

**XI Форум «Движения против рака»
Москва, 12 марта 2019 г**

Метастатическая меланома – приговор или нет в современных реалиях



Проценко С. А.

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

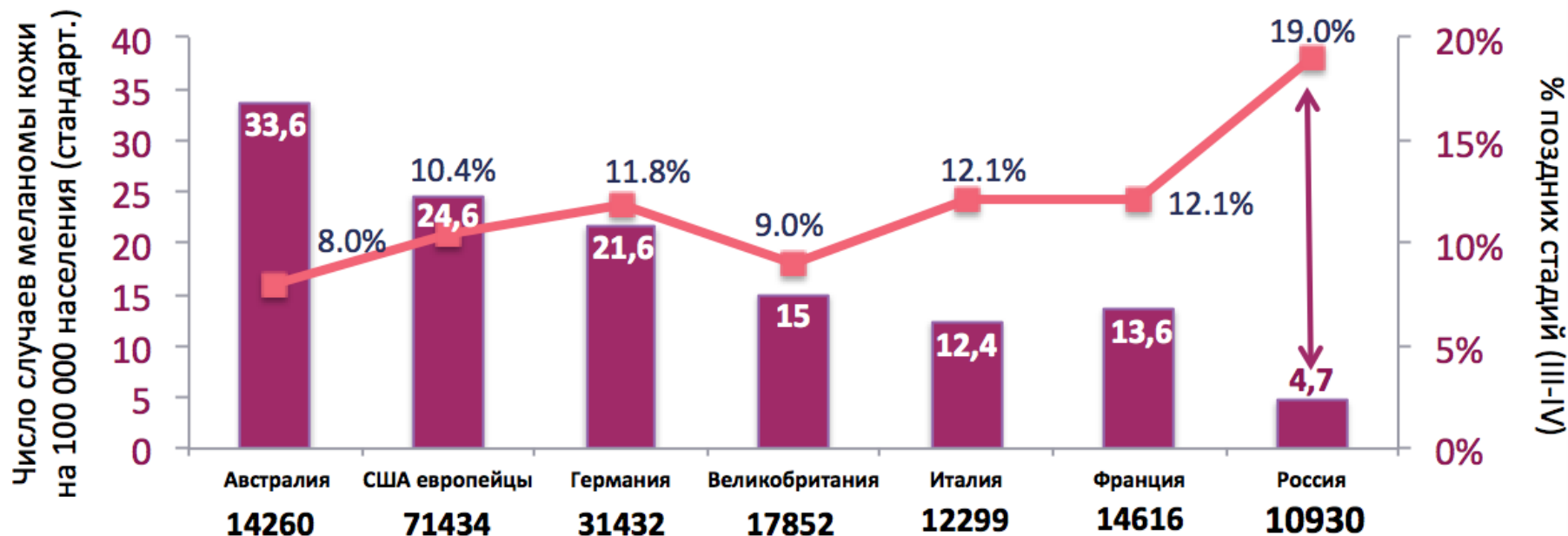
Меланома

- Развивается при аномальном росте меланоцитов.
- Рост заболеваемости:
 - ежегодно около 200 000 новых случаев, 65 000 смертей.
- Прогноз на 10 лет:
 - увеличение заболеваемости на 25%.
- Может иметь и не кожную локализацию (сосудистая оболочка глаза, слизистая ротовой полости).
- **Составляет < 2 % всех случаев опухолей кожи, но является наиболее агрессивной.**



В РФ меланома диагностируется на поздних стадиях в 2 раза чаще, чем в странах ЕС, США и Австралии

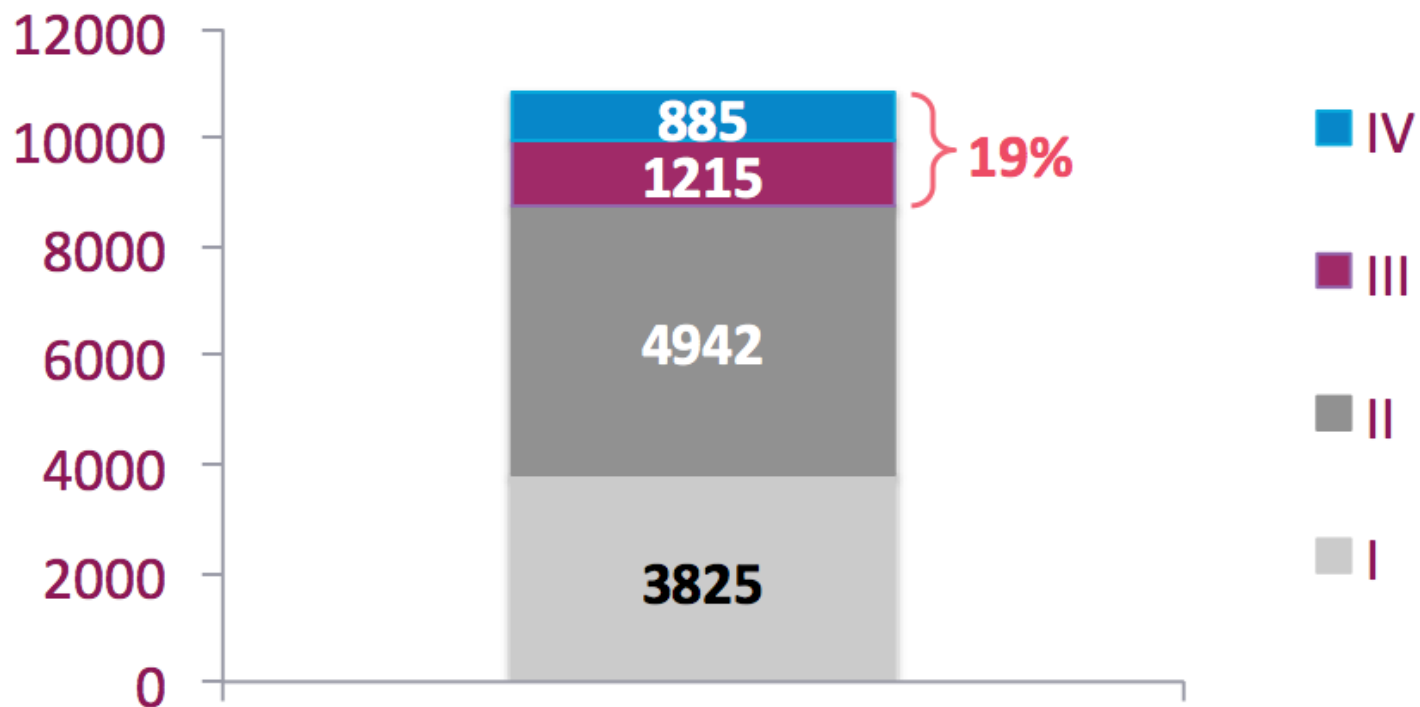
Ожидаемое число случаев меланомы кожи в 2018г. (Globocan)



