



СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ: ОТ СТАНДАРТОВ К ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОМУ ПОДХОДУ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.В. Жукова¹, Р.В. Орлова^{1,2}, Н.Ю. Антимоник¹, С.И. Кутукова^{1,3}, Н.П. Беляк¹, Н.В. Попова¹, С.П. Эрдниев¹

¹ СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 198255, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56

² ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Резюме

Заболеваемость меланомой кожи в мире и в России ежегодно растет. При этом следует отметить, что высокой остается доля пациентов с меланомой кожи поздних стадий. До недавнего времени для таких пациентов были доступны только малоэффективные режимы химиотерапии. Именно поэтому возможность использования современных препаратов в реальной клинической практике для лечения этой когорты пациентов является актуальным вопросом современной клинической онкологии. Появление в реальной клинической практике новой группы иммунологических препаратов (anti-CTLA4 и anti-PD-1) для лечения больных с метастатической меланомой позволяет увеличить как время до прогрессирования, так и продолжительность жизни данной когорты пациентов. В данной статье мы представляем опыт СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в лечении пациентов с метастатической меланомой в условиях реальной клинической практики препаратом ипилимумаб в рамках программы расширенного доступа с февраля 2014 г. по март 2017 г. Всего за указанный период ипилимумабом был пролечен 31 больной диссеминированной меланомой (12 мужчин и 19 женщин). Средний возраст составил 57 лет (от 39 до 81 лет), у 8 пациентов были метастазы в головной мозг. Пациентов со статусом ECOG 1 на момент начала лечения было большинство – 28 пациентов (90%), три пациента (10%) были со статусом ECOG 2. Все пациенты ранее получали от 1 до 4 линий системной химиотерапии. Медиана периода наблюдения в настоящий момент составляет 12 (3–35) мес. Медиана времени до прогрессирования составила 6 мес. У 5 из 31 пациента на момент проведения анализа признаков прогрессирования выявлено не было. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 12 мес – 9 из 31 пациента живы на момент проведения анализа. Однолетняя ОВ составила 56,5%, 2-летняя – 29,4%. В статье представлен клинический случай лечения пациента с метастатической меланомой, у которого достигнут эффект на фоне прогрессии заболевания после четырех линий терапии, включая ипилимумаб. Пациент был включен в программу расширенного доступа к PD-1 ингибитору, ниволумабу. Всего больной получил 65 введений ниволумаба. Продолжительность жизни пациента с момента диагностирования метастатической стадии заболевания составляет 3,5 года, при этом 2,5 года – на фоне терапии ниволумабом. Наблюдение за пациентом продолжается.

Ключевые слова:

метастатическая меланома, ингибиторы блокаторов иммунного ответа, иммунотерапия, CTLA-4, PD-1, ипилимумаб, ниволумаб

Оформление ссылки для цитирования статьи

Жукова Н.В., Орлова Р.В., Антимоник Н.Ю., Кутукова С.И., Беляк Н.П., Попова Н.В., Эрдниев С.П. Современное лечение метастатической меланомы: от стандартов к индивидуализированному подходу в реальной клинической практике. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 130–140. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-14

Для корреспонденции

Жукова Наталья Владимировна, к.м.н, врач-онколог СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»
Адрес: 198255, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56
E-mail: natalia-zhukova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 16.04.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г.

MODERN TREATMENT OF METASTATIC MELANOMA: FROM STANDARDS TO AN INDIVIDUALIZED APPROACH IN REAL CLINICAL PRACTICE

N.V.Zhukova¹, R.V.Orlova^{1,2}, N.Yu.Antimonik¹, S.I.Kutukova^{1,3}, N.P.Belyak¹, N.V.Popova¹,
S.P.Erdniev¹

¹City Clinical Oncology Dispensary, 56 Veteranov Ave., St. Petersburg 198255, Russian Federation

²St. Petersburg University, 7-9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg 199034, Russian Federation

³Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 6-8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg 197022, Russian Federation

Abstract

The incidence and mortality of skin melanoma in the world and in Russia is growing every year. It should be noted that the proportion of patients with melanoma of late stages remains high. Until recently, only ineffective chemotherapy regimens were available for such patients. That is why the possibility of using modern drugs in real clinical practice for the treatment of this cohort of patients is an urgent issue of modern clinical oncology. The appearance in a real clinical practice of a new group of immunological drugs (anti-CTLA4 and anti-PD-1) for the treatment of patients with metastatic melanoma allows to increase both the time to progression and the life span of this cohort of patients.

In this article, we present the experience of St. Petersburg Regional Clinical Hospital "City Clinical Oncology Clinic" in the treatment of patients with metastatic melanoma under the conditions of real clinical practice with the preparation of ipilimumab as part of the expanded access program from February 2014 to March 2017. In total, 31 patients with disseminated melanoma (12 men and 19 women) were treated with ipilimumab during this period. The average age was 57 years (from 39 to 81 years), in 8 patients there were metastases to the brain. Patients with ECOG status 1 at the time of initiation of treatment were the majority - 28 patients (90%), three patients (10%) had ECOG status 2. All patients had previously received 1 to 4 lines of systemic chemotherapy. The median of the observation period is currently 12 (3-35) months. The median time to progression was 6 months. At 5 of 31 patients at the time of analysis, signs of progression were not identified. The median overall survival (OS) was 12 months - 9 of 31 patients were alive at the time of the analysis. The annual OS was 56.5%, the 2-year period was 29.4%.

The article presents a clinical case of treatment of a patient with metastatic melanoma, which will have an effect against the progression of the disease after four lines of therapy, including ipilimumab. The patient was included in the program of expanded access to the PD-1 inhibitor, nivolumab. In all, the patient received 65 nivolumab injections. The life expectancy of the patient from the moment of diagnosing the metastatic stage of the disease is 3.5 years, while 2.5 years on the background of nivolumab therapy. Patient monitoring continues.

