

УДК 614.2. 616-006.81

*Р.А. Мурашко\*, А.Ю. Горяинова, Л.Г. Тесленко, С.В. Шаров, А.С. Шатохина*

## ДИССЕМИНИРОВАННАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕКАРСТВЕННОМ ЛЕЧЕНИИ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

**Контактная информация:** "Р.А. Мурашко - главный врач ГБУЗ КОД №1, главный внештатный специалист-онколог министерства здравоохранения Краснодарского края, 350040, Краснодар, ул. Димитрова, 146, e-mail: kkod@kkod.ru, тел. +7 (861) 233-68-18

Проведен ретроспективный анализ заболеваемости и смертности вследствие меланомы кожи в Краснодарском крае за 5 лет (2011 - 2015 гг.) в сравнении со среднероссийскими показателями. Проанализированы результаты нерандомизированных и рандомизированных исследований, в которых показана сравнительная эффективность различных лекарственных средств для лечения диссеминированной меланомы кожи. Обсуждается значимость ряда препаратов, применяемых в настоящее время для лечения больных как в монорежиме, так и в схемах комбинированной терапии.

**Ключевые слова:** диссеминированная меланوما кожи, таргетные препараты, иммунотерапия, биохимиотерапия.

*R.A. Murashko, A.J. Goryainova, L.G. Teslenko, S.V. Sharov, A.S. Shatokhina*

## DISSEMINATED CUTANEOUS MELANOMA: URGENCY OF AN ISSUE, INCIDENCE, TREATMENT PERSPECTIVE

State Budget Institution of Public Health Ministry "Clinic Oncological Dispensary # 1», Public Health Ministry, Krasnodar Region, Russia

We performed retrospective analysis for incidence and mortality rates in patients with skin melanoma in Krasnodar region for a 5-year period (2011-2015) and compared it to average Russian rates. All results of non-randomized and randomized series which demonstrated comparative effectiveness for various treatment agents were analyzed. We discussed significance of several agents indicated for patients in mono- and combined regimens.

**Key words:** disseminated cutaneous melanoma, target agents, immunotherapy, biochemotherapy.

С 70-х годов прошлого столетия проблема меланомы кожи все чаще становится объектом исследований. Иницируются международные симпозиумы и конференции, посвященные исключительно данной патологии, организуются профильные дермато-онкологические клиники. Меланомы - одна из злокачественных опухолей, плохо поддающихся лечению, так как является одной из агрессивных форм новообразований, обладающей высоким потенциалом местного роста, регионарного метастазирования, способностью к диссеминации по коже, множественному метастазированию.

Рост заболеваемости меланомой кожи отмечен многими российскими и зарубежными исследователями, такая тенденция наблюдается повсеместно в мире. Среди европейских стран наибольшей заболеваемостью меланомой кожи отличается Скандинавия, наиболее низкий уровень заболеваемости в Сре-

диземноморских странах. По данным международного интерактивного проекта Globocan (2012 год), стандартизованные показатели заболеваемости среди населения различных стран довольно вариабельны: среди мужчин - от 1,1 в Албании и 2,0 в Боснии - Герцеговине до 19,0 в Норвегии и 14,4 в Дании (на 100 тысяч мужчин), среди женщин - от 0,8 в Албании и 1,8 в Боснии - Герцеговине до 19,0 в Норвегии и 22,1 в Дании (на 100 тысяч женщин).

В этиологии меланомы кожи лидируют избыточная инсоляция и генетические факторы [9, 14, 23]. Одним из основных пусковых механизмов, лежащих в основе заболевания меланомой, считается произошедшее за последнее время по различным причинам увеличение суммарного времени воздействия ультрафиолетовой части спектра естественного солнечного света на кожу человека. Избыточная инсоляция приводит не только к повреждению кератино - и мелано-

цитов, но и вызывает специфическую иммуносупрессию, связанную с нарушением функции естественных клеток-киллеров, что сопровождается повышенным риском развития меланомы [5]. Среди других факторов риска меланомы выделяют: фототип кожи I-II, общее число доброкачественных меланоцитарных невусов на коже, наличие атипичных меланоцитарных невусов, а также семейное накопление случаев меланомы у близких родственников.

Традиционно меланома кожи считается злокачественной опухолью с непредсказуемым клиническим течением. В то же время стойкое излечение после хирургического иссечения первичного очага опухоли на ранних стадиях развития приводит к клиническому выздоровлению у 70 - 80% больных. С другой стороны, операция по удалению локальной инвазивной меланомы кожи далеко не всегда гарантирует больному возможность длительного безрецидивного периода, что объясняется рядом свойств этой опухоли [5]. Все эти неутешительные данные делают меланому кожи социальной проблемой, диктуя тем самым необходимость создания эффективного алгоритма лечения.

В России, по данным А.Д. Каприна с соавторами, ежегодно меланомой кожи заболевают свыше 10200 человек и более 3600 человек умирают от нее. В 2015 году в структуре онкозаболеваемости доля меланомы кожи у мужчин составила 1,5%, у женщин - 2,0%. По сравнению с 2011 годом эти цифры возросли на 25,0%

у мужчин и 5,3% у женщин. Темп прироста стандартизованных показателей заболеваемости меланомой кожи в России с 2011 по 2015 гг. равен 10,0%, уступая раку предстательной, щитовидной, поджелудочной желез, печени и злокачественным опухолям полости рта и глотки [7].