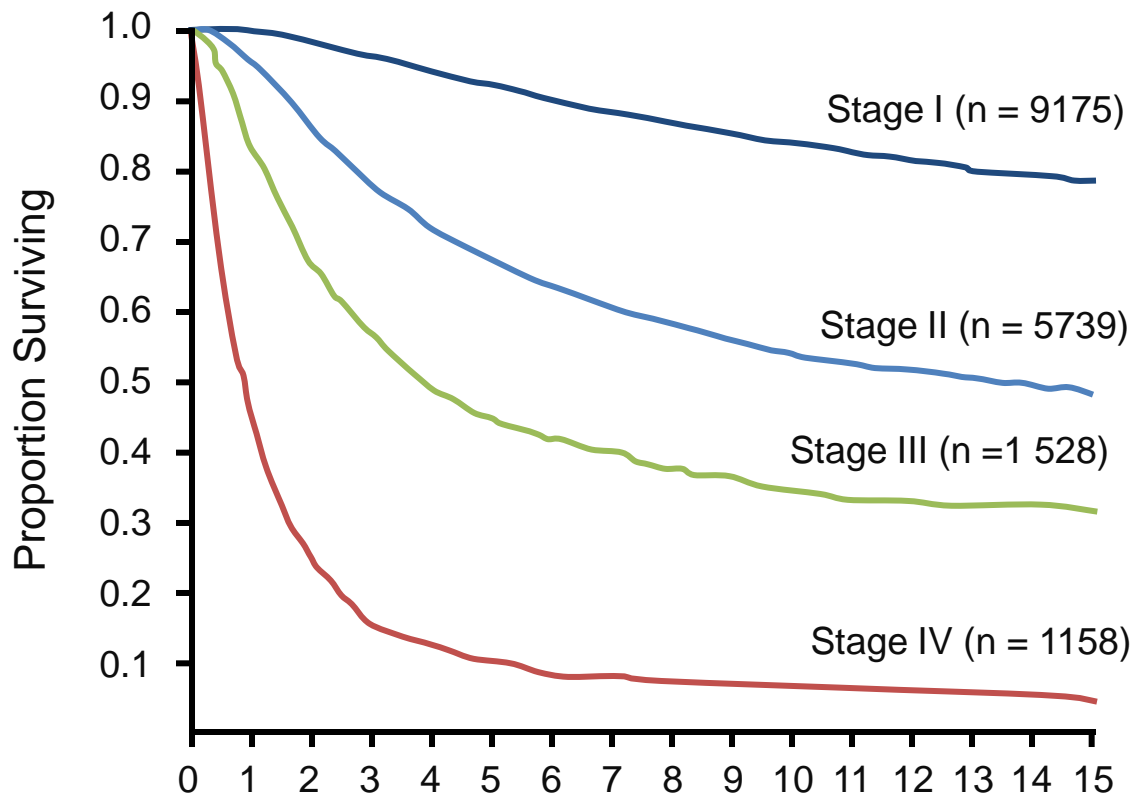
SEER database: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>; <https://canceraustralia.gov.au>; World Health Organization. Skin cancers. Available from www.who.int. EUCAN. Incidence and mortality from malignant melanoma of skin in both sexes, 2012. Available from <http://eco.iarc.fr/eucan>. GLOBOCAN 2018, Cancer Incidence and Mortality Worldwide; Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) под ред. А.Д.Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.

Распределение по стадиям в РФ

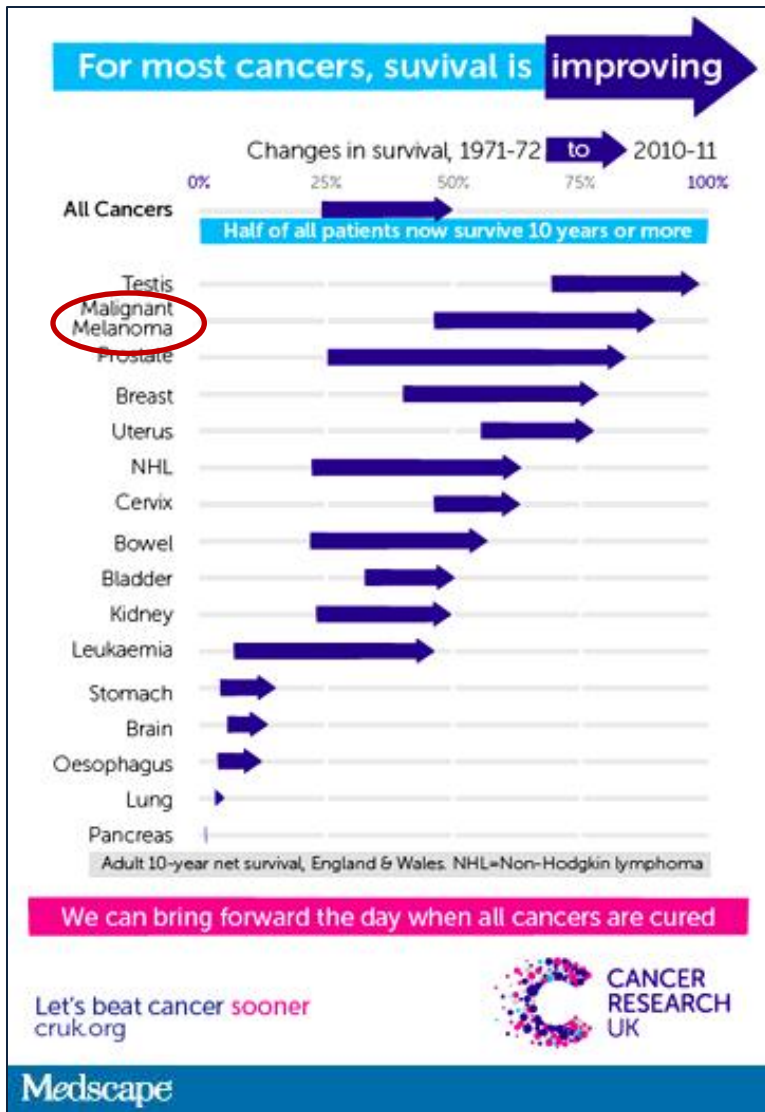
В 2017 в РФ выявлено 11057 новых случаев меланомы кожи