Keywords:

metastatic melanoma, inhibitors of immune response blockers, immunotherapy, CTLA-4, PD-1, ipilimumab, nivolumab

For citation

Zhukova N.V., Orlova R.V., Antimonik N.Yu., Kutukova S.I., Belyak N.P., Popova N.V., Erdniev S.P. Modern treatment of metastatic melanoma: from standards to an individualized approach in real clinical practice. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 130-140. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-14

For correspondence

Natal'ya V. Zhukova, MD, PhD, oncologist City Clinical Oncology Dispensary
Address: 56 Veteranov Ave., St. Petersburg 198255, Russian Federation
E-mail: natalia-zhukova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

The article was received 16.04.2018, accepted for publication 30.05.2018

По данным МНИОИ им. П.А. Герцена, распространенность меланомы (С43) в 2016 г. составила 59,3 случаев на 100 тыс. населения России, что имеет несомненную тенденцию к росту по сравнению, например, с тем же показателем 2011 г. – 48,3 случаев. Остается высоким показатель запущенности меланомы кожи как визуальной локализации, 18,9% всех случаев меланомы выявляются на поздних (III–IV) стадиях. Одногодичная летальность при меланоме среди больных всех стадий в России в 2016 г. составила 10,5% [1]. Низкая продолжительность жизни пациентов с меланомой связана с большой долей пациентов с распространенным процессом, а также низкой эффективностью химиотерапии, которая до сих пор остается единственным существующим доступным вариантом лечения метастатической меланомы [2, 3].

В данной статье мы представляем наш опыт лечения пациентов с метастатической меланомой. Планирование лечения должно быть индивидуальным. Персонализация включает оценку степени и локализации метастатического поражения, темпа прогрессирования заболевания, состояния работоспособности, функционального статуса, сопутствующих заболеваний с учетом основных аутоиммунных нарушений и необходимости хронической иммуносупрессии, доступности клинических испытаний. По мере возможности необходима полная циторедукция всех метастатических очагов. Для рациональной тактики лечения пациентам следует изначально оценивать функциональный статус, полную рентгенологическую визуализацию тела, а также факторы неблагоприятного прогноза (уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке, статус мутации BRAF, наличие метастазов в головной мозг).

Ипилимумаб – первый иммуноонкологический препарат, ингибитор рецепторов CTLA-4 на Т-лимфоцитах, блокирование которых приводит к активации противоопухолевого иммунитета и увеличению числа активированных цитотокси-

ческих Т-клеток. Ипилимумаб – первый препарат, показавший увеличение общей выживаемости при терапии метастатической меланомы, который уже сейчас стал стандартом терапии в США и странах Европы, а также зарегистрированный в России. Его применение в клинических исследованиях 2–3 фазы показало возможность существенного увеличения общей выживаемости у отдельных пациентов – около 20% пациентов имеют шансы прожить более 3 лет, при этом некоторые пациенты остаются живы до 10 лет [4, 5]. Оценка возможности применения данного препарата в условиях реальной клинической практики требует дополнительного анализа.

На базе СПб ГБУЗ ГКОД в программу расширенного доступа в период с февраля 2014 г. по март 2017 г. был включен 31 больной диссеминированной меланомой (12 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 39 до 81 года (медиана возраста составила 57 лет, 95% доверительный интервал (ДИ) 51,59–64,00). Все пациенты до лечения ипилимумабом получили от 1 до 4 (в среднем 2) линий системной терапии, после которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Ипилимумаб вводился в дозе 3 мг/кг каждые 3 нед, всего 4 введения, внутривенно в виде 90-минутной инфузии. На момент начала лечения ипилимумабом большинство пациентов (80,6%) имели метастатическое поражение двух и более органов. Кроме того, в программу включались пациенты с метастатическим поражением головного мозга при условии отсутствия клинических проявлений, их доля составила 26% (8 пациентов). Пациентов со статусом ECOG 1 на момент начала лечения было большинство – 28 пациентов (90%), три пациента (10%) были со статусом ECOG 2.

Медиана времени наблюдения за больными составила 12 (3–35) мес. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 6,0 мес (95% ДИ от 5,0–7,0). На момент анализа у 5 из 31 (16,13%) пациентов признаков прогрессирования не выявлено (рис. 1).

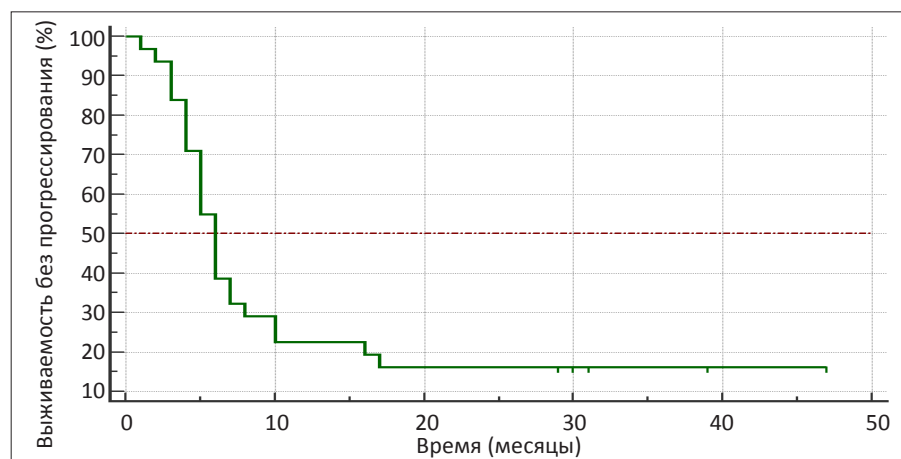


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования пациентов с метастатической меланомой, получавших ипилимумаб.

