более высоких показателей ответа и улучшить долгосрочный контроль заболевания [4] .

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы II KEYNOTE-022 сравнивали эффективность тройной комбинации пембролизумаба, дабрафениба и траметиниба и эффективность двойной комбинации плацебо с дабрафенибом и траметинибом. В исследование было включено 120 пациентов с метастатической меланомой с мутацией BRAF V600E/K, ранее не получавших лечения. Первичной конечной точкой была оценка ВБП. Вторичными конечными точками являлись ЧОО, длительность объективного ответа и ОВ.

За 36,6 месяца наблюдения медиана ВБП составила 16,9 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 11,3–27,9) в группе тройной терапии и 10,7 месяца (95% ДИ 7,2–16,8) – при двойной терапии (отношение рисков (ОР) 0,53; 95% ДИ 0,34–0,83). При тройной и двойной комбинациях терапии ВБП через 24 месяца составила 41,0% (95% ДИ 27,4–54,2) и 16,3% (95% ДИ 8,1–27,1) соответственно, медиана длительности объективного ответа – 25,1 месяца (95% ДИ 14,1 – не достигнут) и 12,1 месяца (95% ДИ 6,0–15,7) соответственно. Медиана ОВ в группе триплета не была достигнута. В группе дуплета она составила 26,3 месяца (ОР 0,64; 95% ДИ 0,38–1,06). В группах триплета и дуплета ОВ через 24 месяца составила 63,0% (95% ДИ 49,4–73,9) и 51,7% (95% ДИ 38,4–63,4) соответственно. Побочные эффекты 3–4-й степени, связанные с лечением, отмечались у 35 (58%) пациентов (в том числе один летальный исход) исследуемой группы и 15 (25%) пациентов контрольной группы [5].

В указанном исследовании комбинация пембролизумаба, дабрафениба и траметиниба существенно улучшила ВБП, длительность объективного ответа и ОВ у пациентов с BRAF-мутированной метастатической меланомой по сравнению с комбинированной таргетной терапией и увеличила процент нежелательных явлений. Однако выигрыш от использования тройной комбинации не достиг статистической значимости в соответствии с гипотезой исследования, хотя нумерически медиана ВБП была выше в группе тройной комбинации.

Еще одним исследованием эффективности тройной комбинации было исследование COMBI-i – фаза III. В исследовании сравнивали терапию спартализумабом в комбинации с дабрафенибом и траметинибом (С+Д+Т) с плацебо плюс дабрафениб и траметиниб (плацебо+Д+Т) у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600. Первичной конечной точкой в исследовании была ВБП, ключевой вторичной конечной точкой – ОВ.

За время наблюдения медиана ВБП составила 16,2 месяца (95% ДИ 12,7–23,9) в группе С + Д+Т и 12,0 месяца (95% ДИ 10,2–15,4) – в группе плацебо+Д+Т (ОР 0,82; 95% ДИ 0,66–1,03; p=0,042 (односторонний; незначимый)). ЧОО составила 69% (183 из 267 пациентов) против 64% (170 из 265 пациентов) соответственно. Побочные эффекты, связанные с лечением, отмечались у 55% (146 из 267) пациентов в группе С + Д+Т и 33% (88 из 264) – в группе плацебо+Д+Т. Как и исследование KEYNOTE-022, данное исследование не достигло своей первичной конечной точки. Дальнейшее исследование может выявить субпопуляции пациентов, которые будут иметь выигрыш от назначения данной комбинации препаратов, однако спартализумаб пока не зарегистрирован [6].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III IMspire150 сравнивали эффективность тройной комбинации атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба с эффективностью двойной комбинации таргетными препаратами. В исследование было включено 514 пациентов с нерезектабельной местно-распространенной/метастатической меланомой с мутацией BRAF. Первичной конечной точкой служила ВБП. Это исследование (NCT02908672) продолжается в настоящее время, но набор пациентов завершен.

При медиане наблюдения 18,9 месяца ВБП на фоне применения тройной комбинации атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба значительно превысила таковую при использовании двойной комбинации вемурафениба и кобиметиниба (15,1 против 10,6 месяца; ОР 0,78; 95% ДИ 0,63–0,97; p=0,025). Общий процент нежелательных явлений, связанных с лечением, в обеих группах превысил 30%, наблюдались повышение уровня креатинфосфокиназы (51,3 против 44,8%), диарея (42,2 против 46,6%), сыпь (40,9%, обе группы), артралгия (39,1 против 28,1%), пирексия (38,7 против 26,0%), повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) (33,9 против 22,8%) и липазы (32,2 против 27,4%). 13% пациентов группы атезолизумаба и 16% контрольной группы завершили лечение из-за побочных эффектов.

Таким образом, добавление атезолизумаба к таргетной терапии вемурафенибом и кобиметинибом было переносимым и значительно увеличивало ВБП у пациентов с метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 [7].

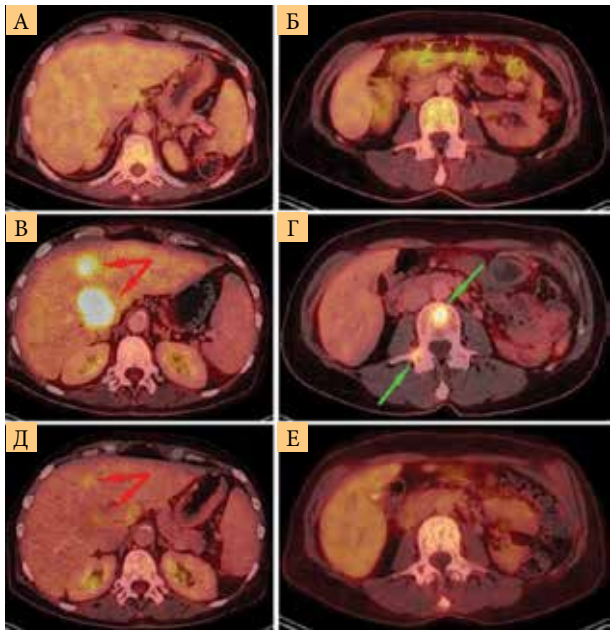
Клинический случай

Пациентка Т., 61 год, длительно отмечала наличие пигментного образования на коже грудной стенки слева. В 2019 г. пациентка обратилась в клинику по поводу кровоточивости новообразования. В июле 2019 г. было выполнено хирургическое лечение в объеме иссечения новообразования грудной стенки слева.

Данные гистологического исследования: узловая меланома с инвазией ретикулярного слоя дермы, без изъязвления, с умеренно выраженной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрацией. Уровень инвазии по Кларку IV. Толщина опухоли по Бреслоу 10,0 мм. В ходе молекулярно-генетического исследования выявлена мутация гена BRAF V600E. Пациентке был установлен первоначальный диагноз: меланома кожи грудной стенки слева pT4aN0M0, стадия IIC, мутация BRAF V600E.

После оперативного лечения пациентка находилась на динамическом наблюдении в течение 11 месяцев.

В августе 2020 г. пациентка самостоятельно отметила появление образования в левой подмышечной области. При дообследовании, по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой (^{18}F-ФДГ), в ноябре 2020 г. в левой аксиллярной области определена малочисленная группа лимфатических узлов до 3 см с высокой метаболической активностью, в корнях легких симметрично – немногочисленные лимфоузлы до 7 мм неопределенного генеза. По месту жительства в декабре 2020 г. пациентке было выполнено оперативное лечение в объеме подмышечно-подло-



ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ, аксиальные проекции (А–Е).
При сравнении ПЭТ/КТ от 14 апреля 2021 г. (А, Б – на фоне терапии вемурафенибом и кобиметинибом) и ПЭТ/КТ от 27 сентября 2021 г. (В, Г – на фоне терапии ипилимумабом и ниволумабом) отмечалось прогрессирование заболевания в виде появления очагов гиперфиксации ^{18}F-ФДГ в печени (В, красные стрелки) и костях (Г, зеленые стрелки). После смены терапии на пролголимаб и дабрафениб + траметиниб ПЭТ/КТ от 24 января 2022 г. (Д, Е) показала уменьшение размеров и метаболической активности очагов в печени (Д, красные стрелки), отсутствие очагов гиперфиксации радиофармпрепарата в костях (Е)

паточной лимфаденэктомии слева с пластикой. Рекомендована адъювантная терапия по схеме: вемурафениб 960 мг/сут ежедневно непрерывно + кобиметиниб 60 мг один раз в день, прием 1–21-й дни, семь дней перерыв, в течение года, плановое обследование один раз в три месяца. Необходимо отметить, что данный комбинированный режим таргетной терапии не зарегистрирован для адъювантного применения.

С декабря 2020 г. пациентка начала прием комбинированной таргетной терапии.

При первом контрольном обследовании, по данным ПЭТ/КТ (апрель 2021 г.), отмечалось появление конгломератов лимфоузлов в воротах печени до 2,5 см, выявлен канцероматоз брюшины, что свидетельствовало о прогрессировании заболевания на фоне приема таргетных препаратов, продолжительность приема которых до прогрессирования составляла 3,5 месяца.

С учетом прогрессирования заболевания пациентке назначили комбинированную иммунотерапию – ипилимумаб 3 мг/кг и ниволумаб 1 мг/кг, один раз в 21 день.

29 апреля 2021 г. было выполнено первое введение комбинированной иммунотерапии ипилимумабом и ниволумабом. В течение первых двух недель после введения препаратов у пациентки появились жалобы на выраженную слабость, тошноту, потемнение мочи. Из-за подозрения на развитие иммуноопосредованного гепатита и холестатического синдрома пациентка была экстренно госпитализирована в стационар. Анализ крови (июнь 2021 г.): АЛТ – 262,9 ЕД/л (норма лаборатории – 7–35; 7,5 нормы – GRADE 3 по CTCAE 5.0), аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 288 ЕД/л (норма лаборатории – 8–40; 7,2 нормы – GRADE 3 по CTCAE 5.0), общий билирубин – 100,9 мкмоль/л (норма лаборатории – 3,40–17,0; 5,9 нормы – GRADE 3 по CTCAE 5.0), щелочная фосфатаза (ЩФ) – 1490 ЕД/л (норма лаборатории – 34–114; 13 норм – GRADE 3 по CTCAE 5.0), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 1740 ЕД/л (норма лаборатории – 9–52; 33 нормы – GRADE 4 по CTCAE 5.0). В условиях стационара проводилась консервативная терапия преднизолоном 40 мг перорально, адеметионином 400 мг внутривенно капельно, метронидазолом 100 мл внутривенно капельно. После выписки пациентка амбулаторно продолжала прием преднизолона с постепенной редукцией дозы.

С мая по сентябрь 2021 г. пациентка не получала специфического лечения с учетом длительного восстановления после развития нежелательного явления. Комбинированная иммунотерапия была полностью отменена.

При контрольном обследовании, по данным ПЭТ/КТ, в сентябре 2021 г. выявлено дальнейшее прогрессирование заболевания в виде появления очагов в печени и костях скелета (литическая деструкция) (рисунок, А–Г).

С учетом тяжести состояния пациентке по месту жительства рекомендовали паллиативное лечение.

В октябре 2021 г. пациентка обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина для получения второго врачебного мнения. На момент обращения функциональный статус пациентки расценивался как ECOG-3, она использовала опиоидные анальгетики (трамадол, промедол) с незначительным эффектом, нуждалась в помощи.

В рамках научной тематики отделения онкодерматологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было начато комбинированное лечение по схеме: пролголимаб (1 мг/кг внутривенно один раз в 14 недель), дабрафениб 300 мг/сут + траметиниб 2 мг/сут.

На протяжении всего периода лечения в анализах крови сохранялись повышенные показатели АЛТ, АСТ в пределах 2-й степени, повышение уровней ЩФ, ГГТП расценивалось как проявление основного заболевания.

Через месяц от начала терапии (два введения пролголимаба на фоне терапии дабрафенибом и траметинибом) пациентка отметила улучшение общего состояния, значимое уменьшение болевого синдрома (отказ от приема опиоидных анальгетиков).

С октября 2021 г. проведено шесть курсов иммунотерапии пролголимабом на фоне таргетной терапии.

Данные контрольной ПЭТ/КТ в феврале 2022 г.: частичный ответ в виде уменьшения количества, размеров и метаболической активности всех ранее выявленных очагов опухолевой активности (рисунок, Д и Е).

Данных о прогрессировании заболевания не получено, в связи с чем лечение было продолжено по прежней схеме.

С учетом поражения костей скелета литического характера с марта 2022 г. была начата терапия остеомодифицирующими агентами.

19 марта 2022 г. (спустя пять месяцев от начала тройной терапии) пациентка отметила появление боли, ломоты в суставах верхних и нижних конечностей, купируемых приемом

ибупрофена. Подобные жалобы расценивались как развитие нежелательных явлений на фоне тройной комбинации, в связи с чем с 25 марта 2022 г. прием таргетных препаратов был отменен и далее продолжен в редуцированных дозах (дабрафениб 250 мг/сут + траметиниб 2 мг/сут), после чего указанная симптоматика разрешилась.

Пациентке суммарно на момент подготовки статьи проведено 11 курсов иммунотерапии пролголимабом на фоне продолжающейся таргетной терапии дабрафенибом и траметинибом.

Заключение

Роль тройных комбинаций в лечении пациентов с неоперабельной и/или метастатической меланомой кожи с мутацией BRAF в настоящее время активно изучается и обсуждается. Вопрос, какой же пациент с неоперабельной и/или метастатической меланомой кожи с мутацией BRAF получит наибольшую пользу от назначения тройной комбинации, остается открытым. Представленное клиническое наблюдение свидетельствует об успешном применении тройной комбинации (иммунотерапии с таргетной терапией) у пациентки с ранее зарегистрированным прогрессированием болезни на фоне всех видов стандартной терапии. Данный случай демонстрирует возможность повторного использования BRAFi и MEKi у пациентов, уже получавших в анамнезе таргетную терапию и завершивших лечение таргетными препаратами из-за прогрессирования заболевания. Кроме того, остается открытым вопрос о возможности применения иммунотерапии анти-PD-1 у пациентов с ранее зарегистрированной токсичностью 3–4-й степени на фоне комбинированной (анти-PD-1 + анти-CTLA-4) иммунотерапии.

Исходя из опубликованных на сегодняшний день данных литературы, выбор целесообразно делать в пользу комбинации таргетных препаратов, которая ранее не использовалась, в случае их повторного назначения после прогрессирования. Поэтому в данном случае мы отдали предпочтение комбинации дабрафениба и траметиниба. Добавление иммунотерапии анти-PD-1 (пролголимаб) к таргетной терапии не привело к рецидиву тяжелого гепатита, который ранее был зарегистрирован на фоне комбинированной иммунотерапии и не позволил провести запланированную терапию в полном объеме. В данном клиническом случае использование тройной комбинации (пролголимаб + дабрафениб + траметиниб) позволило достичь объективного ответа на лечение, увеличить ВБП при удовлетворительной переносимости. В настоящее время пациентка продолжает лечение.

Литература

1. Schadendorf D., van Akkooi A.C.J., Berking C., et al. Melanoma. Lancet. 2018; 392 (10151): 971–984.
2. Leonardi G.C., Falzone L., Salemi R., et al. Cutaneous melanoma: from pathogenesis to therapy (review). Int. J. Oncol. 2018; 52 (4): 1071–1080.
3. Michielin O., van Akkooi A.C.J., Ascierto P.A., et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Approved by the ESMO Guidelines Committee: February 2002, last update September 2019. Ann. Oncol. 2019; 30 (12): 1884–1901.
4. Ribas A., Lawrence D., Atkinson V., et al. Combined BRAF and MEK inhibition with PD-1 blockade immunotherapy in BRAF-mutant melanoma. Nat. Med. 2019; 25 (6): 936–940.
5. Ferrucci P.F., Di Giacomo A.M., Del Vecchio M., et al. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. J. Immunother. Cancer. 2020; 8 (2): e001806.
6. Dummer R., Long G.V., Robert C., et al. Randomized phase III trial evaluating spartalizumab plus dabrafenib and trametinib for BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma. J. Clin. Oncol. 2022.
7. Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF^{V600} mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020; 395 (10240): 1835–1844.

Triple Combination in the Treatment of Patient with Metastatic Melanoma of the Skin with Braf V600 Mutation

A.S. Tsareva[1, 2], V.V. Nazarova, PhD[1, 2], K.V. Orlova, PhD[2], P.Ye. Tulin, PhD[2], L.V. Demidov, PhD, Prof.[2]

[1] *N.I. Pirogov Russian National Research Medical University*
[2] *N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology*

Contact person: Anastasia S. Tsareva, tsarevaas1997@yandex.ru

The article presents a clinical case of the use of combined therapy with BRAF/MEK inhibitors and anti-PD-1 monoclonal antibody in a patient with metastatic melanoma of the skin with a BRAF mutation. This clinical case demonstrates a recurrent course of the disease associated with resistance to anti-PD-1 monotherapy, targeted BRAF/MEKi therapy, intolerant toxicity when using combined immunotherapy and relative success when attempting triple immunotargeted therapy with BRAF/MEK inhibitors (dabrafenib + trametinib) and an immune response checkpoint inhibitor (prolgolimab).

Key words: *melanoma, RAF/MEK inhibitors, anti-PD-1, BRAF V600, prolgolimab, dabrafenib, trametinib*

Иммунотерапия в комбинации с лучевой терапией при лечении пациентов с плоскоклеточным раком кожи

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

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

[3] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

Д.А. Кравчук[1, 2] О.П. Трофимова, д.м.н., проф.[2, 3], К.Ю. Иванилов[2], В.В. Назарова, к.м.н.[1, 2], К.В. Орлова, к.м.н.[2], Л.В. Демидов, д.м.н., проф.[2]

Адрес для переписки: Дарья Александровна Кравчук, kravchuchek@yandex.ru

Для цитирования: Кравчук Д.А., Трофимова О.П., Иванилов К.Ю. и др. Иммунотерапия в комбинации с лучевой терапией при лечении пациентов с плоскоклеточным раком кожи. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (17): 40–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-17-40-46

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) является вторым по частоте встречаемости злокачественным новообразованием. Заболеваемость ПКРК продолжает расти. Как правило, опухоль характеризуется доброкачественным клиническим течением и излечивается хирургическим путем, но в ряде случаев наблюдается развитие местно-распространенных (и/или метастатических) форм. В течение продолжительного периода времени лекарственная терапия пациентов с такими формами ПКРК, которая приводила бы не только к локальному эффекту, но и к увеличению продолжительности жизни, отсутствовала. В большинстве случаев ПКРК характеризуется высокой мутационной нагрузкой, наличием экспрессии PD-L1, что потенциально предполагает возможную чувствительность опухоли к иммунотерапии. Эти знания способствовали проведению клинических исследований анти-PD-1-иммунотерапии при местно-распространенных неоперабельных и/или метастатических формах ПКРК. В США в 2018 г. был одобрен первый препарат для лечения пациентов с местно-распространенной неоперабельной и/или метастатической формой ПКРК – цемиплимаб. В 2020 г. был одобрен еще один анти-PD-1-препарат – пембролизумаб**, что позволило расширить возможности лекарственной терапии указанной категории больных. Несмотря на высокую частоту объективных ответов на фоне иммунотерапии анти-PD-1 в первой линии (около 50%), у ряда пациентов наблюдается стабилизация болезни либо прогрессирование процесса. Стабилизации болезни для большинства пациентов недостаточно с учетом особенностей клинических проявлений, характерных для ПКРК, что требует поиска новых алгоритмов лечения и использования иммунотерапии в комбинации с другими методами для улучшения непосредственных и отдаленных результатов.*

*В статье представлен клинический случай пациента с местно-распространенным ПКРК правой голени, получавшего иммунотерапию анти-PD-1 (ниволумабом***) в сочетании с лучевой терапией в первой линии. На фоне такого лечения удалось достичь определенного успеха.*

Ключевые слова: *плоскоклеточный рак кожи, иммунотерапия, лучевая терапия, пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб, анти-PD-1*

* Не зарегистрирован в России.
** Не зарегистрирован в России по показанию ПКРК.
*** Не зарегистрирован в России и США по показанию ПКРК.

Введение

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) – злокачественная опухоль кожи, возникающая из эпителиальных клеток (кератиноцитов) эпидермиса кожи и/или эпидермиса волосяных фолликулов. ПКРК по частоте встречаемости занимает второе место после базальноклеточного рака среди всех немеланомных опухолей кожи [1]. В Российской Федерации (как и во многих странах мира) ПКРК не учитывается отдельно от других немеланомных опухолей кожи, однако, по некоторым данным, на него приходится до 15–20% всех случаев немеланомных опухолей кожи. В связи с этим статистика приводится для всех немеланомных опухолей кожи (в целом код С44 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра). Показатель заболеваемости зависит от региона проживания и существенно выше у людей со светлым фототипом кожи. Самые высокие показатели заболеваемости в мире наблюдаются в Австралии, где у каждого второго жителя до 70 лет развивается немеланомный рак кожи, самая низкая – в отдельных регионах Африки. В Российской Федерации в 2020 г. среди всех впервые выявленных злокачественных новообразований 10,9% составили немеланомные опухоли кожи. В 2020 г. в структуре заболеваемости на долю немеланомных опухолей кожи у мужчин пришлось 9%, у женщин – 12,5% [2].

С практической точки зрения плоскоклеточный рак рекомендуется классифицировать по риску рецидива (табл. 1 и 2). В этом случае учитывают локализацию опухоли (табл. 2), клинические и морфологические признаки (табл. 1) [3]. Группы локализаций в зависимости от риска рецидива представлены в табл. 2.

В подавляющем большинстве случаев пациентов с ПКРК удается излечить хирургическим методом. Когда опухоль располагается в зоне высокого риска (рис. 1), для лучшего контроля могут быть использованы другие хирургические подходы (например, микрохирургия по Мосу или более широкое удаление), которые иногда дополняются адъювантной лучевой терапией.

