

МЕЛАНОМА И РАК КОЖИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ (по материалам 10-го Конгресса Европейской ассоциации дерматоонкологов)

4



М.Н. Кукушкина, С.И. Коровин, А.Ю. Паливец, В.В. Остафийчук, А.Г. Дедков

Адрес:

Кукушкина Мария Николаевна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Тел.: (044) 257-99-46
E-mail: kukushkina_07@mail.ru

Ключевые слова: конгресс, меланома кожи, рак кожи, диагностика, лечение.

7–10 мая 2014 г. в Вильнюсе состоялся 10-й Конгресс Европейской ассоциации дерматоонкологов (EADO), на котором были рассмотрены вопросы скрининга, ранней диагностики и лечения злокачественных новообразований кожи.

7–10 мая 2014 г. в Вильнюсе состоялся 10-й Конгресс Европейской ассоциации дерматоонкологов (European Association of Dermatooncology — EADO), в котором приняли участие более 300 специалистов из 40 стран, в профессиональные интересы которых входят вопросы скрининга, ранней диагностики и лечения злокачественных новообразований кожи.

Во время пленарного заседания, посвященного эпидемиологии злокачественных опухолей кожи, **Stefano Rosso** (Турин, Италия) отметил продолжающийся рост заболеваемости меланомой кожи (МК), как *in situ*, так и инвазивной. При этом, несмотря на проведение скрининговых программ, увеличение количества диагностируемых «тонких» МК не сопровождается уменьшением числа «толстых» опухолей. Эти данные подтверждены недавно опубликованными популяционными исследованиями. Например, в Швейцарии ежегодный прирост заболеваемости МК толщиной <1,0 мм составляет 3,4%, 1,01–2,0 мм — 0,1%, а >2,0 мм — 2,1% (Bordoni et al., 2013). Ретроспективный анализ заболеваемости в 2003–2012 гг. в юго-западной части Англии показал статистически значимое увеличение количества опухолей толщиной <1,0 мм, уменьшение случаев МК толщиной 1,01–4,0 мм и стабильное количество опухолей >4 мм (Armstrong, 2014). В США ежегодный прирост заболеваемости МК *in situ* составляет 9,5%, а инвазивной — 3,6% (Mocellin, 2011). Уровень смертности в течение последних двух декад остается стабильным с незначительной тенденцией к снижению.

Milena Sant (Милан, Италия) представила результаты исследования

EUROCARE-5, посвященного изучению выживаемости больных МК и основанного на данных 116 канцер-регистров. Она отметила, что на сегодня МК составляет 2,94% среди всех злокачественных опухолей. Общая 5-летняя стандартизированная выживаемость в европейских странах достигает 83,2% (79,2% — у мужчин, 86,6% — у женщин); при этом самые высокие показатели отмечены в северных регионах (87,7%), а самые низкие — в восточных (74,3%).

Выживаемость напрямую зависит от возраста пациентов: у возрастной категории 15–44 лет она составляет 89,5%, а старше 75 лет — 72,0%. Подавляющее большинство МК являются поверхностно-распространяющимися (37,9%), доля узловых меланом составляет 13,2%, злокачественных лентиго-меланом — 4,8%, беспигментных — 0,6%. Выживаемость больных при злокачественном лентиго и поверхностно-распространяющейся МК достигает 98,6 и 94,7% соответственно, а при узловой и беспигментной МК — 72,9 и 57,2%. Общая 5-летняя выживаемость при меланоме слизистой оболочки составляет 40,6%, а при увеальной меланоме — 68,9%.

Nora Eisemann (Любек, Германия) акцентировала внимание на высокой заболеваемости раком кожи и ее продолжающимся росте, которые могут быть связаны в том числе и с повышением качества их выявляемости. Базально-клеточный рак кожи значительно превалирует над плоскоклеточным (ПКР) по частоте; излюбленными локализациями остаются лицо и туловище; пик заболеваемости приходится на возраст 60–70 лет.

Ulrike Leiter (Тюбинген, Германия) посвятила доклад прогностическим факторам при ПКР, которые требуют изучения, несмотря на низкий уровень рецидивирования (3–8%) и метастазирования (4–5%) опухоли.