Fig. 1. Survival without progression of patients with metastatic melanoma who received ipilimumab.

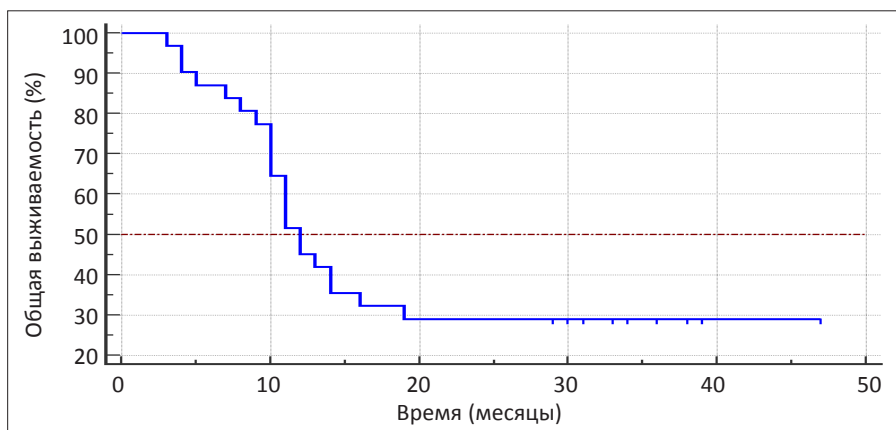


Рис. 2. Выживаемость пациентов с метастатической меланомой, получавших ипилимумаб.

Fig. 2. Survival of patients with metastatic melanoma who received ipilimumab.

Медиана выживаемости составила 12,0 мес (95% ДИ 10,00–16,00). Девять пациентов (29%) живы на момент проведения анализа. На терапии ипилимумабом 1-годичная выживаемость составила 56,45%, 2-годичная общая выживаемость (ОВ) – 29,39% (рис. 2).

Нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 16 пациентов (52%). Наиболее частыми НЯ были: зуд – 23%, слабость – 10%, диарея – 10%, гепатит – 6%. Частота развития НЯ 3–4-й степени составила около 10%. Нежелательных реакций, развившихся непосредственно на введении ипилимумаба, зарегистрировано не было.

Кроме того, в настоящее время наряду с ипилимумабом в нашем арсенале есть и новая группа иммуноонкологических препаратов – ниволумаб и пембролизумаб [6, 7]. Это препараты из группы ингибиторов рецепторов PD-1 на Т-лимфоцитах, блокирование которых препятствует их взаимодействию с PD-L1 лигандами на опухолевых клетках, что восстанавливает противоопухолевый иммунитет. По результатам международных клинических исследований, ингибиторы PD-1 увеличили ОВ в сравнении как с дакарбазином, так и с ипилимумабом, двухлетняя общая выживаемость на этих препаратах составляет 58–59%. При этом они показали высокую эффективность и у пациентов, заболевание у которых прогрессирует при применении ипилимумаба [6, 8, 9]. В нашем центре есть положительный опыт применения ниволумаба в лечении 14 человек как в первой линии терапии, так и при прогрессировании у пациентов, ранее получавших ипилимумаб.

Клинический случай

Пациент Ф., 52 года, в 2011 г. после солнечного ожога отметил появление выраженного зуда в области пигментного образования на коже правого плеча. Зуд периодически беспокоил пациента в течение следующих 2 лет. Впервые за медицин-

ской помощью пациент обратился в июле 2013 г., когда отметил появление вертикального роста и изменение цвета пигментного образования с коричневого до черного. Пациент осмотрен онкологом, выявлено возвышающееся над поверхностью кожи изъязвленное патологическое пигментное образование на коже левого плеча.

Больному проведено комплексное обследование: выполнено КТ-исследование органов груди и живота, УЗ-исследование периферических лимфатических узлов, данных за метастатическое поражение не получено. В июле 2013 г. произведено иссечение опухоли кожи. Гистологическое заключение: изъязвленная эпителиоидно-клеточная меланома, глубина инвазии по Кларку III, толщина по Бреслоу 3 мм; иссечена в пределах неизменной кожи. Заключительный диагноз: меланома кожи левого плеча, pT3bN0M0. Учитывая гистологическую верификацию процесса, местно-распространенный характер заболевания (отсутствие данных за поражение регионарных лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов), существующие стандарты лечения в России, пациенту рекомендовано динамическое наблюдение.

Однако через 6 мес, в декабре 2013 г. заподозрено прогрессирование процесса, когда пациент самостоятельно обнаружил увеличенные подмышечные лимфатические узлы слева. После дообследования, выполнения КТ для исключения появления отдаленных метастазов 24.01.2014 г. пациенту выполнена аксиллярная лимфодиссекция слева. Гистологически верифицирована локо-регионарная стадия меланомы с метастазами в аксиллярные лимфатические узлы – pT3bN3M0. Учитывая удовлетворительное общее состояние пациента (статус по шкале ECOG = 1), гистологическую верификацию процесса, локо-регионарный характер заболевания, удовлетворительные клинико-лабораторные показатели, отсутствие выраженной сопутствующей патологии и противопоказаний, существующие стандарты

адьювантного лечения меланомы, пациенту начат курс адьювантной иммунотерапии по схеме: интерферон альфа-2b 3 млн МЕ/м² 3 раза в неделю.