Примерно у 5% пациентов развиваются местно-распространенные и/или метастатические формы ПКРК. Такие пациенты являются плохими кандидатами для хирургического лечения или не являются ими вовсе. У пациентов с местно-распространенным и/или метастатическим ПКРК, не поддающимся хирургическому вмешательству или лучевой терапии, применяется системная противоопухолевая терапия. Возможны следующие варианты системной терапии [4–7]:

Таблица 1. Клинические и морфологические факторы риска рецидива плоскоклеточного рака кожи

Признак	Низкий риск	Высокий риск
Клинические признаки		
Локализация и размер	Зона L: размер < 20 мм Зона М: размер < 10 мм	Зона L: размер i
Границы опухоли	Четкие	Размытые
Первичная опухоль или рецидив	Первичная опухоль	Рецидив
Иммуносупрессия	Нет	Есть
Предшествующая лучевая терапия	Не проводилась	Опухоль в поле ранее проведенной лучевой терапии
Зона рубца/хронической язвы/хронического воспаления	Нет	Да
Быстрый рост опухоли	Нет	Да
Неврологические симптомы	Нет	Да
Морфологические признаки		
Степень дифференцировки	Высокодифференцированная или умеренно дифференцированная опухоль	Низкодифференцированная опухоль
Морфологические подтипы	Другие типы	Акантолитический (аденоидный), аденосквамозный (муцин-продуцирующий), десмопластический, метапластический (карциносаркоматозный) тип
Глубина (толщина или уровень) инвазии	≤ 6 мм и нет инвазии за пределы подкожной клетчатки	> 6 мм или инвазия за пределы подкожной клетчатки
Периневральная, лимфатическая или сосудистая инвазия	Нет	Есть

Таблица 2. Риск рецидива плоскоклеточного рака в зависимости от локализации первичной опухоли

Низкий риск (зона L)	Промежуточный риск (зона М)	Высокий риск (зона Н)
Туловище и конечности (за исключением ладоней, ногтевых фаланг, передней поверхности голеней, лодыжек, стоп)	Щеки, лоб, волосистая часть головы, шея и голени	«Зона лицевой маски» (центральные отделы лица, веки, брови, периорбитальные области, нос, губы (кожа и красная кайма), подбородок, нижняя челюсть, околоушная и заушная области, складки кожи лица, висок, ушная раковина), а также гениталии, ладони и стопы

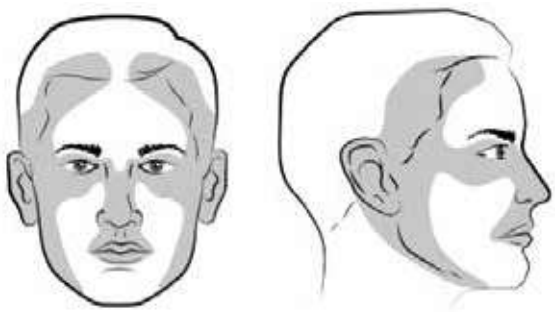


Рис. 1. Область маски на лице. Заштрихованные области указывают на высокий риск развития рецидива

- иммунотерапия ингибиторами контрольных точек (анти-PD-1, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), цемиплимаб, пембролизумаб);
- химиотерапия (с использованием фторпиримидинов, препаратов платины и антрациклинов);
- ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (цетуксимаб).

Развитие иммунотерапии стало прорывом в лечении местно-распространенного ПКРК. Механизмы чувствительности к иммунотерапии на сегодняшний день хорошо изучены. ПКРК входит в число опухолей с самой высокой мутационной нагрузкой (частотой соматических мутаций) [8]. Одним из первых клинических исследований по использованию иммунотерапии анти-PD-1 у больных местно-распространенным и/или метастатическим ПКРК стало исследование CARSKIN. В исследовании терапия первой линии пембролизумабом ассоциировалась с достижением объективного ответа на 15-й неделе у 55% пациентов с нерезектабельным ПКРК с позитивным PD-L1-статусом опухолевых клеток и 17% пациентов с негативным PD-L1-статусом [9].

С одобрением FDA и Европейским медицинским агентством по лекарственным средствам (EMA) анти-PD-1 цемиплимаба в 2018 г. и анти-PD-1 пембролизумаба FDA в 2020 г. иммунотерапия была признана стандартом лечения местно-распространенного и/или метастатического ПКРК, не поддающегося хирургическому вмешательству и лучевой терапии [10].

Цемиплимаб и пембролизумаб показали высокую эффективность при местно-распространенном и метастатическом ПКРК в исследованиях I/II фаз [11–13]. В расширенных когортах исследования фазы I ответ на цемиплимаб наблюдался у 13 (50%) из 26 пациентов (95% доверительный интервал (ДИ) 30–70). В когорте пациентов с метастатической формой ПКРК исследования фазы II ответ зафиксирован у 28 (47%) из 59 пациентов (95% ДИ 34–61). Медиана наблюдения составила 7,9 месяца в когорте больных метастатическим ПКРК. Среди 28 пациентов, ответивших на лечение, продолжительность ответа превысила шесть месяцев у 57%. У 82% ответ продолжал сохраняться, и они получали цемиплимаб на момент проведения данного анализа. Побочными явлениями, которые отмечались по крайней мере у 15% пациентов с метастатическим ПКРК, были диарея, усталость, тошнота, запор и сыпь. 7% пациентов прекратили лечение из-за нежелательных явлений [11]. В исследование не включались пациенты, перенесшие трансплантацию, пациенты с аутоиммунными заболеваниями, получавшие иммуносупрессивную терапию в любое время в течение предыдущих пяти лет, и пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями (например, хроническим лимфолейкозом). Таким образом, у пациентов с местно-распространенным и/или метастатическим ПКРК на фоне терапии цемиплимабом отмечался объективный ответ (полный или частичный) примерно в половине случаев. Профиль переносимости в целом был благоприятный. Имели место нежелательные явления, которые обычно возникают на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек.

В исследовании KEYNOTE-629 пембролизумаб также продемонстрировал клинически значимую и длительную противоопухолевую активность с управляемым профилем безопасности при местно-распространенном и/или метастатическом ПКРК [12]. В открытом нерандомизированном исследовании фазы II KEYNOTE-629, проведенном в 59 центрах, участвовали пациенты с местно-распространенным и/или метастатическим ПКРК. Они получали внутривенно пембролизумаб 200 мг каждые три недели в течение 35 циклов. Первичной конечной точкой была частота объективного ответа (ЧОО). Вторичные конечные точки включали длительность ответа, частоту контроля заболевания, выживаемость без прогрессирования, общую выживаемость, безопасность и переносимость. В настоящее время сообщается о результатах второго промежуточного анализа, включая исходные данные для местно-распространенной когорты и обновленные данные для рецидивирующей/метастатической когорты. Согласно обновленным результатам исследования, с ноября 2017 г. по сентябрь 2019 г. 159 пациентов (54 пациента с местно-распространенной формой ПКРК и 105 пациентов с рецидивирующим/метастатическим ПКРК) были включены в исследование и получили терапию пембролизумабом. Медиана времени от первого введения до анализа данных (29 июля 2020 г.) составила 14,9 месяца в когорте пациентов с местно-распространенным ПКРК (межквартильный размах 12,6–17,2 месяца) и 27,2 месяца в когорте пациентов с рецидивирующим/метастатическим ПКРК (межквартильный размах 25,6–29,2 месяца). В когорте пациентов с местно-распространенным ПКРК ЧОО достигла 50% (95% ДИ 36,1–63,9), включая 16,7% полных ответов и 33,3% частичных. В когорте пациентов с рецидивирующим/метастатическим ПКРК ЧОО составила 35,2% (95% ДИ 26,2–45,2%), включая 10,5% полных ответов и 24,8% частичных. Медиана длительности ответа не была достигнута ни в одной когорте. Нежелательные явления 3–5-й степени, связанные с лечением, зарегистрированы у 11,9% больных.

Ограничения исследования были связаны с его однорукавным характером и небольшим числом пациентов, получавших пембролизумаб в качестве терапии

первой линии в когорте больных рецидивирующим/метастатическим ПКРК.

Таким образом, иммунотерапия с использованием анти-PD-1-препаратов позволяет добиться длительного контроля над заболеванием примерно у половины пациентов с неоперабельным ПКРК.

Больные, у которых отмечается первичная резистентность или прогрессирование заболевания на фоне терапии, нуждаются в новых терапевтических подходах. Применяемая в настоящее время химиотерапия в большинстве случаев при относительно высокой ЧОО сопряжена с токсичностью и низкой длительностью ответов. Согласно данным нерандомизированных исследований, системная химиотерапия способна обеспечить частичный ответ примерно в 34–44% случаев, когда средняя выживаемость без прогрессирования достигает примерно пять месяцев, общая выживаемость – около 11 месяцев [4, 14]. Для решения этой проблемы требуется внедрение в клиническую практику препаратов с иным механизмом действия или разработка комбинированных методов лечения, позволяющих преодолеть резистентность к монотерапии анти-PD-1 в тех случаях, когда это необходимо.

В качестве возможной стратегии лечения ПКРК рассматривается комбинация иммунотерапии и лучевой терапии. В ряде работ показано, что радиационное повреждение опухолевых и нормальных тканей в поле облучения может запускать активацию иммунной системы через хорошо известные сигнальные каскады повреждения, иммуногенную гибель клеток. Полученные в исследованиях данные внесли изменения в парадигму использования лучевой терапии. Доклинические и клинические исследования выявили сложное взаимодействие между лучевой терапией, облученными клетками, тканями и иммунной системой [15–17].

Синергический эффект лучевой терапии и ингибиторов контрольных точек при ПКРК продемонстрирован в однокогортном интервенционном исследовании UNSCARRed, в котором применяли авелумаб и радикальную лучевую терапию. Полученные данные не позволяют достоверно судить об эффективности терапии ввиду небольшого числа пациентов. Однако интерес представляют собственно подход и профиль безопасности комбинированной терапии. В исследовании не зарегистрировано увеличения частоты нежелательных явлений 3–4-й степени по сравнению с одномодальным подходом [18].

Клинический случай

У пациента М., 71 год, диагностирован местно-распространенный ПКРК правой голени, развившийся на фоне хронического воспаления после аварии, с врастанием в большеберцовую кость. Со слов пациента, с 1975 г. он получал лечение по поводу посттравматического хронического остеомиелита правой голени. В январе 2021 г. стал отмечать появление язвенного дефекта кожи на передней поверхности правой голени. При обращении к онкологу по месту жительства

Рис. 2. Вид опухоли до начала терапии

выполнена биопсия опухоли. Данные патологоанатомического исследования: плоскоклеточный ороговевающий рак. Пациент обратился за консультацией в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина. При осмотре размер опухоли 10,5 × 7 см с распадом и кровотечением из отдельных ее участков. Важно, что у пациента в анамнезе имели место острые нарушения мозгового кровообращения в 2013 и 2015 гг., острый инфаркт миокарда в 2007 и 2018 гг. Сопутствующие заболевания – приобретенный порок сердца, аортальный стеноз, митральная недостаточность 2–3-й степени. Фракция выброса левого желудочка (по Симпону), по данным эхокардиографии, при обращении 40% (2–3-я степень по CTC v. 5.0). На рисунке 2 представлена визуальная картина опухоли до лечения.

Данные компьютерной томографии (КТ) от 31 августа 2021 г.: КТ-картина в большей степени соответствует

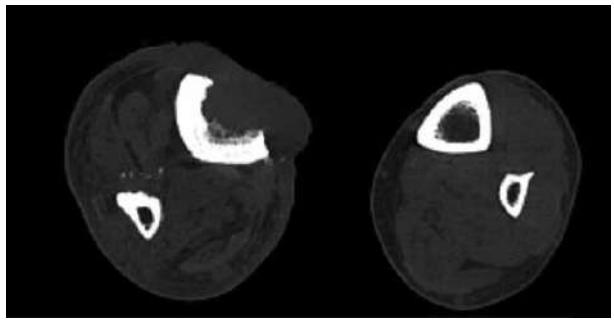


Рис. 3. Рентгенологическая картина деструкции нижней трети большеберцовой кости (сагиттальный срез)

Рис. 4. Рентгенологическая картина деструкции нижней трети большеберцовой кости (фронтальный срез)

Рис. 5. Вид опухоли после трех введений иммунотерапии, до начала лучевой терапии

опухоли кожи правой голени с врастанием в большеберцовую кость (рис. 3 и 4). Деформация и изменение структуры костей правой голени не противоречат последствиям остеомиелита. По итогам проведения врачебной комиссии было принято решение о назначении иммунотерапии анти-PD-1-моноклональным антителом ниволумабом 480 мг внутривенно капельно один раз в 28 дней. После двух введений ниволумаба проведен контроль в динамике.

КТ правой нижней конечности от 8 декабря 2020 г.: визуализируется грубый эксцентрический дефект большеберцовой кости справа 40 × 20 × 28 мм, в образованный дефект костной ткани пролабируют мягкие ткани голени.

17 декабря 2021 г. пациент обратил внимание специалистов на опухолевидное образование в области правой

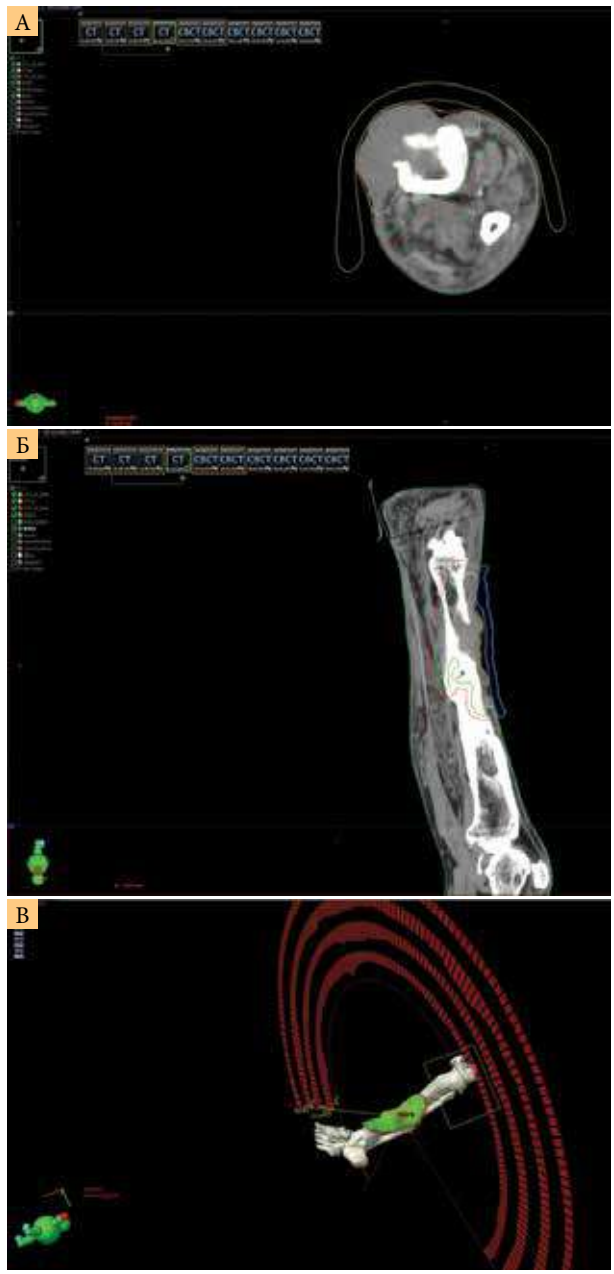


Рис. 6. План лучевой терапии (А, Б, В – дозовое распределение)

голени с явлениями распада мягких тканей, эпизодами кровотечения, зловонный запах, болевой синдром (рис. 5). Выполнено четвертое введение ниволумаба. На консилиуме врачей после анализа потенциального синергизма иммунотерапии и лучевой терапии было принято решение о назначении лучевой терапии совместно с иммунотерапией. Рекомендовано проведение паллиативной лучевой терапии на зону поражения правой голени в режиме гипофракционирования – разовая очаговая доза 8 Гр, суммарная очаговая доза 24–32 Гр (лечение один раз в неделю). Решено продолжить иммунотерапию ниволумабом. С 29 декабря 2021 г. по 19 января 2022 г. проведен

курс лучевой терапии под контролем визуализации на линейном ускорителе электронов Varian Halcyon с применением трехмерного планирования, многолепесткового коллиматора, фотонным пучком с энергией 6 МэВ с использованием фиксирующих приспособлений и тканеэквивалентного болюса с помощью технологии VMAT. Пациент перенес лечение удовлетворительно, лучевые реакции в конце курса лучевой терапии не зарегистрированы. К концу курса лечения кровоточивость тканей опухоли практически не отмечалась, болевой синдром уменьшился.

На рисунке 6 представлен лечебный план лучевой терапии (дозовое распределение).

Иммунотерапию ниволумабом пациент переносил удовлетворительно, нежелательных явлений не зарегистрировано.

Результаты контрольного обследования (позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с 18-фтордезоксиглюкозой с внутривенным контрастированием) от 17 марта 2022 г. показали увеличение накопления радиофармпрепарата в лимфатических узлах паховой области, которое, по данным дополнительного ультразвукового исследования, не расценивалось как метастатическое. Возможно, оно связано с проводимой иммунотерапией. При очередном осмотре – опухоль меньшего размера, не кровоточит, зловонный запах отсутствует (рис. 7). По состоянию на апрель 2022 г. пациент продолжал получать иммунотерапию анти-PD-1 без признаков прогрессирования заболевания.

Рис. 7. Вид опухоли после лучевой терапии

Заключение

Несмотря на отработанный алгоритм лечения локализованных форм ПКРК, поиск оптимального режима терапии для пациентов с местно-распространенной и метастатической формами остается актуальным. Калечащие операции, как правило резко ухудшающие качество жизни, отсутствие продолжительного ответа и токсичность химиотерапии приводят к неудовлетворительным результатам лечения в целом.

Развитие иммунотерапии вывело на новый уровень лечение пациентов с местно-распространенным или метастатическим ПКРК. В половине случаев удается достигать объективного ответа (полного или частичного), который сохраняется длительное время. Лечение характеризуется удовлетворительной переносимостью (нежелательные явления 3–5-й степени регистрируются в среднем у 11% пациентов). Переносимость служит важным критерием при выборе терапии, поскольку пациенты с ПКРК в большинстве своем лица пожилого возраста с сопутствующей патологией.

В представленном клиническом случае пациент имел достаточно выраженное коморбидное состояние. Иммунотерапия не усугубила течение сопутствующей патологии. Контроль над болезнью обеспечила комбинация иммунотерапии анти-PD-1 и лучевой терапии. Вопрос эффективности данных комбинированных подходов остается дискуссионным, но в некоторых ситуациях отмечается очевидная клиническая польза.

Литература

1. Waldman A., Schmults C. Cutaneous squamous cell carcinoma. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2019; 33 (1): 1–12.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
3. Клинические рекомендации «Плоскоклеточный рак кожи», утвержденные Минздравом России. М., 2020. ID476.
4. Jarkowski A., Hare R., Loud P., et al. Systemic therapy in advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): the Roswell park experience and a review of the literature. Am. J. Clin. Oncol. 2016; 39 (6): 545–548.
5. Cowey C.L., Robert N.J., Espirito J.L., et al. Clinical outcomes among unresectable, locally advanced, and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma patients treated with systemic therapy. Cancer Med. 2020; 9 (20): 7381–7387.
6. Lu S.M., Lien W.W. Concurrent radiotherapy with cetuximab or platinum-based chemotherapy for locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Am. J. Clin. Oncol. 2018; 41 (1): 95–99.

7. Trodello C., Pepper J.P., Wong M., Wysong A. Cisplatin and cetuximab treatment for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review. Dermatol. Surg. 2017; 43 (1): 40–49.
8. Marks R., Rennie G., Selwood T.S. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. Lancet. 1988; 1 (8589): 795–797.
9. Maubec E., Boubaya M., Petrow P., et al. Phase II study of pembrolizumab as first-line, single-drug therapy for patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinomas. J. Clin. Oncol. 2020; 38 (26): 3051–3061.
10. Migden M.R., Khushalani N.I., Chang A.L.S., et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. 2020; 21 (2): 294–305.
11. Migden M.R., Rischin D., Schmults C.D., et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. N. Engl. J. Med. 2018; 379 (4): 341–351.
12. Hughes B.G.M., Munoz-Couselo E., Mortier L., et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. Ann. Oncol. 2021; 32 (10): 1276–1285.
13. Grob J.J., Gonzalez R., Basset-Seguin N., et al. Pembrolizumab monotherapy for recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase II trial (KEYNOTE-629). J. Clin. Oncol. 2020; 38 (25): 2916–2925.
14. Fitzgerald K., Tsai K.K. Systemic therapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. Semin. Cutan. Med. Surg. 2019; 38 (1): E67–E74.
15. DeWolf K., Kruse V., Sundahl N., et al. A phase II trial of stereotactic body radiotherapy with concurrent anti-PD1 treatment in metastatic melanoma: evaluation of clinical and immunologic response. J. Transl. Med. 2017; 15 (1): 21.
16. Roger A., Finet A., Boru B., et al. Efficacy of combined hypo-fractionated radiotherapy and anti-PD-1 monotherapy in difficult-to-treat advanced melanoma patients. Oncoimmunology. 2018; 7 (7): e1442166.
17. Sharabi A.B., Nirschl C.J., Kochel C.M., et al. Stereotactic radiation therapy augments antigen-specific PD-1-mediated antitumor immune responses via cross-presentation of tumor antigen. Cancer Immunol. Res. 2015; 3 (4): 345–355.
18. Dinakaran D., Jha N., Joseph K., et al. Response and toxicity patterns seen in patients treated with combination immunotherapy and radiotherapy in the UNSCARRed (UNresectable Squamous Cell Carcinoma treated with Avelumab and Radical Radiotherapy) study. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 2021; 111 (3): e313–e314.