В Краснодарском крае в 2011 - 2015 гг. также наблюдается увеличение численности заболевших и показателей заболеваемости населения меланомой (табл. 1). В 2015 г. впервые выявлено в крае 557 случаев меланомы кожи.

По данным Популяционного ракового регистра Краснодарского края, в 2015 г. удельный вес мужчин, страдающих меланомой кожи, среди всех больных злокачественными опухолями составил 2,0%, женщин - 2,6% (в 2011 г. он был равен 1,5% и 2,4%, соответственно). Среднегодовой темп прироста заболеваемости (стандартизованные показатели, мировой стандарт) этой опухолью в крае за рассматриваемый временной период составляет 4,2%. В 2011 - 2015 гг. наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости меланомой кожи отмечались в 2014 - 2015 годы. С 2011 по 2015 гг. стандартизованный показатель заболеваемости меланомой кожи увеличился у мужчин с 4,5 до 6,1 на 100 тысяч (в 1,4 раза), у женщин - с 6,2 до 6,6 на 100 тысяч. В настоящее время заболеваемость меланомой кожи занимает 14-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в крае.

Таблица 1

Динамика заболеваемости меланомой в Краснодарском крае и РФ в 2011-2015 гг. (на 100 тысяч населения)

Показатели / годы	2011	2012	2013	2014	2015	% прироста к 2011 г.
Российская Федерация						
Заболеваемость (грубые показатели):	6,1	6,1	6,3	6,5	7,0	14,8
- мужчины	5,0	5,0	5,1	5,3	5,9	18,0
- женщины	7,0	7,0	7,3	7,6	8,0	14,3
Заболеваемость (стандартизованные показатели, мировой стандарт):	4,0	4,0	4,0	4,1	4,4	10,0
- мужчины	3,8	3,8	3,8	3,9	4,2	10,5
- женщины	4,2	4,2	4,3	4,4	4,6	9,5
Краснодарский край						
Заболеваемость (грубые показатели):	8,2	8,1	8,0	8,8	10,2	24,4
- мужчины	6,2	7,1	7,1	8,3	9,0	45,2
- женщины	9,9	9,0	8,8	9,3	11,2	13,1
Заболеваемость (стандартизованные показатели, мировой стандарт):	5,4	5,3	5,0	5,5	6,3	16,7
- мужчины	4,5	5,1	4,9	5,3	6,1	35,6
- женщины	6,2	5,5	5,2	5,7	6,6	7,1

Анализируя возрастно-половые показатели заболеваемости меланомой кожи, отмечаются пики в 2011 г. у мужчин и у женщин в возрастных интервалах 50-59 и 70-74 года, в 2015 г. - 50-54, 60-69, 75-79 лет. В детском возрасте случаи заболеваемости меланомой кожи единичны. В возрасте 80 лет и старше у обоих полов наблюдается значительное снижение показателя. Наиболее высокий прирост заболеваемости меланомой кожи в 2015 г. по сравнению с 2011 г. отмечен в возрастных интервалах 65-69 лет - на 150% и 75-79 лет - на 167%.

При изучении характеристик меланомы кожи установлено значительное преобладание заболевания среди женщин по сравнению с мужчинами (соответственно 59,1% и 40,9%). У 79,8% пациентов выявлена I - II, у 13,2% - III и у 7,0% - IV стадия заболевания. Показатель запущенности является одним из основных критериев оценки диагностического компонента помощи онкологическим больным в учреждениях общей лечебной сети. Он особенно актуален для меланомы кожи - локализации, относящейся к визуально обозримым опухолям. Доля больных с меланомой кожи, выявленной в запущенных стадиях (III-IV), по сравнению с 2011 г. снизилась в 2015 г. до 20,2%. Также обращает на себя внимание и снижение однодневной летальности при данной локализации - с 12,2% в 2011 г. до 11,6% в 2015 г.

Тем не менее, среди всех злокачественных опухолей кожи меланома занимает особое место: состав-

ля структурно не более 12,2% от всех форм онкопатологии кожи, она ответственна за 70% смертей, приходящихся на группу злокачественных опухолей кожи. Причина этого феномена заключается в том, что в отличие от базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи меланома в значительно большей степени представляет собой агрессивную злокачественную опухоль, для которой характерны не только местный рецидив или появление регионарных лимфогенных метастазов, но и развитие отдаленных метастазов в различных тканях и внутренних органах. В 2015 г. в структуре смертности от злокачественных новообразований доля меланомы кожи у мужчин была равна 1,1%, у женщин - 1,4%. По сравнению с 2011 годом эти цифры возросли на 10,0% у мужчин и 7,7% у женщин.

В Краснодарском крае в 2015 г. абсолютное число умерших от меланомы составило 149 человек. Стандартизованный показатель смертности для мужчин равен 2,1 на 100 тысяч, для женщин - 1,3 на 100 тысяч населения. В течение последних лет отмечается стабилизация стандартизованного показателя смертности от меланомы кожи среди населения края (аналогично среднероссийскому показателю) (табл. 2).

Прогноз при меланоме серьезен и зависит, прежде всего, от стадии заболевания, формы роста и локализации опухоли. По данным Популяционного ракового регистра края пятилетняя выживаемость при меланоме кожи составила в 2015 г. - 54,1% (от 85,6% при I стадии заболевания до 5,3% при IV стадии).

