

ФГБУ «Российский  
онкологический научный  
центр имени Н. Н. Блохина»  
РАМН, Москва

## ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Л.В. Демидов, К.В. Орлова

*Развитие молекулярной  
биологии и изучение  
иммунологических  
механизмов развития  
злокачественных опухолей  
изменили наши  
представления о лечении  
диссеминированных форм  
меланомы кожи, которые  
ознаменовались  
открытием новых классов  
лекарственных  
препаратов.*

Меланома кожи (МК) – это опухоль нейроэктодермального происхождения, возникающая в результате злокачественной трансформации меланоцитов кожи. Общепризнанным этиологическим фактором МК является избыточное ультрафиолетовое излучение, повреждающее меланоциты кожи. К факторам риска МК относятся фототип кожи населения и уровень солнечной экспозиции в регионе, где они проживают или регулярно бывают. По прогнозу ВОЗ в ближайшие 10 лет заболеваемость МК в мире увеличится на 25% [1, 2]. Заболеваемость МК в России, в целом, остается ниже, чем в странах ЕС, США и Австралии, и составляет 5,4 случая на 100 000 населения (для сравнения заболеваемость МК в Германии составляет 20 случаев, а в Австралии 54,5 случая на 100 000 населения) [1-3]. Однако, если в ЕС, США и Австралии МК, как правило, выявляют на I-II стадиях и доля пациентов с метастатическими стадиями заболевания (III-IV) не превышает 13%, то в России доля таких пациентов составляет 25,8% [1-3].

В течение 5-летнего периода (2006-2010 гг.) прирост заболеваемости МК составил 5,7% среди мужчин и 18,4% среди женщин. В 2010 году умерли от МК в России 3 495 человек. Стандартизованные показатели смертности оказались равными 1,9 (мужчины) и 1,4 (женщины) на 100 000 населения. Прирост смертности за 5-летний период (2006-2010 гг.) составил 11,8% для мужчин и 7,7% для женщин [4].

Особую социальную значимость МК придает высокая смертность: на долю заболевания приходится всего 4% злокачественных новообразований кожи, но до 80% смертельных исходов. Такой высокий уровень смертности от МК обусловлен высоким метастатическим потенциалом опухоли и низкой эффективностью системной терапии диссеминированных форм заболевания. И если при ранней стадии заболевания 5-летняя выживаемость превышает 90%, то при II стадии составляет около 65%, при локально-регионарной стадии (III) снижается до 45%, а при метастатической (IV стадия) не превышает 10%.

До недавнего времени лечение метастатических форм МК, неоперабельной III и IV-й стадии заболевания включало системную терапию алкилирующими агентами, производными имидазолкарбоксамидов (дакарбазин, темодал), производными нитрозомочевины (ломустин, фотемустин), препаратами платины (цисплатин и карбоплатин), а также таксанами (паклитаксел) или их комбинациями [5, 6]. Однако, несмотря на некоторое улучшение выживаемости без прогрессирования, ни одному из режимов химиотерапии не удалось увеличить общую продолжительность жизни пациентов с неоперабельной МК, медиана которой для всей популяции пациентов с диссеминированной МК (включая метастатическое поражение головного мозга) составляла около 6 месяцев [7].

Благодаря развитию молекулярной биологии опухолей и успехам в понимании иммунологических механизмов появилось два новых класса лекарственных препаратов: ингибиторы тирозинкиназных рецепторов (BRAF, MEK, NRAS) и ингибиторы антигенов/рецепторов цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA4, PD1).

Первые значительные успехи в лечении меланомы кожи произошли в 2011 году, когда FDA (управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) зарегистрировали в США ипилимумаб (anti-CTLA4) и вемурафениб (BRAFi) для лечения диссеминированной меланомы кожи. Оба препарата

Таблица 1.