Выживаемость больных меланомой в зависимости от стадии



IV ст.: 1-лет. выживаемость - 50%, 5-лет. – 10%

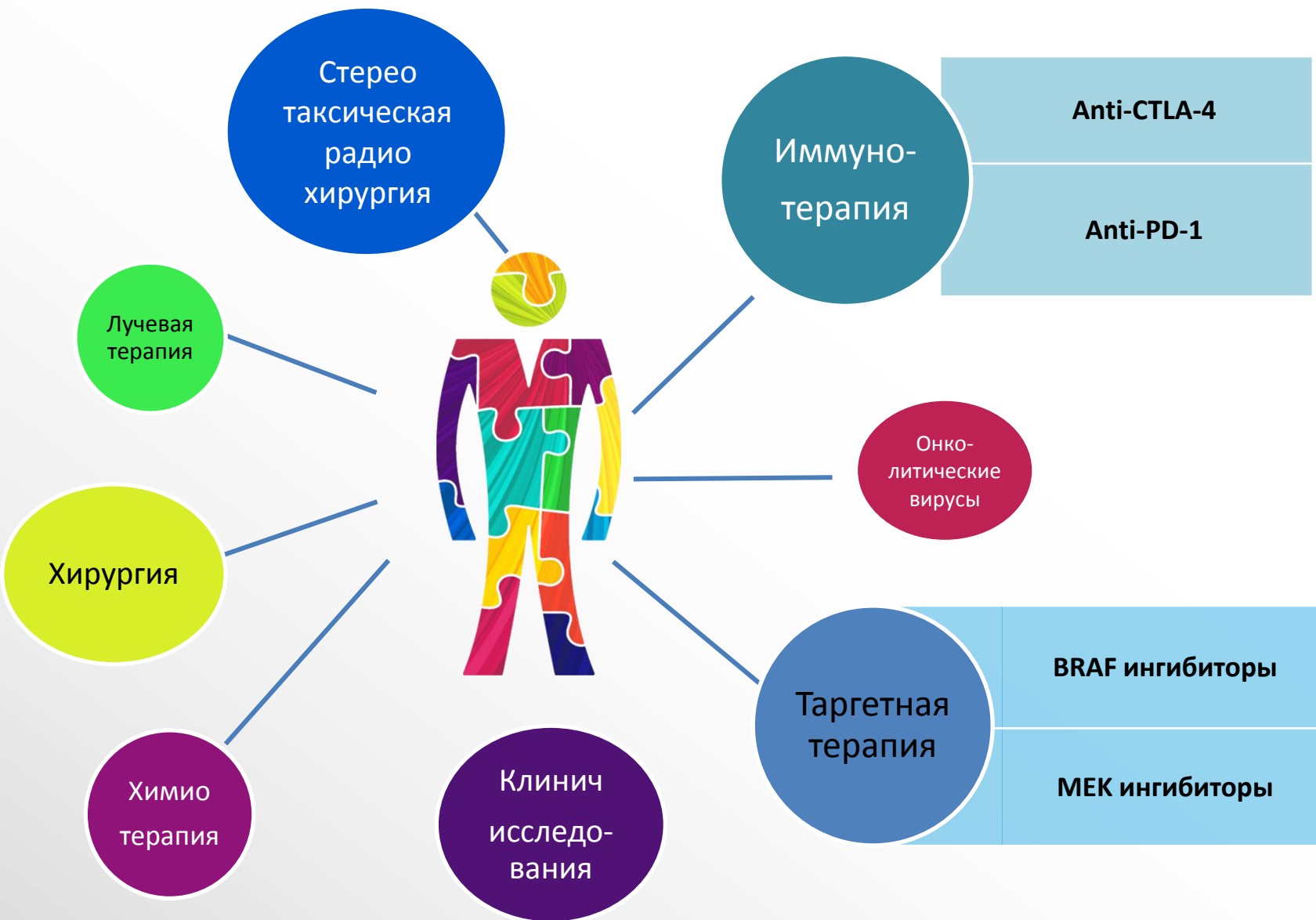


**50% онкологических
больных
Великобритании живы в
течение 10 лет и более**

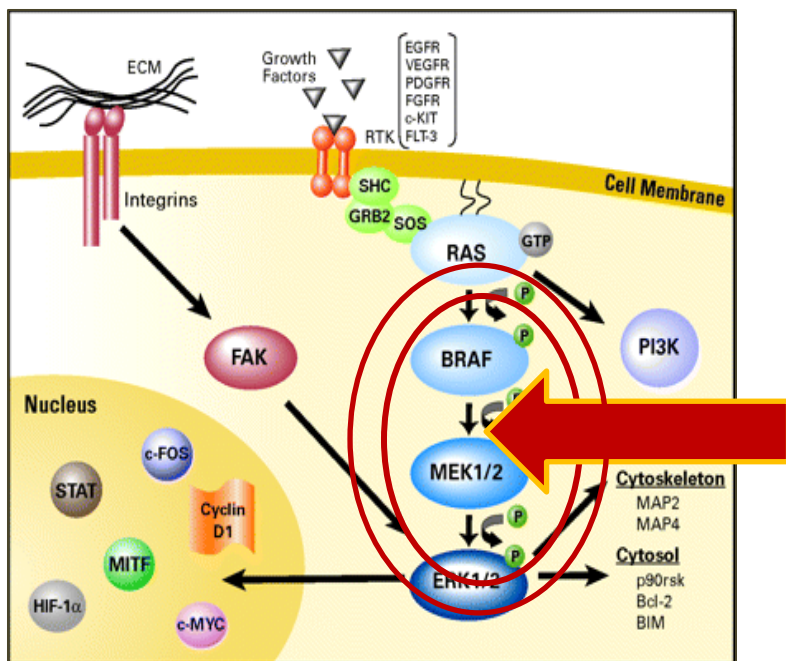
[Medscape Medical News > Oncology](#)

Half of UK Cancer Patients Now Survive for 10 Years or More
Becky McCall, April 29, 2014

Современные возможности лечения меланомы кожи

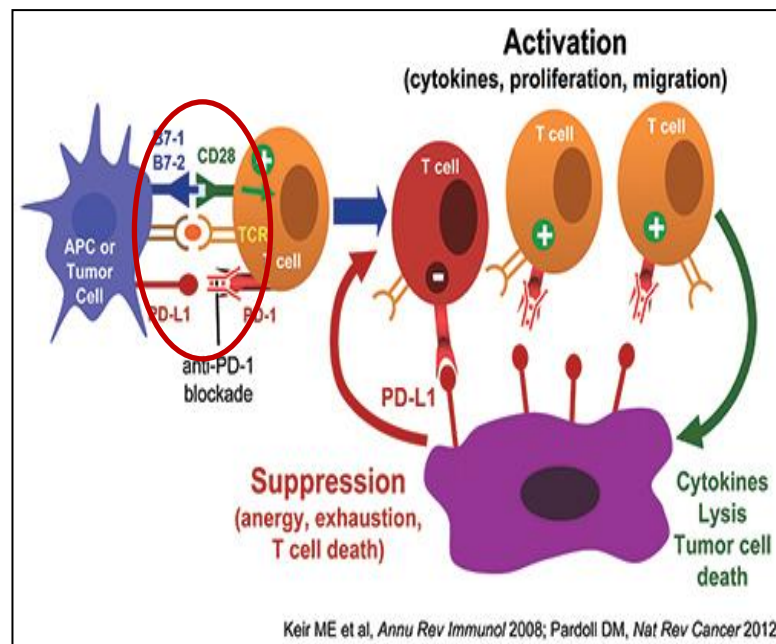


Таргетная терапия при меланоме



- BRAF-ингибиторы
- MEK -ингибиторы
- Комбинация BRAF+MEK-ингибиторов

Иммунотерапия (моноклональные антитела)