Таблица 2

Динамика смертности от меланомы кожи в Краснодарском крае и РФ в 2011-2015 гг. (на 100 тысяч населения)

Показатели / годы	2011	2012	2013	2014	2015	% прироста к 2011 г.
Российская Федерация						
Смертность (грубые показатели):	2,4	2,4	2,4	2,5	2,5	4,2
- мужчины	2,4	2,4	2,4	2,5	2,5	4,2
- женщины	2,4	2,4	2,4	2,5	2,6	8,3
Смертность (стандартизованные показатели, мировой стандарт):	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	0
- мужчины	1,8	1,8	1,8	1,8	1,7	- 5,6
- женщины	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	7,7
Краснодарский край						
Смертность (грубые показатели):	2,6	2,3	2,4	2,9	2,7	3,8
- мужчины	2,3	2,2	2,4	3,7	3,0	30,4
- женщины	3,0	2,4	2,3	2,2	2,5	- 16,7
Смертность (стандартизованные показатели, мировой стандарт):	1,7	1,4	1,5	1,7	1,6	- 5,9
- мужчины	1,6	1,5	1,7	2,5	2,1	31,3
- женщины	1,7	1,3	1,3	1,2	1,3	- 23,5

Таким образом, анализ статистических данных свидетельствуют о тенденции к росту заболеваемости меланомой, демонстрируя серьезность этой проблемы.

Современные рекомендации свидетельствуют о том, что приоритетным лечением локализованных стадий меланомы является хирургический метод, в то время как при распространенных стадиях - лекарственная терапия, в частности иммунотерапия в сочетании с химиотерапией или химиотерапевтический метод как самостоятельное звено лечебного алгоритма [4].

К сожалению, возможности самостоятельного хирургического лечения меланомы, особенно у больных с повышенным риском метастазирования, являются весьма ограниченными. При планировании адекватной лечебной тактики должен иметь принципиальное значение тот факт, что «скрытая диссеминация» может иметь место при любой стадии развития меланомы. По данным А.С. Барчука (НИИ им. Н.Н. Петрова), у 10-15% больных меланомой кожи I-II стадии в течение 5 лет после радикальной операции наступает генерализация процесса. Безудержная тенденция этой злокачественной опухоли к быстрому и неуклонному распространению дает основание рассматривать ее как системное заболевание, которое требует не только местного, но и системного контроля. Следовательно, радикальность вмешательства при меланоме, особенно у больных с опухолями II и III стадии весьма условна, причем не столько в хирургическом, сколько в биологическом отношении из-за наличия субклинических метастазов. Поэтому для повышения эффективности лечения меланом оправданы комбинированные подходы, предусматривающие сочетание радикальной операции с лекарственным воздействием [1] (рис. 1).

Однако, говоря о лечении метастатической меланомы кожи, следует признать, что возможности лекарственной терапии до недавнего времени были ограничены и не могли удовлетворять клиницистов. Несмотря на появление новых противоопухолевых препаратов и их многочисленных комбинаций, в том числе с различными биологически активными веществами, до 2011 года не было достигнуто значитель-

ного улучшения выживаемости больных на этапе реализации отдаленных метастазов. Медиана выживаемости пациентов с IV стадией заболевания составляла всего лишь около 6 - 8 месяцев, а 5-летняя выживаемость не превышала 5%. Основная причина неудач исследователями определялась в высокой устойчивости опухоли к основным группам химиотерапевтических препаратов, применяемых в онкологии. Так, частота объективных ответов, регистрируемых при использовании монотерапии дакарбазином, составляет 15 - 20%, а полные регрессии наблюдаются у 5% больных с диссеминированной формой заболевания. Наиболее чувствительными к препарату оказались метастазы меланомы кожи в мягкие ткани, кожу, подкожно - жировую клетчатку, лимфоузлы, легкие. Средняя продолжительность ремиссий не превышает 3 - 6 месяцев. Производные нитрозометилмочевины также широко используются в лечении диссеминированной меланомы кожи, давая объективный ответ в 13 - 18% случаев. Их применение сопровождается длительной кумулятивной миелосупрессией с максимальной выраженностью на 4 - 5 неделе после завершения курса [6].

Остается еще не до конца изученным вопрос комбинирования полихимиотерапии с биопрепаратами, в первую очередь, такими как рекомбинантный интерферон-альфа и интерлейкин - 2. Эффективность обоих препаратов в режиме монотерапии составляет 5-20% при средней продолжительности ответа 4-8 месяцев. В основе идеи комбинации химио- и иммунотерапии (био/иммунохимиотерапии) лежит концепция о возможном синергизме действия цитотоксических и биологически активных агентов. Несмотря на то, что первые данные по биохимиотерапии появились в 1991 году, рандомизированных исследований было проведено сравнительно немного, причем полученные результаты довольно противоречивы. Для подтверждения превосходства биохимиотерапии над химиотерапией необходимы дальнейшие хорошо спланированные и качественно проводимые крупные рандомизированные исследования.

Следовательно, производные имидазолкарбоксамиды, мочевины, платины, винкаалкалоиды и такса-



Хирургия

1848



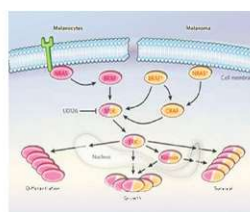
Лучевая терапия

1901

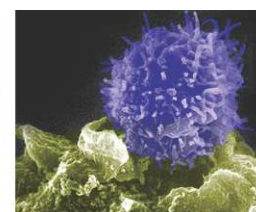


Химиотерапия

1946



Таргетная терапия



Иммуноонкология

1997

2011

Рис. 1. Методы лечения ЗНО и меланомы кожи в историческом аспекте.