Immunotherapy in Combination with Radiation Therapy in the Treatment of Patients with Squamous Cell Skin Cancer

D.A. Kravchuk[1, 2], O.P. Trofimova, PhD, Prof.[2, 3], K.Yu. Ivanilov[2], V.V. Nazarova, PhD[1, 2], K.V. Orlova, PhD[2], L.V. Demidov, PhD, Prof.[2]

[1] *N.I. Pirogov Russian National Research Medical University*
[2] *N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology*
[3] *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education*

Contact person: Darya A. Kravchuk, kravchuchek@yandex.ru

Squamous cell skin cancer (SCC) is the second most common malignant neoplasm. The incidence of SCC continues to grow. As a rule, the tumor is characterized by a benign clinical course and is cured surgically, but in some cases, the development of locally common (and/or metastatic) forms is observed. For a long period of time, there were no methods of drug therapy of patients with such forms of SCC that would lead not only to a local effect, but also to an increase in life expectancy. In most cases, SCC is characterized by a high mutational load, the presence of PD-L1 expression, which potentially suggests a possible sensitivity of the tumor to immunotherapy. This knowledge contributed to the conduct of clinical studies of anti-PD-1 immunotherapy in locally common inoperable and/or metastatic forms of SCC. In the USA, in 2018, the first drug for the treatment of patients with locally advanced inoperable and/or metastatic form of SCC, cemiplimab, was approved for the first time. In 2020 another anti-PD-1 drug, pembrolizumab, was approved, which allowed expanding the possibilities of drug therapy for this category of patients. Despite the high frequency of objective responses against the background of anti-PD-1 immunotherapy in the first line (about 50%), a number of patients have stabilization of the disease or progression of the process. Stabilization of the disease is not enough for most patients, taking into account the peculiarities of clinical manifestations characteristic of SCC, which requires the search for new approaches and the use of immunotherapy with other treatment options to improve immediate and long-term results.
The article presents a clinical case of a patient with locally advanced right shin SCC who received anti-PD-1 immunotherapy (nivolumab) in combination with radiation therapy as part of first-line therapy. On the background of such therapy, it was possible to achieve some success.

Key words: *squamous cell skin cancer, immunotherapy, radiation therapy, pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, anti-PD-1*

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

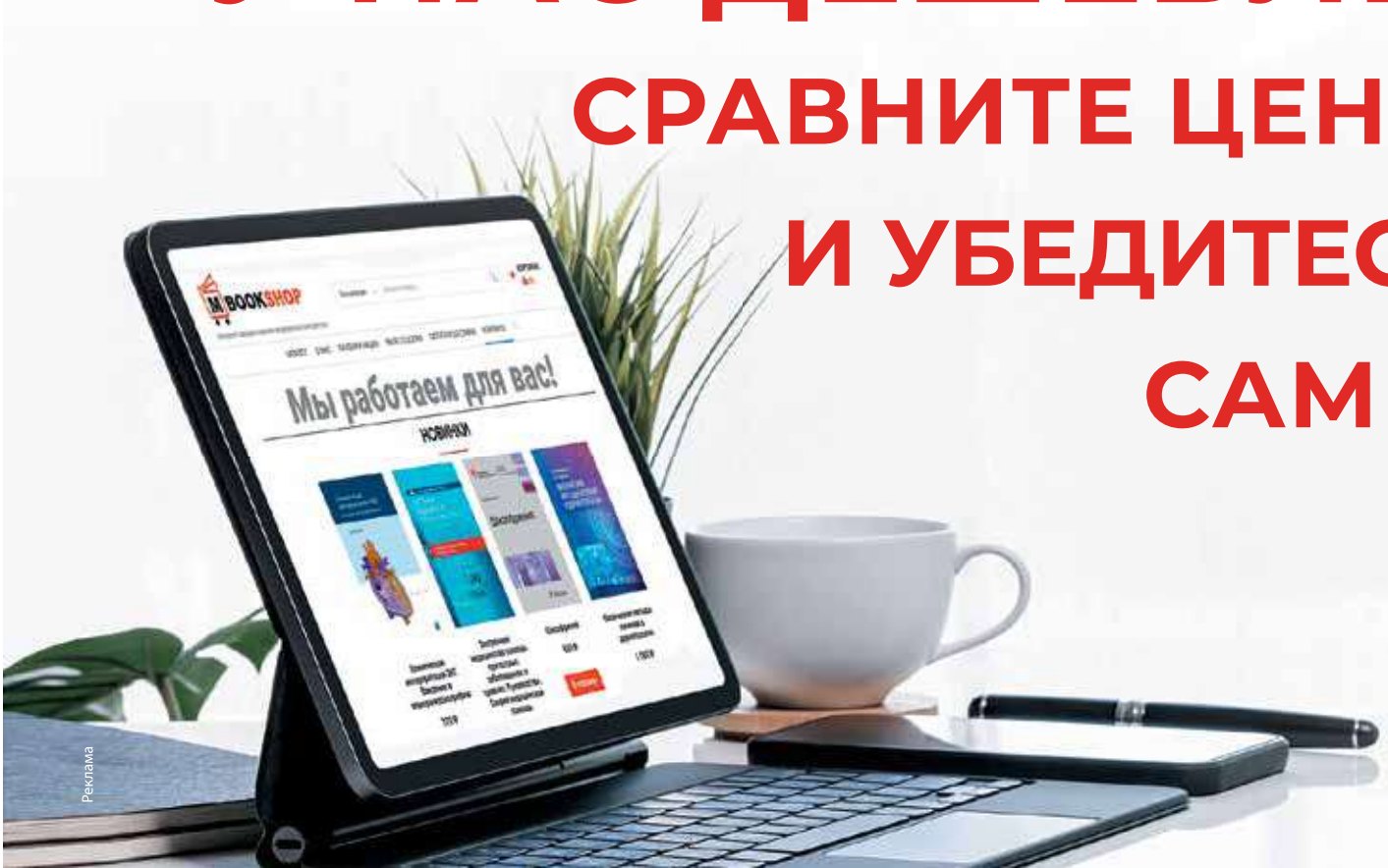
WWW.MBOOKSHOP.RU

Нужна медицинская книга?
Закажите:

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

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ И УБЕДИТЕСЬ САМИ!



Реклама

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

Возможности коррекции пирексии у пациентов с BRAF+ меланомой, получающих таргетную терапию

К.В. Орлова, к.м.н., Л.В. Демидов, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Орлова К.В., Демидов Л.В. Возможности коррекции пирексии у пациентов с BRAF+ меланомой, получающих таргетную терапию. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (17): 48–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-17-48-54

Успехи современной лекарственной терапии (таргетной и иммунотерапии) существенно изменили прогноз жизни пациентов с меланомой. Современные подходы к терапии позволяют значительно увеличить общую выживаемость пациентов с метастатической меланомой, а также снизить риск прогрессирования заболевания после хирургического лечения у пациентов с меланомой кожи высокого риска и увеличить общую выживаемость, в том числе при использовании в качестве адъювантной терапии. Таргетная терапия (комбинация препаратов дабрафениба и траметиниба, вемурафениба и кобиметиниба, энкорафениба и биниметиниба*) в большинстве случаев характеризуется развитием обратимых и легких/умеренных нежелательных явлений (НЯ). Многие НЯ считаются класс-специфичными, например дерматологические, желудочно-кишечные, со стороны органа зрения, сердечно-сосудистые и скелетно-мышечные. Тем не менее ряд НЯ, видимо, связан с используемым препаратом. Лихорадка/пирексия (в большей степени характерна для дабрафениба) и фотосенсибилизация (характерна для вемурафениба) являются наиболее распространенными и клинически важными примерами НЯ, которые требуют отдельного рассмотрения. В данной статье мы подробно остановимся на пирексии.*

Ключевые слова: *пирексия, BRAF+ меланома, дабрафениб, траметиниб, алгоритм*

Введение

За последнее десятилетие возможности лекарственной терапии пациентов с меланомой значительно расширились. Одним из вариантов лечения стала таргетная терапия – блокирование митоген-активированного протеинкиназного сигнального пути в клетках меланомы, имеющих мутацию в гене BRAF (ингибиторы BRAF и MEK). Использование таргетной терапии (комбинация препаратов дабрафениба и траметиниба, вемурафениба и кобиметиниба, энкорафениба и биниметиниба) позволяет быстро добиться противоопухолевого ответа и увеличения продолжительности жизни как при метастатической меланоме, так и в адъювантном режиме при меланоме кожи высокого риска [1–6]. Лечение с использованием таргетной терапии проводится до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Сказанное означает, что часть пациентов может получать таргетную терапию длительный период, в то время как развитие нежелательных явлений (НЯ) способно привести к досрочному прекращению лечения. Это потенциально скажется на результатах терапии. Согласно данным регистрационных исследований, при использовании комбинированной таргетной терапии по поводу метастатической меланомы частота прекращения лечения из-за НЯ составляет 12,5–15,7% [1–3].

Почти у всех пациентов, получающих таргетную терапию, развиваются различные НЯ независимо от используемой комбинации таргетных препаратов (дабрафениб и траметиниб vs вемурафениб и кобиметиниб vs энкорафениб и биниметиниб), которые в большинстве случаев класс-специфичны: утомляемость, артралгия, сыпь, тошнота. Как правило, большинство НЯ 1-й или 2-й степени тяжести. В то же время некоторые НЯ, видимо, зависят от используемых препаратов. Например, лихорадка/ пирексия чаще регистрируется на фоне применения дабрафениба (и комбинации дабрафениба и траметиниба), а фотосенсибилизация – при использовании вемурафениба (комбинации вемурафениба и кобиметиниба). Кроме того, большинство НЯ реже возникают при комбинированной терапии, хотя лихорадка,

* В России не зарегистрирован.

связанная с лечением, составляет исключение. Основной задачей лекарственной терапии является увеличение продолжительности жизни пациентов при сохранении ее качества, поэтому своевременный мониторинг, обнаружение НЯ и его коррекция считаются важными составляющими лечебного процесса. Рассмотрим подробно пирексию, возникающую на фоне таргетной терапии дабрафенибом и траметинибом.

Частота развития пирексии по данным регистрационных исследований комбинации дабрафениба и траметиниба у пациентов с меланомой

В 2019 г. был представлен анализ пятилетнего наблюдения за 563 пациентами с метастатической BRAF V600+ меланомой кожи, которые получали комбинированную таргетную терапию дабрафенибом и траметинибом в рамках двух клинических исследований III фазы – COMBI-v и COMBI-d [5]. На основании данных этого анализа была подтверждена долгосрочная эффективность таргетной терапии у пациентов с BRAF+ метастатической меланомой. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 21% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 17–24) через четыре года и 19% (95% ДИ 15–22) через пять лет. Общая выживаемость (ОВ) у 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 для 109 пациентов, которые получали комбинированную таргетную терапию дабрафенибом и траметинибом и у которых удалось достичь полного ответа (ПО), пятилетняя ОВ составила 71% с медианой продолжительности ответа 36,7 месяца. У половины пациентов (n=55) ПО сохраняется по итогам проведения последней оценки. У большинства пациентов с ПО имели место «благоприятные» характеристики: ECOG – 0, нормальный уровень лактатдегидрогеназы, менее трех органов с метастазами на момент начала терапии.

Нежелательные явления (независимо от причины) зарегистрированы у 548 (98%) из 559 пациентов. О непредвиденных НЯ при длительном наблюдении не сообщалось. НЯ, приведшие к прекращению приема комбинации дабрафениба и траметиниба, зарегистрированы у 99 (18%) пациентов из 559. Пирексия стала наиболее частой причиной полной отмены терапии – 4% (n=23).

Необходимо отметить, что у пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с траметинибом, не зафиксировано летальных исходов, связанных с лечением.

В 2020 г. были представлены результаты пятилетнего анализа исследования COMBI-AD в отношении адъювантного использования комбинации дабрафениба и траметиниба у пациентов с BRAF+ меланомой кожи высокого риска (III стадия) после хирургического лечения. В исследование COMBI-AD в общей сложности было включено 870 пациентов (438 составили группу дабрафениба и траметиниба, 432 – группу плацебо). Характеристики пациентов были хорошо сбалансированы в двух группах. Пятилетняя выживаемость без рецидива (первичная конечная точка исследования) составила 52% (95% ДИ 48–58) в группе комбинации дабрафениба и траметиниба и 36% (95% ДИ, 32–41) в группе плацебо. Риск рецидива и летального исхода по сравнению с плацебо снизился на 49% (отношение рисков для рецидива или смерти 0,51; 95% ДИ 0,42–0,61).

Как минимум одно НЯ зарегистрировано у 422 (97%) пациентов группы комбинированной терапии и 380 (88%) пациентов группы плацебо. Из НЯ, развившихся более чем у 10% пациентов в группе комбинированной терапии, наиболее частым была лихорадка (любой степени – 63%; 3-й или 4-й степени – 5%) [5].

Поскольку пирексия стала наиболее частым побочным эффектом в исследовании COMBI-AD, исследователи дополнительно охарактеризовали сроки наступления событий, чтобы предоставить дополнительный контекст к результатам. У большинства пациентов пирексия развивалась в течение 23 дней от начала лечения (11–63 дня) в среднем с трехдневной (2–7 дней) длительностью эпизода [7]. Адъювантный 12-месячный курс комбинированной таргетной терапии дабрафенибом и траметинибом прекратили 26% пациентов из-за НЯ, в частности 9% всех пациентов именно из-за пирексии [7, 8].

Таким образом, частота полной отмены комбинированной таргетной терапии дабрафенибом и траметинибом вследствие пирексии, по данным регистрационных исследований, составляет 4–9%, что способно негативно отразиться на результатах лечения. Поэтому своевременное выявление и лечение пирексии может помочь смягчить исходы тяжелой степени пирексии и позволит большему количеству пациентов продолжить комбинированную терапию дабрафенибом и траметинибом в течение необходимого времени.

Частота развития пирексии по данным объединенного анализа нескольких клинических исследований

В 2021 г. были представлены результаты анализа 1071 пациента, получавшего комбинацию дабрафениба и траметиниба в следующих клинических исследованиях: регистрационное исследование фазы II при распространенном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) (n=82), исследование COMBI-AD фазы III при операбельной меланоме стадии III (n=435) и исследования COMBI-d и COMBI-v фазы III при нерезектабельной или метастатической меланоме (n=209 и n=350 соответственно) [9].

Из 1076 пациентов, включенных в клинические исследования, у 61,3% (n=660) развилась пирексия любой степени, у 5,7% – пирексия 3–4-й степени, у 15,6% – пирексия как серьезное НЯ, определенное критериями конкретного исследования. Среди 660 пациентов с пирексией у 33,0% зарегистрирован один эпизод пирексии, у 19,8% – два эпизода и у 47,1% – три эпизода и более (рис. 1). Важно, что из 15,6% случаев серьезной пирексии в 11,7% отмечался лишь один эпизод (рис. 2). Частота лихорадки, которая была самой высокой в начале лечения, со временем снижалась. Временное прекращение приема дабрафениба или траметиниба было наиболее распространенной и эффективной стратегией лечения.

Исторически считалось, что развитие пирексии связано с дабрафенибом. Не случайно, например, в исследовании COMBI-AD для купирования пирексии рекомендовалось снизить и/или отменить дозу дабрафениба (150 мг два раза в день), но не траметиниба (2 мг один раз в день). Однако с учетом более высокой частоты лихорадки на фоне применения комбинации дабрафениба и траметиниба по сравнению с монотерапией дабрафенибом в исследовании COMBI-d (51 против 28%) в настоящее время считается, что траметиниб также способствует возникновению лихорадки [10, 11].

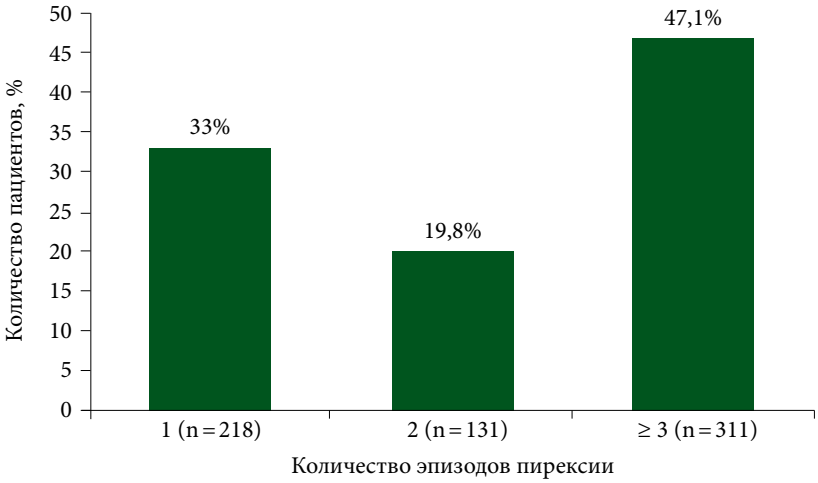


Рис. 1. Число эпизодов пирексии у пациентов, получавших дабрафениб и траметиниб в рамках клинических исследований

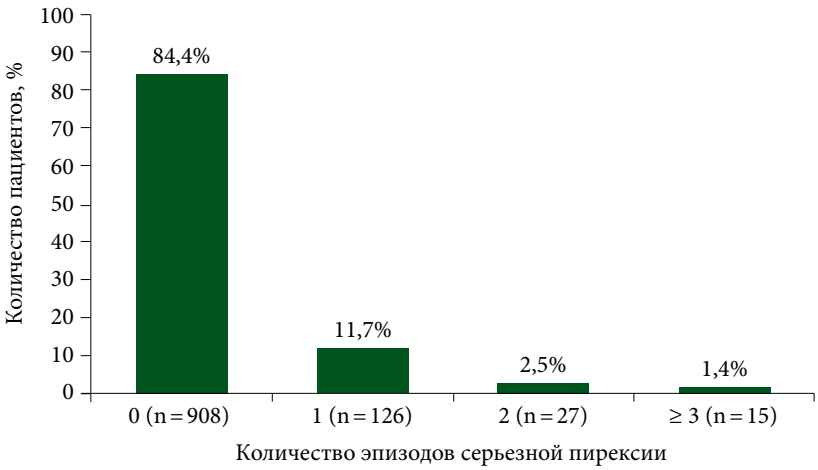


Рис. 2. Число эпизодов серьезной пирексии у пациентов, получающих дабрафениб и траметиниб в рамках клинических исследований

V. Atkinson и соавт. [12] опубликовали обновленный адаптированный алгоритм лечения пирексии (рис. 3), в котором рекомендуют прекратить прием как дабрафениба, так и траметиниба при появлении пирексии, которая определяется как повышение температуры ≥ 38 °C без признаков инфекционного поражения. Еще одно изменение в текущем алгоритме пирексии связано с возможностью отмены терапии при симптомах пирексии (озноб, мышечная ригидность, ночная потливость или другие гриппоподобные симптомы без подтвержденной температуры ≥ 38 °C) в случае подозрения на рецидив пирексии. Рекомендуется также возобновить прием обоих препаратов в полной дозе в случае отсутствия у пациента симптомов в течение 24 часов и более.

Исследование COMBI-APlus

Понимая важность управления НЯ, возникающими в ходе лечения, компания «Новартис» провела исследование COMBI-APlus (NCT03551626) – открытое исследование IIIb фазы комбинации дабрафениба и траметиниба у пациентов с BRAF+ меланомой кожи высокого риска (стадия III). Целью исследования было изучение влияния приведенного выше модифицированного алгоритма управления пирексией на частоту развития пирексии 3–4-й степени, госпитализации из-за пирексии или прекращения таргетной терапии при проведении 12-месячного курса адъювантной терапии дабрафенибом и траметинибом [12].

Согласно новому алгоритму, пирексией считается повышение температуры тела пациента ≥ 38 °C (ранее – 38,5 °C) или синдром пирексии – развитие озноба, ночной потливости или гриппоподобных симптомов без повышения температуры ≥ 38,0 °C в случае предполагаемой рецидивирующей пирексии по мнению исследователя.

Повторным эпизодом пирексии может считаться и непосредственно повторное повышение температуры тела пациента до 38 °C, появление так называемого синдрома пирексии: озноба, ночной потливости или гриппоподобных симптомов без температуры ≥ 38°C. В таких случаях алгоритм действия тот же: нужно приостановить прием обоих препаратов. При

* Если пирексия сопровождается другими симптомами, включая дегидратацию, гипотензию или почечную недостаточность, прием дабрафениба и траметиниба следует возобновить в сниженной дозе.

** Озноб, мышечная ригидность, ночная потливость или другие гриппоподобные симптомы без подтвержденной температуры ≥ 38,0 °C.

Рис. 3. Модифицированный алгоритм управления пирексией

Сравнение частоты пирексии и ее исходов в исследованиях с классическим подходом к ее менеджменту (COMBI-d/v и COMBI-AD) и исследованиях с новым алгоритмом ведения пациентов с пирексией (COMBI-i и COMBI-APlus)

Частота пирексии и ее исходов, %	COMBI-d/v (n = 559)	COMBI-i (контрольная группа) (n = 265)	COMBI-AD (n = 435)	COMBI-APlus (n = 552)
Пирексия любой степени	58	54,5	63	67,8
Пирексия 3–4-й степени	6	3,4	5,3	3,8
Госпитализация из-за пирексии	11,8	6,1	10,6	4,3
Пирексия, приведшая к отмене лечения	4	1,9	8,7	2,4

отсутствии симптомов в течение 24 часов и более необходимо восстановить прием дабрафениба и траметиниба либо в начальной дозе, либо в сниженной (принимая во внимание тяжесть симптомов пирексии и характеристики болезни). Алгоритмы ведения пациентов, использовавшиеся в клинических исследованиях, приведены на рис. 4.

С 29 августа 2018 г. по 26 сентября 2019 г. 552 пациента из 23 стран, в том числе России, были включены в исследование. На момент анализа (5 октября 2020 г.) все 552 пациента либо завершили запланированный 12-месячный курс лечения, либо прекратили терапию по разным причинам. Медиана времени наблюдения на момент анализа составила 18,1 месяца.

Пирексия любой степени наблюдалась у 374 (67,8%) пациентов, в частности у 194 (51,9%) – 1-й степени, 159 (42,5%) – 2-й степени, 15 (4,0%) – 3-й степени, 6 (1,6%) – 4-й степени. Отмена дозы дабрафениба и траметиниба зарегистрирована у 61,6 и 60,9% пациентов соответственно, а снижение дозы дабрафениба и траметиниба лишь у 5,8 и 4,3% пациентов соответственно. Среднее время до первого проявления лихорадки составило 22 дня (11–69 дней), а средняя продолжительность первого случая лихорадки – 2 дня (2–4 дня). Медиана продолжительности лечения как для дабрафениба, так и для траметиниба достигла 11 месяцев, а медиана относительной интенсивности дозы – 94,5%.