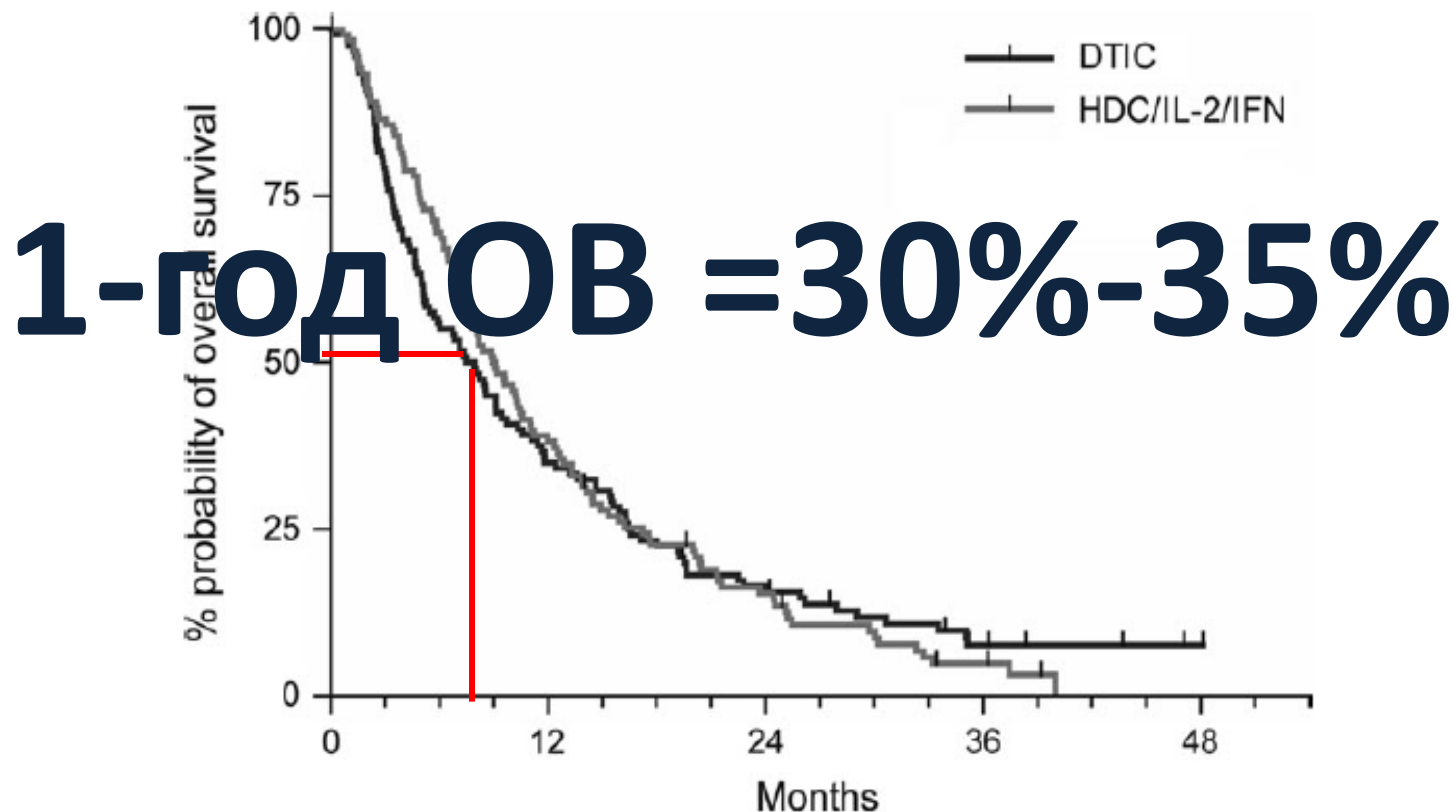


- Ингибиторы против CTLA-4
- Ингибиторы против PD-1
- Комбинация CTLA-4 + PD-1
- Клинические исследования (включая отечественные препараты)

С чего мы начали ?

Общая выживаемость < 1года

Химиотерапия - дакарбазин / ИФН / IL-2



DTIC=dacarbazine; HDC=histamine dihydrochloride; IFN=interferon; IL-2=interleukin 2; ОВ=общая выживаемость.

Adapted from Middleton M, et al. *Ann Oncol.* 2007;18:1691-1697 (Figure 1) and Balch CM, et al. *J Clin Oncol.* 2001;19:3635-3648 (Figure 2).

1.Jacquillat 1990 2.Chapman 1999 3.Middleton 2000 4.Atkins 2008 5.Chapman 2014 6.Hersh 2015.

Общая выживаемость: метастатическая меланома (исследования III фазы)



ОВ – общая выживаемость

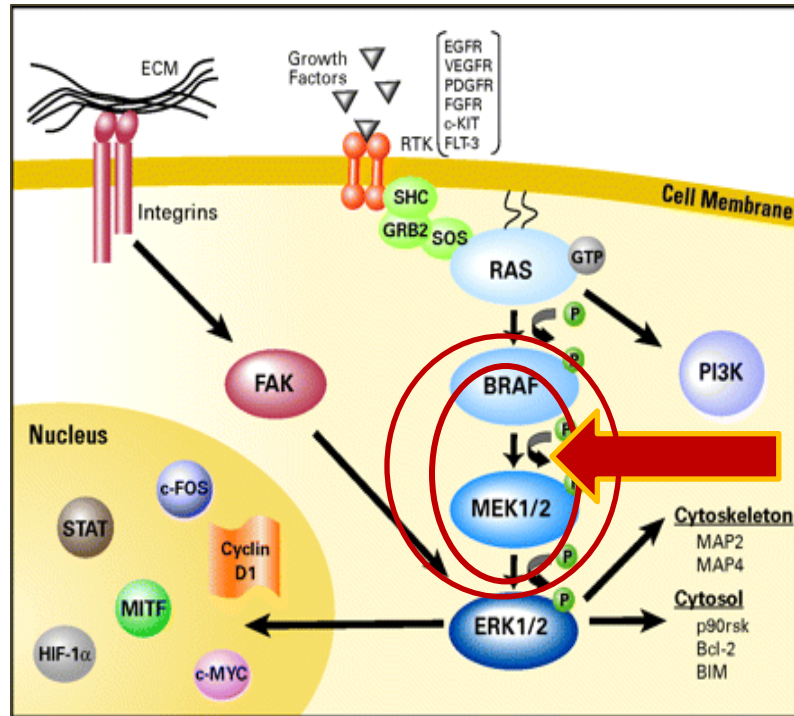
Данные отдельных несравнительных исследований

1. Middleton M et al. *Ann Oncol.* 2007;18:1691-1697. 2. Balch CM et al. *J Clin Oncol.* 2001;19:3635-3638. 3. Hodi FS et al. *N Engl J Med.* 2010;363:711-723. 4. Robert C et al. *N Engl J Med.* 2011;64:2517-2526. 5. McArthur GA et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:323-332. 6. Grob JJ et al. Presented at SMR 2014. 7. Larkin J, et al. *J Clin Oncol* 2017 Jul 3;JCO2016718023. 8. C. Robert et al., Presented at ASCO 2017. 9. Flaherty K et al. Presented at ASCO 2016; abstract 9502. 10. Robert C et al. *N Engl J Med.* 2015;372:30-39