Результаты исследования BRIM-3, на основании которых вемурафениб был одобрен FDA (2011)

| Показатель                              | Вемурафениб (N=337)                   | Дакарбазин (N=338)  | Значение p |
|---|---------------------------------------|---------------------|------------|
| Общая выживаемость (ОВ)                 |                                       |                     |            |
| Число летальных исходов                 | 78 (23%)                              | 121 (36%)           |            |
| Отношение рисков (95% ДИ)               | 0,44<br>(0,33, 0,59)                  |                     | <0.0001    |
| Медиана ОВ (мес.)                       | Не достигнута<br>(9,6, не достигнута) | 7,9<br>(7,3, 9,6)   | –          |
| Медиана наблюдения (мес.)               | 6,2<br>(0,4, 13,9)                    | 4,5<br>(<0,1, 11,7) |            |
| Выживаемость без прогрессирования (ВБП) |                                       |                     |            |
| Отношение рисков (95% ДИ)               | 0,26<br>(0,20, 0,33)                  |                     | <0.0001    |
| Медиана ВБП (мес.)                      | 5,3<br>(4,9, 6,6)                     | 1,6<br>(1,6, 1,7)   | –          |

впервые продемонстрировали увеличение общей выживаемости пациентов с МК в сравнении со стандартной химиотерапией.

Говоря об индивидуализации лекарственного лечения меланомы кожи, в данной статье мы более подробно рассмотрим новый класс таргетных препаратов – **ингибиторов тирозинкиназных рецепторов**, которые уже одобрены для использования FDA в США – вемурафениб, дабрафениб, траметиниб, а также тех препаратов, которые находятся в настоящее время на разных этапах клинических исследований – кобиметиниб, а также их комбинации.

В 2002 году исследователи института по изучению генома Sanger Institute (Великобритания) обнаружили, что приблизительно в 40-60% образцов МК есть мутации гена, кодирующего протеинкиназу BRAF [8].

Самой частой мутацией в гене BRAF при МК (около 90%) является мутация V600E – замена аминокислоты валин на глутамин, что приводит к увеличению киназной активности фермента BRAF по отношению к нижестоящей киназе MEK во внутриклеточном пути передачи сигнала. Помимо мутации V600E, в гене BRAF встречаются и другие мутации (V600K, V600R, V600D и др.), также активирующие киназную активность этого фермента. Активация MAPK пути внутриклеточной передачи сигнала через последовательную активацию киназ MEK и ERK вызывает неконтролируемую пролиферацию клетки и блокаду апоптоза [9].

**Вемурафениб (зелбориф)** относится к классу таргетных препаратов, которые лежат в основе индивидуализации лекарственного лечения злокачественных опухолей. Действие вемурафениба направленно на блокаду патологического сигнального каскада, который запускается мутацией BRAF V600. Назначается препарат в дозе 960 мг дважды в день per os (суточная доза 1920 мг) для пациентов с диссеминированной меланомой кожи и мутацией BRAF<sup>V600E</sup>.

Как уже было отмечено, одобрение данного препарата FDA в США по показаниям диссеминированная меланома кожи с мутацией BRAF<sup>V600E</sup> состоялось 17 августа 2011 года на основании данных исследования III фазы, BRIM-3. В данном исследовании оценивали эф-

фективность вемурафениба в сравнении с дакарбазин у пациентов с метастатической меланомой кожи (мМК), ранее не получавших системного лечения. Основная цель данного исследования – оценить общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) [10].

В исследование было включено 675 пациентов, позитивных по мутации BRAF<sup>V600E</sup>, с неоперабельной III и IV стадией МК. Пациентов рандомизировали в отношении 1:1, в группу вемурафениб (960 мг внутрь, два раза в сутки) было включено 337 пациентов и в группу дакарбазин (1000 мг/м<sup>2</sup> в/в, каждые 3 недели) было включено 338 пациентов. Лечение продолжали до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или до отзыва согласия пациентом по любой причине. Вемурафениб продемонстрировал увеличение ОВ у пациентов с мМК и мутацией BRAF<sup>V600E</sup>, ранее не получавших системной терапии. В данном исследовании было показано, что по сравнению с химиотерапией вемурафениб на 56% снижает риск смерти (отношение рисков [HR]=0,44; p<0,0001) и, кроме того, на 74% (HR=0,26; p<0,0001) уменьшает риск прогрессирования заболевания (ВБП, вторая основная цель исследования) (табл. 1 и рис.1).

Срез данных на февраль 2012 года [11]. В ходе исследования показано значительное увеличение частоты объективного ответа на лечение в группе вемурафениба (57%, включая 5,6% полных ответов) по сравнению с группой дакарбазина, где частота объективного ответа на лечение составила 8,6%. Медиана ОВ при использовании вемурафениба составила 13,6 месяца и была значимо выше, чем в группе дакарбазина – 9,7 месяца, p<0,001 (рис. 2). Еще существенней оказалась разница медианы ВБП: 6,9 мес. против 1,6 мес., p<0,001 (рис. 3).