ны, оказывающие регистрируемый клинический эффект на рост метастазов в 10-20% случаев, продолжают оставаться препаратами выбора при лечении диссеминированных форм заболевания.

Таким образом, несмотря на многообразие предлагаемых химиопрепаратов, продолжительность жизни больных с метастатическими формами не превышает 3 - 11 месяцев [13]. Поэтому актуальность изучаемой проблемы лекарственного лечения диссеминированной меланомы кожи явилась своеобразным толчком для современного ученого мира к поиску принципиально новых подходов к лечению меланомы, основанных на понимании ее молекулярно-биологических особенностей. Результатом этого стало открытие диагностических и прогностических маркеров генетической гетерогенности трансформации опухолевых клеток [12]. Понимание этих механизмов привело к появлению целой группы принципиально новых биологических препаратов с разнообразным механизмом действия.

Начиная с 2011 года, FDA (Food and Drug Administration, USA) поочередно утверждает новые препараты для лечения меланомы: ингибиторы BRAF-киназы при мутации BRAF (вемурафениб, дабрафениб); а затем и MEK-ингибиторы (траметиниб, кобиметиниб). Эти препараты показывают высокую эффективность с приемлемым профилем токсичности, но их эффект при применении в режиме монотерапии, как правило, достаточно кратковременен [11, 27]. В связи с этим стали появляться исследовательские работы по применению описанных препаратов в комбинациях друг с другом.

Результаты исследования III фазы <sup>^</sup>BRIM продемонстрировали, что комбинация препаратов кобиметиниб и вемурафениб почти наполовину снизила временной риск прогрессирования заболевания или смерти у пациентов, которые получали данную терапию (HR=0,56, 95% CI (0,45-0,70); p<0,001). Медиана

на времени без прогрессирования в группе комбинированной терапии была равна 12,3 месяца, в то время как в группе монотерапии препаратом вемурафениб она составила 7,2 месяца. Промежуточный анализ также показал, что комбинация препаратов кобиметиниб и вемурафениб продлевает жизнь пациентов по сравнению с монотерапией вемурафенибом (HR=0,63, 95% CI 0,47-0,85; p=0,0019). Частота объективного ответа (70% и 50%; p<0,001), также как и частота полного ответа (16% и 11%) была выше при применении комбинации по сравнению с монотерапией препаратом [18]. Итоговые результаты этого исследования были доложены в ноябре 2015 года на международном конгрессе исследовательского общества по изучению меланомы, они были еще более впечатляющими. Так, медиана общей выживаемости в группе комбинированной терапии составила 22,3 месяца по сравнению с 17,4 месяцами монотерапии вемурафенибом, при этом отмечалось 30%-ное снижение риска смерти (HR=0,70,95%, CI 0,55-0,90; p=0,005) [10].

Была разработана еще одна достаточно успешная комбинация дабрафениб + траметиниб. Доказано, что сочетанное применение этих препаратов улучшает результаты лечения больных метастатической меланомой по сравнению с монотерапией дабрафенибом (рис. 2). Сочетание дабрафениба и траметиниба приводит к достижению интервала общей выживаемости более 2 лет, при этом 20 % пациентов имеют интервал без прогрессирования около 3 лет [20].

В другом рандомизированном исследовании III фазы изучалась комбинация дабрафениба и траметиниба по сравнению с монотерапией вемурафенибом. Было показано, что общая выживаемость за период наблюдения 12 месяцев составила 72% в группе траметиниб+дабрафениб (95% CI, 67 - 77) и 65% (95% CI, 59 - 70) в группе монотерапии вемурафенибом (HR в группе комбинированной терапии=0,69,

А



Б

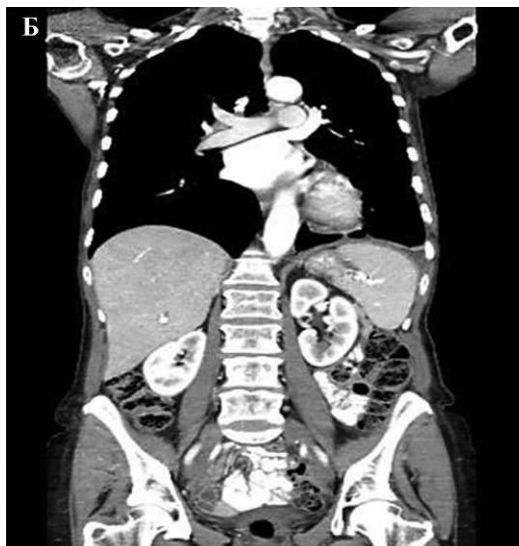


Рис. 2. Скорость объективного ответа при комбинации BRAF и MEK-ингибиторов: 0-я неделя (А); 8-я неделя (Б).