Адаптировано ©Georgina V Long, MIA, 2017



Таргетная терапия при меланоме



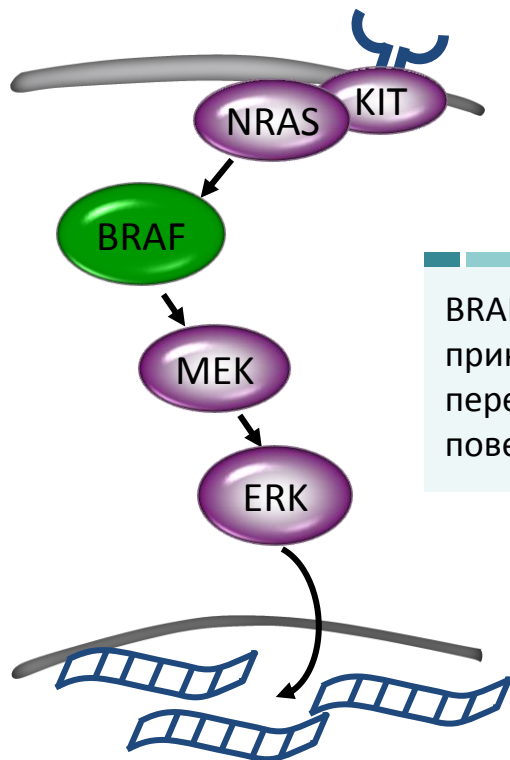
BRAF-ингибиторы
MEK-ингибиторы

Комбинации
BRAF-ингибиторы + MEK-ингибиторы



Роль мутации в гене BRAF в развитии опухоли

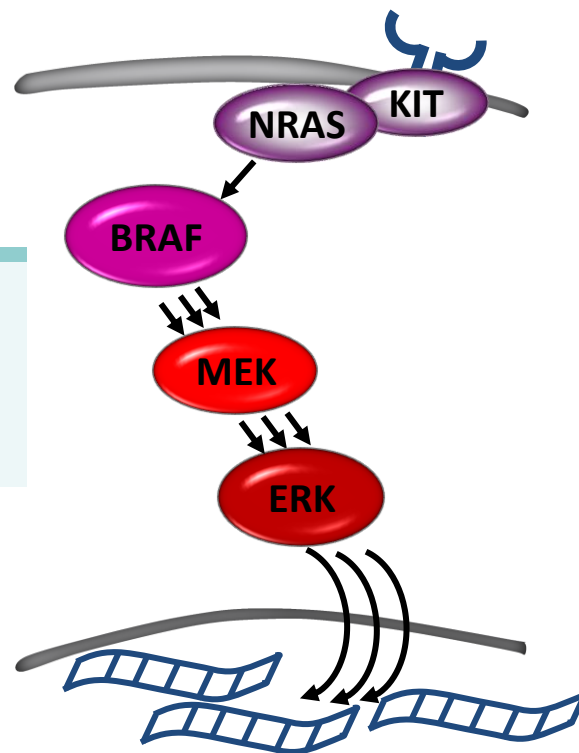
В норме¹



BRAF – один из белков, принимающих участие в передаче сигнала от поверхности к ядру клетки

НОРМАЛЬНОЕ
деление и выживаемость
клеток

Есть мутация в гене BRAF



ЧРЕЗМЕРНОЕ
деление и выживаемость
клеток

Возможности персонализированной терапии метастатической меланомы кожи

**BRAF + меланома
(45–50% до 61%)**

- Ингибиторы BRAF
- Ингибиторы MEK

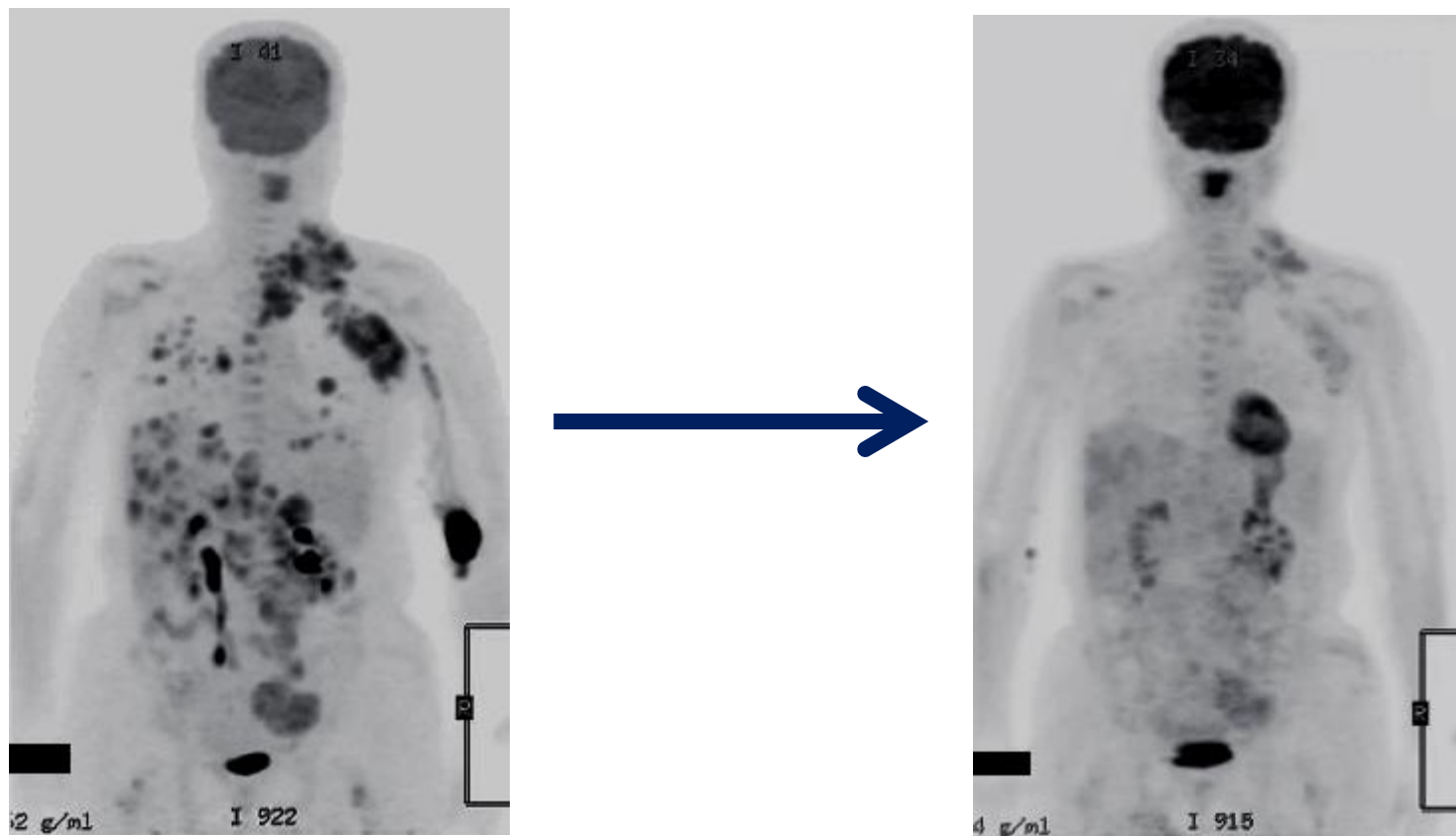
**NRAS + меланома
(15–20%)**

- Клинические исследования

**cKIT + меланома
(1%)**

- Клинические исследования

Эффективность BRAF-ингибиторов

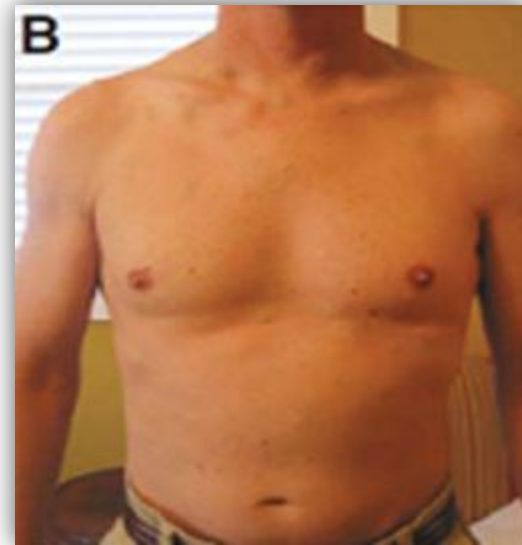
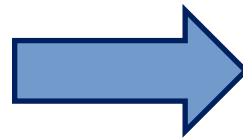