Несмотря на проводимую профилактическую терапию, через 6 мес, в сентябре 2014 г., у пациента диагностировано прогрессирование процесса – появление метастазов в обоих легких. Для планирования дальнейшей лечебной тактики выполнено молекулярно-генетическое тестирование – в исследуемом образце не обнаружена мутация в гене BRAF. Состояние пациента было удовлетворительным (статус по шкале ECOG = 1), в лабораторных показателях крови отклонений от нормы не было, выраженной сопутствующей патологии не было. С учетом того, что в России не были зарегистрированы иммуноонкологические препараты, доступа к клиническим исследованиям не было, пациенту начато проведение монокимиотерапии препаратом дакарбазин по схеме 200 мг/м² в 1–5-й дни. Однако после 2 циклов отмечено прогрессирование опухолевого процесса в легких. Произведена смена линии химиотерапии, с целью интенсификации с включением препаратов дакарбазин 220 мг/м² в 1–3-й дни, цисплатин 25 мг/м² в 1–3-й дни, кармустин 150 мг/м² в 1 день. После 2 циклов также зарегистрировано прогрессирование в легких. Предпринята попытка химиотерапии 3-й линии в режиме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 5, также не показавшая эффективности.

В 2015 г. в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» была инициирована программа расширенного доступа к лечению препаратом ипилимумаб, в которую и был включен данный больной. С марта по май 2015 г. пациенту проведено лечение по схеме: ипилимумаб в стандартной дозе 3 мг/кг массы тела в виде 90-минутной внутривенной инфузии, вводимой каждые 3 нед.

Пациенту проведен полный курс лечения – 4 введения. В ходе регистрации нежелательных явлений на фоне проводимой терапии зарегистрированы кожная сыпь и зуд 2–3-й степени, не купировавшиеся антигистаминными средствами и потребовавшие назначения кортикостероидов в стандартных дозах. Нежелательные явления разрешились в течение 4 нед. Однако, несмотря на применение современных подходов к лечению, на данной терапии у пациента также зарегистрировано прогрессирование в легких.

Согласно существующим стандартам лечения, одобренным к применению на территории России в середине 2015 г., возможности лечения для данного пациента, к сожалению, были исчерпаны. Однако благодаря решению мультidisциплинарной комиссии и наличию расширенной программы, после прогрессирования на фоне ипилимумаба появилась возможность применения нового иммуноонкологического препарата, ингибитора PD-1 ниволумаба.

С сентября 2015 г. пациенту начато лечение препаратом ниволумаб в дозе 3 мг/кг массы тела каждые 2 нед. К моменту начала лечения больной дообследован, диагностированы множественные метастазы в обоих легких по результатам КТ. На рисунке 3 представлены некоторые наиболее информативные сканы КТ с метастазами в легкие перед началом лечения ниволумабом.

Несмотря на использование ниволумаба на 5-й линии противоопухолевой терапии (непрерывное прогрессирование на фоне трех последовательных линий стандартной химиотерапии, прогрессирование на фоне 4-й линии – иммуноонкологического препарата ипилимумаб), отмечена стабилизация процесса в легких, которая сохраняется в течение 2 лет.

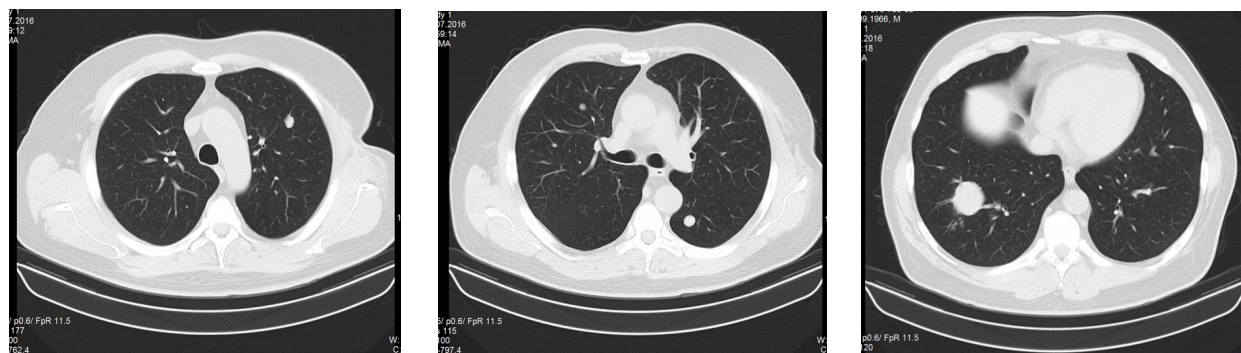


Рис. 3. Метастазы в легкие, исходно, до начала лечения ниволумабом (КТ август 2015 г.).

Fig. 3. Metastases to the lungs, initially, before the start of treatment with nivolumab (CT from 08.2015).

На рисунке 4 представлены данные КТ легких через 1 и 2 года от начала лечения.

С сентября 2015 г. по сентябрь 2017 г. пациенту проведено 52 введения ниволумаба. На фоне терапии у пациента достигнута стабилизация заболевания. Отмечена удовлетворительная переноси-

мость ниволумаба, НЯ в период лечения не зарегистрировано.

В последующем, через 2 года, на фоне стабилизации метастатического процесса в легких, по результатам КТ выявлено появление нового очага – метастатическое поражение левого надпочечника (рис. 5).