Исследование COMBI-APlus достигло своей первичной конечной точки улучшения частоты пирексии и исходов по сравнению с историческим контролем из исследования COMBI-AD. Пирексия 3–4-й степени, госпитализация из-за пирексии или полная отмена лечения наблюдались у 44 пациентов – всего 8,0% (95% ДИ 5,9–10,6) по сравнению с контрольной частотой 20,0% по данным исследования COMBI-AD.

Отдельно частота развития пирексии 3–4-й степени составила 3,8% в COMBI-APlus по сравнению с 5,3% в COMBI-AD, частота госпитализаций из-за пирексии – 4,3 и 10,6%, а частота прекращения лечения из-за пирексии – 2,4 и 9% соответственно (таблица). Поскольку исходные характеристики пациентов в исследованиях COMBI-AD и COMBI-APlus были схожими, предполагается, что именно использование модифицированного алгоритма управления пирексией способствовало улучшению результатов.

Предварительные результаты оценки выживаемости без рецидива свидетельствуют о том, что адаптированный алгоритм ведения пациентов с пирексией не снижает эффективности терапии. Через 12 месяцев 91,8% пациентов были живы и без рецидивов по сравнению с 88% в исследовании COMBI-AD.

Общий профиль НЯ в исследовании COMBI-APlus был аналогичен профилю в исследовании COMBI-AD, за исключением 27,9% пациентов с повышенным уровнем креатинфосфокиназы в крови (параметр, который не требовалось рутинно оценивать в исследовании COMBI-AD). В совокупности эти данные демонстрируют, что эффект модифицированного алгоритма прежде всего касается именно развития пирексии 3–4-й степени, а также госпитализации из-за пирексии или полной отмены лечения. Данный алгоритм не предполагал снижения общей частоты лихорадки

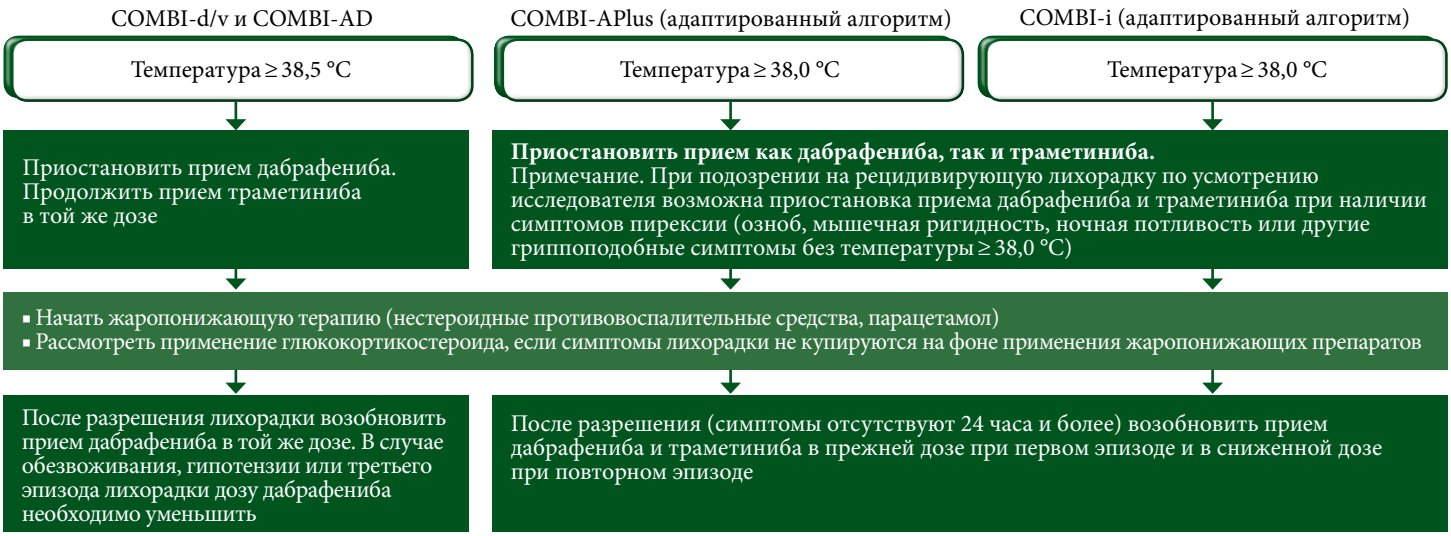


Рис. 4. Сравнение алгоритмов ведения пациентов с пирексией, использовавшихся в клинических исследованиях

(63% в COMBI-AD и 67,8% в COMBI-APlus) и был рассчитан именно как алгоритм, позволивший уменьшить частоту тяжелых эпизодов лихорадки, чтобы больше пациентов смогли завершить запланированный курс лечения.

В опубликованном в 2021 г. канадском консенсусе [13] по ведению пациентов с пирексией рекомендуется:

1) при первом эпизоде пирексии (или синдрома пирексии) приостановить прием дабрафениба и траметиниба. Следует рассмотреть возможность использования ацетаминофена или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), например ибупрофена, чтобы облегчить симптомы. Чередование ацетаминофена и ибупрофена может помочь быстрее разрешить синдром пирексии, а также поддерживать разрешение симптомов. Кроме того, для клинической оценки тяжелой/осложненной пирексии необходимо выполнить анализы крови (общий анализ с лейкоцитарной формулой, креатинин, электролиты, печеночные ферменты) и исследование на инфекции.

При неосложненной пирексии целесообразно выполнить клиническую оценку и те же анализы, если через 48 часов улучшения не наблюдается, несмотря на прекращение приема и использование антипиретиков. Антибиотики используются только в случае подтвержденной инфекции или нейтропении 3–4-й степени. Лечение дабрафенибом и траметинибом не следует возобновлять до тех пор, пока у пациента не исчезнут симптомы в течение как минимум 24 часов. Канадская рабочая группа также рекомендует, чтобы пациент не принимал жаропонижающих препаратов в течение как минимум 24 часов, поскольку это может маскировать продолжающиеся симптомы, связанные с синдромом пирексии.

При тяжелом/осложненном синдроме пирексии (требующем госпитализации или осложненном обезвоживанием 2-й степени и более по CTCAE, гипотензией, нарушением функции почек, спутанностью сознания или рвотой без другой конкретной причины (например, инфекции)) возобновляют прием дабрафениба и траметиниба в уменьшенной на одну ступень дозе не менее чем через 24 часа (по мнению ряда членов рабочей группы, должно пройти не менее 48 часов после разрешения симптомов синдрома пирексии, прежде чем возобновлять лечение) после исчезновения симптомов и прекращения приема жаропонижающих препаратов (ацетаминофен/ибупрофен). Увеличение дозы одного или обоих препаратов (дабрафениба или траметиниба) может быть рассмотрено позднее, если это клинически целесообразно. При синдроме пирексии в отсутствие подтвержденной инфекции, который не улучшается через 48 часов, можно рассмотреть вопрос о назначении глюкокортикостероидов (ГКС);

2) при неосложненном повторном эпизоде пирексии, который развился более чем через три недели после разрешения первого эпизода, алгоритм лечения соответствует алгоритму, описанному для первого случая, – отмена обоих препаратов и использование при необходимости жаропонижающих средств. Возобновлять терапию дабрафенибом и траметинибом рекомендовано без редукции дозы с предыдущей дозы, если нет осложнений.

При неосложненном повторном эпизоде пирексии, который развился менее чем через три недели после разрешения первого эпизода, необходимо отменить прием дабрафениба и траметиниба, использовать НПВП. Кроме того, целесообразно рассмотреть профилактику стероидами, или стратегию прерывистого дозирования, или снижение дозы при возобновлении лечения за счет уменьшения дозы прежде всего дабрафениба. Если улучшения нет, целесообразно снизить дозу траметиниба (согласно инструкции);

3) при синдроме кластерной пирексии (три и более эпизода за 30 дней) рекомендуется отменить прием дабрафениба и траметиниба, использовать ацетаминофен/ибупрофен, а также рассмотреть вопрос о назначении ГКС.

Решение об использовании ГКС или прерывистого дозирования должно быть адаптировано к характеру возникновения синдрома пирексии, потребностям пациента (сопутствующим заболеваниям) и условиям (лечению по поводу метастатической меланомы или в адъювантном режиме).

Возможные дозы препаратов:

- ацетаминофен: по 1 г каждые 4–6 ч, но не более 4 г в день;
- ибупрофен: по 400 мг каждые 4–6 ч, но не более 1,2 г в день при самостоятельном приеме или 3,2 г в день под тщательным наблюдением.

Как правило, прием ацетаминофена чередуется с приемом ибупрофена. Следует рассмотреть более низкие дозы при чередовании ацетаминофена и ибупрофена в зависимости от тяжести и продолжительности синдрома пирексии.

Доза ГКС в профилактических целях: преднизолон перорально 7,5–25 мг или дексаметазон 0,5–4 мг перорально ежедневно. Снижение дозы ГКС необходимо начинать, когда у пациента не наблюдается пирексия в течение как минимум месяца (с учетом клинических данных и других характеристик, связанных с пациентом и заболеванием).

Продолжать использование ГКС в течение как минимум месяца рекомендуется также австралийской группой [14].

Дозы ГКС для лечения резистентной пирексии (симптомы не улучшаются при отмене дабрафениба и траметиниба и использовании жаропонижающих средств): преднизолон 7,5–25 мг перорально в течение ≥ 5 дней.

Стратегия прерывистого приема дабрафениба и траметиниба включает короткий перерыв продолжительностью от двух до пяти дней, начинающийся за один-два дня до предполагаемого начала синдрома пирексии, с последующим лечением в предыдущей дозе по завершении перерыва в лечении. Австралийские эксперты советуют использовать стратегию прерывистого приема полной дозы, которая включает непрерывное лечение в течение 12 дней с последующим двухдневным перерывом для пациентов с синдромом пирексии, который повторяется каждые две-три недели. Рекомендация прерывистого дозирования теоретически подтверждается фармакокинетическими свойствами препаратов.

Заключение

Адаптированный алгоритм управления пирексией может быть проще в использовании, чем предыдущий подход к лечению пирексии, и позволяет пациентам контролировать гипертермию самостоятельно в домашних условиях в большинстве случаев без необходимости посещения клиники. Первые данные о безрецидивной выживаемости в исследовании COMBI-APlus демонстрируют эффективность лечения и возможность получения большинством пациентов долгосрочной пользы. Влияние адаптированного алгоритма лечения лихорадки на долгосрочную без-

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

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

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

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

441732/onco/all/04.2022/1

Реклама

рецидивную и общую выживаемость является предметом продолжающихся исследований.

Таким образом, раннее выявление пирексии, приостановка таргетной терапии и назначение НПВП позволяют лучше контролировать пирексию и способствуют снижению частоты пирексии 3–4-й степени, госпитализации из-за пирексии и, что крайне важно, снижают необходимость редукции дозы таргетных препаратов.

Литература

1. Long G.V., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D., et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. Ann. Oncol. 2017; 28 (7): 1631–1639. Erratum in: Ann. Oncol. 2019; 30 (11): 1848.
2. Larkin J., Ascierto P.A., Dréno B., et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N. Engl. J. Med. 2014; 371 (20): 1867–1876.
3. Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J., et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19 (10): 1315–1327. Erratum in: Lancet Oncol. 2018; 19 (10): e509.
4. Dummer R., Hauschild A., Santinami M., et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. N. Engl. J. Med. 2020; 383 (12): 1139–1148.
5. Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D., et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. N. Engl. J. Med. 2019; 381 (7): 626–636.
6. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N. Engl. J. Med. 2017; 377 (19): 1813–1823.
7. Schadendorf D., Hauschild A., Santinami M., et al. Patient-reported outcomes in patients with resected, high-risk melanoma with BRAFV600E or BRAFV600K mutations treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (COMBI-AD): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2019; 20 (5): 701–710.
8. Hauschild A., Santinami M., Long G.V., et al. COMBI-AD: adjuvant dabrafenib (D) plus trametinib (T) for resected stage III BRAF V600E/Kemutant melanoma. In: Presented at: 2017 ESMO Congress 8–12 September 2017. Madrid, Spain. Abstr. LBA6_PR.
9. Schadendorf D., Robert C., Dummer R., et al. Pyrexia in patients treated with dabrafenib plus trametinib across clinical trials in BRAF-mutant cancers. Eur. J. Cancer. 2021; 153: 234–241.
10. Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N. Engl. J. Med. 2014; 371 (20): 1877–1888.
11. Menzies A.M., Ashworth M.T., Swann S., et al. Characteristics of pyrexia in BRAFV600E/K metastatic melanoma patients treated with combined dabrafenib and trametinib in a phase I/II clinical trial. Ann. Oncol. 2015; 26 (2): 415–421.
12. Atkinson V., Robert C., Grob J.J., et al. Improved pyrexia-related outcomes associated with an adapted pyrexia adverse event management algorithm in patients treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib: primary results of COMBI-APlus. Eur. J. Cancer. 2022; 163: 79–87.
13. Thawer A., Miller W.H.Jr., Gregorio N., et al. Management of pyrexia associated with the combination of dabrafenib and trametinib: Canadian Consensus Statements. Curr. Oncol. 2021; 28 (5): 3537–3553.
14. Atkinson V., Long G., Menzies A., et al. Optimizing combination dabrafenib and trametinib therapy in BRAF mutation-positive advanced melanoma patients: Guidelines from Australian melanoma medical oncologists. Asia Pac. J. Clin. Oncol. 2016; 12: 5–12.

Possibilities of Pyrexia Correction in Patients with BRAF+ Melanoma Receiving Targeted Therapy

K.V. Orlova, PhD, L.V. Demidov, PhD, Prof.

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology

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

The success of modern drug therapy (targeted and immunotherapy) has significantly changed the prognosis of life of patients with melanoma. Modern approaches to therapy can significantly increase the overall survival of patients with metastatic melanoma, as well as reduce the risk of disease progression after surgical treatment in patients with high-risk skin melanoma and increase overall survival, including when used as adjuvant therapy. Targeted therapy (a combination of drugs dabrafenib and trametinib, vemurafenib and cobimetinib, encorafenib and binimetinib) in most cases is characterized by the development of reversible and mild/moderate adverse events (AE). Many AE are considered class-specific, for example, dermatological, gastrointestinal, from the organ of vision, cardiovascular and musculoskeletal. Nevertheless, a number of AE seem to be related to the drug used. Fever/pyrexia (more characteristic of dabrafenib) and photosensitization (characteristic of vemurafenib) are the most common and clinically important examples of AE that require separate consideration. In this article we will focus in detail on pyrexia.

***Key words**: pyrexia, BRAF+ melanoma, dabrafenib, trametinib, algorithm*

Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru

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

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

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

Реклама

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

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе

МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU

https://vk.com/vk.medforum
https://www.facebook.com/medforum.agency
https://www.instagram.com/umedp_/
https://www.youtube.com/umedpportal

Universal Medical Portal uMEDp.ru Universal Medical Portal uMEDp.ru Universal Medical Portal uMEDp.ru Universal

Московская городская онкологическая больница № 62

Как определить оптимальную последовательность терапии метастатической BRAF-положительной меланомы кожи

Д.Л. Строяковский, к.м.н., А.Н. Юрченков

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

Для цитирования: Строяковский Д.Л., Юрченков А.Н. Как определить оптимальную последовательность терапии метастатической BRAF-положительной меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (17): 56–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-17-56-60

За последнее десятилетие разработка таргетной терапии (ингибиторы BRAF и MEK) и моноклональных антител против PD-1 или CTLA-4 радикально изменила ландшафт лечения BRAF-положительной меланомы и значительно улучшила состояние пациентов. Тем не менее доступность как таргетной терапии, так и иммунотерапии привела к разумной клинической дилемме, какой вид терапии назначать в первой линии тому или иному пациенту. В данном обзоре представлены текущие результаты клинических исследований и характеристики пациента, на которые следует обратить внимание при выборе оптимального режима лечения.

Ключевые слова: *последовательность терапии, BRAF+ меланома, дабрафениб, траметиниб, ниволумаб, ипилимумаб*

Меланома кожи (МК) не является таким распространенным онкологическим заболеванием, как рак легкого, рак молочной железы, опухоли желудочно-кишечного тракта. Тем не менее данная патология относится к наиболее значимым проблемам здравоохранения. Особое значение в лечении продвинутых стадий меланомы кожи имеет своевременная молекулярно-генетическая диагностика, а именно исследование методом полимеразной цепной реакции на мутацию в гене BRAF. Согласно опубликованным данным, в России доля BRAF-позитивных пациентов с распространенной стадией МК (III или IV) достигает 60% [1].

Начало XXI в. ознаменовалось прорывом в лечении метастатической меланомы кожи (мМК). Благодаря достижениям фармацевтической индустрии пациенты с ограниченными возможностями лечения получили ряд дополнительных опций длительного контроля над заболеванием. Так, у пациентов с мМК с мутацией в гене BRAF лечебной опцией, достоверно влияющей как на общую выживаемость (ОВ), так и на выживаемость без прогрессирования (ВБП), является таргетная терапия (ТТ) ингибиторами BRAF + MEK [2] (рис. 1). С 2016 г. у таких пациентов появился новый вид лекарственного лечения – комбинированная иммунотерапия анти-PD-1/анти-CTLA-4-антителами (ниволумаб + ипилимумаб).

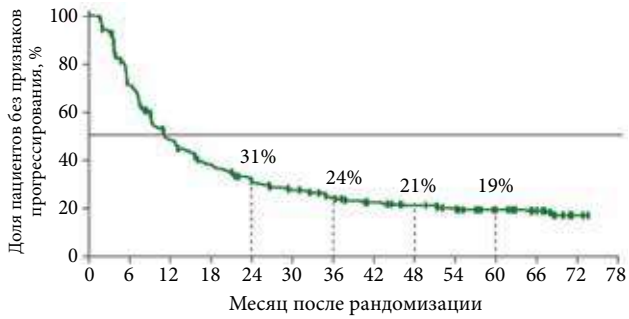


Рис. 1. Исследование COMBI-d/v: анализ выживаемости без прогрессирования

С появлением выбора у врачей в реальной клинической практике возникает закономерный вопрос об оптимальной последовательности этих абсолютно разных по механизму действия режимов лечения.

С одной стороны, мы определили профиль пациентов, которые получают явный выигрыш от назначения ТТ в первой линии. Это пациенты неблагоприятного прогноза, симптомные, с массивным опухолевым поражением на грани висцерального криза, когда эффект от проводимого лечения нужен здесь и сейчас (то есть пациенту необходимо назначить ту терапию, при которой будет наиболее высокая скорость и наибольшая вероятность достижения противоопухолевого ответа при

Таблица 1. Непрямое сравнение достижения частоты достижения объективного ответа у пациентов с мМК

Показатель	Дабрафениб + траметиниб	Ниволумаб + ипилимумаб	Ниволумаб	Пембролизумаб
Объективный ответ	68%	58%	45%	41%
Полный ответ	19%	22%	19%	16%
Частичный ответ	49%	36%	26%	25%
Стабилизация заболевания	23%	12%	9%	24%
Прогрессирование заболевания	6%	24%	38%	25%
Неизвестно	3%	6%	8%	10%

минимальном риске прогрессирования заболевания). В такой ситуации времени для реализации эффекта от применения иммунотерапии у врача и пациента нет. В таблице 1 приведены непрямые сравнения частоты достижения объективного ответа. Так, назначение iBRAF + iMEK ассоциируется с наиболее высокой вероятностью достижения общего ответа по сравнению с применением иммунотерапии, а также минимальным риском первичной резистентности: 6% при ТТ против 25–38% на фоне иммунотерапии [2–4].

С другой стороны, таргетная терапия iBRAF + iMEK ассоциируется в сознании онкологов с краткосрочным характером лечения. В то же время от иммунотерапевтических методов мы ожидаем более долгосрочного эффекта.

Но так ли это? Безусловно, при использовании двойной комбинированной иммунотерапии у трети пациентов удается достичь терапевтического плато, что в ряде случаев может расцениваться как излечение, а на фоне монотерапии только четверть больных достигают подобного эффекта. Аналогичную картину плато можно наблюдать и на графиках ОВ при использовании комбинации дабрафениба и траметиниба: доля пациентов, оставшихся в живых к четвертому и пятому годам наблюдения, сопоставима, что свидетельствует об эффективном и длительном контроле над заболеванием. Установлено, что более трети пациентов преодолевают пятилетний рубеж с момента рандомизации в исследованиях комбинированной ТТ [2].

При анализе данных клинических исследований комбинации таргетных препаратов определенный интерес представляет группа пациентов благоприятного прогноза (нормальный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), менее трех очагов поражения в органах, достижение полного ответа на лечение). Так, в исследовании COMBI-d/v в группе пациентов благоприятного прогноза пятилетняя ОВ составила 55% по сравнению с частотой ОВ 34% в общей популяции, ВБП достигла 31%. 75 из 106 пациентов с полным ответом на терапию перешагнули пятилетний рубеж (рис. 2 и 3) [2].

Для пациентов с неблагоприятным прогнозом ситуация с выбором терапии ясна. Но с чего начинать лечение у пациентов, у которых получение максимально быстрого ответа на лечение не является основной целью терапии, ведь, как отмечалось выше, в группе пациентов благоприятного прогноза отлично работают ТТ и иммунотерапия?