Ныне факторами риска для ПКР, внесенными в 7-ю редакцию классификации American Joint Committee on Cancer, являются толщина опухоли >2 мм, IV уровень инвазии, периневральная инвазия, локализация в области ушной раковины и губ, низкая степень дифференцировки. Однако данная редакция классификации не удовлетворяет всем требованиям, так как категория Т не отражает риск метастазирования, поэтому опухоли с худшим прогнозом имеют низкую Т-категорию. Более того, ПКР с Т4 метастазируют редко.

В 2008 г. Branstch предложил изменить подход к определению категории Т в соответствии с риском возникновения локального рецидива в зависимости от толщины первичной опухоли. По данным автора, при толщине ПКР <2,0; 2,01–6 и >6 мм местные рецидивы возникают в 0; 4 и 16% случаев соответственно.

Breuninger в 2012 г. предложил оставить в основе категории Т диаметр первичной опухоли <2,0 и >2 см, что определяет частоту рецидивирования 2 и 9% соответственно, а к факторам риска отнести иммуносупрессию, локализацию в области уха, низкую дифференцировку и десмопластический тип ПКР.

На частоту прогрессирования заболевания при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах влияют экстракапсулярное распространение опухоли (hazard ratio (HR) 9,92; 95% confidence interval (CI) 1,28–77,09), отсутствие предшествующей лучевой терапии (HR 0,32; 95% CI 0,16–0,66), иммуносупрессия (HR 3,13; 95% CI 1,37–7,05). Clark предлагает NIS3 стандартирование для ПКР с поражением регионарных лимфатических узлов: I — единичный метастаз размером <3 см, II — множественные метастазы <3 см либо единичный узел >3 см, III — множественные узлы диаметром >3 см.

Alexander Katalinic (Любек, Германия) представил результаты пилотного исследования SCREEN, посвященного эффективности скрининговой программы МК, проведенной в 2003–2004 гг. на территории Северной Германии. В течение этого периода обследовано около 360 тыс. лиц в возрасте старше 20 лет. Скрининг проводился 116 дерматологами и 1673 врачами общей практики, прошедшими 8-часовой тренинговый курс. В ходе исследования были изучены такие факторы риска, как наличие МК в личном и семейном (только у родственников первой линии) анамнезе, наличие >40 пигментных невусов диамет-

ром >2 мм, наличие ≥1 атипичных либо врожденных невусов.

По данным исследователей, наличие факторов риска на момент скрининга повышает частоту выявления меланомы и рака кожи почти в 20 раз. При этом наиболее значимым является присутствие атипичных пигментных невусов; у пациентов молодого возраста (20–34 года) вероятность выявления МК при наличии любых факторов риска возрастает в 12,8 раза. Это может свидетельствовать о необходимости проведения базового осмотра населения в 20-летнем возрасте с выделением категории лиц, имеющих факторы риска, и последующим более тщательным и частым их обследованием.

Во время пленарного заседания, посвященного стандартам лечения МК в европейских странах, **Claus Garbe** (Тюбинген, Германия) и **Axel Hauschild** (Киль, Германия) представили последнюю редакцию национальных стандартов, опубликованных в 2013 г.

В Германии сохраняются подходы к биопсии МК (предпочтение отдают эксцизионной биопсии), границам иссечения первичной опухоли (при меланоме *in situ* — 5 мм, при толщине <2 мм — 1 см, при толщине >2 мм — 2 см). При злокачественной лентиго-меланоме в области лица, ушей, пальцев рекомендовано проведение микрографической операции по Mohs. У больных пожилого возраста со злокачественным лентиго и при наличии противопоказаний к хирургическому лечению альтернативным подходом может быть использование лучевой терапии. При гистологическом исследовании обязательными являются указание толщины опухоли по Breslow, наличие или отсутствие изъязвления, митотический индекс (при толщине опухоли <1,0 мм); кроме того, следует указывать наличие регрессии опухоли, десмопластического компонента, вовлечения кровеносных сосудов.