K. Flaherty, Puzanov I., Kim K. et al. Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2010; 363: 809-819.

Объективные эффекты BRAF-ингибиторов

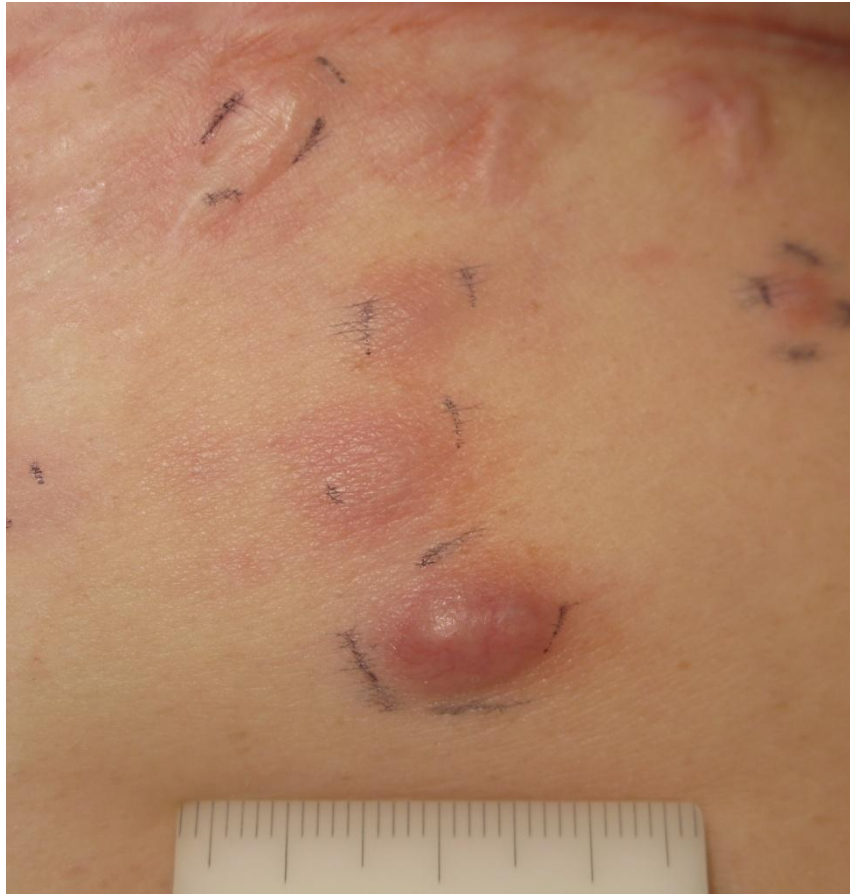


До назначения лечения



15 недель терапии

Частичный регресс с выраженным клиническим эффектом (длительность 24 месяца)