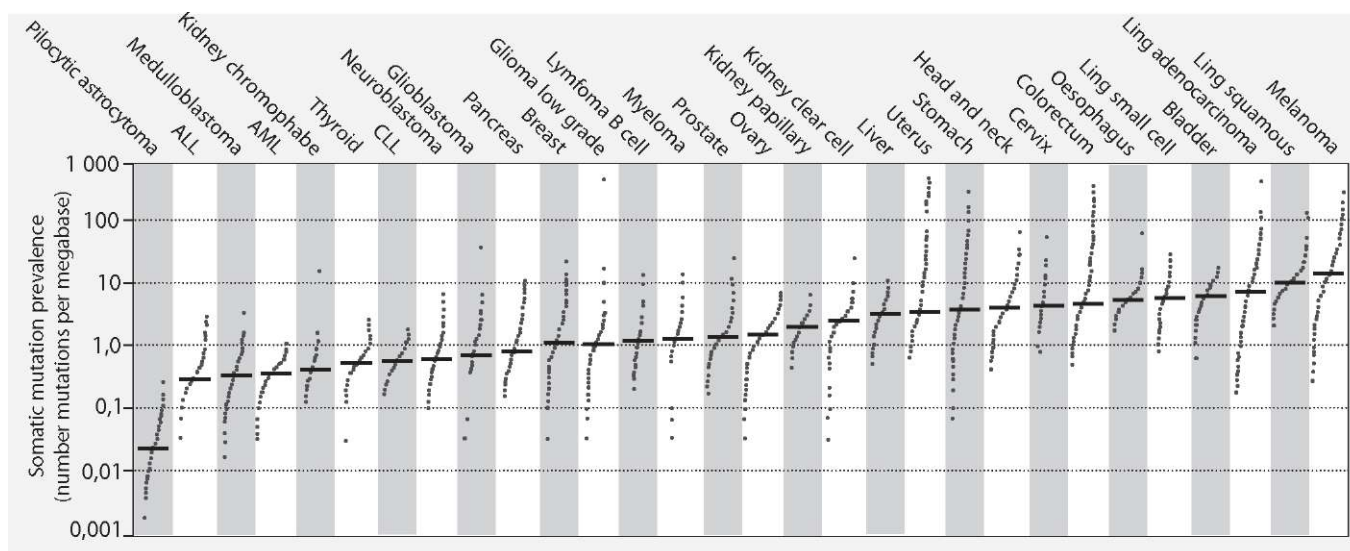


Рис. 3. Количество соматических мутаций при различных видах злокачественных опухолей (L.V Alexandrov et al., Nature, 2013).

95% CI 0,53-0,89;  $p=0,005$ ). Медиана времени без прогрессирования равна 11,4 месяца в группе комбинированной терапии по сравнению с 7,3 месяцами в группе вемурафениба (HR, 0.56; 95% CI, 0.46 - 0.69;  $p<0.001$ ). Частота объективных ответов в группе комбинированной терапии составила 64%, в группе монотерапии 51% ( $p<0.001$ ). Таким образом, было доказано, что сочетанная терапия дабрафенибом и траметинибом улучшает результаты лечения больных неоперабельной или метастатической меланомой кожи [24].

Отдельно стоит выделить современные инновационные лекарственные препараты для проведения иммунотерапии. Высокая частота мутаций при меланоме предполагает высокий потенциал экспрессии антигенов, включая уникальные неоантигены,

которые являются отличной мишенью для иммунной системы (рис. 3).

Так, например, ипилимумаб (анти-С<sup>A</sup>-антитело), который являлся «первым шагом» в блокировании иммунных контрольных точек, хорошо зарекомендовал себя как для лечения второй, так и первой линии терапии меланомы, однако его терапевтическая эффективность сочеталась с большим количеством выраженных побочных и нежелательных явлений [26].

Следующим перспективным направлением в иммунотерапии меланомы кожи - использовании антител, блокирующих каскад PD-1- PD-L1 (точки иммунного контроля, рис. 4).

Активация этого механизма приводит к торможению Т-клеточного цитотоксического иммунного ответа [17].

К представителям этой группы препаратов относятся пембролизумаб и ниволумаб, находящиеся в настоящее время в процессе активных клинических испытаний. Для лечения метастатической меланомы кожи пембролизумаб и ниволумаб одобрены FDA в 2015 году (в настоящее время эти препараты не зарегистрированы в РФ).

Знаковым в этом направлении явилось международное рандомизированное исследование KEYNOTE-006, в котором обсуждалась эффективность пембролизумаба в различных режимах дозирования и ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи. В исследование были включены 834 пациента, которые были разделены на группы: двух- и трехнедельный интервал между применением пембролизумаба или 4 дозы ипилимумаба в трехнедельном режиме. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания или до непереносимой токсичности. За период наблюдения 6 месяцев прогрессирования не имели 47,3% пациентов в группе двухнедель-

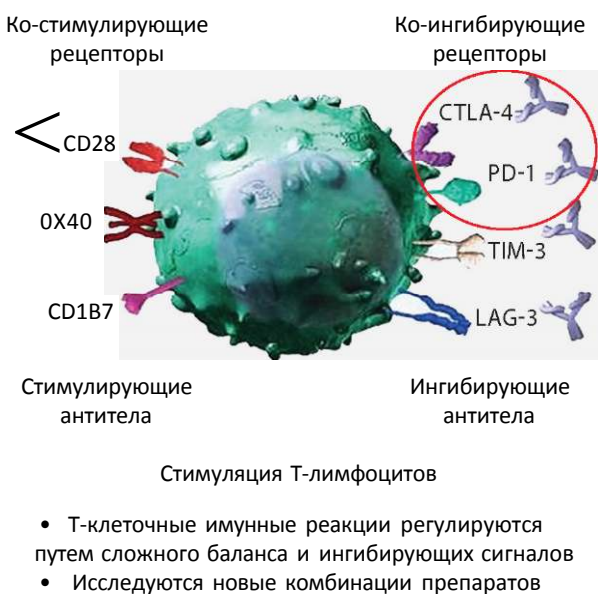


Рис. 4. Потенциал Т-лимфоцита.