Профилактическая лимфодиссекция при МК признана нецелесообразной. Показанием к проведению биопсии сторожевого лимфатического узла (СЛУ) является толщина опухоли по Breslow >1,0 мм. При толщине опухоли 0,75–1,0 мм биопсию СЛУ выполняют при изъязвлении первичной опухоли, митотическом индексе >1, возрасте больного <40 лет. В случае выявления метастазов в СЛУ в гистологическом заключении должен быть указан максимальный диаметр самого крупного метастаза, что является важным прогностическим фактором.

Адьювантную интерферонотерапию применяют у пациентов с МК в ПВ–ПС и ПИА–ПИС стадии и могут назначить при ПИА стадии после обсуждения с больным.

Лучевая терапия (1,8–2,5 Гр 5 раз в неделю в суммарной очаговой дозе

50–60 Гр) может улучшить локальный контроль; ее применяют в адьювантном режиме при наличии >3 макрометастазов, экстракапсулярном распространении опухоли и диаметре макрометастазов >3 см.

В образцах опухолевой ткани, начиная с ПИВ стадии, изучают BRAF-мутацию, а в случае лентигинозной акральная меланомы и меланомы слизистой оболочки — с-Kit-мутацию. При выборе тактики лечения больных с нерезектабельной ПИС и IV стадией после получения результатов исследования BRAF-мутации прежде всего определяют динамику роста опухоли и объем опухолевого поражения. При медленно прогрессирующей опухоли и/или небольшом объеме образования лечение начинают с монокимиотерапии дакарбазином или ипилимумабом — моноклональным антителом, блокирующем антиген цитотоксического Т-лимфоцита 4 (CTLA-4). В случае быстро прогрессирующей опухоли и/или ее большого объема при положительной BRAF-мутации назначают вемурафениб, а при отрицательной — химиотерапию в моно- или полирежиме.

Для пациентов с МК в ПИС и ПИА–ПИС стадии стандартными методами обследования являются магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и таза и/или ПЭТ-КТ (ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография).

Период наблюдения больных составляет 10 лет, при этом частота осмотров зависит от стадии заболевания. Рекомендуется обучение всех пациентов методам самообследования, а также выполнение ультразвукового исследования лимфатических узлов и изучение маркера S100B, начиная со стадии IB; МРТ/КТ/ПЭТ-КТ — со стадии ПИС. При отсутствии соответствующих симптомов рентгенографии органов грудной клетки, ультразвукового исследования органов брюшной полости и остеосцинтиграфию не проводят.

Claus Garbe отметил, что если в прошлом стандарты лечения нуждались в обновлении каждые 3 года, то сегодня они требуют ежегодного корректирования в связи с быстрым развитием диагностических и лечебных подходов. Для создания стандартов лечения необходимы работа большого количества специалистов, анализ огромного объема данных литературы, длительное время и серьезные финансовые затраты. Существует предложение формулирования международных стандартов лечения, что может сократить потребление временных и финансовых ресурсов. Однако для этого необходимо принятие единой классификации уровня доказательности и степени рекомендации, пула данных литературы, формы представления реко-

мендаций и таблиц, описания процесса согласованности.

На пленарном заседании, посвященном хирургическому лечению МК, **Roland Kaufmann** (Франкфурт-на-Майне, Германия) ознакомил участников с данными Kunishige относительно границ иссечения МК *in situ*, опубликованными в 2012 г. При отступе от края опухоли 6 мм во время проведения микрографической операции по Mohs клетки меланомы находили в краях резекции с частотой 86%, а при отступе 9 мм — 98,9% ($p=0,001$). По мнению авторов, полученные результаты свидетельствуют о необходимости увеличения границ иссечения МК *in situ* с принятых в настоящее время 5 мм до 10 мм.

В 2013 г. Hudson представил данные хирургического лечения 1225 больных МК с толщиной первичной опухоли 1,01–2,0 мм, у которых выполняли иссечение с отступом 1–2 см. Локальные рецидивы развились в 3,6 и 0,9% случаев соответственно ($p=0,044$) без существенного влияния на общую выживаемость.

На сегодня наиболее эффективным методом лечения лентигинозной МК лица остается иссечение опухоли с микрографическим контролем краев резекции по Mohs. При анализе хирургического вмешательства с контролем краев резекции по Mohs, опубликованном Abdelmalek в 2012 г., средний отступ от края лентигино-меланомы составил 6,6 мм, а злокачественной лентигино-меланомы — 8,2 мм. Интересно, что в 11,7% случаев диагноз лентигино-меланомы, установленный после биопсии, был изменен после операции на злокачественное лентигино. В то же время, согласно данным Jones (2013 г.), использование техники по Mohs при МК наружного уха приводит к развитию рецидивов в 30% случаев.