В 2021 г. на конгрессе ESMO итальянскими коллегами были представлены результаты ретроспективного анализа из 14 центров Италии. Целью исследования

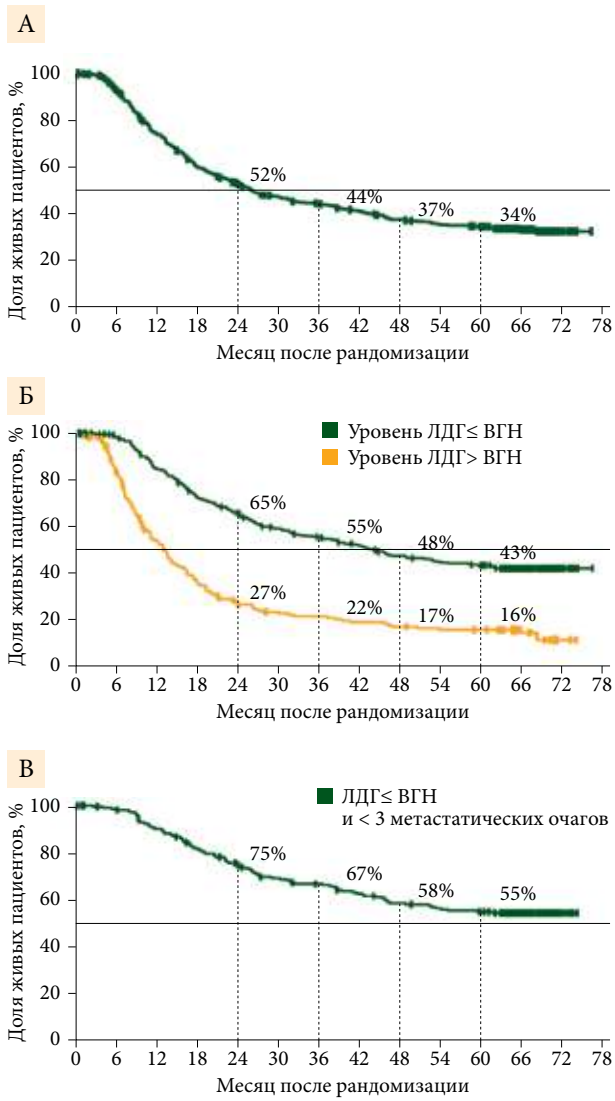


Рис. 2. Результаты исследования COMBI-d/v: ОВ всех пациентов (А), ОВ согласно уровню ЛДГ (Б), ОВ пациентов, имевших нормальный уровень ЛДГ и менее трех очагов поражения в органах (В)

было сравнение эффективности комбинированной ТТ и терапии ингибиторами контрольных точек (ИКТ) PD-1 в режиме монотерапии в первой линии у пациентов разных прогностических категорий.

В исследовании участвовали 454 пациента с BRAF+ МК. Впоследствии они были распределены на три

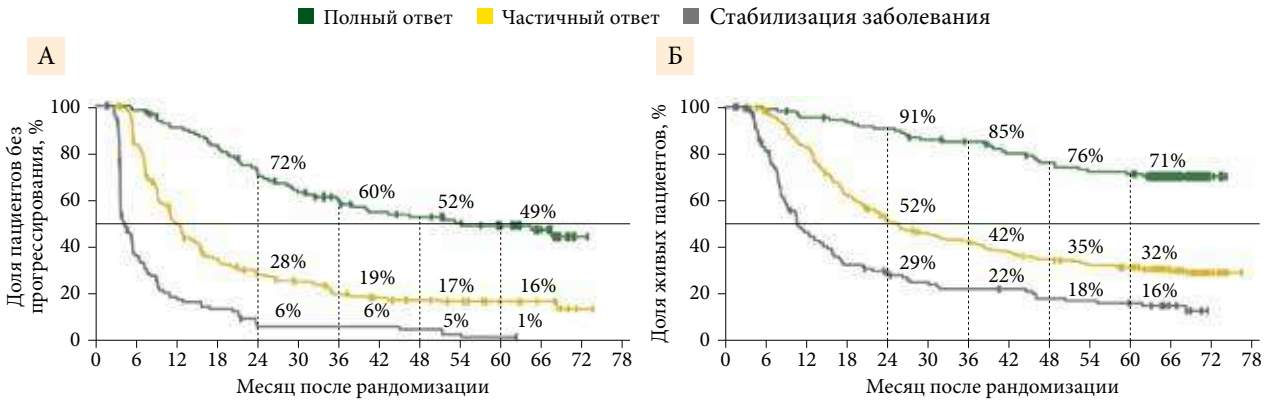


Рис. 3. Результаты исследования COMBI-d/v: ВБП в соответствии с наилучшим ответом (А), ОВ в соответствии с наилучшим ответом (Б)

Таблица 2. Преимущество таргетной терапии перед монорежимом иммунотерапии в отношении ВБП

Группа пациентов	Таргетная терапия		Иммунотерапия	
	ВБП, мес.	ОВ, мес.	ВБП, мес.	ОВ, мес.
Все пациенты	13,6 (11,1–16,1)	31,6 (25,5–37,7)	5,9 (3,5–8,3)	32,7 (21,3–44,2)
Группа А: благоприятный прогноз	**35,5** (21,7–49,3)	НД	11,6 (1,0–24,9)	55,9 (15,6–96,2)
Группа В: средний прогноз	10,5 (9,2–11,9)	19,6 (12,4–26,8)	3,7 (2,5–5,0)	22,4 (12,6–32,4)
Группа С: неблагоприятный прогноз	6,4 (5–7,7)	9,1 (6,1–12)	1,7 (1–2,5)	5,4 (2,4–8,4)

Примечание. НД – нет данных.

Таблица 3. Преимущество таргетной терапии перед монорежимом иммунотерапии в долгосрочной перспективе

Группа пациентов	Время, годы	Таргетная терапия		Иммунотерапия	
		ВБП, %	ОВ, %	ВБП, %	ОВ, %
Группа А: благоприятный прогноз	1	70	88	48	80
	2	57	80	43	77
	3	48	65	37	63
	5	**43**	**55**	**НД**	**43**
Группа В: средний прогноз	1	40	64	29	75
	2	30	48	23	48
	3	22	36	23	37
	5	12	27	23	30
Группа С: неблагоприятный прогноз	1	18	28	НД	НД
	2	НД	10	НД	НД
	3	НД	5	НД	НД
	5	НД	НД	НД	НД

Примечание. НД – нет данных.

группы. Первую группу составили пациенты благоприятного прогноза (ECOG 0, ЛДГ ≤ ВГН (верхняя граница нормы), менее трех метастатических очагов), вторую – пациенты неблагоприятного прогноза (ECOG > 0, ЛДГ > ВГН, более трех метастатических очагов), третью – пациенты промежуточного прогноза, не попавшие в первые две группы.

Согласно результатам исследования, в первой группе (с благоприятным прогнозом) комбинированная ТТ показала статистически значимо лучшую ВБП, чем терапия с применением ИКТ, медиана ВБП составила 35,5 и 11,6 месяца соответственно (табл. 2). Кроме того, преимущество назначения ТТ в первой линии было продемонстрировано и в долгосрочном периоде (табл. 3) [5].

А если сравнить комбинированную ТТ iBRAF + iMEK с комбинированной иммунотерапией?

В 2021 г. на пленарной секции ASCO были представлены результаты промежуточного анализа исследования DREAMseq. Исследование должно было ответить на вопрос, какая последовательность лечения оптимальна. DREAMseq – исследование III фазы, в которое планировалось включить 300 пациентов (на данный момент проанализированы данные 265 пациентов) с метастатической BRAF+ МК. Пациенты были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы получали таргетную терапию iBRAF + iMEK (дабрафениб + траметиниб), пациенты второй – комбинированную иммунотерапию анти-PD-1- + анти-CTLA-4-антителами (ниволумаб и ипилимумаб). В случае прогрессирования заболевания допускался кроссовер. Первичной конечной точкой данного исследования была оценка двухлетней ОВ, вторичными – ВБП, трехлетняя ОВ, частота объективного ответа (ЧОО).

По итогам оценки первичной конечной точки выявлено преимущество комбинированной иммунотерапии перед таргетной терапией при назначении в качестве опции первой линии по показателю двухлетней ОВ – 72 против 52% (p = 0,0095). Следует отметить, что анализ ОВ включал пациентов, которые не получали терапию второй линии (то есть это был «этап I ± этап II», а не «этап I + этап II»). Вероятно, результаты исследования не полностью

отражают влияние конкретных последовательностей лечения и в большей степени характеризуют эффективность терапии первой линии в изучаемой популяции (рис. 4).

При анализе данных двухлетней ОВ в первые десять месяцев лечения обращает на себя внимание фатальный перекрест кривых выживаемости в исследуемых когортах. Практически 20% пациентов, начавших лечение с комбинации ниволумаба и ипилимумаба, умерли в первые десять месяцев. При этом медиана длительности лечения умерших пациентов составила менее шести недель (летальный исход имел место после первого-второго курса).

К сожалению, на данный момент нет четких критериев, согласно которым можно выделить такую подгруппу пациентов. Вероятно, это пациенты неблагоприятного прогноза, с большой опухолевой нагрузкой, требующие незамедлительного ответа на терапию [6].

Интересным представляется также дизайн исследования II фазы SECOMBIT. Его участники были разделены на три группы. В первую группу вошли пациенты, получавшие iBRAF + iMEK до прогрессирования заболевания с возможностью последующего переключения на режим комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом, во вторую – пациенты, получавшие комбинированную иммунотерапию до прогрессирования заболевания с последующим переключением на iBRAF + iMEK, третью («сэндвич») – пациенты, принимавшие в течение восьми недель iBRAF + iMEK с последующим переключением (не дожидаясь прогрессирования заболевания) на комбинированную иммунотерапию и возвратом к ТТ при прогрессировании заболевания. Первичной конечной точкой данного исследования была оценка ОВ.

По данным исследования, последовательность «сэндвич» выглядит наиболее перспективной, поскольку позволяет избежать фатального перекреста кривых выживаемости в группах пациентов, начавших с ТТ и комбинированной иммунотерапии (рис. 5). Однако различия на старте терапии не трансформируются в различия ОВ и ВБП в отдаленной перспективе (ОР 1,0 при ДИ 95%). Таким образом, при выраженных симптомах болезни подход, определяющий начало с ТТ при переключении на комбинированную терапию и далее снова на ТТ, может быть оправдан и представляется весьма перспективным. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования и наблюдения в данном направлении [7].

Рассматривая эти исследования, мы сравниваем два самых эффективных режима лечения метастатической BRAF+ МК: комбинированную таргетную терапию (iBRAF + iMEK) и комбинированную иммунотерапию (анти-CTLA-4 + анти-PD-1). Но не стоит забывать, что комбинированная иммунотерапия достаточно токсичный метод лечения (частота иммуноопосредованных нежелательных явлений достигает 59%, а каждый третий пациент вынужден прекратить лечение). Кроме того, данный вид терапии весьма дорогостоящий, а значит, не всегда доступный.

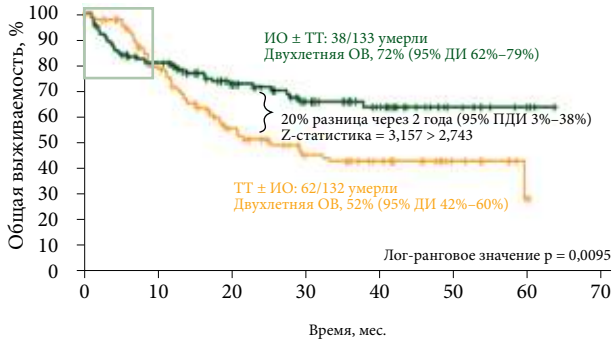


Рис. 4. Увеличение двухлетней ОВ при использовании последовательности «комбинированная иммунотерапия (ИО) → ТТ» (на графике отмечена зеленым цветом) по сравнению с последовательностью «ТТ → комбинированная иммунотерапия» (оранжевым цветом) в исследовании DREAMseq

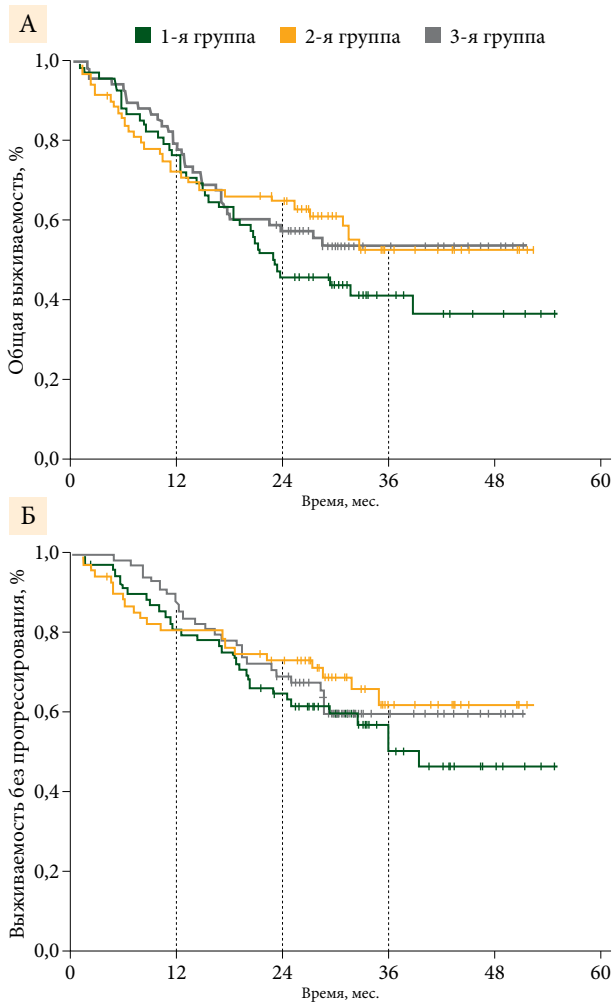


Рис. 5. Исследование SECOMBIT: данные ОВ (А) и ВБП (Б)

Выводы

В современных клинических рекомендациях предусмотрено несколько видов терапии метастатической/нерезектабельной меланомы для пациентов с мутацией BRAF V600. Однако четких указаний, какой вид терапии

лучше использовать в первой линии, а какой для ее продолжения в случае прогрессирования заболевания, нет. Результаты недавно завершенных рандомизированных клинических исследований III фазы DREAMseq и II фазы SECOMBIT продемонстрировали возможные варианты оптимальной последовательности схем системной терапии у таких пациентов.

В исследовании DREAMseq пациенты с BRAF-мутированной меланомой имели преимущество от назначения комбинированной иммунотерапии в первой линии. Однако не следует забывать, что в этой группе примерно у 20% пациентов на старте лечения имел место риск резистентности к иммунотерапии и быстрого прогрессирования заболевания. Возможно, это когорта пациентов с наличием большой опухолевой массы на грани висцерального криза. У таких больных нет достаточного времени для реализации иммунного ответа или присутствует первичная резистентность к иммунотерапии. При этом сценарий развития болезни не дает шанса применить вторую линию терапии. Для этих пациентов в будущем может рассматриваться вопрос об инициировании таргетной терапии iBRAF + iMEK с последующим переключением на комбинированный режим иммунотерапии – по принципу когорты «сэндвич» в исследовании SECOMBIT.

Обратите внимание: в данных исследованиях сравнивали комбинированную таргетную терапию iBRAF + iMEK и комбинированную иммунотерапию анти-PD-1- и анти-CTLA-4-антителами, в связи с чем недопустимо экстраполировать полученные результаты на стратегию применения ИКТ в монорежиме.

Результаты поиска оптимальной последовательности между комбинированной таргетной терапией и иммунотерапией в монорежиме представлены в итальянском ретроспективном анализе 2021 г. На фоне применения ТТ в первой линии, особенно в группе с благоприятным прогнозом, отмечалась статистически значимо лучшая ВБП, чем при использовании ИКТ в монорежиме, даже в пятилетней перспективе.

Оптимальная последовательность лечения не всегда может быть универсальной для всех подгрупп пациентов в общей популяции. Требуются дополнительные данные для выбора индивидуальных подходов к лечению. Благодаря полученным результатам наметился тренд в выборе оптимальной последовательности терапии, но необходимы дальнейшие исследования по поиску предиктивных биомаркеров для определения наиболее оптимального режима лечения для каждого пациента с МК.

Литература

1. Франк Г.А., Завалишина Л.Е., Кекеева Т.В. и др. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF. Архив патологии. 2014; 76 (3): 65–73.
2. Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D., et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. N. Engl. J. Med. 2019; 381 (7): 626–636.
3. Wolchok J.D. Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. J. Clin. Oncol. 2021; 39 (15): 9506.
4. Schachter J., Ribas A., Long Georgina V., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). The Lancet. 2017; 390 (10105): 1853–1862.
5. Marconcini R., Fava P., de Rosa F., et al. Comparison between first-line target therapy and immunotherapy in different prognostic categories of BRAF mutant metastatic melanoma patients. Ann. Oncol. 2021; 32 (suppl_5): S867–S905.
6. Atkins M.B. DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): a phase III trial – ECOG-ACRIN EA6134. ASCO Plenary Series, 2021. Abstr. 356154.
7. Ascierto P.A., Mandala M., Ferrucci P.F., et al. SECOMBIT: the best sequential approach with combo immunotherapy [ipilimumab (I)/nivolumab (N)] and combo target therapy [encorafenib (E)/binimetinib (B)] in patients with BRAF mutated metastatic melanoma: a phase II randomized study. Ann. Oncol. 2021; 32 (suppl_5): S1283–S1346.

How to Determine the Optimal Sequence of Therapy for Metastatic BRAF+ Melanoma of the Skin

D.L. Stroyakovsky, PhD, A.N. Yurchenkov

Moscow City Oncological Hospital № 62

Contact person: Aleksandr N. Yurchenkov, dr.yurchenkov@gmail.com

Over the past decade, the development of targeted therapy (BRAF and MEK inhibitors) and monoclonal antibodies against PD-1 or CTLA-4 has radically changed the landscape of treatment of BRAF positive melanoma and significantly improved the condition of patients. Nevertheless, the availability of both targeted therapy and immunotherapy has led to a reasonable clinical dilemma, which type of therapy to prescribe in the first line to a particular patient. This review presents the current results of clinical trials and patient characteristics that should be considered when choosing the optimal treatment regimen.

Key words: *sequence of therapy, BRAF+ melanoma, dabrafenib, trametinib, nivolumab, ipilimumab*

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар

Агентство «Медфорум» ведет трансляции на https://umedp.ru/online-events/ из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.

Преимущества

Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы

Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону

Собственная оборудованная видеостудия в Москве

Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников

Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире

Учет подключений к просмотру и итоговая статистика

Запись видео публикуется на https://umedp.ru/ – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Umedp

МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU

Диалог с экспертом

1000+ онлайн-участников

Изображения в 2 окнах (презентация, спикер)

700+ просмотров записи вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу

Реклама

Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru

МЕДФОРУМ
АГЕНТСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Областной онкологический диспансер, Иркутск

Впечатляющий ответ на двойное ингибирование BRAF и MEK у пациентки с внутрипеченочной холангиокарциномой с мутацией в гене BRAF

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Т.Н. Юкальчук, С.С. Сидорова, А.М. Новопашин

Адрес для переписки: Денис Юрьевич Юкальчук, dyuyu558@mail.ru

Для цитирования: Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Юкальчук Т.Н. и др. Впечатляющий ответ на двойное ингибирование BRAF и MEK у пациентки с внутрипеченочной холангиокарциномой с мутацией в гене BRAF. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (17): 62–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-17-62-66

Представлен случай успешного применения таргетной терапии у пациентки с метастатической холангиокарциномой, устойчивой к химиотерапии. После обнаружения в опухоли мутации BRAF V600E была назначена терапия дабрафенибом, траметинибом, панитумумабом и иринотеканом, которая обеспечила существенное улучшение общего состояния и выраженный регресс большей части опухолевых очагов. После достижения максимального ответа пациентку перевели на таргетную терапию дабрафенибом и траметинибом. Эффект сохранялся спустя 17 месяцев после начала терапии и продолжается до сих пор. Описанный случай демонстрирует потенциал индивидуального подхода к терапии распространенных злокачественных опухолей на основе данных молекулярного профилирования опухолевой ткани.

Ключевые слова: *метастатический холангиоцеллюлярный рак (холангиокарцинома), таргетная терапия, мутация в гене BRAF V600E, дабрафениб, траметиниб, панитумумаб, иринотекан*

Введение

Термин «холангиокарцинома» (ХК) подразумевает три типа опухолей с различными факторами риска, свойствами и лечебными подходами: внутри- и внепеченочные опухоли, а также поражение желчных протоков ворот печени, относящееся к опухолям внепеченочной локализации (опухоль Клацкина). Считается, что на опухоли билиарного тракта приходится около 3% всех опухолей желудочно-кишечного тракта. Внутрипеченочные ХК составляют около 10% случаев первичного рака печени. Среди ХК на опухоль Клацкина приходится 50% случаев, из них на опухоли дистальной локализации – 40%. Внутрипеченочное поражение встречается в 10% случаев [1]. Метастатическая ХК обычно характеризуется агрессивным течением и низкой чувствительностью к химиотерапии. При распространенной форме заболевания медиана продолжительности жизни не превышает одного года, на фоне применения современных режимов полихимиотерапии (ПХТ) увеличивается до 18 месяцев [2, 3].

В настоящее время ведется поиск альтернативных подходов к терапии ХК, в том числе с учетом молекулярного патогенеза заболевания. В клетках ХК регулярно обнаруживаются драйверные молекулярные нарушения, такие как мутации в генах EGFR, ERRFI1, KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, IDH1 и IDH2, транслокации с участием генов ROS 1 и FGFR 2 и амплификация генов ERBB 2 (HER2/neu) и MET [4, 5]. BRAF изменен у 5% пациентов с ХК. При этом BRAF V600E присутствует у 1,7% пациентов с ХК [6]. У пациентов с ХК поздних стадий в основном используется паллиативная терапия, направленная на предотвращение прогрессирования заболевания. Стандартной химиотерапией первой линии считается комбинация цисплатина и гемцитабина [3]. Альтернативные схемы включают гемцитабин с оксалиплатином или капецитабином, капецитабин с оксалиплатином или цисплатином, 5-фторурацил с цисплатином или оксалиплатином и монотерапию гемцитабином, 5-фторурацилом или капецитабином [7]. Стандартной схемы цитотоксической терапии второй линии не существует.