Другими препаратами, которые были зарегистрированы для лечения мМК, были дабрафениб и траметиниб.

**Дабрафениб (тафинлар)**, также как и вемурафениб, блокирует патологический сигнальный каскад, запущенный мутацией BRAF V600. Назначается препарат в дозе 150 мг дважды в день per os (суточная доза 300 мг) для пациентов с диссеминированной меланомой кожи и мутацией BRAF<sup>V600E</sup>. Как уже было отмечено, одобрение дан-

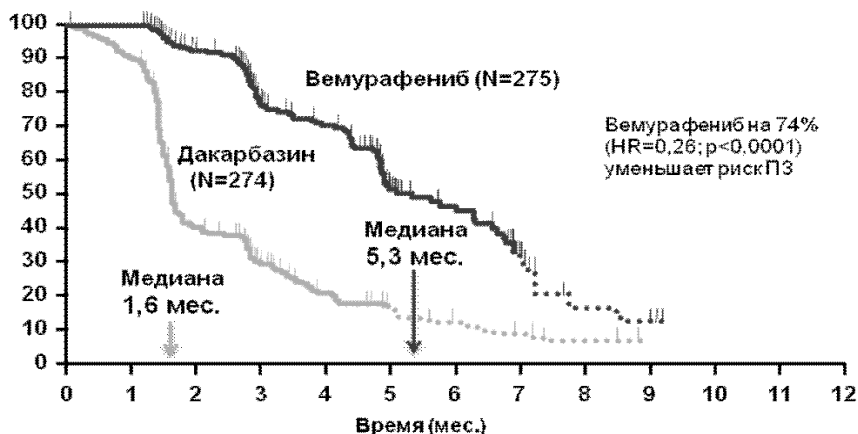


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования (%)

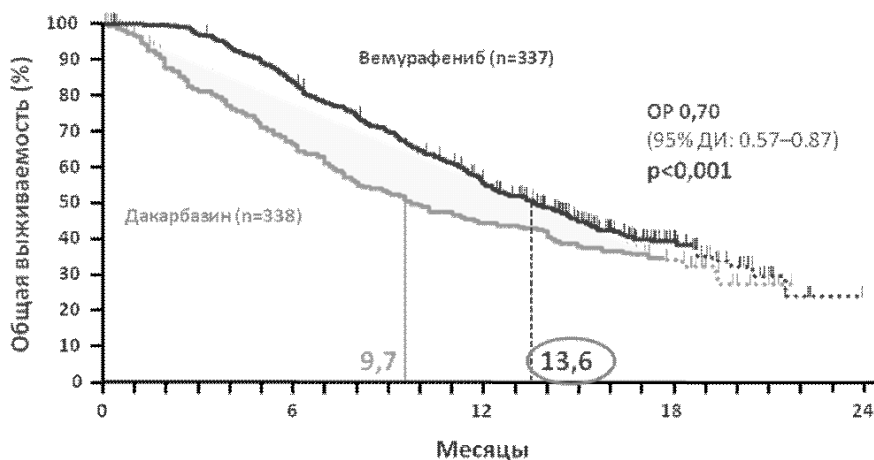


Рис. 2. Общая выживаемость, срез данных 01 февраля 2012

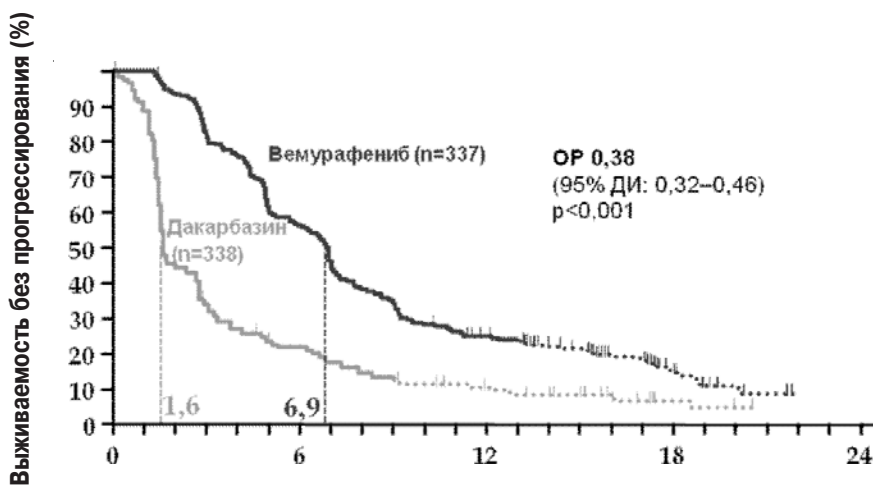


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования (%), срез данных 01 февраля 2012