В 2013 г. опубликованы результаты лечения подногтевой меланомы в клинике Мейо (Mayo Clinic), согласно которым иссечение опухоли с использованием техники по Mohs и свободной кожной результатов лечения по сравнению с ампутацией фаланги.

Alessandro Testori (Милан, Италия) отметил в своем докладе высокую частоту ложноотрицательных СЛУ при МК (15–20%). Это может быть объяснено следующими причинами: нахождением опухолевых клеток в процессе миграции от первичной опухоли к регионарному лимфоколлектору в момент выполнения биопсии СЛУ; тем, что лимфосцинтиграфия «обходит» положительные СЛУ; хирургической погрешностью; неправильной гистологической оценкой.

Точность выполнения биопсии СЛУ можно повысить путем внедрения нового технологического оборудования. Интраоперационная гамма-камера

«Sentinella-102» состоит из обычного гамма-счетчика и гамма-камеры на подвижной рукоятке, что облегчает ее использование. Применение интраоперационной системы 3D-визуализации и навигации SurgicEye позволяет идентифицировать СЛУ, близкорасположенные к месту введения радиофармпрепарата, и определять расстояние до них. Наряду с использованием лимфотропных красителей и радиофармпрепаратов в клиническую практику начали внедрять флюоресцентный метод с использованием indocyanine green, а также магнитный индикатор, который идентифицируется с помощью специального магнитного датчика SentiMag. Оба метода не являются радионуклидными, а следовательно, относятся к более безопасным, экономичным и легким в применении.

Кроме этого, докладчик остановился на хирургическом удалении регионарных макрометастазов и ознакомил участников с предложениями по контролю качества выполнения регионарных лимфодиссекций, в основу которых положено количество (минимальное и среднее) удаленных лимфатических узлов. В частности, при выполнении подмышечной лимфодиссекции минимальное количество удаленных лимфатических узлов должно составлять 10, среднее — 21; при паховой лимфодиссекции — 7 и 14, а при шейной — 20 и 39 соответственно. По мнению автора, количество удаленных лимфатических узлов, а значит и радикальность выполненного вмешательства, влияет на общую выживаемость пациентов.

В связи с этим для прогнозирования течения заболевания после выполнения регионарной лимфодиссекции предложено использовать специальный коэффициент — LNR (Lymph Node Ratio), который представляет собой отношение количества пораженных метастазами лимфатических узлов к общему числу всех удаленных лимфатических узлов.

Прогностическое значение LNR подтверждено в ретроспективном исследовании, в которое были включены пациенты, получавшие адьювантную терапию в 3 проспективных исследованиях EORTC (18871, 18952, 18991). Согласно уровню LNR, который составляет 0–25%, определяется низкий риск прогрессирования заболевания, >25% — высокий риск. Высокий LNR ассоциируется с пожилым возрастом пациентов, недифференцированной первичной опухолью, локализацией МК на нижних конечностях, поражением подвздошных лимфатических узлов и макрометастазами. В то же время прогностическое значение LNR нивелируется при наличии микрометастазов, при 1 макрометастазе, при поражении шейных лимфатических узлов и III стадии заболевания в момент установления диагноза.

Alexander van Akkoi (Амстердам, Нидерланды) представил данные по лечению транзитных метастазов МК, то есть кожных или подкожных метастатических очагов, расположенных на расстоянии >2 см от первичной опухоли до регионарного лимфоколлектора. Меланомаспецифическая 5-летняя выживаемость при транзитных метастазах, которые соответствуют III стадии, составляет 40%, в то время как отдаленные метастазы в коже и подкожной клетчатке (IV стадия) обуславливают 25% выживаемость.

Для лечения транзитных метастазов используют хирургическое иссечение, удаление CO₂-лазером, изолированную регионарную перфузию (ИРП) и инфузию конечности, электрохимиотерапию, местное лечение монобензоном или имиквимодом, таргетную терапию.