ного применения пембролизумаба, 46,4 % пациентов в группе трехнедельного интервала применения пембролизумаба и только 26,5% в группе применения ипилимумаба. Медиана времени до прогрессирования составила 5,5 месяца (95% CI 3,4 - 6,9), 4,1 (95% CI 2,9 - 6,9) и 2,8 месяца (95% CI 2,8 - 2,9) соответственно. Одногодичная выживаемость по сравнению с ипилимумабом составила 74,1% ( $p < 0.0005$ ), 68,4 ( $P < 0.0036$ ) и 58,2% соответственно. Интересно, что значительно выше оказалась общая эффективность в группе пембролизумаба: 33,7 % в группе двухнедельного режима, 32,9% в группе трехнедельного режима и 11,9% в группе ипилимумаба. Частота полных эффектов составила 5,0%, 6,1%, 1,4% соответственно для трех групп. Длительность эффекта при медиане наблюдения 7,9 месяцев составила 89,4%, 96,7% и 87,9%. Спектр токсичности препарата был приемлемым. Таким образом, пембролизумаб был одобрен к применению в первой линии лечения диссеминированной меланомы кожи [25].

Что касается ниволумаба, его комбинация с ипилимумабом первоначально была изучена в рандомизированном исследовании II фазы Check Mate 069. Исследование включило в себя 142 пациента, ранее не получавших лечения, с неоперабельной стадией меланомы. Пациенты были разделены на группы: 33 пациента с наличием BRAF-мутации и 109 пациентов с BRAF дикого типа. Пациенты были рандомизированы 2:1. Часть пациентов (65%) получала лечение ипилимумабом в сочетании с ниволумабом с последующим приемом ниволумаба в монорежиме, другая часть (35%) получала лечение только ипилимумабом с последующим приемом плацебо. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или до развития непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой испытания была частота объективного ответа (оценка производилась в соответствии с критериями RECIST). Общая выживаемость стала конечной точкой наблюдения, ее планировалось оценить как минимум в течение 2-х лет наблюдения. Исходно все пациенты были хорошо сбалансированы по демографическим показателям и характеристикам заболевания. Большинство пациентов имели IV стадию заболевания. У 25% больных отмечался повышенный уровень лактатдегидрогеназы, около 24% были PD-положительными и около 22% имели BRAF V600 мутацию. Первичной конечной точкой была частота объективного ответа, которая была оценена в течение 11 месяцев и составила 61% в группе комбинированной терапии по сравнению с 11% в группе монотерапии ипилимумабом. Полный эффект наблюдался у 22% пациентов в группе комбинированной терапии и 0% - в группе ипилимумаба. Частичный ответ составил 39% и 11%, соответственно. Выживаемость без прогрессирования у пациентов с диким типом BRAF-

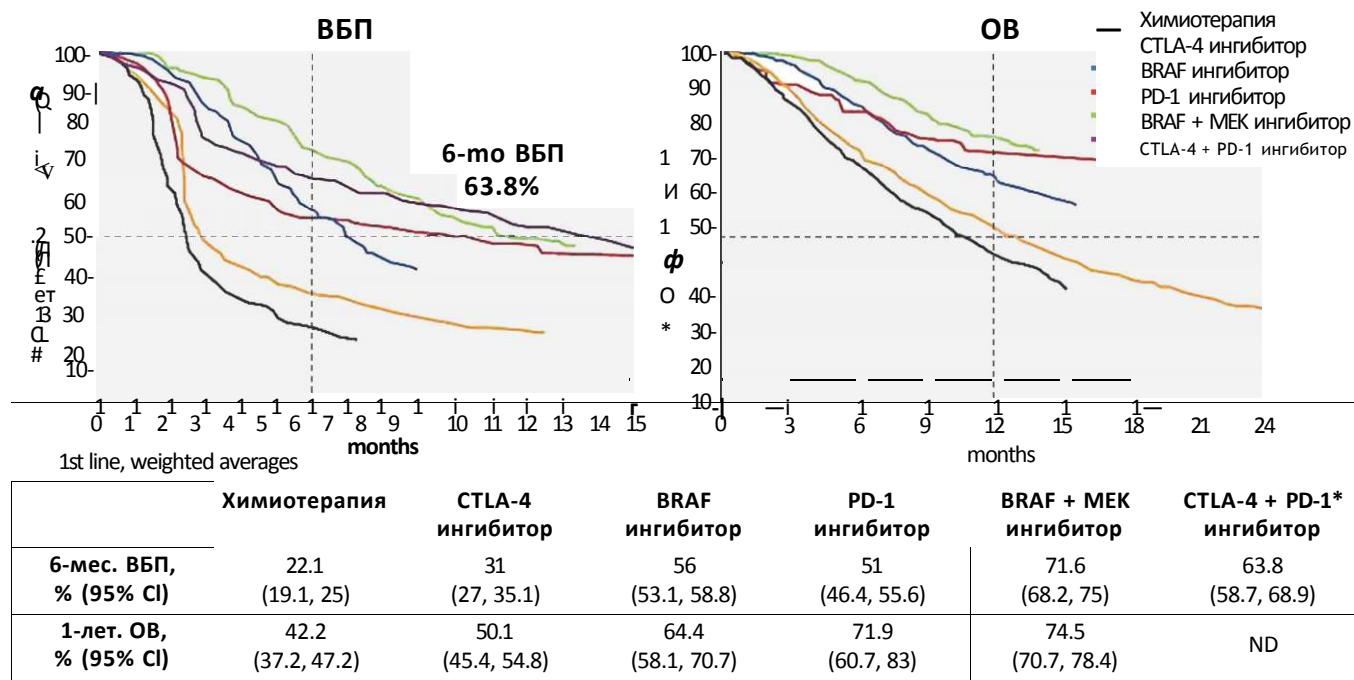
медиана не была достигнута в группе комбинированной терапии против 4,4 месяцев в группе монотерапии ипилимумабом ( $p < 0.0001$ ). Одно- и двухлетняя выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с диким типом BRAF в группе терапии ниволумаб + ипилимумаб была равна 55% и 54% соответственно по сравнению с группой ипилимумаба в монорежиме 17% и 11%. Медиана общей выживаемости у больных с диким типом BRAF не была достигнута в группе комбинированной терапии, в то время как для группы монотерапии она составила 24,8 месяцев. Одно- и двухлетняя общая выживаемость - 79% и 69% соответственно для группы комбинированного лечения и 62% и 53% для группы монотерапии ипилимумабом. Результаты были одинаковыми для всех рандомизированных пациентов. Наиболее распространенными побочными явлениями были поражения желудочно-кишечного тракта. Более 85% побочных эффектов разрешились без последствий [22].