ного препарата FDA в США по показаниям диссеминированная меланома кожи с мутацией BRAF<sup>V600E</sup> состоялось 29 мая 2013 года на основании данных исследования III фазы, BREAK-3 [12]. В данном исследовании оценивали эффективность дабрафениба в сравнении с дакарбазином у пациентов с метастатической меланомой кожи (мМК), ранее не получавших системного лечения. Первичной конечной точкой данного исследования было оценить ВБП, вторичной – оценка ОВ. В исследование было включено 225 пациентов, позитивных по мутации BRAF<sup>V600E</sup>, с неоперабельной III и IV стадией МК. Пациентов рандомизировали в соотношении 3:1, в группу дабрафениба (150 мг внутрь, два раза в сутки) было включено 187 пациентов и в группу дакарбазин (1000 мг/м<sup>2</sup> в/в, каждые 3 недели) было включено 63 пациентов. Лечение продолжали до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или до отзыва согласия пациентом по любой причине. Пациенты, у которых было отмечено прогрессирование заболевания в группе дакарбазина в дальнейшем, после выполнения необходимых обследований, могли получать дабрафениб (кроссовер-группа). В исследовании BREAK-3 было показано статистически значимое увеличение ВБП у пациентов в группе дабрафениба [ОР 0,33 (95% ДИ: 0,20, 0,54);  $p < 0,0001$ , stratified log-rank test]. Медиана ВБП составила 5,1 месяца для группы дабрафениба и 2,7 месяца для группы дакарбазина. Анализ ВБП, основанный на ослепленном независимом центральном пересмотре данных, согласуется с данными исследователей. По данным, представленным на конгрессе Американского общества клинической онкологии в 2012 году, частота ответов на лечение в группе дабрафениба составила 53% (включая 3% полных ответов), а в группе дакарбазина – 19% (0% полных ответов) (табл. 2).

Более длительный период наблюдения подтверждает преимущества дабрафениба перед дакарбазином

по ВБП и частоте ответа. Медиана ОВ в группе дабрафениба составила 18 мес. и более 15 мес. в группе дакарбазина. Данные ОВ были искажены вследствие перевода больных из группы дакарбазина в группу дабрафениба, а также проведения терапии после прогрессирования болезни. В таблице 3 представлены данные ОВ [13].

Другим препаратом, зарегистрированным по показаниям диссеминированная меланома, из группы ингибиторов тирозинкиназных рецепторов, был траметиниб.

**Траметиниб (мекинист)** является ингибитором киназы MEK, которая активирует MAPK (mitogen-activated protein kinase) сигнальный путь. Траметиниб назначается в дозе 2 мг *per os* однократно, ежедневно. Одобрение препарат получил 29 мая 2013 года для использования у пациентов с мМК и наличием мутации V600E и V600K на основании данных исследования III фазы, METRIC [13].

В исследование METRIC было включено 322 пациента с нерезектабельной или метастатической МК с наличием мутации V600E или V600K; допускалось предшествующее использование 1 и более линий лекарственного лечения за исключением ингибиторов тирозинкиназ. Пациенты были рандомизированы в отношении 2:1 на получение траметиниба в дозе 2 мг (214 пациентов) и химиотерапии (108 пациентов). В данном исследовании использовалась стратификация по уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и предшествующему лечению. По данным, которые были представлены на конгрессе Американского общества клинической онкологии в 2012 году, медиана ВБП в группе траметиниба составила 4,8 месяца, в то время как в группе химиотерапии всего лишь 1,5 месяца (табл. 4).

Частота объективного ответа в группе с траметинибом составила 22%; 95% ДИ (16,6%, 28,1%); в группе химиотерапии – 8%; 95% ДИ (3,9%, 15,2%).

Таблица 2.