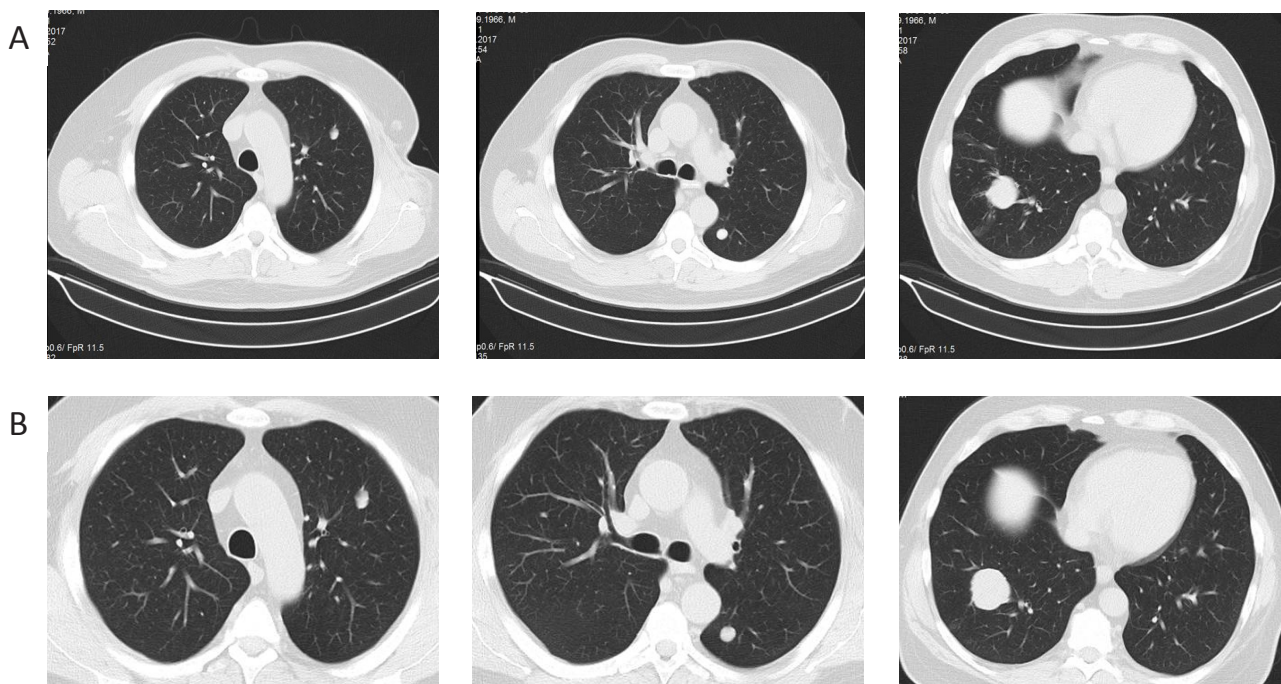


Рис. 4. Метастазы в легкие:
А – через 1 год от начала лечения ниволумабом (КТ июль 2016 г.);
В – через 2 года от начала терапии ниволумабом (КТ сентябрь 2017 г.).

Fig. 4. Metastasis to the lungs:
(A) 1 year from the start of treatment with nivolumab (CT from 07.2016);
(B) 2 years after the initiation of nivolumab therapy (CT 09.2017).



Рис. 5. Метастатическое поражение левого надпочечника, слева направо:
до начала лечения ниволумабом – метастаз в левый надпочечник отсутствует (КТ август 2015 г.),
через 1 год от начала лечения ниволумабом – метастаз в левый надпочечник отсутствует (КТ Июль 2016 г.),
через 2 года от начала лечения (КТ сентябрь 2017 г.) – метастаз в левый надпочечник 27 × 25 мм.

Fig. 5. Metastatic lesion of the left adrenal gland, from left to right:
before the beginning of treatment with nivolumab, there is no metastasis to the left adrenal gland (CT from 08.2015),
1 year from the start of nivolumab treatment – there is no metastasis to the left adrenal (CT from 07.2016),
2 years from the beginning treatment (CT 09.2017) – a metastasis in the left adrenal 27 × 25 mm.

Тактика в отношении данного пациента была обсуждена на консилиуме, а также при участии других онкологических учреждений. Первым этапом решено динамически наблюдать пациента с контролем КТ через 2 мес с параллельной попыткой верификации процесса в надпочечнике с продолжением введения ниволумаба. В октябре 2017 г. пациенту выполнена эндосонография (чреспищеводное ультразвуковое исследование) с тонкоигольной биопсией (рис. 6).

Получена верификация метастатического поражения левого надпочечника (цитологическое заключение: клетки меланомы).

В ноябре 2017 г. при контрольной КТ сохраняется стабилизация множественных опухолевых очагов в легких, однако отмечено увеличение размера метастаза в левом надпочечнике с 27×25 мм (КТ-органов брюшной полости от сентября 2017 г.) до 57×51 мм (КТ органов брюшной полости от ноября 2017 года) (рис. 7).



Рис. 6. Эндосонография: визуализирован метастаз в левый надпочечник.

Fig. 6. Endosonography: visualized metastasis in the left adrenal gland.



Рис. 7. Динамика размера метастаза в левый надпочечник по данным КТ, слева направо: оценка на момент первичного выявления метастаза, размер 27×25 мм (сентябрь 2017 г.); оценка в динамике через 2 мес, размер метастаза – 57×51 мм (ноябрь 2017 г.).

Fig. 7. Dynamics of metastasis size in the left adrenal gland according to CT, from left to right: evaluation at the time of primary detection of metastasis, size 27×25 mm (September 2017); assessment in dynamics after 2 months, metastasis size 57×51 mm (November 2017).