Наконец, в июле 2016 был представлен анализ 5-летней выживаемости пациентов, ранее получавших терапию ниволумабом (3 мг/кг). Медиана общей выживаемости в этой группе составила 20.3 (7.2 - NR) мес. (95% CI) в сравнении с контрольной группой -17.3 (12.5-37.8). После 60-ти месяцев контроля за пациентами частота общей выживаемости была равна 35.3 (14.5-57.0)%, в то время как в контрольной группе она составила 33.6 (24.6-42.9)%. Данное исследование иллюстрирует самую длительную общую выживаемость у пациентов, ранее получавших анти-PD-1-терапию в клиническом исследовании. Эти выводы позволяют предположить безрецидивную длительную выживаемость после терапии ниволумабом - 34% пациентов живы в течение 5 лет [15].

Результаты проведенного исследования являются обнадеживающими. Тем не менее, необходимо рассматривать спектр токсичности и, как следствие, качество жизни пациентов, получающих лекарственную терапию. Для ниволумаба качество жизни пациентов оценивалось в исследовании CheckMate 066. Выяснилось, что исходный уровень качества жизни у пациентов, получавших ниволумаб, сохранялся длительное время на фоне проводимого лечения. При этом качество жизни пациентов, получавших дакарбазин, ухудшилось гораздо раньше по сравнению с группой ниволумаба [19].

Таким образом, подводя итоги обзора последних исследовательских работ, можно предположить, что будущее лекарственной терапии диссеминированной меланомы кожи за применением комбинации биологически активных препаратов, механизм действия которых основывается на понимании генеза опухолевых клеток меланомы и управлении собственными иммунокомпетентными механизмами. Это дает надежду современной практической медицине полу-

### УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 1-ОИ ЛИНИИ. Комбинация чек-поинт ингибиторов



\*Не зарегистрировано в РФ

Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость при применении различных лекарственных препаратов и их комбинаций.

читать в свой арсенал эффективные средства для борьбы с меланомой (рис. 5).

В заключение приведем мнение специалистов РОНЦ им. Н.Н. Блохина (Гарин А.М., Базин И.С., 2016) о перспективах в лечении злокачественных новообразований: «молекулярная характеристика любых опухолей станет рутинной, хирургия преимущественно органосохраняющей, традиционная химиотерапия с низкой избирательностью действия на опухоли будет «сдана в архив». В арсенале останутся лишь таргетные препараты, поражающие в «яблочко» механизмы бесконтрольного роста опухолевых клеток и их диссеминацию» [2].

#### Литература

- Анисимов В.В., Семилетова Ю.В., Барчук А.С., Раджабова З.А. Актуальные вопросы хирургического лечения больных первичной меланомой кожи // Сибирский онкологический журнал. - 2010. - №2 (38). - С. 55 - 58.
- Гарин А.М., Базин И.С. Заболеваемость, смертность, отдаленные результаты и последствия лечения онкологических больных в разных странах мира // Российский онкологический журнал. - 2016. - 21 (№1-2). - С. 11 - 17.
- Гилязутдинов И.А. Злокачественные опухоли мягких тканей и меланома кожи/ И.А. Гилязутдинов, Р.Ш. Хасанов, И.Р.Сафин, В.Н.Моисеев. - М., Практическая медицина, 2010. - 203с.

- Демидов Л.В., Булавина И.С., Гладков О.А., Зинькевич М.В., Марочко А.Ю., Новик А.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. - 2015. - № 4, спецвыпуск. - С. 162 - 170.

- Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Меланома кожи: стадирование, диагностика и лечение // РМЖ. 2003. №11. С. 658).