Частота объективного ответа по оценке исследователей и независимой оценке

| Показатель                        | Оценка исследователей |            | Независимая оценка |            |
|-----------------------------------|-----------------------|------------|--------------------|------------|
|                                   | Дабрафениб            | Дакарбазин | Дабрафениб         | Дакарбазин |
| Полный ответ (ПО)                 | 6 (3%)                | 0          | 6 (3%)             | 1 (2%)     |
| Частичный ответ (ЧО)              | 93 (50%)              | 12 (19%)   | 87 (47%)           | 3 (5%)     |
| Частота объективного ответа (ЧОО) | 99 (53%)              | 12 (19%)   | 93 (50%)           | 4 (6%)     |

Таблица 3.

Данные общей выживаемости, BREAK-3

| Показатель                   | 25 июня 2012         |                | 18 декабря 2012      |                |
|------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
|                              | Дабрафениб           | Дакарбазин     | Дабрафениб           | Дакарбазин     |
| ОВ, кол-во летальных исходов | 55/187<br>(29%)      | 21/63<br>(33%) | 78/187<br>(42%)      | 28/63<br>(44%) |
| Медиана [95% ДИ]             | НД                   | НД             | 18,2                 | 15,6           |
| Относительный риск [95% ДИ]  | 0,75<br>[0,44, 1,29] |                | 0,76<br>[0,48, 1,21] |                |

Таблица 4.  
Данные по ВБП, оценка исследователями

| Оценка исследователями    | Траметиниб<br>n=214          | Химиотерапия<br>n=108 |
|---------------------------|------------------------------|-----------------------|
| Прогрессирование (%)      | 117<br>(55)                  | 77<br>(71)            |
| Медиана (мес.)            | 4,8                          | 1,5                   |
| ОР (95% ДИ)<br>значение p | 0,45 (0,33, 0,63)<br><0,0001 |                       |

Таблица 5.  
BRIM-7: результаты лечения в группе BRAFi-naïve (n=63)

| RECIST 1.1 подтвержденные ответы | N=63     |
|----------------------------------|----------|
| Частота объективного ответа      | 53 (85%) |
| Полный ответ                     | 6 (10%)  |
| Частичный ответ                  | 47 (75%) |
| Стабилизация болезни             | 8 (13%)  |
| Прогрессирование болезни         | 2 (3%)   |

Еще одним препаратом из данной группы является кобиметиниб (GDC-0973), который в настоящее время проходит клинические исследования.

**Кобиметиниб** (GDC-0973) является высокоселективным ингибитором киназы MEK – серин/треонин киназа, которая является компонентом RAS/RAF/MEK/ERK пути. Для оценки безопасности и переносимости терапии вемурафенибом в комбинации с кобиметинибом было спланировано исследование II фазы с эскалацией дозы (BRIM-7) [14]. Исследование не было спланировано для того, чтобы оценивать эффективность. Производили оценку трех разных доз GDC-0973. В исследование включали пациентов, ранее не получавших ингибиторы BRAF (BRAFi-naïve), а также пациентов, которые имели прогрессирование болезни на вемурафенибе. Первые результаты данного исследования (BRIM-7) были представлены на конгрессе Европейского общества клинических онкологов в 2012 г. и показали обнадеживающие результаты, на основании которых было спланировано исследование III фазы комбинации вемурафениба и кобиметиниба/плацебо в качестве терапии первой линии у пациентов с нерезектабельной IIIС и IV стадиями меланомы с мутацией V600 (исследование соBRIM).

Обновленные данные исследования BRIM-7, анализ данных произведен 21 июня 2013 года (табл.5).

Медиана ВБП в группе BRAFi-naïve пациентов не достигнута при времени наблюдения 10 месяцев, в то время как для пациентов, которые ранее получали вемурафениб и имели прогрессирование заболевания, составила 2,8 месяца.

На 07 ноября 2013 года в исследование соBRIM рандомизировано 362 пациента; планируется включение 500 пациентов [15]. Принимая во внимание результаты исследования BRIM-7, с нетерпением ожидают результаты исследования соBRIM, которые, возможно, послужат одобрением FDA использования комбинации вемурафениба и кобиметиниба, а также регистрацией нового препарата для лечения мМК.