Хирургическое лечение применяют при ограниченном количестве метастазов небольших размеров; операцию можно повторять, что приводит к 100% ответу. CO₂-лазер является хорошей альтернативой хирургическому вмешательству. Это подтверждено данными Wessels, опубликованными в 2010 г.: из 22 больных с транзитными метастазами у 9 в течение последующего периода наблюдения сохранялась полная ремиссия заболевания, у 13 выявлены рецидивы (в среднем 4 метастаза, медиана безрецидивного периода — 11 нед.).

ИРП конечности позволяет создавать концентрацию химиопрепаратов в перфузируемой конечности в 20 раз выше, чем при системной химиотерапии; при этом системная токсичность является минимальной. По данным Grunhagen (2004 г.), проведение ИРП с применением мелфалана и фактора некроза опухоли альфа вызывает объективный ответ в 95% случаев (69% — полная регрессия (ПР), 26% — частичная регрессия (ЧР), 5% — стабилизация заболевания). При этом общая 5-летняя выживаемость составляет 32%, а локальное прогрессирование наступает в 55% случаев в течение 16 мес. Среди больных, у которых достигнута ПР опухоли, общая 5-летняя выживаемость составляет 42%, а локальное прогрессирование возникает в 52% случаев на протяжении 22 мес.

Объективный ответ при использовании BRAF-ингибиторов (вемурафениб и дабрафениб) составляет 48–50%, при комбинации BRAF- и MEK-ингибиторов — 76%, при анти-PD1 (ламбролизумаб) — 38–52%.

Paul Lorigan (Манчестер, Великобритания) в докладе о преимуществах хирургического и системного методов лечения генерализованной МК отметил отсутствие соответствующих рандомизированных исследований. Доказанными предикторами успешного оперативного лечения являются длительное время до наступления прогрессирования

заболевания, отсутствие висцеральных метастазов, 1–2 пораженных органа.

В 2011 г. *Sosman* опубликовал результаты хирургического лечения 64 больных МК в IV стадии. Медиана продолжительности жизни пациентов составила 21 мес, 4-летняя общая выживаемость — 31%, а 4-летняя безрецидивная — 13%, при этом у 2/3 больных развилось прогрессирование заболевания в течение 1 года после радикального оперативного вмешательства.

Преимуществами хирургического лечения по сравнению с системной терапией являются возможность гистологического подтверждения диагноза, невысокая токсичность, низкая стоимость; кроме того, доказанной является целесообразность применения оперативного вмешательства у больных, получающих таргетную терапию, в случае прогрессирования в пределах одного органа.

Применение таргетной терапии вызывает высокий процент объективного ответа и повышает 1-летнюю выживаемость до 80% с медианой продолжительности жизни около 2 лет. В то же время системная терапия требует длительного проведения, является дорогостоящей и токсичной.

Таким образом, по мнению докладчика, хирургический метод остается актуальным при лечении пациентов с МК в IV стадии, а также требующим оценки динамики роста опухоли и тщательного отбора больных.

Большой интерес участников конференции вызвала секция, посвященная метастазам МК в головном мозгу. **Peter Mohr** (Букстехуде, Германия) сообщил, что метастазы в головном мозгу диагностируют у 33% больных с IV стадией заболевания прижизненно и у 75% — по данным аутопсии. Общая 1-летняя выживаемость составляет 10%, а средняя продолжительность жизни таких пациентов — 4–6 мес.

Прогностическими факторами для пациентов с метастазами МК в головном мозгу являются количество метастазов, общее состояние по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), уровень лактатдегидрогеназы, наличие дополнительных висцеральных и лептоменингеальных метастазов, ответ на лечение кортикостероидами. Показаниями к системной терапии этой категории больных являются множественные метастазы в головном мозгу, одновременное появление метастазов в головном мозгу и висцеральных органах, рецидив метастазов в головном мозгу после хирургического либо радиохимирургического лечения.