- Закурдяева И.Г., Цыб А.Ф. Диссеминированная меланома кожи (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. - 2011. - №1 (43). - С. 70 - 76.

- Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. О.В. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016 г. - 250 с.

- Семилетова Ю.. Лечение больных первичной меланомой кожи. Современное состояние проблемы/ Ю.В. Семилетова, В.В.Анисимов, Р.И Вагнер// Сибирский онкологический журнал. - 2010. - Т.40, №4. - С.71 - 77.

- Albrecht K., Droll H., Giesler J.M., Nashan D., Meiss F., Reuter K. Self-efficacy for coping with cancer in melanoma patients: its association with physical fatigue and depression. Psychooncology. 2013; 22(9): 1972-8. doi: 10.1002/pon.3238).

- Ascierto P, et al: coBRIM: A phase III, double-blind placebo-controlled study of vemurafenib vs vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAF v600 mutation-positive patients with unresectable locally advanced or



metastatic melanoma. Society for Melanoma Research 2015 Congress. Presented November 18 - 21, 2015.

11. Ballantyne A.D., Garnock-Jones K.P. Dabrafenib: first global approval. *Drugs*. 2013; 73: 1367-76.

12. Curtin J.A., Fridland J., Kageshita T., et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J. Med.* 2005 Nov. 17; 353 (20): 2135 - 47.

13. Gabre C., Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol.* 2009 Jan - Feb; 27 (1): 3 - 9.

14. Griewank K.G., Ugurel S., Schadendorf D., Paschen A. New developments in biomarkers for melanoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2013; 25(2): 145 - 51.

15. Hodi F. Stephen, Kluger Harriet, Sznol Mario, Carvajal Richard, Lawrence Donald, Atkins Michael, Powderly John, Sharfman William, Puzanov Igor, Smith David, Leming Philip, Lipson Evan, Taube Janis, Anders Robert, Horak Christine, Jiang Joel, McDermott David, Sosman Jeffrey, Brahmer Julie, Pardoll Drew, Topalian Suzanne. Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial. [abstract]. In: Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2016 Apr 16 - 20; New Orleans, LA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2016;76(14 Suppl):Abstract № CT001.

16. Hodi F. Stephen, Postow Michael Andrew, Chesney Jason Alan et al : Overall survival in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab plus ipilimumab due to toxicity in a phase II trial (CheckMate 069). *Journal of Clinical Oncology*, 2016 ASCO Annual Meeting (June 3-7, 2016). Vol 34, No 15\_suppl (May 20 Supplement), 2016: 9518.

17. Keir M., Butte M., Freeman G., Sharpe A. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2008;26:677 - 704.

18. Larkin J et al., Update of progression-free survival and correlative biomarker analysis from coBRIM: cobimetinib plus vemurafenib in advanced BRAF-mutated melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2015 ASCO Annual Meeting (May 29 - June 2, 2015). Vol 33, No 15\_suppl (May 20 Supplement), 2015: 9006 © 2015 American Society of Clinical Oncology

19. Long G. V., Atkinson V., Ascierto P. A., Robert C., Hassel J. C., Rutkowski P., Savage K. J., Taylor F., Coon C., Gilloteau I., Dastani H. B., Waxman I. M. and Abernethy A. P.: Effect of nivolumab on health-related

quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Ann. Onc.*, Aug 2016; 10.1093/annonc/mdw265.

20. Long G.V., Weber J.S., Infante J.R. et al. Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol* 34:871 - 878. © 2016 by American Society of Clinical Oncology.

21. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J., Storm H. Cancer incidence in five continents// Vol I to VIII Lyon, France:IARC Cfncer. Base no 7, IARC. (Lyon, July 1 - 5, 2005)/ - Lyon, 2005.)

22. Postov M., Chesney J., Pavlick A. et al: Initial report of overall survival rates from a randomized phase II trial evaluating the combination of nivolumab and ipilimumab in patients with advanced melanoma. 2016 AACR Annual Meeting. Abstract CT 002. Presented April 17, 2016.

23. Read J. Recent advances in cutaneous melanoma: towards a molecular model and targeted treatment. *Australas. J. Dermatol.* 2013; 54(3): 163-72 Jan 18. Doi: 10.1111/ajd.12013.

24. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., Rutkowski P., Mackiewicz A., Stroiakovski D., Lichinitser M., Dummer R., Grange F., Mortier L., Chiarion-Sileni V., Drucis K., Krajsova I., Hauschild A., Lorigan P., Wolter P., Long G.V., Flaherty K., Nathan P., Ribas A., Martin A.M., Sun P., Crist W., Legos J., Rubin S.D., Little S.M., Schadendorf D. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(1):30 - 9.

25. Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L., Daud A., Carlino M.S., McNeil C., Lotem M., Larkin J., Lorigan P., Neyns B., Blank C.U., Hamid O., Mateus C., Shapira-Frommer R., Kosh M., Zhou H., Ibrahim N., Ebbinghaus S., Ribas A. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma, (KEYNOTE-006). *N. Engl. J. Med.* 2015;372(26):2521 - 32.

26. Sznol M. Advances in treatment of metastatic melanoma: new immunomodulatory agents. *Semin. Oncol.* 2012; 39: 192 - 203.

27. Wright C.J., McCormack P.L. Trametinib: first global approval. *Drugs*. 2013; 73: 1245-54.

*Статья поступила 18.11.2016 г.*