Результаты исследования I/II фазы по изучению безопасности, переносимости и эффективности комбина-

ции траметиниба и дабрафениба были представлены на конгрессе Американского общества клинической онкологии в 2012 году [16]. В исследование было включено 77 пациентов с мутацией BRAF<sup>V600</sup>, которые получали комбинацию дабрафениба и траметиниба в 4-х дозовых режимах: 75/1; 150/1; 150/1,5; 150/2, соответственно. Частота объективного ответа для каждого режима составила: 67% (n=6), 64% (n=22), 48% (n=25) и 54% (n=24), соответственно. Медиана ВБП для каждого режима: 8,7 мес.; 8,3 мес.; 5,5 мес.; ВБП для 150/2 не достигнута. До сих пор одобрение FDA применения комбинации траметиниба и дабрафениба для лечения пациентов с мМК не получено, каждый из этих препаратов может быть использован в отдельности.

Говоря о персонализированной терапии и значительных успехах в лечении МК, которые были достигнуты за последние несколько лет, нельзя не коснуться принципиально нового класса иммунотерапевтических препаратов – **checkpoint blockade** – ингибиторов рецепторов цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA4, PD1).

**Ипилимумаб (YERVOY)** – моноклональное антитело, которое связывается с антигеном на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) и модулирует противоопухолевый иммунный ответ. На основании исследования MDX010-20 25 марта 2011 г. препарат одобрен FDA для лечения метастатической или нерезектабельной меланомы [17]. Медиана ОБ составила 10 месяцев. YERVOY назначается в дозе 3 мг/кг в/в каждые 3 недели, всего 4 дозы. Медиана ОБ составила 10 месяцев.

**Ниволумаб** – моноклональное антитело, которое блокирует ключевой иммунный супрессорный рецептор – PD-1 (программированной гибели клетки), экспрессируемый на Т-клетках. В рамках клинического исследования I фазы больные меланомой или другими опухолями, которым ранее уже проводили терапию, получали ниволумаб внутривенно каждые 2 недели в когорте с эскалацией дозы или когорте с дополнительным набором пациентов [18]. Медиана ОБ составила 16,8 месяцев для всех доз и 20,3 месяца при дозе 3 мг/кг, которая была выбрана для исследования III фазы. Объективные ответы наблю-

Таблица 6.

## Результаты клинического исследования I фазы, ЧОО

| Доза, мг/кг | n <sup>a</sup> | ЧОО, n (%)                | Медиана ОВ, месяцы (95% ДИ) |
|-------------|----------------|---------------------------|-----------------------------|
| Все         | 106            | 33 (31)                   | 16,8 (12,5 – НД)            |
| 0,1         | 17             | 6 (35)                    | НД (8,6 – НД)               |
| 0,3         | 18             | 5 (28)                    | 12,5 (7,7 – НД)             |
| 1           | 34             | 11 (32) <sup>b</sup>      | НД (8,2 – НД)               |
| <b>3</b>    | <b>17</b>      | <b>7 (41)<sup>b</sup></b> | <b>20,3 (8,2 – НД)</b>      |
| 10          | 20             | 4 (20)                    | 10,5 (7,2 – НД)             |

Таблица 7.

## Результаты клинического исследования I фазы, ОВ

| ОВ <sup>c</sup> | % (95% ДИ)  | Пациенты в группе риска, n |
|-----------------|-------------|----------------------------|
| 1-летняя        | 61% (52-71) | 50                         |
| 2-летняя        | 44% (33-56) | 24                         |
| 3-летняя        | 40% (29-52) | 1                          |

a – результат оценивали после 6 месяцев терапии и более,

b – один полный ответ,

c – все дозы.

Таблица 8.

## N+Ipi при метастатической меланоме

| Когорта | Ipi (мг/кг) + N (мг/кг) | n <sup>a</sup> | ПО <sup>b</sup> (n) | ЧО <sup>b</sup> (n) | ЧОО (%) [95% ДИ] | ≥80% уменьшение размера опухоли к 12 неделе (%) |
|---------|-------------------------|----------------|---------------------|---------------------|------------------|---|
| 1       | 3 + 0,3                 | 14             | 1                   | 2                   | 21 [5-51]        | 4/14 (29)                                       |
| 2       | 3 + 1                   | 17             | 3                   | 4                   | 47 [23-72]       | 7/17 (41)                                       |
| 3       | 3 + 3                   | 6              | 0                   | 3                   | 50 [12-88]       | 0/6 (0)   |
| 2a      | 1 + 3                   | 12             | продолжается        |                     |                  |   |
| 6       | ранее Ipi + 1           | 14             | продолжается        |                     |                  |   |
| 7       | ранее Ipi + 3           | 6              | продолжается        |                     |                  |   |

a – все пациенты, получавшие лечение,

b – модифицированные критерии ВОЗ.