Одним из современных подходов к лечению генерализованной меланомы является применение ингибиторов BRAF-мутации, которая присутствует в ткани опухоли у 50% больных МК. До-

кладчик представил результаты исследования BREAK-MB, в ходе которого 172 пациента с метастазами МК в головном мозгу получали BRAF-ингибитор дабрафениб. Объективный ответ метастазов в головном мозгу составил 39% у нелеченых больных и 30,8% — у пациентов, получавших ранее терапию по поводу поражения головного мозга; при этом продолжительность ремиссии составила от 12,4 до 20,1 нед в зависимости от вида мутации (BRAF-V600E либо BRAF600K).

Аналогичные данные получены и при использовании вемурафениба. По результатам исследования *Dzienis*, опубликованным в 2014 г., объективный ответ при метастазах в головном мозгу отмечен в 50% случаев, медиана времени до прогрессирования заболевания составила 5,1 мес, медиана продолжительности жизни — 10,6 мес.

Комбинация вемурафениба с радиотерапией приводит к ПР у 48% больных и к ЧР — у 27%; медиана продолжительности жизни составляет 13 мес.

В настоящее время остается открытым вопрос о возможности одновременного применения лучевой терапии и ингибиторов BRAF-мутации, которые являются радиосенситивными. Ряд исследователей (*Anker*) предлагают воздержаться от приема BRAF-ингибиторов в течение 7 дней до и после радиотерапии. Другие (*Rompoti*) полагают, что комбинированное лечение не приводит к повышению интракраниальной токсичности и поэтому не требует прекращения приема препаратов.

Jean-Jacques Grob (Марсель, Франция) отметил, что метастазы МК в головном мозгу требуют отдельного рассмотрения в связи с их появлением у большинства больных с генерализованной формой меланомы, ограничением проникновения через гематоэнцефалический барьер многих системных препаратов, радиорезистентностью опухоли, влиянием на качество жизни, функциональной способностью и психологическим состоянием пациентов.

На сегодня тотальное облучение головного мозга (ТОГМ) не является актуальным, так как имеет слабое преимущество перед хирургическим и радиохимирургическим методами, повышая беспрогрессивную выживаемость на 1 мес (*Kocher*, 2011). Аналогичные результаты получены при сравнении комбинации ТОГМ и фотемустина с монотерапией фотемустинем (*Mogheh*, 2003). В то же время ТОГМ оказывает существенное влияние на когнитивную функцию.

Использование стереотаксической радиохимирургии (СТРХ) позволяет направлять точно сфокусированный поток ионизирующего излучения на метастати-

ческие очаги, минимизируя облучение соседних здоровых тканей. При этом в течение одного сеанса можно облучать несколько очагов сразу. СТРХ обеспечивает от 75 до 95% локального контроля в зависимости от вида опухоли. При этом следует помнить, что примерно в 30% случаев отмечают незначительное увеличение размера очагов в ближайшее время после облучения, а облученные метастазы ассоциируются с гиперфиксацией на КТ- и МРТ-сканах.

Эффективность лечения напрямую зависит от минимальной дозы, которая должна превышать 20 Гр. Использование гамма-ножа при метастазах МК в головном мозгу вызывает объективный ответ в 73–90% случаев; локальный контроль в течение 6 мес сохраняется у 66,9–74,6%, 12 мес — у 47,2–63% пациентов.

В настоящее время СТРХ применяют в виде двух показаний:

- в качестве аналога хирургического вмешательства при солитарных опухолях, требующих проведения одного сеанса лечения. Преимуществом метода являются снижение инвазивности вмешательства, возможность повторения и отсутствие общей анестезии. Ограничение — размер опухоли >3 см;
- в виде предварительного, дополнительного либо замещающего системную терапию метода. Этот подход, подразумевающий возможность терапии от 1 до 15 метастазов и повторение сеансов по мере возникновения новых очагов с целью предотвращения развития неврологической симптоматики и смерти вследствие повышения внутричерепного давления, а также улучшения качества жизни, начали внедрять сравнительно недавно. Согласно данным *Serizava* (2010 г.), количество метастатических очагов (2–4 или 5–10) не является решающим фактором, влияющим на выживаемость больных, что подтверждено данными исследования 1508 случаев.

Противопоказаниями к проведению СТРХ является размер опухоли >3 см, ТОГМ в анамнезе, что повышает радиотоксичность, и наличие менингита.