У больных ХК с драйверной мутацией BRAF V600E определенную активность показала комбинация дабрафениба и траметиниба. Эффективность данного подхода у пациентов со злокачественными новообразованиями редких локализаций успешно изучается в продолжающемся открытом несравнительном многоцентровом исследовании фазы II (ROAR). Все пациенты в исследовании получали лечение дабрафенибом 150 мг два раза в день и траметинибом 2 мг один раз в день до прогрессирования заболевания или непереносимости лечения. Промежуточный анализ данных исследования ROAR показал высокую частоту объективных ответов на фоне указанной терапии [8]. Рассмотрим клинический случай бурно прогрессирующей метастатической внепеченочной ХК, в котором комбинация дабрафениба и траметиниба привела к быстрому развитию терапевтического ответа после прогрессирования заболевания на первой линии терапии гемцитабином и оксалиплатином. В основу определения междисциплинарной комиссией стратегии лечения с применением таргетной терапии лег результат секвенирования нового поколения (NGS), показавший наличие в опухоли мутации BRAF V600E.

Клинический случай

У пациентки 58 лет в апреле 2019 г. на профилактическом осмотре в отсутствие клинических проявлений, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости, выявлено солидное очаговое образование в печени размером 67 × 53 мм. Магнитно-резонансная томография брюшной полости показала наличие опухоли левой доли печени, осложненной сегментарной билиарной гипертензией, кисты левой доли печени. Данные колоноскопии: патологии не выявлено. Гастроскопия: рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии. Антральный очаговый поверхностный гастрит. Онкомаркеры: СА 15-3 – 21, АФП – 1,45 МЕ/мл, РЭА – 1,9 нг/мл, СА 125 – 12,3 МЕ/мл, СА 19-9 – 1000 МЕ/мл, СА 72-4 – 1,0 МЕ/мл. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки: единичные очаги правого легкого (пневмофиброз). УЗИ малого таза, маммография – без патологии. Пациентку направили в онкологический диспансер. Под УЗИ-контролем выполнена пункция образования в печени. Цитологически – аденокарцинома. Состояние пациентки по шкале ECOG – 0, биохимические показатели крови в пределах нормы. 20 июня 2019 г. выполнена операция – резекция левого латерального сектора печени, резекция двух сегментов печени (S2 + S3), холецистэктомия, гистология и иммунофенотипирование – гистоструктура и иммунофенотип соответствуют аденокарциноме из желчных протоков (холангиокарциноме) с метастазами в лимфоузлах.

Проведено восемь курсов адъювантной ПХТ: гемцитабин 1000 мг/м² в первый и восьмой дни + оксалиплатин 130 мг/м² в первый день, цикл – 21 день. Химиотерапию перенесла относительно удовлетворительно. Отмечались нежелательные явления: полинейропатия 1-й степени по CTC AE, токсический гепатит 1-й степени по CTC AE (купирован адеметионином в течение двух недель). Лечение завершено в декабре 2019 г.

Контрольное обследование: МСКТ органов брюшной полости и малого таза показала состояние после резекции левой доли печени. Признаков рецидивного роста и метастатического поражения не выявлено. МСКТ органов грудной клетки и средостения: единичное очаговое уплотнение верхней доли правого легкого без динамики за шесть месяцев (фиброз). Онкомаркеры: АФП – 3,00 МЕ/мл (0,00–5,80), РЭА – 2,98 нг/мл (0,00–4,70), СА 19-9 – 30,14 МЕ/мл (0,00–39,00), СА 125 – 11,73 МЕ/мл (0,00–35,00). Пациентка находилась под динамическим наблюдением, контрольное обследование (МСКТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза и онкомаркеры) проводилось каждые три месяца.

В январе 2020 г. по парафиновым блокам послеоперационного материала проведено секвенирование нового поколения (NGS). Результаты NGS: активирующих мутаций в экзонах 2, 3, 4 гена KRAS и в гене NRAS не выявлено. Обнаружена активирующая мутация V600E (c.1799T>A) в экзоне 15 гена BRAF. Активирующих мутаций в экзоне 20 гена ERBB2 не выявлено. Опухоль ALK-негативная и ROS-1-негативная, признаки микросателлитной нестабильности отсутствуют.

В ноябре 2020 г. уровень СА 19-9 повысился до 622,5 МЕ/мл. КТ брюшной полости: состояние после резекции левой доли печени, в динамике от сентября 2020 г. по краю резекции в области сегмента 4б и крайне нечетко в области сегмента 8 определяются гиподенсные участки, плотность в нативной фазе 39 ед.Н, после внутривенного усиления до 58 и 83 ед.Н в портальной фазе, приблизительные размеры – 20 × 18 и 10 мм соответственно (рис. 1). Под УЗИ-контролем выполнена пункция описанных на МСКТ образований печени. Цитологически – в пунктате образования печени среди реактивных гепатоцитов найдены комплексы опухолевых элементов умеренно дифференцированной аденокарциномы. Иммунофенотипирование – иммунофенотип совпадает с опухолью печени, оперированной в 2019 г. В биохимическом анализе крови – повышение печеночных показателей и синдром холестаза (аланинаминотрансфераза – 156 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза – 102 ЕД/л, билирубин общий – 31 мкмоль/л, прямой – 9,9 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 267 ЕД/л, лактатдегидрогеназа – 960 ЕД/л). Жалобы на выраженную общую слабость, отсутствие аппетита, снижение массы тела на 7 кг за два месяца. Состояние по шкале ECOG – I. Выставлен диагноз: рак печени (холангиоцеллюлярный) T3N1M0, IVa стадия (2019 г.). Прогрессирование. Метастазы в печени (мутация гена BRAF V600E). План лечения: таргетная терапия + монохимиотерапия (дабрафениб + траметиниб + панитумумаб + иринотекан) с оценкой эффекта каждые три месяца. С 14 декабря 2020 г. начата терапия по схеме:

- ✓ дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки ежедневно (соответствует суммарной суточной дозе 300 мг)

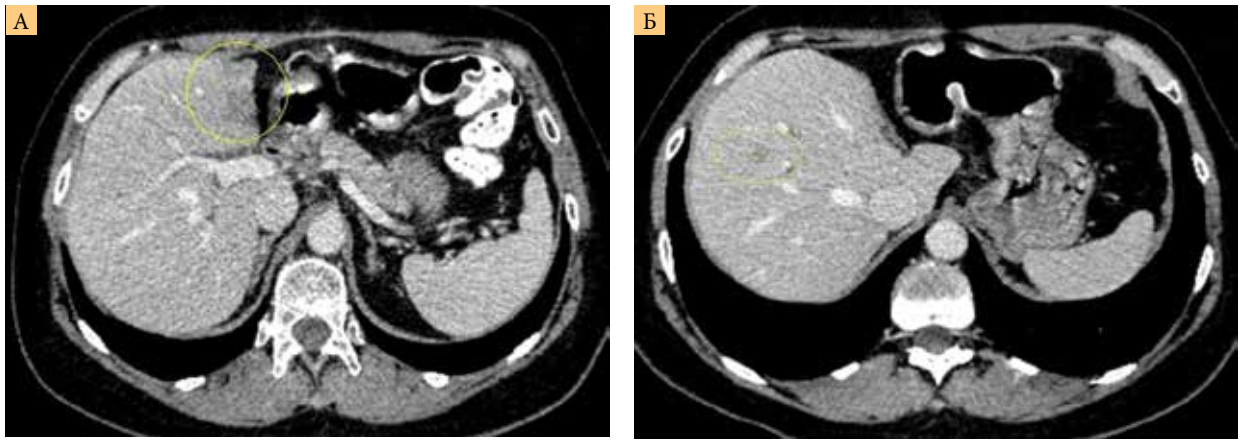


Рис. 1. КТ: состояние после резекции печени (А – декабрь 2019 г., Б – ноябрь 2020 г., прогрессирование – появление метастазов в печени)

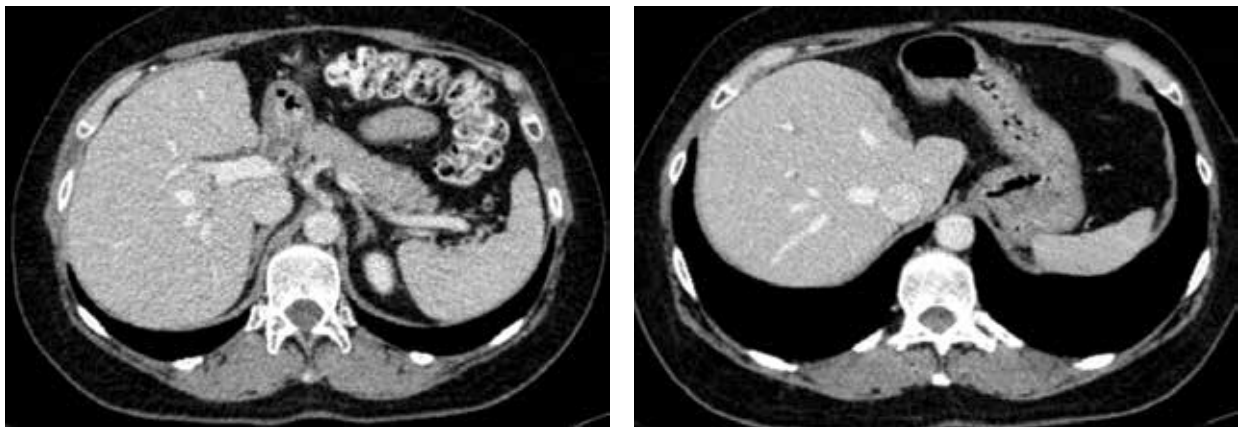


Рис. 2. КТ (февраль 2022 г.): полная регрессия метастазов в печени

(капсулы препарата Тафинлар следует принимать внутрь не позднее чем за час до приема пищи или не раньше чем через два часа после приема пищи, соблюдая 12-часовой интервал между приемом каждой дозы. В случае пропуска приема очередной дозы препарата Тафинлар пропущенную дозу принимать не нужно, если до приема следующей дозы остается менее шести часов);

- ✓ траметиниб 2 мг в сутки один раз в день ежедневно. Однократную суточную дозу траметиниба следует принимать каждый день в одно и то же время вместе с утренней или вечерней дозой препарата Тафинлар;
- ✓ иринотекан 180 мг/м² в первый день;
- ✓ панитумумаб 6 мг/кг в первый день; цикл – 14 дней.

Через месяц от начала терапии пациентка отмечала значительное улучшение состояния (нормализовался аппетит, возросла толерантность к физической нагрузке, стабилизировалась масса тела). В биохимическом анализе крови – нормализация уровней трансаминаз и билирубина, снижение уровней щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы. Контрольное обследование через три месяца от начала лечения: СА 19-9 – 33 МЕ/мл, КТ – в сегментах 4б и 8 правой доли печени визуализируются гиподенсные очаги 9 и 7 мм в диаметре соответственно. По критериям RECIST 1.1 констатирована частичная регрессия опухоли. Из нежелательных явлений за первые три месяца терапии зафиксирована кожная токсичность 1-й степени по CTC AE (на панитумумаб). Лечения не потребовалось. Контрольное обследование через шесть месяцев терапии: СА 19-9 – 29 МЕ/мл, на КТ по критериям RECIST 1.1 – сохранение частичной регрессии опухоли. Биохимические показатели крови в норме. Нежелательные явления – кожная токсичность 3-й степени по CTC AE (на панитумумаб). Антигистаминные, местные глюкокортикостероиды и антибиотики, системные глюкокортикостероиды – без эффекта. Панитумумаб и иринотекан отменены. Продолжена таргетная терапия: дабрафениб 150 мг два раза в сутки ежедневно + траметиниб 2 мг в сутки один раз в день ежедневно. Через месяц после отмены панитумумаба кожная токсичность купирована. Контрольное обследование после 14 месяцев таргетной терапии в феврале 2022 г.: КТ по критериям RECIST 1.1 показала полную регрессию опухоли (рис. 2).

Пациентка получает терапию дабрафенибом и траметинибом в течение 17 месяцев. Состояние по ECOG – 0. На контрольном обследовании – сохра-

нение полной регрессии опухоли. Нежелательных явлений не наблюдалось. Пациентка ведет активный образ жизни, социально активна, продолжает работать. Планируется продолжить терапию дабрафенибом и траметинибом до прогрессирования заболевания или появления непереносимой токсичности с оценкой эффективности каждые три месяца.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует техническую реализуемость и высокую эффективность персонализированного молекулярно-направленного лечения, основанного на подавлении патологически активированных внутриклеточных киназ при метастатической ХК, ассоциированной с онкогенной мутацией V600E в гене BRAF. Данное лечение позволило не только продлить время до прогрессирования заболевания, но также значительно увеличить медиану общей выживаемости и сохранить качество жизни и социальный статус больной. Белки семейства RAF – ARAF, BRAF и CRAF (RAF1) представляют собой один из ключевых элементов сигнального каскада MAPK, передающего сигнал от ростовых факторов (рецепторов внеклеточных мембран) в клеточное ядро. В норме эти белки принимают активирующий сигнал от белков семейства RAS и передают его на белки семейства MEK. Мутации типа V600E переводят белок BRAF в постоянно активированное состояние, что обеспечивает непрерывную стимуляцию клеточного деления (пролиферации), не зависящую от внешних факторов. Ингибиторы мутантного белка BRAF – дабрафениб и вемурафениб блокируют этот патологический сигнал к пролиферации, но одновременно парадоксальным образом активируют белок CRAF, который начинает генерировать практически аналогичный, хотя и более слабый пролиферативный сигнал и передавать его белкам MEK. Вследствие этого максимальную противоопухолевую активность ингибиторы мутантного BRAF проявляют именно в сочетании с ингибиторами MEK, такими как траметиниб, кобиметиниб и селуметиниб. Эффективность указанных препаратов зафиксирована у пациентов с различными гистологическими типами BRAF-мутированных злокачественных опухолей – меланомой, ХК, колоректальным раком, немелкоклеточным раком легкого, саркомой мягких тканей, злокачественными глиомами и гемобластозами [9].

При ХК монотерапия ингибитором BRAF вемурафенибом показала сравнительно скромные результаты: из восьми пациентов объективный эффект зарегистрирован у одного, еще у четырех наблюдалась стабилизация [9]. Комбинированная терапия ХК по модели колоректального рака (вемурафениб + панитумумаб + иринотекан), экспериментально примененная у одного пациента, индуцировала полный регресс опухоли [10]. Однако в других работах показано, что при ХК можно добиться выраженного регресса опухоли за счет сочетания ингибиторов BRAF и MEK без дополнительного воздействия на белок EGFR [11].

В ходе клинического исследования фазы II (NCT02034110) с использованием комбинации дабрафениба и траметиниба при распространенной ХК наблюдалась высокая частота наступления объективных ответов на лечение у пациентов с мутацией BRAFV600E в опухоли. Частота общего ответа достигла 51%. При этом все пациенты ранее получали как минимум первую линию терапии. Медиана продолжительности ответа составила 8,7 месяца при комбинированном лечении, у семи пациентов ответ сохранялся более 12 месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,1 месяца, общей выживаемости – 13,5 месяца. В целом 56,4% пациентов были живы через 12 месяцев, а 35,8% – через 24 месяца [12]. В этом исследовании комбинация показала приемлемый профиль токсичности. По крайней мере одно нежелательное явление наблюдалось у всех пациентов. Наиболее частыми нежелательными явлениями были лихорадка, тошнота, рвота, диарея и утомляемость. Нежелательные явления 3–4-й степени отмечались у 24 (56%) пациентов, наиболее частым из которых было увеличение уровня гамма-глутамилтранспептидазы, фермента, обнаруживаемого в печени и желчных протоках. Но эта токсичность соответствует наблюдаемой при использовании комбинации при других типах рака [13].

Несмотря на эти достижения, ХК по-прежнему остается фатальным заболеванием с пятилетней выживаемостью менее 20%. Но в обозримом будущем могут появиться многообещающие варианты лечения. Описанный случай подтверждает необходимость поиска таргетируемых активирующих мутаций в ХК, резистентных к стандартной цитотоксической терапии [14].

Следует отметить, что терапия дабрафенибом и траметинибом удовлетворительно переносится и приводит к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с другими методами лечения. Спектр нежелательных явлений в рассмотренном клиническом случае позволил сохранить качество жизни и социальный статус пациентки на протяжении всего периода лечения [13].

Заключение

Представленный случай подтверждает возможность проведения комбинированной терапии ингибиторами BRAF и MEK при ХК с мутацией BRAF V600E и ее потенциальную эффективность, сопоставимую с эффективностью при других злокачественных новообразованиях с мутацией BRAF V600E. В эру таргетных препаратов системные терапевтические подходы при метастатической ХК смещаются от малоэффективной традиционной химиотерапии к персонализированной медицине. С учетом молекулярной гетерогенности ХК для выбора потенциальной мишени может быть рекомендовано комплексное молекулярно-генетическое тестирование. Поскольку ХК встречается относительно редко, частота

отдельных мутаций, вызывающих лекарственное воздействие, еще меньше, проведение клинических испытаний с участием пациентов с ХК крайне затруднено. В данном аспекте сложно переоценить значение презентации клинических случаев, демонстрирующих эффективность и рациональность таргетной терапии, основанной на молекулярно-генетическом профилировании метастатической ХК [15].

Литература

1. Бредер В.В., Базин И.С., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению билиарного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2019; 9 (3s2): 439–455.
2. Charbel H., Al Kawas F.H. Cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, and diagnosis. Curr. Gastroenterol. Rep. 2011; 13 (2): 182–187.
3. Valle J., Wasan H., Palmer D.H., et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N. Engl. J. Med. 2010; 362 (14): 1273–1281.
4. Putra J., de Abreu F.B., Peterson J.D., et al. Molecular profiling of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma using next generation sequencing. Exp. Mol. Pathol. 2015; 99 (2): 240–244.
5. Javle M., Bekaii-SaabT., Jain A., et al. Biliary cancer: utility of next-generation sequencing for clinical management. Cancer. 2016; 122 (24): 3838–3847.
6. The AACR Project GENIE Consortium. AACR Project GENIE: powering precision medicine through an international consortium. Cancer Discovery. 2017; 7 (8): 818–831.
7. Benson A.B., Abrams T.A., Alberts S.R., et al. NCCN Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines(R)) – Hepatobiliary Cancers 2016. Cited 2016 06/27 // www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.
8. Subbiah V., Lassen U., Élez E., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial // doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30321-1.
9. Hyman D., Puzanov I., Subbiah V., et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. N. Engl. J. Med. 2015; 373 (8): 726–736.
10. Silkin S., Startsev S., Krasnova M., et al. Complete clinical response of BRAF-mutated cholangiocarcinoma to vemurafenib, panitumumab, and irinotecan. J. Gastrointest. Cancer. 2015; 47 (4): 502–505.
11. Loaiza-Bonilla A., Clayton E., Furth E., et al. Dramatic response to dabrafenib and trametinib combination in a BRAF V600E-mutated cholangiocarcinoma: implementation of a molecular tumour board and next-generation sequencing for personalized medicine. Ecancermedicalscience. 2014; 8: 479.
12. US Food and Drug Administration. FDA approves dabrafenib plus trametinib for anaplastic thyroid cancer with BRAF V600E mutation. Published May 4, 2018. Accessed September 25, 2020.
13. Subbiah V., Baik C., Kirkwood J.M. Clinical development of BRAF plus MEK inhibitor combinations. Trends Cancer. 2020; 6 (9): 797–810.
14. Primeau A.S.B. Next-generation sequencing for patients: what test will I get? Cancer Therapy Advisor. Published June 14, 2019. Accessed September 25, 2020.
15. Kocsis J., Árokszállási A., András C., et al. Combined dabrafenib and trametinib treatment in a case of chemotherapy-refractory extrahepatic BRAF V600E mutant cholangiocarcinoma: dramatic clinical and radiological response with a confusing synchronic new liver lesion. J. Gastrointest. Oncol. 2017; 8 (2): E32–E38.

Impressive Response to Double Inhibition of BRAF and MEK in a Patient with Intrahepatic Cholangiocarcinoma with a Mutation in the BRAF Gene

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, T.N. Yukalchuk, S.S. Sidorova, A.M. Novopashin

District Oncologic Dispensary, Irkutsk

Contact person: Denis Yu. Yukalchuk, dyuyu558@mail.ru

Presented the case of successful application of targeted therapy in a patient with metastatic cholangiocarcinoma resistant to chemotherapy. After the discovery of the BRAF V600E mutation in the tumor, it was prescribed the therapy with dabrafenib, trametinib, panitumumab and irinotecan, which provided significant improvement in the general condition and marked regression of most of the tumor foci. After achieving the maximum response, the patient was transferred to targeted therapy with dabrafenib and trametinib. The effect persisted for 17 months after the start of therapy and continues to this day. The described case demonstrates the potential of an individual approach to the treatment of common malignant tumors based on the data of molecular profiling of tumor tissue.

Key words: *metastatic cholangiocellular cancer (cholangiocarcinoma), targeted therapy, mutation in the BRAF V600E gene, dabrafenib, trametinib, panitumumab, irinotecan*

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА

umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство и гинекология
Аллергология и иммунология
Анестезиология и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp (Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105 статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.

Реклама

[1] Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

[2] Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко

Эффективность иммунотерапии при метастатической мезотелиоме плевры

С.А. Смолин[1], П.С. Феоктистова, к.м.н.[1], А.В. Смолин, к.м.н.[2]

Адрес для переписки: Сергей Алексеевич Смолин, s.smolin@mknc.ru

Для цитирования: Смолин С.А., Феоктистова П.С., Смолин А.В. Эффективность иммунотерапии при метастатической мезотелиоме плевры. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (17): 68–70.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-17-68-70

В статье представлен пока редкий для России клинический случай эффективности иммунотерапии у молодой женщины с метастатической мезотелиомой плевры.

Ключевые слова: *мезотелиома плевры, воздействие асбеста, иммунотерапия, цисплатин, пеметрексед, химиотерапия, ниволумаб, ипилимумаб*

Введение

Мезотелиома плевры – редкая злокачественная опухоль, которая возникает из мезотелия, выстилающего плевру. Болезнь характеризуется агрессивным течением и этиологически объясняется воздействием асбеста. Обычно диагноз устанавливают на поздних стадиях болезни, когда показано только паллиативное лечение. Однако за последние годы удалось достигнуть внушительных успехов в борьбе с этим смертельным заболеванием. Речь, в частности, идет о такой опции, как иммунотерапия.