дались на всех дозах, чаще всего при 3 мг/кг (табл. 6). 44% и 40% больных оставались живы при 2- и 3-летнем наблюдении (табл. 7). В большой когорте больных мМК, которым ранее проводились различные виды терапии, ниволумаб продемонстрировал увеличение ОВ и частоты ответов при допустимом профиле безопасности. После терапии ниволумабом отмечено значительное увеличение ОВ по сравнению с данными исторического контроля. Инициировано регистрационное клиническое исследование III фазы.

Показатели ОВ после 1 года наблюдения значительно цензурированы, в связи с более коротким периодом наблюдения за больными, включенными в исследование позднее.

Ниволумаб (N) в комбинации с ипилимумабом (Ipi) при метастатической меланоме. CTLA-4 и PD-1 являются ключевыми иммунными рецепторами. В двух исследованиях III фазы было показано увеличение выживаемости больных мМК на фоне терапии ипилимумабом (anti-CTLA-4), а ниволумаб (anti-PD-1) в исследовании I фазы показал высокую частоту объективного ответа (ОО) – 41% (n=106). Комбинированная блокада CTLA-4/PD-1 продемонстрировала усиление противоопухолевой активности на мышинной модели. Поэтому авторы инициировали первое исследование I фазы для оценки комбинированной терапии ниволумаба с ипилимумабом.

На конгрессе Американского общества клинической онкологии были представлены результаты исследования комбинации ипилимумаба и ниволумаба среди пациентов с мМК, которые ранее получили ≤3 линий терапии. Режимы лечения включали в себя: комбинацию N и Ipi каждые 3 недели (4 введения), далее монотерапии N каждые 3 недели (4 введения). На 24 неделе при отсутствии дозолимитирующей токсичности и наличии контроля заболевания продолжали комбинированную терапию каждые 12 недель до 8 введений. У пациентов, ранее получавших Ipi (2 когорты), была назначена терапия N каждые 2 недели (всего 48 введений). По состоянию на 06 декабря 2012 года 69 пациентов получили лечение, данные по эффективности комбинированной терапии доступны у 37 пациентов, завершивших лечение (табл. 8). В когорте 2 (максимальная переносимая доза) частота ОО составила 47% и у 41% пациентов к 12 неделе отмечено уменьшение размера опухоли на 80% и более (см. табл. 8), в том числе у некоторых пациентов отмечены стремительный ответ, быстрое разрешение симптомов заболевания и стойкий полный ответ (ПО). Нежелательные явления, отмеченные на фоне комбинированной терапии, были схожи по характеру (с некоторым увеличением частоты) с таковыми при монотерапии исследуемыми препаратами [19].

**Ламбролизумаб (МК-3475)** – высокоселективное гуманизованное моноклональное антитело IgG4-класса изотип антитело против PD-1. В исследование по оценке безопасности и ответу на лечение было включено 135 пациентов. Ламбролизумаб вводили путем внутривенной инфузии в дозе 10 мг на килограмм веса человека каждые 2 или 3 недели или в дозе 2 мг на килограмм каждые 3 недели у пациентов с метастатической меланомой, которые ранее получали лечение ipi и которые не получали лечение ipi. Оценка ответа опухоли на лечение производилась каждые 12 недель. Подтвержденная частота ответа опухоли во всех когортах оценивалась в соответствии с критериями RECIST 1.1 центральной командой и составила 38% (95% ДИ, 25-44), с наибольшим количеством подтвержденных ответов в когорте, получающей 10 мг на килограмм каждые 2 недели (52%; 95% ДИ, 38-66). Частота ответа не достигла статистически значимых различий между пациентами, которые ранее получали ipi – и теми, кто не получал (подтвержденная частота ответа: 38% [95% ДИ, 23-55] и 37% [95% ДИ, 26 - 49], соответствен-

но). У большинства пациентов наблюдались стойкие ответы (медиана наблюдения 11 месяцев среди пациентов, у которых был ответ); 81% ответивших пациентов (42 из 52) продолжали получать лечение в момент анализа (март 2013 года). Общая медиана ВВП среди всех 135 пациентов была более 7 месяцев.