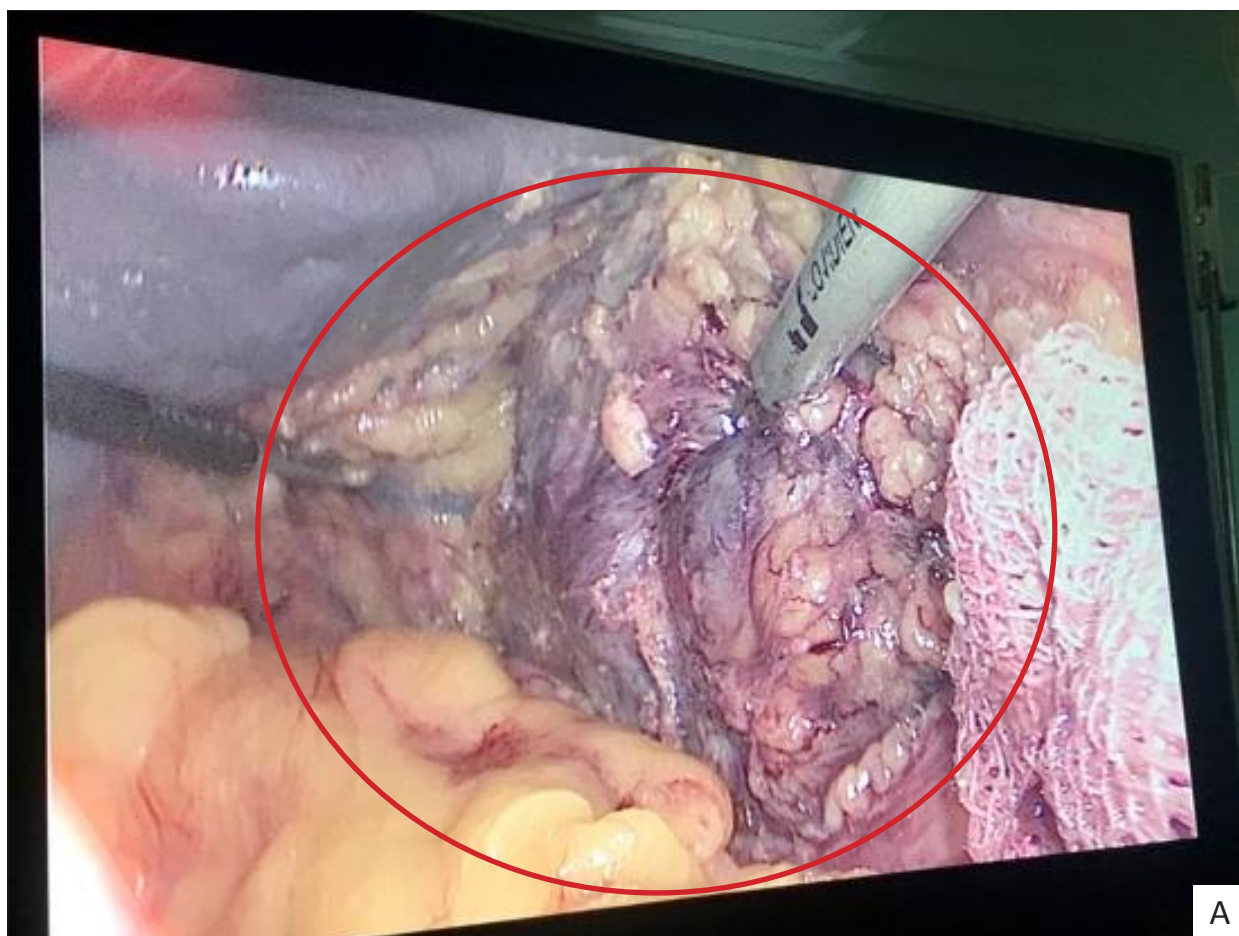
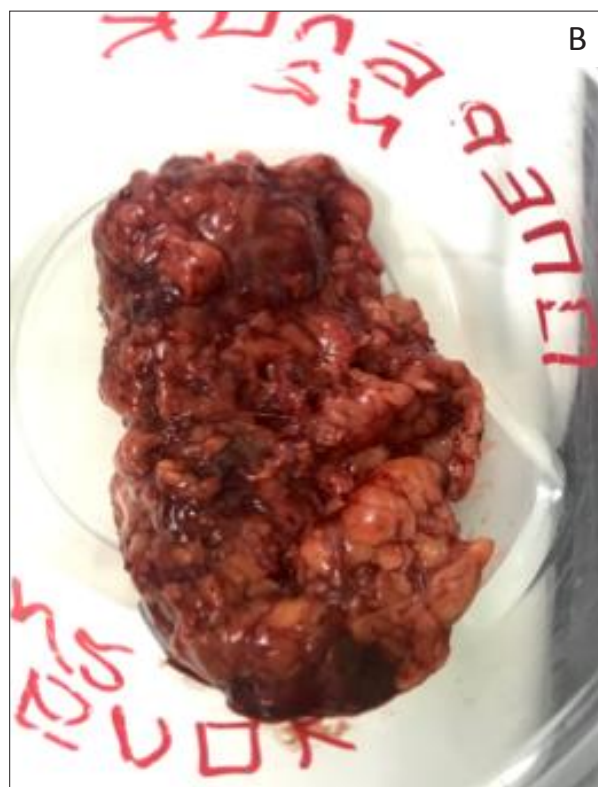


Рис. 8. Ход операции:
А – визуализация метастаза в левый надпочечник в момент лапароскопической адреналэктомии, В – макропрепарат, удаленный левый надпочечник с метастазом.

Fig. 8. Procedure:
(A) visualization of metastasis to the left adrenal gland at the time of laparoscopic adrenalectomy,
(B) – a macro preparation, a distant left adrenal gland with metastasis.

Дальнейшая тактика в отношении пациента неоднократно обсуждалась на консилиуме в СПб ГКОД и при участии других онкологических учреждений. С учетом того, что общее состояние пациента оставалось удовлетворительным (ECOG 1), появился новый очаг в левом надпочечнике, размер которого увеличился при наблюдении в динамике в течение 2 мес, на фоне стабилизации метастатического процесса в легких, отсутствия отклонений в клиничко-биохимических показателях крови и отсутствия выраженной сопутствующей патологии пациенту, на фоне продолжения лечения ниволумабом, было рекомендовано циторедуктивное хирургическое лечение – лапароскопическая адреналэктомия слева, которое было выполнено 11.12.2017 г. (рис. 8).