Клинический случай

34-летняя женщина в январе 2020 г. была госпитализирована по каналу скорой помощи с жалобами на выраженную одышку в покое, сухой кашель и периодическое повышение температуры до 37,5 °С. Семейный и трудовой анамнезы не отягощены.

В ходе ультразвукового исследования плевральных полостей выявлены узловые образования и большое количество жидкости. При плевральной пункции эвакуировано 2,5 л серозной жидкости. Выполнена видеоторакоскопическая биопсия узлового образования с плевры справа. По результатам гистологического исследования – подозрение на плоскоклеточный рак. Учитывая несоответствие клинической картины морфологическому диагнозу, в Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова провели иммуногистохимическое исследование. Экспрессия подопланина, кальретинина, p53 и цитокератина AE1/AE3 в опухолевых клетках свидетельствовала о наличии у пациентки мезотелиомы легкого.

При повторной компьютерной томографии (КТ) выявлены многочисленные узловые образования по плевре с инвазией в мягкие ткани грудной клетки сзади. Принимая во внимание многоочаговое распространение на окружающие мягкие ткани, процесс расценили технически нерезектабельным (Т4 – стадия IIIB).

В рамках стандарта первой линии терапии распространенной мезотелиомы плевры был выбран режим «пеметрексед 500 мг/м^2 в первый день и цисплатин 75 мг/м^2 в первый день каждого 21-дневного цикла». Пациентка переносила лечение удовлетворительно и уже после второго курса терапии отмечала снижение выраженности болевого синдрома и уменьшение самого крупного образования (9–10-е межреберье по заднеподмышечной линии). С учетом положительной динамики на фоне противоопухолевого лечения и данных исследования MAPS проводимую терапию усилили препаратом бевацизумаб 15 мг/кг каждые три недели. К сожалению, эффект от терапии оказался недлительным. При контрольном обследовании после шестого курса терапии зафиксировано прогрессирование заболевания в виде увеличения объема поражения париетальной и висцеральной плевры правого легкого, увеличения конгломератов внутригрудных лимфатических узлов и появления ненапряженного асцита (рис. 1). Соматический статус пациентки снизился с 1 до 2 по шкале ECOG, усилился болевой синдром с 2 до 5 баллов по визуальной аналоговой шкале в области образования мягких тканей на уровне 9–10-го межреберья по заднеподмышечной линии. В целях купирования болевого синдрома в августе 2020 г. провели курс паллиативной лучевой терапии на опухоль грудной стенки справа (разовая очаговая доза (РОД) 6 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 24 Гр) и зону поражения костальной плевры и мягких тканей в области 9-го и 10-го межреберья по заднеподмышечной линии справа (РОД 4 Гр, СОД 24 Гр). Поскольку опухолевый процесс прогрессировал, пациентке была показана противоопухолевая терапия второй линии. Ее выбор основывался на позитивных данных исследований INITIATE и MAPS2 [1, 2]. Иммунотерапию в режиме «ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые три недели + ипилимумаб 1 мг/кг каждые шесть недель» пациентка переносила удовлетворительно, без какой-либо токсичности.

КТ после трех курсов иммунотерапии показала частичный регресс опухоли: уменьшение объема узлового поражения плевры правого легкого, внутригрудных лимфатических узлов и подмышечных лимфоузлов справа более чем на 50%, полный регресс узлового образования мягких тканей

на уровне 8–9-го межреберья справа и уменьшение размеров рядом расположенного узла, расправление и восстановление воздушности легочной ткани правого легкого, отсутствие асцита (рис. 2). Однако пациентка отметила появление учащенного сердцебиения и нарастание одышки. При эхокардиографии визуализировалась жидкость в перикарде с сепарацией листков на 35 мм. Выполнена эвакуация жидкости из перикарда, проведена фотодинамическая терапия на область перикарда и остаточных очагов по плевре с положительным клиническим эффектом. Продолжена иммунотерапия в прежнем режиме.

ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография)/КТ показала уменьшение метаболизма и размеров внутригрудных лимфатических узлов, очаги по плевре прежних размеров – сохранялся частичный ответ опухоли. На текущий момент пациентка получает иммунотерапию свыше 20 месяцев без клинического ухудшения самочувствия. При последнем контроле в январе 2022 г. признаки прогрессирования заболевания отсутствовали.

Обсуждение

Мезотелиома представляет собой крайне агрессивное заболевание, возникающее из мезотелия плевральной и брюшной полостей, влагалищной оболочки или перикарда. В 80% случаев заболевание имеет плевральное происхождение. Наиболее распространенной причиной развития злокачественной мезотелиомы является ингаляционное воздействие асбеста, причем примерно в 70% случаев задокументированное.

С 2003 г. химиотерапия цисплатином в комбинации с пеметрекседом стала стандартом лечения мезотелиомы плевры. Добавление к цисплатину пеметрекседа позволило увеличить медиану общей выживаемости с 9,3 до 12,1 месяца, а частоту объективного ответа – с 17 до 41% [3].

Следует отметить, что в исследовании EMPHACIS у пациентов, получавших сопроводительную терапию фолиевой кислотой и витамином B_{12}, отмечался наибольший выигрыш в выживаемости с меньшей токсичностью [3]. Исследование MAPS стало следующим ключевым событием. Добавление антиангиогенного препарата бевацизумаб к известной комбинации цисплатина и пеметрекседа способствовало увеличению медианы выживаемости без прогрессирования с 7,3 до 9,2 месяца, медианы общей выживаемости – с 16,1 до 18,8 месяца. При этом возросла токсичность лечения, в частности увеличилась частота артериальной гипертензии, тромбоэмболических осложнений и протеинурии [4].

Однако до недавнего времени эффективность второй линии терапии при раннем прогрессировании заболевания (менее шести месяцев от момента окончания последнего курса химиотерапии) нельзя было назвать выдающейся. Наиболее часто используемыми препаратами были винорелбин в монорежиме (медиана общей выживаемости – 9,2 месяца, частота объективного ответа – 16%) [5] или в комбинации с гемцитабином (медиана общей выживаемости – 10,9 месяца, частота объективного ответа – 10%) [6].

Крупный метаанализ 49 исследований второй линии терапии мезотелиомы показал необходимость дальнейших исследований новых препаратов (медиана объединенной общей выживаемости – 7,86 месяца, частота объективного ответа всего 8,63%) [7, 8].

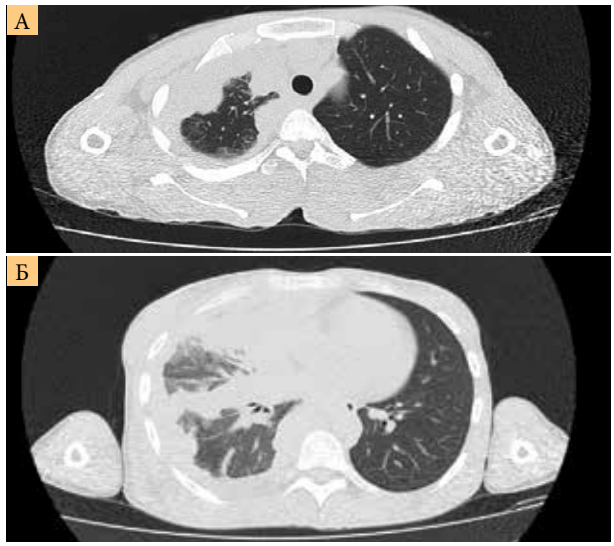


Рис. 1. КТ после шестого курса лечения: прогрессирование заболевания (А (аксиальный срез верхнего средостения) – утолщение плевры правого легкого, Б (аксиальный срез нижнего средостения) – увеличение конгломератов внутригрудных лимфатических узлов, дальнейшее распространение опухолевого поражения на паренхиму легкого)

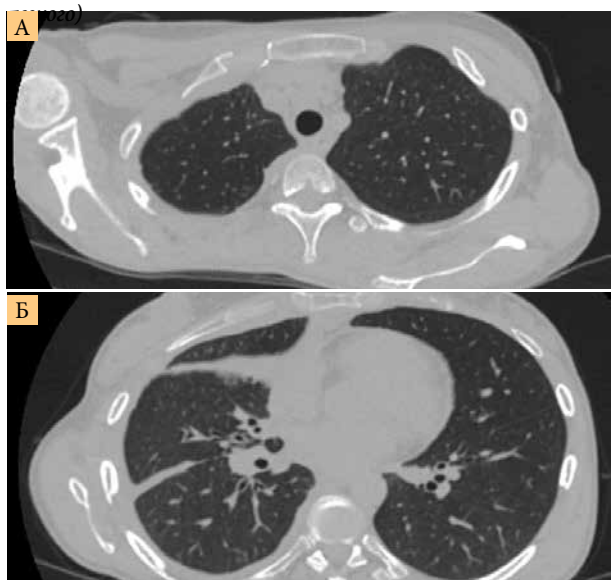


Рис. 2. КТ после трех курсов иммунотерапии: частичный регресс опухоли (А (аксиальный срез верхнего средостения) – восстановление пневматизации легкого, Б (аксиальный срез нижнего средостения) – регресс опухолевого поражения)

Настоящим прорывом во второй линии лечения мезотелиомы плевры стало внедрение иммунотерапии. Исследование MAPS2 продемонстрировало многообещающую активность ниволумаба в монорежиме и комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом без неожиданной токсичности. Медиана общей выживаемости составила 15,9 месяца в группе комбинированной иммунотерапии. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования не зависели от уровня экспрессии PD-L1 [1].

Эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба также отмечалась в датском исследовании II фазы INITIATE,

в котором частота объективного ответа достигла 29%, контроль за заболеванием наблюдался у 68% пациентов [2].
Результаты исследования II фазы иммунопрепарата тремелимумаб и исследования III фазы пембролизумаба оказались негативными у больных распространенной мезотелиомой, получавших терапию второй линии [9, 10].
В 2020 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило использование комбинации ниволумаба и ипилимумаба уже в первой линии лечения, опираясь на данные исследования CheckMate 743 [11] – первого крупного рандомизированного исследования III фазы, подтвердившего преимущество комбинированной иммунотерапии перед стандартом терапии цисплатином и пеметрекседом. Преимущество отмечалось во всех исследуемых группах, особенно в группе пациентов с неэпителиоидной гистологией. Медиана общей выживаемости в группе иммунотерапии составила 18,1 месяца, в группе стандартной терапии – 14,1 месяца. У пациентов с мезотелиомой неэпителиоидной гистологии медиана общей выживаемости составила 18,1 и 8,8 месяца соответственно.
В настоящее время проводятся свыше десяти крупных рандомизированных исследований иммуноонкологических препаратов для лечения резектабельной или распространенной мезотелиомы плевры [12].
Возможность назначения иммунотерапии в рамках второй и последующих линий лечения мезотелиомы плевры отражена в клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России и RUSSCO.
Представленный клинический случай демонстрирует эффективность и удовлетворительную переносимость комбинированной иммунотерапии у пациентки с мезотелиомой плевры.

Литература

1. Scherpereel A., Mazieres J., Greillier L., et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. The Lancet Oncol. 2019; 20 (2): 239–253.
2. Disselhorst M.J., Quispel-Janssen J., Lalezari F., et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. The Lancet Resp. Med. 2019; 7 (3): 260–270.
3. Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J., et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J. Clin. Oncol. 2003; 21 (14): 2636–2644.
4. Zalcman G., Mazieres J., Margery J., et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2016; 387 (10026): 1405–1414.
5. Stebbing J., Powles T., McPherson K., et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2009; 63 (1): 94–97.
6. Zucali P.A., Ceresoli G.L., Garassino I., et al. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. Cancer. 2008; 112 (7): 1555–1561.
7. Cinausero M., Rihawi K., Sperandi F., et al. Chemotherapy treatment in malignant pleural mesothelioma: a difficult history. J. Thorac. Dis. 2018; 10 (Suppl 2): S304–S310.
8. Petrelli F., Ardito R., Conti B., et al. A systematic review and meta-analysis of second-line therapies for treatment of mesothelioma. Respir. Med. 2018; 141: 72–80.
9. Maio M., Scherpereel A., Calabrò L., et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. The Lancet Oncol. 2017; 18 (9): 1261–1273.
10. Popat S., Curioni-Fontecedro A., Dafni U., et al. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. Ann. Oncol. 2020; 31 (12): 1734–1745.
11. Baas P., Scherpereel A., Nowak A.K., et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2021; 397 (10272): 375–386.
12. Menis J., Pasello G., Remon J. Immunotherapy in malignant pleural mesothelioma: a review of literature data. Transl. Lung Cancer Res. 2021; 10 (6): 2988–3000.

The Effectiveness of Immunotherapy in Metastatic Pleural Mesothelioma

S.A. Smolin[1], P.S. Feoktistova, PhD[1], A.V. Smolin, PhD[2]

[1] *A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center*
[2] *N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital*

Contact person: Sergey A. Smolin, s.smolin@mknc.ru

The article presents a clinical case of the effectiveness of immunotherapy for metastatic pleural mesothelioma in a young woman, which is still rare for Russia.

Key words: *pleural mesothelioma, asbestos exposure, immunotherapy, cisplatin, pemetrexed, chemotherapy, nivolumab, ipilimumab*

ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ПРОБЛЕМАМ МЕЛАНОМЫ

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ 2022

ТЕЗИСЫ

Конференция Ассоциации специалистов по проблемам меланомы
«Меланома и опухоли кожи – 2022» с международным участием

Тезисы

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия в диагностике сложных случаев базальноклеточной карциномы кожи: клинические примеры

Е.П. Топычканова, О.Г. Римар, А.И. Худкова

ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Россия, Екатеринбург

Введение и цели. Клиническая и дерматоскопическая диагностика базальноклеточной карциномы (БКК) кожи в некоторых случаях бывает затруднена в связи с малыми размерами, скудной дерматоскопической картиной, отсутствием патогномоничных визуализируемых признаков на начальном этапе формирования и роста опухоли, а также несоответствием клинических и анамнестических данных. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ) позволяет с высокой долей вероятности установить диагноз с помощью визуализации специфичных симптомов. Целью доклада явилось иллюстрирование патогномоничных признаков БКК, визуализируемых с помощью КЛСМ, в сложных случаях.

Материал и методы. Пациенты были обследованы в клинике ГБУ СО «УрНИИДВиИ» (12 пациентов, четверо мужчин и восемь женщин) на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе VivaScope 1500/3000, Lucid-Tech. Inc., Henrietta, NY; MAVIG GmbH Munich, Germany.

Все диагнозы были подтверждены патоморфологически.

Результаты. Представлено три клинических случая с фотоиллюстрированием процесса, дерматоскопической картиной и имиджами КЛСМ.

Случай 1. Женщина 34 лет обратилась с жалобами на «купероз» в области левого угла нижней челюсти. Процесс существует около двух лет, проведено четыре процедуры лазерной коагуляции сосудов в условиях косметологической клиники. Клинически: плоская бледно-розового цвета бляшка с периферическим валиком инфильтрата, множественные сосуды. Дерматоскопически: гомогенное образование с множественными древовидными сосудами. КЛСМ: опухолевые узлы с дендритными клетками на фоне деструкции глубоких слоев эпидермиса, позитивный симптом «потока», множественные древовидные сосуды с активным кровотоком.

Случай 2. Женщина 50 лет. Новообразования (НО) на коже задней поверхности правого плеча. Дерматоскопически: гомогенная структура, тонкие единичные сосуды. КЛСМ: симптом «потока», деструкция глубоких слоев эпидермиса, гиперрефрактильные поля опухоли, расширенные сосуды с активным кровотоком, дендритные клетки.

Случай 3. Девочка 12 лет. Жалобы на пятнистое образование розового цвета в области левого виска, сопровождающееся незначительным чувством жжения. НО существует около шести месяцев, его появление ни с чем не связывает, обращалась к дерматологам. Получала лечение по поводу себорейного дерматита (топические стероиды, шампуни с антимикотическими препаратами). Клинически: пятно розового цвета, диаметром 1 см, с наслоением желтоватых чешуек. Дерматоскопически: гомогенное розовое окрашивание, единичные линейные сосуды. КЛСМ: определяются опухолевые конгломераты с дендритными клетками, симптом «потока», множественные сосуды с активным кровотоком.

Выводы. В сложных случаях при скудной клинической и сомнительной дерматоскопической картине НО кожи КЛСМ позволяет визуализировать специфичные признаки, характерные для БКК, с высокой долей вероятности установить диагноз.

Распространенные опухоли кожи с веретеноклеточной гистологией – трудности диагностики

М.В. Захарова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Россия, Нижний Новгород

Цель работы – представить основные патоморфологические и клинические особенности новообразований кожи с веретеноклеточной морфологией. Кожные новообразования с веретеноклеточной морфологией достаточно распространены и ставят перед патологами трудные диагностические задачи. Распознавание их гистологических особенностей очень важно для правильной диагностики и лечения.
Материал и методы. PubMed (US National Library of Medicine), WHO classification of skin tumors.
Результаты. Различные новообразования кожи с веретеноклеточной морфологией. Некоторые из них встречаются реже, тем не менее наблюдаются практикующими дерматологами и патологами. Такие опухоли не всегда легко дифференцировать только по гистологическим данным. Обобщение патологических особенностей и дифференциальная диагностика кожных новообразований с веретеноклеточной морфологией в соответствии с их архитектурными особенностями в сочетании с дополнительными исследованиями, включая иммуногистохимическое исследование, способствуют точной верификации диагноза. Тщательное знакомство с этими поражениями обязательно, поскольку прогноз и лечение могут различаться.
Выводы. Обобщаются патоморфологические особенности и дифференциальные диагнозы наиболее распространенных кожных новообразований с веретеноклеточной морфологией.

Состояние онкологической помощи в России: злокачественная меланома кожи (С43). Распространенность и выживаемость больных в условиях пандемии COVID-19

В.М. Мерабишвили

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

В структуре онкологической заболеваемости экономически развитых стран злокачественная меланома кожи (ЗМК) занимает скромное место, но последние 30–40 лет выявляется ее неблагоприятная динамика. COVID-19 оказал свое «положительное» влияние, но не на уровень заболеваемости, а на уровень выявляемости больных ЗМК, не дошедших до специализированных лечебно-профилактических учреждений. ЗМК относится к новообразованиям с низким уровнем летальности наряду со злокачественными новообразованиями (ЗНО) кожи (С44), почки (С64), молочной, щитовидной и предстательной желез (С50, С73, С61).
Цель исследования – определить влияние эпидемии коронавируса на аналитические показатели распространенности и эффективности оказания специализированной онкологической помощи больным ЗНО, в первую очередь по локализациям с низким уровнем летальности.
Материал и методы. Данные открытых источников, статистические сборники МНИОИ им. П.А. Герцена, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, база данных популяционного ракового регистра СЗФО РФ.
Результаты и обсуждение. В ходе исследования установлено, что в связи с особыми условиями работы ЛПУ России, когда максимальные усилия были направлены на ликвидацию пандемии, свернуты программы скрининга и диспансеризации населения, существенно снизилось число первичных больных ЗНО, прежде всего по локализациям

с низким уровнем летальности. В 2020 г. мы недосчитались 35,4 тыс. больных ЗНО среди мужского населения и 48,9 тыс. среди женского, что составляет 12,0 и 13,8% соответственно. По ЗМК такие потери были еще выше: -15,1% среди мужского населения и -14,76% среди женского.
По административным территориям России ни один случай ЗМК не был зарегистрирован в Ненецком автономном округе. Более чем на 40% уменьшилось число больных в Калмыкии, Астраханской, Калининградской, Рязанской областях и Алтайском крае. Более чем на 30% сократилось количество больных еще на десяти административных территориях. Наибольшие потери больных ЗНО (-25,37%) пришлись на Дальневосточный и Северо-Западный федеральные округа (-19,5%), при среднероссийской потере 14,85%. Наименьшие потери в Северо-Кавказском округе – -2,66%. В Москве и Санкт-Петербурге аналогичные показатели составили -14,59 и - 15,91% соответственно.
Больные ЗМК, не дошедшие до ЛПУ в 2020 г., по всей вероятности, уже обратились в специализированные онкологические учреждения в следующем году, но с другим состоянием опухолевого процесса. Предварительные результаты исследований по СЗФО РФ свидетельствуют о снижении одногодичной выживаемости больных этой группы.

Состояние онкологической помощи в России: злокачественные новообразования кожи (С44). Заболеваемость, смертность, выживаемость больных в условиях пандемии коронавирусной инфекции

В.М. Мерабишвили

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

Злокачественные новообразования кожи (ЗНО) – локализация визуальная, с низким уровнем летальности. Несмотря на то что ЗНО кожи (С44) относятся к группе злокачественных опухолей, раковые регистры многих стран не осуществляли подобный учет.
Ежегодно в России регистрируется свыше 80 000 первичных случаев ЗНО кожи (С44). Величина сводного грубого показателя заболеваемости колеблется в весьма широких пределах – от 9,16 случая на 100 000 населения в Дагестане до 67,17 в Республике Мордовия. Ежегодно в России умирает около 1500 заболевших (в 2020 г. этот показатель составлял 1486). Грубые средние показатели заболеваемости находятся в пределах 40–50 случаев на 100 000 населения, что составляет около 10% всех ЗНО.
Цель исследования – определить влияние эпидемии коронавируса на аналитические показатели распространенности и лечение больных злокачественными новообразованиями кожи (С44).
Материал и методы. Данные официальной статистики заболеваемости населения России ЗНО кожи (С44) в 2019 и 2020 гг. Использованы база данных популяционного ракового регистра СЗФО РФ и стандартные методы статистической отработки данных, рекомендуемые Международной ассоциацией раковых регистров.
Результаты и обсуждение. Исследование показало резкое снижение частоты проведения скрининговых программ и диспансеризации населения из-за ограничения доступа больных ЗНО к амбулаторно-поликлиническим учреждениям для проведения диагностических и лечебных мероприятий. Число первично учтенных больных ЗНО в 2020 г. снизилось в России за год для всех ЗНО практически на 100 000 человек при общей многолетней тенденции его увеличения на 1,5% в год.
Наибольшие потери выявлены в Дальневосточном (-36%), Сибирском (-30%), Центральном (-28%) федеральных округах.
Максимальный урон в учете первичных больных ЗНО нанесен гражданам пожилых и старших возрастов.
Необходимо отметить, что существенное уменьшение числа учтенных первичных случаев ЗНО наблюдается среди локализаций с низким уровнем летальности. В первую очередь это коснулось ЗНО кожи (С44), губы (С00), щитовидной железы (С73), почки (С64) и некоторых других (от 13,92 до 27,53%).
В СЗФО РФ мы недосчитались 25% ежегодно регистрируемых первичных больных ЗНО.
Все или почти все эти больные, вероятно, пришли на прием к врачам уже в 2021 г., но с другим состоянием опухолевого процесса. Предварительно результаты исследований по СЗФО РФ показывают снижение выживаемости больных этой группы визуальной локализации ЗНО.