В заключение хотелось бы отметить, что развитие молекулярной биологии и изучение иммунологических механизмов развития злокачественных опухолей изменили наши представления о лечении диссеминированных форм МК, которые ознаменовались открытием новых классов лекарственных препаратов. За последние несколько лет зарегистрированы уже 4 новых препарата для лечения нерезектабельной и метастатической меланомы кожи, которые пополнили арсенал клинического онколога и расширили возможности терапии распространенных форм меланомы кожи, увеличивая частоту объективных ответов, ВВП, а также общую выживаемость больных МК при сохранении качества жизни.

## Список литературы

1. Ferlay J., Shin HR., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. GLOBOCAN 2008 v2.0 // Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. – 2010. – №10.
2. World Health Organization. Skin cancers // Available from www.who.int (last accessed September 15, 2011).
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. // Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России. – 2012. – ил. – 260 с.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных опухолей в России в 2010 году // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21. – №2(80)(прил. 1).
5. Coit D.G., Thompson JA., Andtbacka R. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // National Comprehensive Cancer Network. Melanoma. – Vol.2. – 2014.
6. Демидов Л.В. и соавт. Практические рекомендации общества онкологов-химиотерапевтов по диагностике, лечению и наблюдению больных меланомой кожи // Версия. – 2012 г.
7. Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Современный взгляд на лекарственное лечение диссеминированной меланомы кожи // Практическая Онкология. – 2012. – Т. 13. – №2. – С.143-149.
8. Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer // Nature. – 2002. – Vol.417. – P.949-954.
9. Gray-Schopfer V., Wellbrock C., Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy // Nature. – 2007. – 445. – P.851-857.
10. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // The New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol.364 – P.2507-2516.
11. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAF<sup>V600E</sup>-mutated melanoma // Journal of Clinical Oncology. – 2012. – ASCO Annual Meeting Abstracts. – Vol. 30. - No 15\_suppl (May 20 Supplement; abstr 8502).
12. Hauschild A., Grob JJ., Demidov L.V. et al. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF<sup>V600E</sup>-mutated melanoma // Journal of Clinical Oncology. – 2012. – ASCO Annual Meeting Abstracts. – Vol. 30. – No 18\_suppl (June 20 Supplement; abstr LBA8500).
13. Robert C., Flaberty K.T., Hersey P., Nathan P.D., Garbe C., Milhem M.M., Demidov L.V. et al. METRIC phase III study: Efficacy of trametinib (T), a potent and selective MEK inhibitor (MEKi), in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), compared with chemotherapy (C) in patients (pts) with BRAF<sup>V600E/K</sup> mutant advanced or metastatic melanoma (MM) // Journal of Clinical Oncology. – 2012. – ASCO Annual Meeting Abstracts. – Vol.30. – No 15\_suppl (May 20 Supplement; LBA8509).
14. Exelixis Announces Presentation of Updated Phase 1b Data for Cobimetinib (GDC-0973/XL518) in Combination with Vemurafenib at ESMO/ECCO. – 2013.
15. coBRIM News Flash. November. – 2013. – Issue. 6.
16. Weber J.S., Flaberty K.T., Infante J.R. et al. Updated safety and efficacy results from a phase I/II study of the oral BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) combined with the oral MEK 1/2 inhibitor trametinib (GSK1120212) in patients with BRAFi-naive metastatic melanoma // Journal of Clinical Oncology. – 2012. – ASCO Annual Meeting Abstracts. – abstr. 8510.

17. O'Day S. et al. A phase III, randomized, double-blind, multicenter study comparing monotherapy with ipilimumab or gp100 peptide vaccine and the combination in patients with previously treated, unresectable stage III or IV melanoma // Journal of Clinical Oncology. – 2010. ASCO Annual Meeting Abstracts.- Vol. 28.- No 18\_suppl (June 20 Supplement, abstract no. 4).
18. Sznol M., Kluger H.M., Hodi S. et al. Survival and long-term follow-up of safety and response in patients with advanced melanoma in a phase I trial of nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) // Journal of Clinical Oncology. – 2013. – ASCO Annual Meeting. – Vol. 31. Abstract CRA9006.
19. Wolchok J.D., Kluger H.M., Callahan M.K. et al. Safety and clinical activity of nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in combination with ipilimumab in patients with advanced melanoma // Journal of Clinical Oncology. – 2013. – ASCO Annual Meeting. – Vol. 31. Abstract CRA9012.
20. Hamid O., Robert C., Daud A. et al. Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma // The New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol.369(2). – P.134-144.