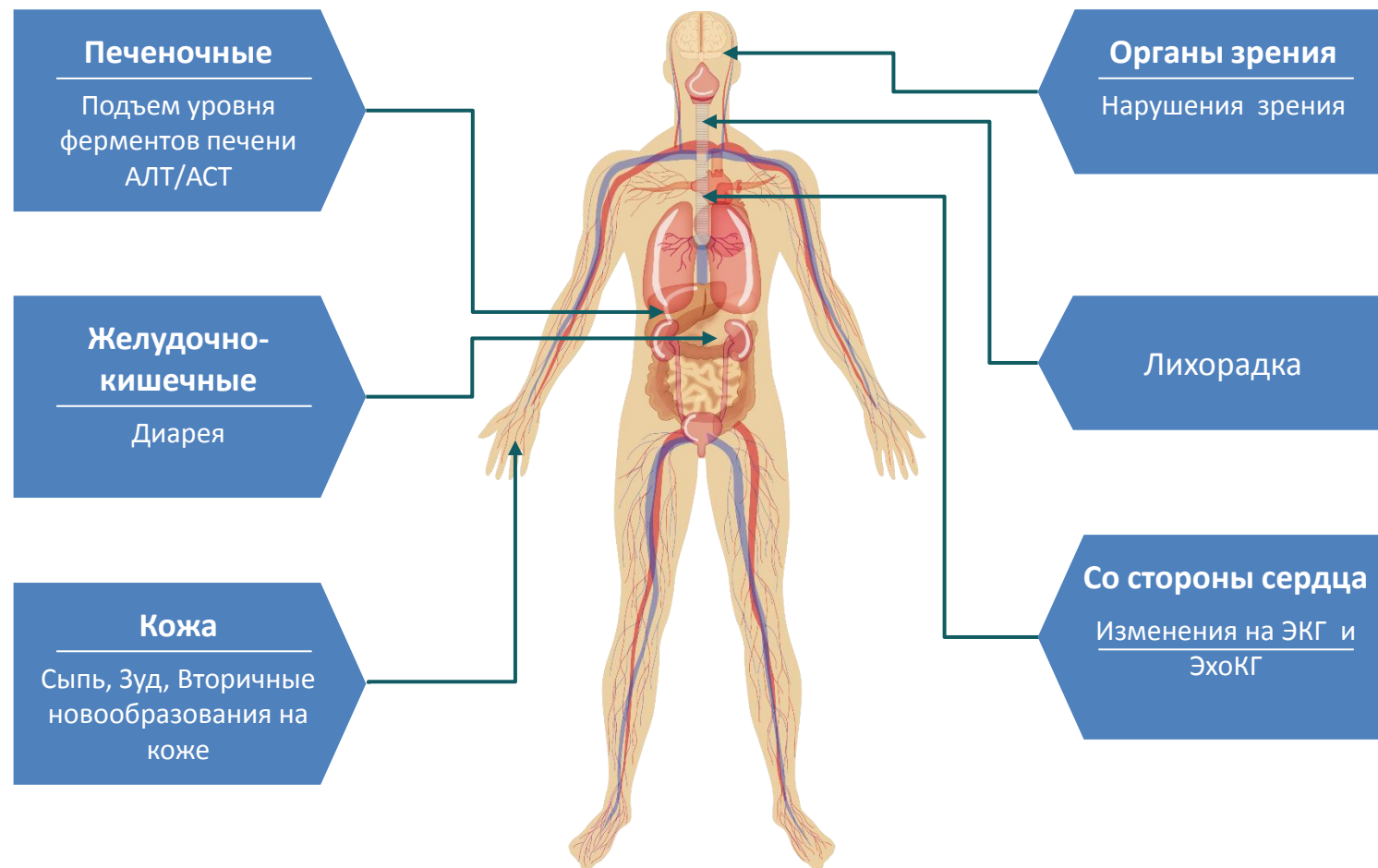


До лечения

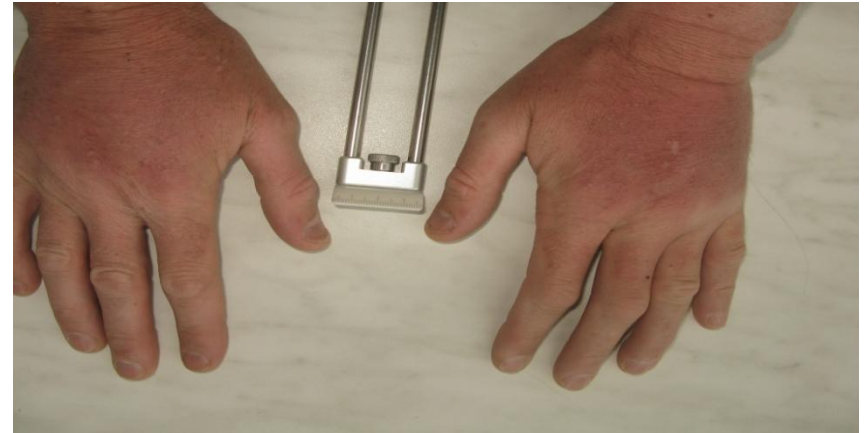


Через 4 недели терапии

Нежелательные явления, обусловленные таргетной терапией ингибиторами BRAF/MEK



Дерматологическая токсичность таргетной терапии

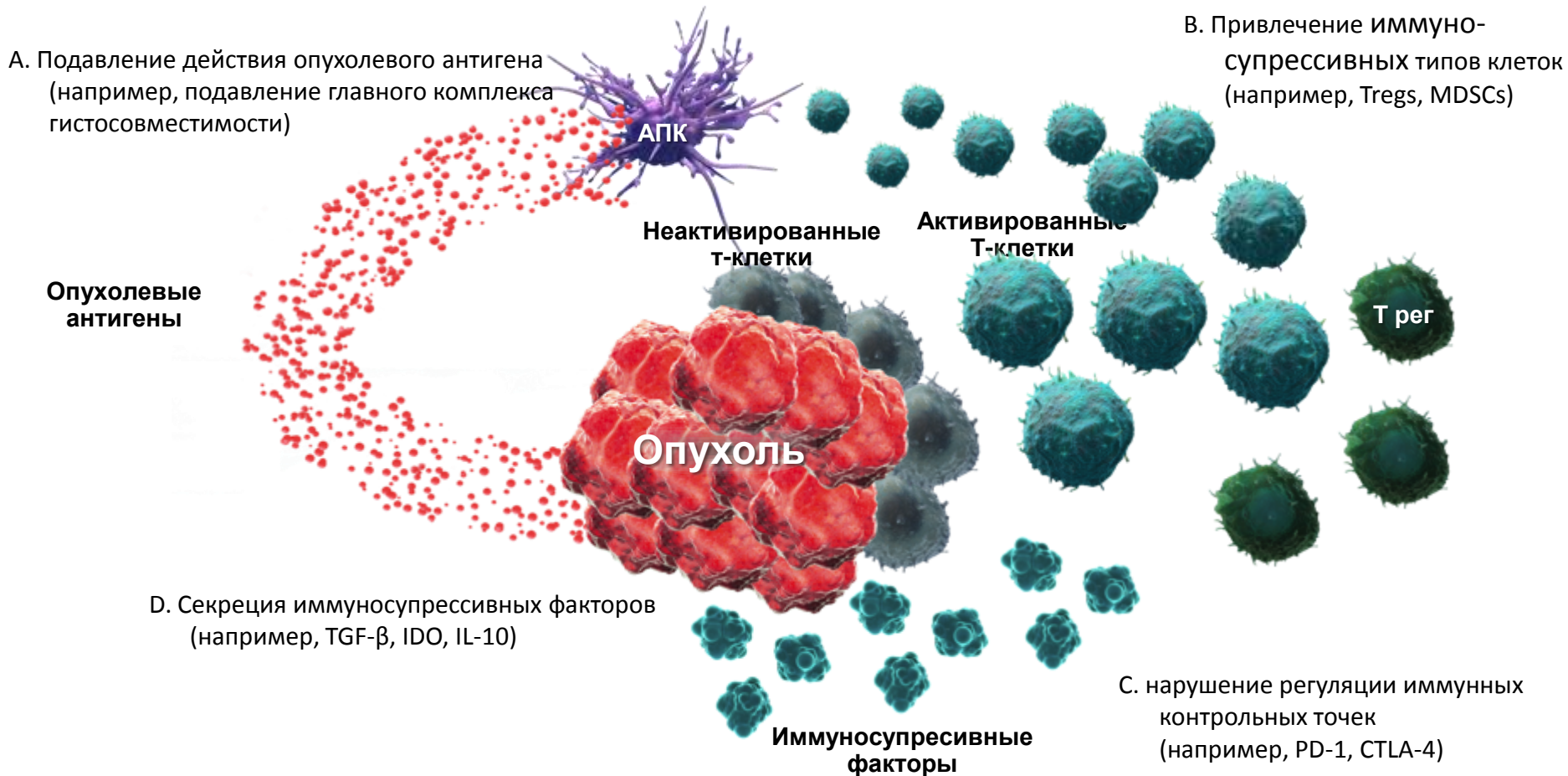


Иммуноонкология

- Фундаментально новый подход к лечению злокачественных опухолей
- Использует естественную способность иммунной системы пациента для борьбы с опухолью



Опухоли используют сложные, перекрывающиеся механизмы, чтобы спрятаться и подавлять иммунную систему



CTLA-4=cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4;
IDO= indoleamine 2,3-dioxygenase; IL=interleukin; MDSC=myeloid-derived suppressor cell; MHC=major histocompatibility complex;
TGF- β =transforming growth factor beta.

Vesely MD et al. *Ann Rev Immunol.* 2011;29:235–271.

2018 г. Нобелевская премия присуждена James Patrick Allison и Tasuku Honjo «за открытие противоопухолевой терапии путем ингибирования негативной иммунной регуляции»



Джеймс Эллисон и Тасуку Хондзо

фото: en.wikipedia.org

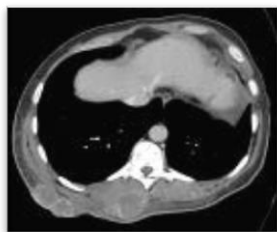
ЗАРЕГИСТРИРОВАНЫ В РОССИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ

- CTLA-4 - ингибитор
- PD-1 - ингибиторы
- Комбинация CTLA-4/PD-1 - ингибиторов

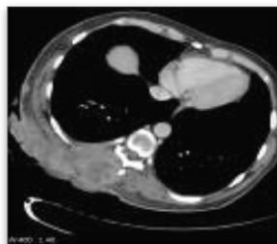
Особенности современных иммуноонкологических препаратов

- Принципиально иной механизм действия
- Ответ на лечение (отсроченный, псевдопрогрессирование, гиперпрогрессия)
- Длительность ответа
- Иммуно-опосредованные нежелательные явления

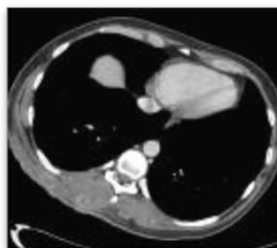
Эволюция опухолевого ответа: клинический пример