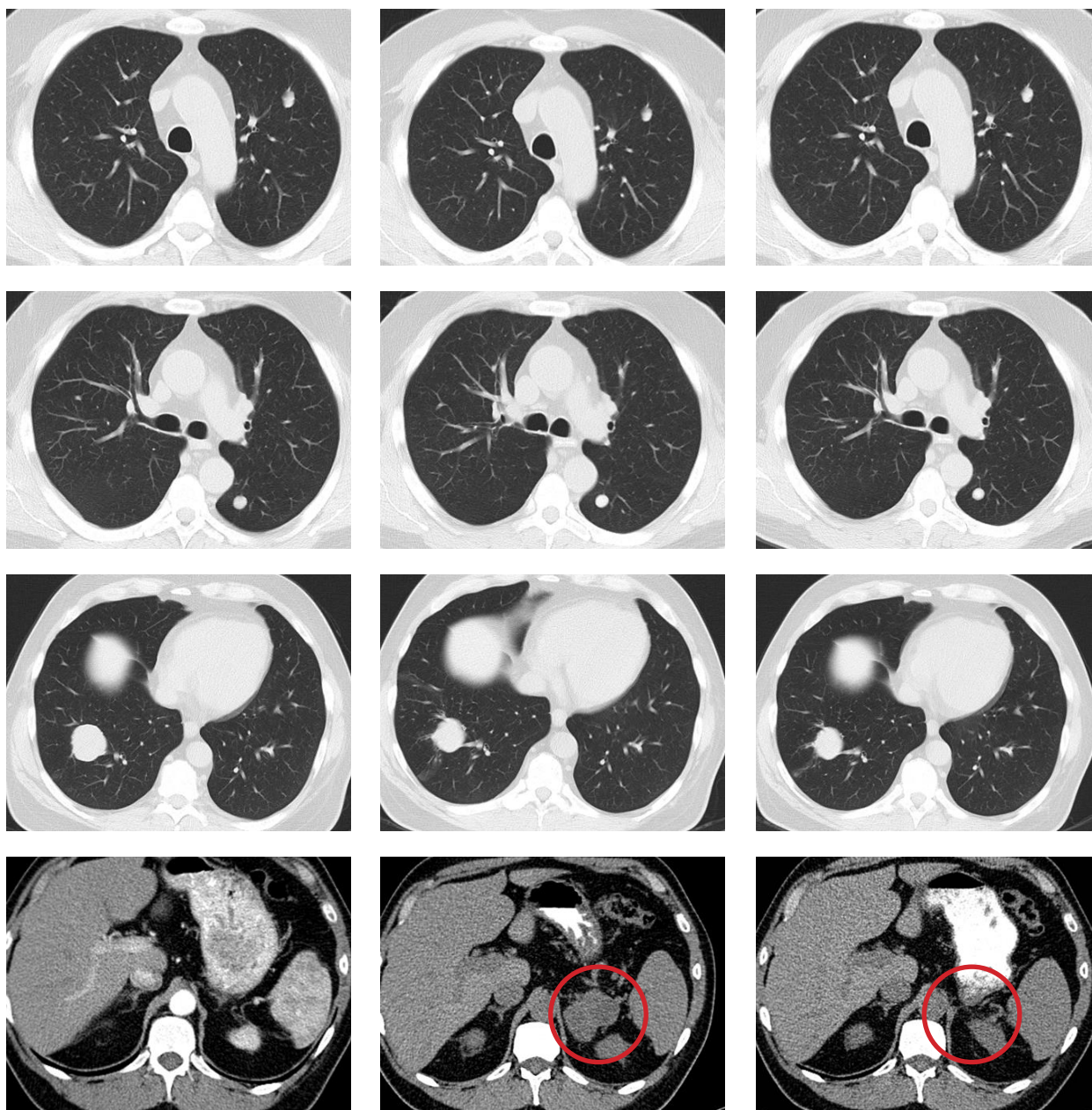


Рис. 9. Метастазы в легкие и левый надпочечник, левый столбец – оценка до начала лечения ниволумабом (КТ август 2015 г.), средний столбец – через 2 года от начала лечения (КТ ноябрь 2017 г.), правый столбец – оценка после неполного циторедуктивного хирургического лечения (КТ февраль 2018 г.).

Fig. 9. Metastases to the lungs and left adrenal glands, left column – evaluation before treatment with nivolumab (CT from 08.2015), middle column – 2 years from the start of treatment (CT from 11.2017), right column – evaluation after incomplete cytoreductive surgical treatment (CT 02.2018).

Послеоперационный период протекал без осложнений. В феврале 2018 г. проведено очередное контрольное обследование – по данным КТ, сохраняется стабилизация метастатических очагов в легких, отсутствие продолженного роста в зоне операции (адреналэктомии) и отсутствие новых очагов (рис. 9).

К апрелю 2018 г. пациенту проведено 65 введений ниволумаба. Общее состояние пациента остается удовлетворительным (ECOG 0–1), по данным КТ-обследования сохраняется стабилизация опухолевого процесса в легких. Данных за рецидив в области левого надпочечника нет. Пациент продолжает получать ниволумаб, проводится

контрольное обследование метастатических очагов в динамике по данным КТ.