Во время пленарного заседания, посвященного терапии генерализованной МК, **Paul Lorigan** (Манчестер, Великобритания) ознакомил слушателей с результатами исследования BRIM-3. Больных с нерезектабельной МК в III–IV стадии рандомизировали в 2 группы: пациенты 1-й получали вемурафениб по 960 мг перорально 2 раза в день, 2-й — дакарбазин по 1000 мг/м² в качестве первой линии терапии. Объективный ответ опухоли отмечен у 56,9% (5,5% — ПР, у 51,3% — ЧР) больных, получавших вемурафениб, и у 8,6% (1,2% — ПР, у 7,4% — ЧР), у которых применяли

дакарбазин. Медиана общей выживаемости в 1-й группе составила 13,6 мес, во 2-й — 9,7 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования составила соответственно 6,9 и 1,6 мес. Наиболее распространенными побочными эффектами выше III степени тяжести были сыпь (9%), нарушения функции печени (11%), кератоакантома (10%); у 19% пациентов выявлена плоскоклеточная карцинома (образования были удалены и пациенты продолжили лечение).

При анализе общей выживаемости в исследовании MO25515, в котором была изучена эффективность вемурафениба, показано, что медиана общей выживаемости больных составляет 12 мес, при наличии метастазов в головном мозгу и повышении уровня лактатдегидрогеназы — 7,7–7,8 мес, а при статусе ECOG >2 — 4,9 мес.

Antoni Ribas (Лос-Анджелес, США) отметил, что, несмотря на достаточно

высокую частоту объективного ответа на лечение BRAF-ингибиторами, у большинства больных через 6–8 мес после начала терапии развивается резистентность, что может быть обусловлено активацией MEK и PI3K/AKT сигнального пути. Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration — FDA) зарегистрирован ингибитор MEK — траметиниб. Кроме того, продолжается клиническое исследование кобиметиниба, который представляет собой малую высокоселективную молекулу, направленную на MEK-мутацию у BRAF-положительных пациентов.

В исследовании BRIM-7 изучается эффективность комбинированной терапии вемурафенибом и кобиметинибом по сравнению с монотерапией вемурафенибом. Объективный ответ при комбинированном лечении ранее не леченных больных составляет 87,3%

с медианой продолжительности ответа 12,5 мес, а при терапии пациентов с прогрессированием заболевания после применения вемурафениба — 15,2% и 6,7 мес соответственно. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами лечения являются сыпь (87%), диарея (83%), утомляемость (70%), фоточувствительность (67%).

В работе 10-го Конгресса Европейской ассоциации дерматоонкологов приняла участие украинская делегация. Национальным институтом рака представлены 2 устных доклада: «Epidemiology of Nonmelanoma Skin Cancer and Malignant Melanoma in Ukraine» (докладчик — доктор медицинских наук С.И. Коровин) и «Sentinel Lymph Node Biopsy as Separate Treatment Procedure for Melanoma Patients» (докладчик — М.Н. Кукушкина) и 1 постерный: «Immunological Profile in Melanoma Patients» (докладчик — доктор медицинских наук Ф.В. Фильчаков).

Меланома та рак шкіри: сучасні підходи до діагностики та лікування (за матеріалами 10-го Конгресу Європейської асоціації дерматоонкологів)

М.М. Кукушкіна, С.І. Коровін, А.Ю. Палівець, В.В. Остафійчук, А.Г. Дедков

Резюме. 7–10 травня 2014 р. у Вільнюсі відбувся 10-й Конгрес Європейської асоціації дерматоонкологів (EADO), на якому були розглянуті питання скринінгу, ранньої діагностики та лікування злоякісних новоутворень шкіри.

Ключові слова: конгрес, меланома шкіри, рак шкіри, діагностика, лікування.

Cutaneous melanoma and skin cancer: a modern approach to diagnosis and treatment (based on the 10th Congress of the European Association Dermatoonology)

M.N. Kukushkina, S.I. Korovin, A.Y. Palivets, V.V. Ostafiichuk, A.G. Diedkov

Summary. The 10th Congress of the European Association Dermatoonology (EADO) was held in Vilnius on the 7–10 of May 2014. The questions of screening, diagnosis and treatment of skin malignancies were discussed.

Key words: congress, skin melanoma, skin cancer, diagnosis, treatment.