Эпидемиология плоскоклеточного рака кожи в Краснодарском крае

Л.Л. Степанова, С.В. Шаров, Л.Г. Тесленко, И.О. Фрейлах

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Россия, Краснодар

Цель – изучить особенности заболеваемости плоскоклеточным раком кожи (ПКРК) на модели Краснодарского края.
Методы исследования. На основе базы данных автоматизированной информационной системы «Популяционные раковые регистры РФ» (ООО «Новел СПб») проведен расчет основных эпидемиологических показателей при ПКРК. Отобрано 14 422 злокачественных новообразования (ЗНО) кожи, из них 3239 случаев ПКРК за период с 2001 по 2005 г. (1-я группа), за 2011–2015 гг. 20 475 ЗНО кожи, из них 2816 ПКРК (2-я группа), за 2016–2020 гг. – 21 985 и 2392 случая соответственно (3-я группа).
Результаты. На фоне прироста заболеваемости ЗНО кожи в целом за 2001–2020 гг. отмечается снижение доли ПКРК в 2,1 раза. В 2001–2005 гг. она составила 22,5%, в 2016–2020 гг. – 10,9%. Заболеваемость ПКРК снизилась за 20 лет на 10,3%, среди женщин – на 5,6%, среди мужчин – на 15,6%. В структуре заболеваемости ПКРК в 2016–2020 гг. мужчины составили 45,2%, женщины – 54,8%. Показатель заболеваемости во все периоды выше у женщин. В 2020 г. у женщин заболеваемость ПКРК равна 10,1 на 100 000, у мужчин – 9,0. Отмечается увеличение среднего возраста заболевших женщин с 71 до 74,3 года, мужчин с 67,7 до 70,1 года. Значительно улучшилось качество кодирования ЗНО кожи в целом и конкретно ПКРК кожи: если в 2001–2005 гг. на С44.9 (неуточненная локализация) приходилось 98% случаев, то за период 2016–2020 гг. – 1%. В 48,7% ПКРК выявляется на лице, в 14,2% – на туловище, в 10,3% – на руке. Запущенность I (II+IV стадия) при ПКРК составила 4,8, 5,2 и 7,1% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. При этом в целом запущенность составила 1,9, 1,7 и 2,2%. Одногодичная летальность при ПКРК равна 2,5, 1,8 и 2,7% в 1-й, 2-й и 3-й группе соответственно, в целом по С44 – 0,7, 0,4 и 0,5%.
Выводы. Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости, проблема ПКРК остается актуальной в Краснодарском крае. Прирост запущенности, устойчивый уровень одногодичной летальности, возможность прогрессирования злокачественного процесса обусловливают необходимость повышенного внимания специалистов первичного звена и онкологической службы к разработке четких алгоритмов не только ранней диагностики, но и последующего диспансерного наблюдения при ПКРК.

Морфологические предикторы ответа меланомы на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек

Д.С. Мялик[1], К.С. Корчагина[2], Г.В. Шаронов[3]

[1] *НИИ ЭОиБМТ, Приволжский медицинский исследовательский университет, Россия, Нижний Новгород*
[2] *ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Россия, Нижний Новгород*
[3] *НИИ трансляционной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Россия, Москва*

Цель. Иммунотерапия с использованием ингибиторов контрольных точек (ИКТ) позволила существенно увеличить выживаемость онкологических больных. По сравнению с другими видами злокачественных новообразований меланома характеризуется наибольшей чувствительностью к данному виду терапии. При этом дополнительно повысить эффективность можно за счет отбора пациентов с высокой вероятностью ответа на терапию ИКТ.
Целью данной работы является описание актуальных подходов к использованию патоморфологических и иммуногистохимических (ИГХ) критериев для прогнозирования ответа меланомы на иммунотерапию ИКТ.
Методы. Обзор данных литературы.
Результаты. По данным литературы, для прогнозирования ответа на иммунотерапию ИКТ используют показатели инфильтрации лимфоцитами и их отдельными субпопуляциями, а также экспрессию молекул мишеней ИКТ (PD-1,

PD-L1, CTLA-4). Наиболее распространенный показатель – оценка экспрессии PD-L1, однако в разных работах эффективность такого подхода значительно варьирует, что не позволяет однозначно высказаться о его прогностической значимости. Среди лимфоцитов наиболее выраженную положительную корреляцию с восприимчивостью к ИКТ имеет число цитотоксических (CD8+) лимфоцитов и соотношение их числа в строме и паренхиме опухоли. Эти показатели позволяют выделить группу с ответом на иммунотерапию ИКТ до 80%.
Для увеличения точности предикции эффективности терапии ИКТ используют комплексные показатели, такие как фенотипические свойства лимфоцитов и соотношения разных субпопуляций. Многие авторы выделяют Т-лимфоциты с фенотипом истощения как наиболее прогностически значимые.
Работы последних пяти лет четко показывают, что помимо Т-клеток В-клеточный иммунитет также играет решающую роль в ответе меланомы на иммунотерапию ИКТ. В частности, ключевые морфологические признаки В-клеточного ответа, такие как сосуды с высоким эндотелием и третичные лимфоидные структуры, не менее значимы для предикции ответа на ИКТ, чем инфильтрация Т-клетками.
Выводы. Имеющиеся данные подтверждают значимость различных морфологических предикторов при прогнозировании ответа меланомы на иммунотерапию ИКТ. Однако для использования этих подходов в широкой клинической практике требуются проведение дополнительных исследований и создание простых и надежных, но в то же время достаточно информативных протоколов анализа.
Благодарности. Публикация выполнена в рамках программы «Приоритет-2030».

Новые возможности неинвазивного метода биоимпедансной диагностики меланомы кожи

М.Ю. Мяснянкин

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

Цель – выявить спектрометрические биоимпедансные особенности сложных для своевременного выявления патологий, таких как меланома *in situ*, диспластический невус, меланома кожи, позволяющие оптимизировать диагностику, лечение и прогнозирование заболевания.
Материал и методы. В исследование включены 52 пациента (30 женщин и 22 мужчины) с подозрительными на меланому образованиями кожи (n = 19) и пигментными образованиями высокого риска малигнизации (n = 33). Средний возраст пациентов составил 48 ± 3,1 года. Всем пациентам на дооперационном этапе выполнялся спектрометрический биоимпедансный анализ на аппарате Nota. Данные фиксировались в табличном формате с последующим гистологическим исследованием операционного (биопсийного) материала. В процессе спектрометрического биоимпедансного анализа (СБА) с последующей компьютерной обработкой аппарат Nota формирует карты (вычисления), которые называются импедансканы, распределения общего меланина в новообразовании, дермального меланина, гемоглобина, коллагена. Получаемые в ходе исследования изображения дают ценную для дифференциальной диагностики информацию о наличии и распределении пигментированных структур и коллагена в разных слоях кожи на глубине до 2 мм.
Результаты. Данные, полученные при анализе заключений патоморфологического исследования, напрямую коррелируют с выявленными особенностями импедансканов: 19 меланом кожи, 33 диспластических невуса высокого риска малигнизации. На основании данных спектрометрического биоимпедансного анализа пигментных образований кожи (меланома кожи) предсказано 16 меланом кожи, что составило 84,21%. В свою очередь диспластические невусы, имеющие высокий риск перерождения, выявлены у 26 (79%) пациентов без характерных клинических и дерматоскопических признаков.
Выводы. 1. Приведенный опыт спектрометрического биоимпедансного анализа в диагностике онкопатологии кожи открывает новые возможности, поскольку эффективность импедансканов сопоставима с эффективностью уже известных методов неинвазивной диагностики. 2. Весьма значима СБАскопия при постановке такого сложного диагноза, как меланома кожи, требующего незамедлительного хирургического лечения, и диспластический невус кожи, характеризующийся высоким риском малигнизации. 3. Продемонстрированный клинический опыт показывает высокую прогностическую значимость СБАскопии в дифференциальной диагностике пигментных злокачественных образований с доброкачественной природой образований кожи. 4. Внедрение СБАскопии имеет большое будущее в качестве скринингового метода выявления опухолей кожи и меланомы.

Разработка персонифицированного лечения больных подногтевой меланомой

М.Ю. Мяснянкин[1], С.А. Яргунин[2]

[1] *ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург*
[2] *ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Россия, Краснодар*

Цель – выявить клинические и морфологические особенности подногтевой меланомы (ПМ), позволяющие оптимизировать диагностику, лечение и прогнозирование заболевания.
Методы. В исследование были включены данные о 445 больных меланомой кожи верхней и нижней конечностей, в частности 40 радикально прооперированных с ПМ. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения проводили с группой из 405 больных первичной меланомой кожи конечностей, а также группой из 46 пациентов с локализацией меланомы только на коже кистей, пальцев рук, стоп, пятки и пальцев ног. Распределение больных по половозрастному составу, морфологическим характеристикам опухоли и стадии было идентичным. Отдаленные результаты лечения анализировали методом Каплана – Майера. Независимые факторы определяли на основании однофакторного (Log-rank test) и многофакторного анализа с использованием регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса (Cox).
Результаты. Удельный вес больных ПМ за период с 1991 по 2020 г. составил 1,6%. Наиболее важными клинико-морфологическими особенностями, характеризующими ПМ, являются значительная длительность анамнеза, распространение на ногтевой валик (32,5%), локализация новообразования на пальцах нижних конечностей (75,5%), преимущественное поражение ногтевой фаланги больших пальцев (72,5%), преобладание акрально-лентигинозного типа (67,5%), IV уровень инвазии по Кларку (57,5%) и средняя толщина опухоли по Бреслоу 5,5 мм. Для персонализации лечения больных таргетными препаратами выполнялось иммуногистохимическое исследование антителом C-kit (CD117), которое имело место в 25,7% случаев. Показатель пятилетней общей выживаемости после хирургического лечения больных ПМ составил 47%, безрецидивной выживаемости – 40%. С помощью биологических микрочипов установлена частота соматических мутаций в генах BRAF, NRAS, KIT, GNAQ и GNA11 в 33 образцах ПМ.
Выводы. 1. Факторами прогноза заболевания являются возраст пациентов, уровень инвазии по Кларку, изъязвление эпителия, поражение опухолью кости фаланги. 2. У больных ПМ имеет место худший прогноз заболевания по сравнению с больными меланомой кожи верхних и нижних конечностей ($p = 0{,}0001$). 3. По сравнению со злокачественной меланомой в целом при ПМ мутации в гене BRAF встречаются реже ($p < 0{,}0001$). Частота мутаций в гене NRAS достоверно не отличается, однако при ПМ выше доля соматических мутаций в 2-м экзоне, а при злокачественной меланоме – в 3-м экзоне ($p = 0{,}04$).

Информационные технологии в диагностике опухолей кожи

Н.М. Тризна[1], А.Г. Жуковец[2]

[1] *ГУ РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Беларусь, Минск*
[2] *ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Беларусь, Минск*

В системе здравоохранения в целом и дерматоонкологии в частности активно развивается процесс создания систем поддержки принятия врачебных решений.
Цель исследования – изучить возможности информационных систем для диагностики опухолей кожи.
Методы. Анализ литературы, оценка диагностической эффективности экспертных систем для дерматоскопического скрининга.
Результаты. Диагностические информационные системы развиваются за счет как совершенствования методов визуализации и обработки данных, так и создания телемедицинских консультационных центров. По данным

литературы, наиболее интеллектуальной системой компьютерного анализа цифрового дерматоскопического изображения, прошедшей валидацию, является Mole Analyzer PRO. В Республике Беларусь разработана экспертная система MelaSearch, позволяющая на основании компьютерного анализа изображения опухоли оценить вероятность злокачественного характера новообразования в режиме реального времени. При оценке диагностической эффективности системы установлено, что чувствительность составляет 80%, специфичность – 86%. Определенный интерес пользователей вызывают мобильные приложения для самообследования опухолей кожи. В 2014–2017 гг. заявлено 235 приложений для смартфонов. Согласно результатам систематического обзора (J. Deeks, 2019), диагностическая достоверность многих приложений ставит под сомнение безопасность их использования, особенно за пределами системы здравоохранения.

Вывод. Имеющиеся в настоящее время преимущества и недостатки информационных систем для диагностики опухолей кожи подразумевают обязательное участие в интерпретации полученных результатов врачей-экспертов, в том числе посредством информационно-телекоммуникационного консультирования, позволяющего минимизировать риск принятия ошибочных решений.

Морфологические и молекулярно-генетические факторы риска прогнозирования течения меланомы кожи

Е.Н. Еремина, Р.А. Зуков

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Россия, Красноярск
КБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Россия, Красноярск

Цель – определить значимость клинико-морфологических и молекулярно-генетических параметров, влияние на течение заболевания.

Материал и методы. Оценка показателей: демографических, антропометрических, клинико-морфологических. Анкетирование: анамнез, фототип кожи. Выполнено гистологическое исследование. Проведена оценка инфильтрирующих опухоль лимфоцитов методом проточной цитометрии. Всем пациентам выполнены исследование мутации V600E гена BRAF, генотипирование гена MC1R.

Результаты. При исследовании анамнестических и фенотипических особенностей значимых изменений не обнаружено, за исключением наличия атипических невусов, которые чаще ($p < 0,05$) регистрировались у пациентов с метастатической меланомой. Исследование показало также, что длительность заболевания коррелирует с его прогрессированием ($p < 0,05$). Выявлена корреляция между стадией болезни и риском прогрессирования ($p \leq 0,001$). Анализ распределения пациентов с меланомой кожи продемонстрировал значимые различия в течении заболевания в зависимости от гистотипа опухоли, стадии по Breslow, Кларку, изъязвления и наличия лимфоидной инфильтрации ($p \leq 0,0001$). Безрецидивная выживаемость пациентов обратно коррелировала с уровнем лимфоидной инфильтрации. При этом уровень содержания мононуклеарной инфильтрации в меланоме не обнаружил взаимосвязи с толщиной опухоли по Breslow, изъязвлением опухоли, что позволяет отнести его к самостоятельному прогностическому показателю. Группы с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией характеризуются достоверно лучшим прогнозом ($p \leq 0,05$) с более длительным безрецидивным периодом по сравнению с другими типами. Полиморфизм R160W, R151C гена MC1R выявлен в клинически значимом количестве, в то время как случаев полиморфизма D294H, R163Q, I155T не зафиксировано. Отмечается зависимость между наличием аллельного полиморфизма и количеством невусов, врожденных невусов и диаметром новообразований. Обнаружена прямая связь полиморфизма гена MC1R с фенотипом кожи. Анализ параметров показал отсутствие значимого влияния гена MC1R на риск прогрессирования. Анализ выявил значимые различия в течении в зависимости от наличия BRAF-мутации ($p \leq 0,0001$).

Выводы. Использован комплексный молекулярно-генетический подход к изучению особенностей полиморфизма генов у больных меланомой кожи. Проведена оценка степени лимфоцитарной инфильтрации. Указанные параметры можно рассматривать как предикторы прогрессирования заболевания.

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

umedp.ru/magazines elibrary.ru/contents

ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

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

МЕДФОРУМ
АГЕНТСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Umedp
МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU

реклама

БЕЛЫЕ НОЧИ
Петербургский международный онкологический форум
95 лет
ФГБУ НМИЦ ОНКОЛОГИИ им. Н.Н. Петрова Минздрава России

АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ СЕВЕРО-ЗАПАДА

27 ИЮНЯ - 3 ИЮЛЯ 2022

VIII ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ **«БЕЛЫЕ НОЧИ 2022»**

ПРИУРОЧЕН К 95-ЛЕТИЮ ФГБУ «НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

Программа – превосходная, докладчики – отличные, а дистанционный формат позволит значительно увеличить количество участников. За последние полтора года мы пережили немало перемен, но важность образования осталась неизменной. Врачи, которые владеют большим количеством знаний, являются более сильными специалистами и лучше лечат пациентов, которые имеют больше шансов выжить.

Федро Пеккатори,
директор по научным исследованиям ESO

Реклама

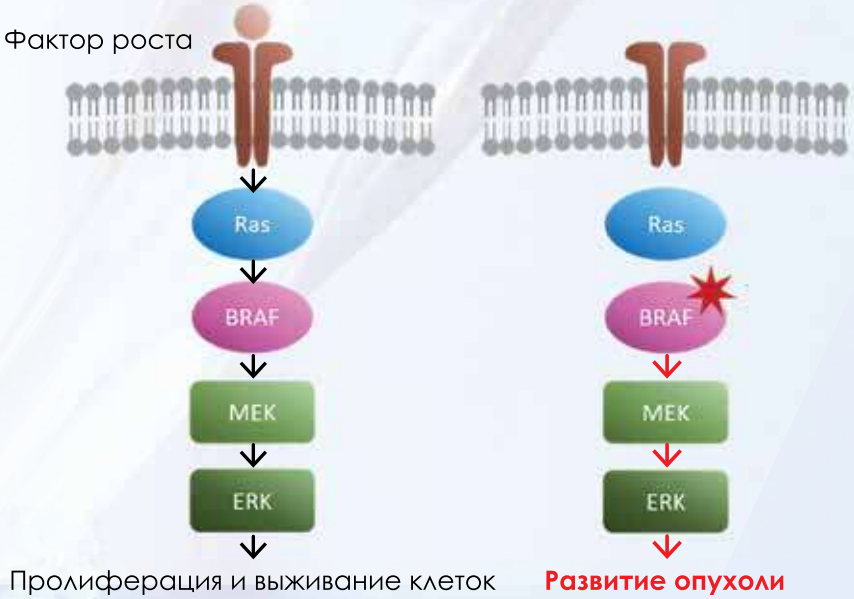
FORUM-ONCO.RU | EVENT@FORUM-ONCO.RU | ТЕЛ.: +7 (812) 439-95-82

РАК ЛЕГКОГО

Мутация BRAF V600E

Наиболее частым вариантом мутации в гене **BRAF** при раке легкого является мутация V600E. При аденокарциноме легкого мутация в гене **BRAF** может привести к его конститутивной активации в отсутствие сигнала фактора роста[1]

Место BRAF в нисходящем сигнальном каскаде RAS/RAF/MEK/ERK[2]



Мутация BRAF V600E выявляется у 1-5% пациентов с НМРЛ, чаще при аденокарциноме[4]

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МИНЗДРАВА РФ, 2020

«При выявлении неплоскоклеточного (в том числе диморфного) рака рекомендуется провести молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене EGFR, BRAF V600E в биопсийном (операционном) материале (в том числе цитологическое)»[5].

ЧТО?

Мутация BRAF V600E является одним из драйверов онкогенеза при НМРЛ. В 90% случаев мутация BRAF представляет собой замену валина на глутаминовую кислоту в кодоне 600 (т.н. V600E)[1]. Наличие мутации в гене BRAF при аденокарциноме легкого характеризует агрессивное течение заболевания[3].

КОМУ?

При наличии мутации BRAF V600E у больных распространенным немелкоклеточным раком легкого рекомендуется комбинация BRAF/MEK-ингибиторов: дабрафениба и траметиниба[5].

КАК?

Тестирование мутации в гене BRAF у больных распространенным немелкоклеточным раком легкого проводят с помощью ПЦР, секвенирования нового поколения (NGS), секвенирования по Сэнгеру[6].

В рамках программы **RUSSCO Cancergenome***
Сайт: www.cancergenome.ru
Телефон горячей линии: 8-800-600-36-70

В рамках программы **ООО «Астон Хэлс»***
Сайт: https://aston-health.com/
Телефон горячей линии: 8-800-100-31-87

*При поддержке ООО «Новартис Фарма»

1. Leonetti A, et al. Cancer Treat Rev. 2018;66:82-94.
2. Vultur A, et al. Clin Cancer Res. 2011;17:1658-63.
3. Antonio Marchetti. Clinical Features and Outcome of Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring BRAF Mutations. Journal of clinical oncology. V. 29, number 26, September, 10, 2011, 3574-3579.
4. O'Leary CG, et al. Transl Lung Cancer Res. 2019;8:1119-24.
5. Клинические рекомендации АОР «Злокачественное новообразование бронхов и легкого». Год утверждения: 2020 г.
6. Программа RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации». Практическое руководство для врачей. www.cancergenome.ru

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

ООО «Новартис Фарма», 125315 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70.
Тел.: +7 (495) 967 12 70, факс: +7 (495) 967 12 68. www.novartis.ru
428610/ONCO/A4/04.22/1

Реклама

ФОРТЕКА®
пролголимаб

Возможность победить

Первый* PD-1-ингибитор класса IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом[1]

Позволяет** достичь **ЧОО у 49%, 24-месячной ВБП 42% и 24-месячной ОВ 64%** в 1-й линии терапии пациентов с метастатической меланомой кожи[2]

Высокие показатели эффективности в минимальной дозировке 1 мг/кг 1 раз в 2 недели[3]

FORTECA — **FOR T-E**ffectors **C**ells *(англ.)* — для Т-эффекторных клеток;

Forte *(лат.)* — шанс

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., «Эффективность препарата пролголимаб – что нам известно?». VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 25-28 июня 2020.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРТЕКА®. Регистрационное удостоверение ЛП-06173 от 16.04.20.

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

RU.FOR.00008.10.03.2021

Реклама

BIOCAD