Продолжительность жизни пациента с момента диагностирования метастатической стадии заболевания составила 3,5 года, при этом 2,5 года – на фоне терапии ниволумабом. Наблюдение за пациентом продолжается. И несмотря на появление нового метастатического очага в левом надпочечнике, по поводу которого было предпринято циторедуктивное хирургическое вмешательство, на данный момент состояние пациента стабильное как клинически, так и по данным объективных методов обследования. Применение современных методов лечения с индивидуальным подходом к больному в реальной клинической практике, без сомнения, дает надежду пациентам с диагнозом «меланома», еще до недавнего времени считавшимся некурабельным заболеванием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ безусловно подтверждает, что лечение метастатической меланомы с применением современных методов лечения и индивидуального подхода к пациенту является актуальной задачей клинической онкологии. В связи с возрастающим уровнем заболеваемости и сохраняющейся крайне высокой смертностью от этой патологии для любого клинициста, занимающегося лечением больных меланомой, крайне важным

вопросом является выбор оптимальной тактики лечения, которая позволит увеличить ОВ.

К сожалению, стандартная химиотерапия в лечении метастатической меланомы, как известно, имеет минимальную эффективность. Именно поэтому возможность использования современных препаратов в реальной клинической практике для лечения этой когорты пациентов является актуальным вопросом современной клинической онкологии. Эффективность использования иммуноонкологических препаратов, таких как блокатор CTLA4 ипилимумаб и блокатор PD-1 ниволумаб в лечении метастатической меланомы несомненна, что подтверждается результатами не только многочисленных международных исследований, но и нашим клиническим опытом использования этих препаратов в течение последних лет, и опытом наших коллег [10, 11]. Благодаря благоприятному профилю безопасности, эти препараты могут быть с успехом использованы у более широкой группы пациентов, например, старших возрастных групп, ослабленных пациентов или пациентов, имеющих противопоказания для лечения другими группами препаратов [8].

Введение в реальную клиническую практику использования новой группы иммунологических препаратов (anti-CTLA4 и anti-PD-1) для лечения больных метастатической меланомы с применением индивидуализированного подхода позволяет увеличить безрецидивную и общую выживаемость данной когорты пациентов.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017, 236 с. Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf>
2. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*. 2011;16(1):5-24. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0190. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0190
3. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-Analysis of Phase II Cooperative Group Trials in Metastatic Stage IV Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks for Future Phase II Trials. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):527-34. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.7837
4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466
5. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1889-94. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2736
6. Deeks ED. Nivolumab: a review of its use in patients with malignant melanoma. *Drugs*. 2014 Jul;74(11):1233-9. DOI: 10.1007/s40265-014-0234-4
7. Орлова К.В., Демидов Л.В. Новое в терапии меланомы кожи: обзор материалов конференций 2017. Эффективная фармакотерапия. 2017;36:14-19.
8. Weber J, Hodi FS, Wolchok J, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017 Mar;35(7):785-792. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1389.
9. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, 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 Apr;16(4):375-84. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8.

10. Новик А.В., Комаров Ю.И., Проценко С.А., Семенова А.И., Балдуева И.А., Дубинина Э.В., Пипиа Н.П. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой

кожи. *Злокачественные опухоли.* 2014;3(10):60-63. DOI: 10.18027/2224-5057-2014-3-60-63

11. Самойленко И.В., Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Ипилимумаб в лечении метастатической меланомы. *Медицинский совет.* 2016;10:84-92. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-10-84-92

References

1. The state of cancer care in Russia in 2016. Edited by A.D.Kaprin, V.V.Starinskii, G.V.Petrova. Moscow, 2017, 236 p. Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2016.pdf> (In Russian).

2. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist.* 2011;16(1):5-24. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0190. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0190

3. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-Analysis of Phase II Cooperative Group Trials in Metastatic Stage IV Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks for Future Phase II Trials. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):527-34. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.7837

4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):711-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466

5. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 10;33(17):1889-94. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2736

6. Deeks ED. Nivolumab: a review of its use in patients

with malignant melanoma. *Drugs.* 2014 Jul;74(11):1233-9. DOI: 10.1007/s40265-014-0234-4

7. Orlova KV, Demidov LV. New in the Treatment of Cutaneous Melanoma: Review of Conference Proceedings, 2017. *Effective Pharmacotherapy.* 2017;36:14-19. (In Russian).

8. Weber J, Hodi FS, Wolchok J, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2017 Mar;35(7):785-792. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1389.

9. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, 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 Apr;16(4):375-84. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8.

10. Novik AV, Komarov JuI, Protsenko SA, Semenova AI, Baldueva IA, Dubinina EV, Pipia NP. Clinical application of ipilimumab in patients with disseminated skin melanoma. *Malignant Tumours.* 2014;3(10):60-63. DOI: 10.18027/2224-5057-2014-3-60-63 (In Russian).

11. Samoilenko IV, Kharkevich GY, Demidov LV. Ipilimumab in therapy of metastatic melanoma. *Meditsinskiy Sovet (Medical Council).* 2016;10:84-92. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-10-84-92 (In Russian).

Информация об авторах:

Жукова Наталья Владимировна, к.м.н., врач-онколог СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, научный консультант СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»
Антимоник Нина Юрьевна, заведующая дневным стационаром СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Кутукова Светлана Игоревна, к.м.н., врач-онколог СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

Беляк Наталья Петровна, врач-онколог СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Попова Наталья Викторовна, врач-онколог СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Эрдниев Санал Петрович, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Information about authors:

Natal'ya V. Zhukova, MD, PhD, oncologist City Clinical Oncology Dispensary
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>

Rashida V. Orlova, MD, PhD, DSc, professor, scientific consultant of City Clinical Oncology Dispensary

Nina Yu. Antimonik, head of day hospital, City Clinical Oncology Dispensary

Svetlana I. Kutukova, MD, PhD, oncologist of City Clinical Oncology Dispensary
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

Natal'ya P. Belyak, oncologist City Clinical Oncology Dispensary

Natal'ya V. Popova, oncologist City Clinical Oncology Dispensary

Sanal P. Erdniev, MD, PhD, head of the chemotherapy department, City Clinical Oncology Dispensary