Скрининг

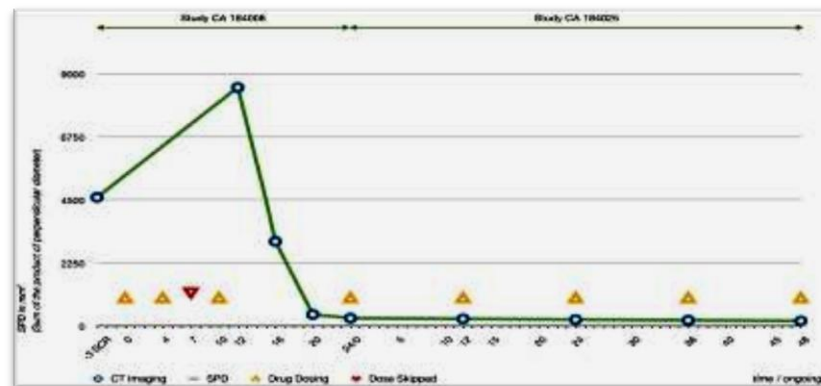


12 неделя
рост опухоли



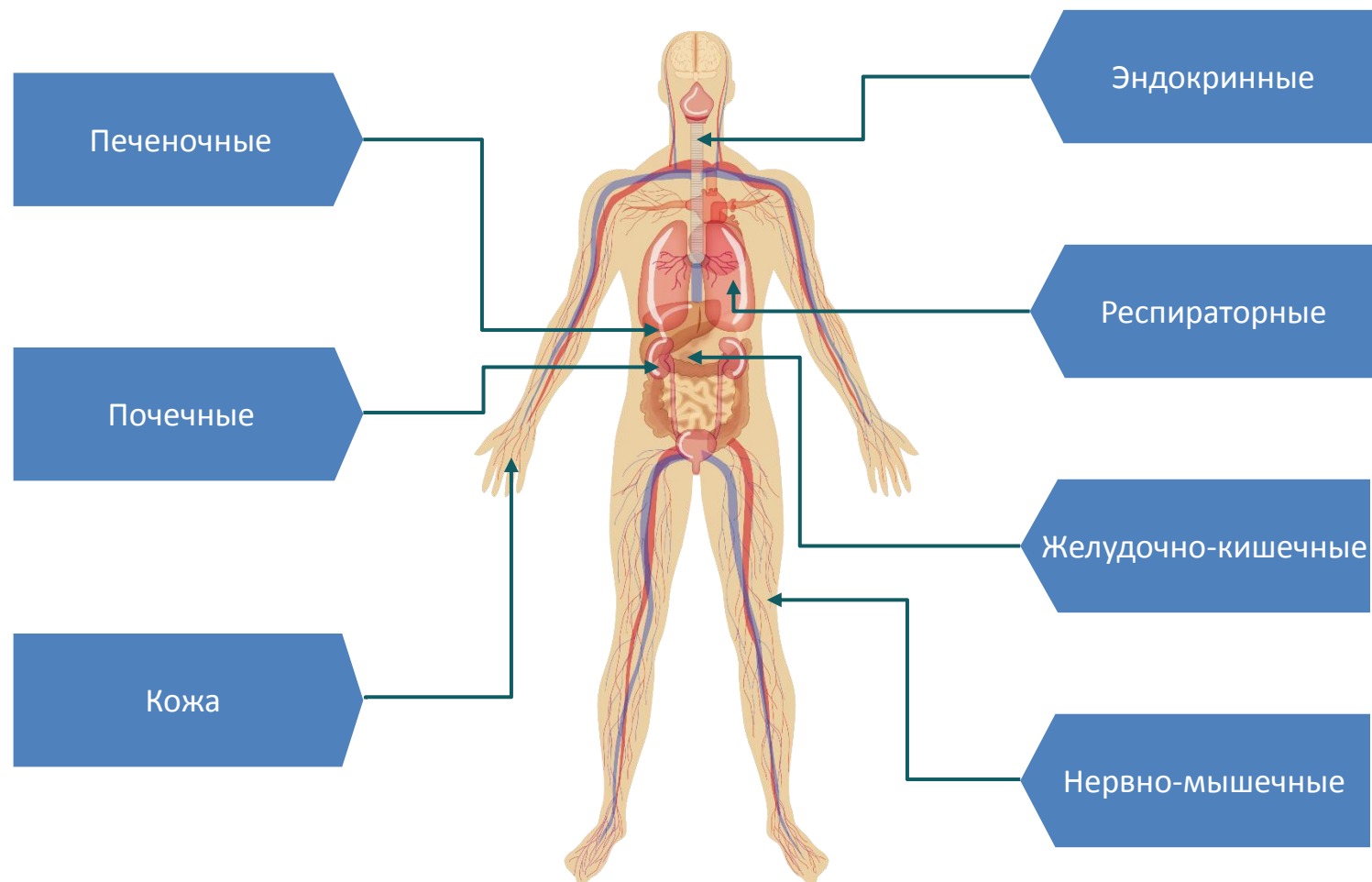
16 неделя
Ответ опухоли

96 неделя
Регрессия опухоли без побочных
эффектов



Courtesy of K. Harmankaya, Vienna

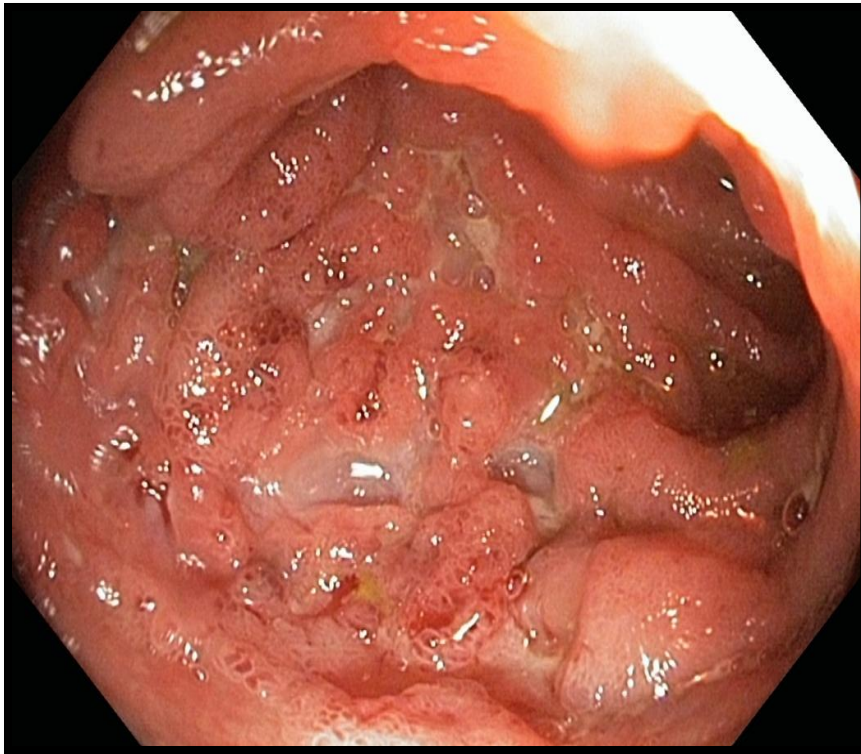
Иммуноопосредованные нежелательные явления (связанные с гиперактивацией иммунитета)



Иммуно-опосредованные нежелательные явления

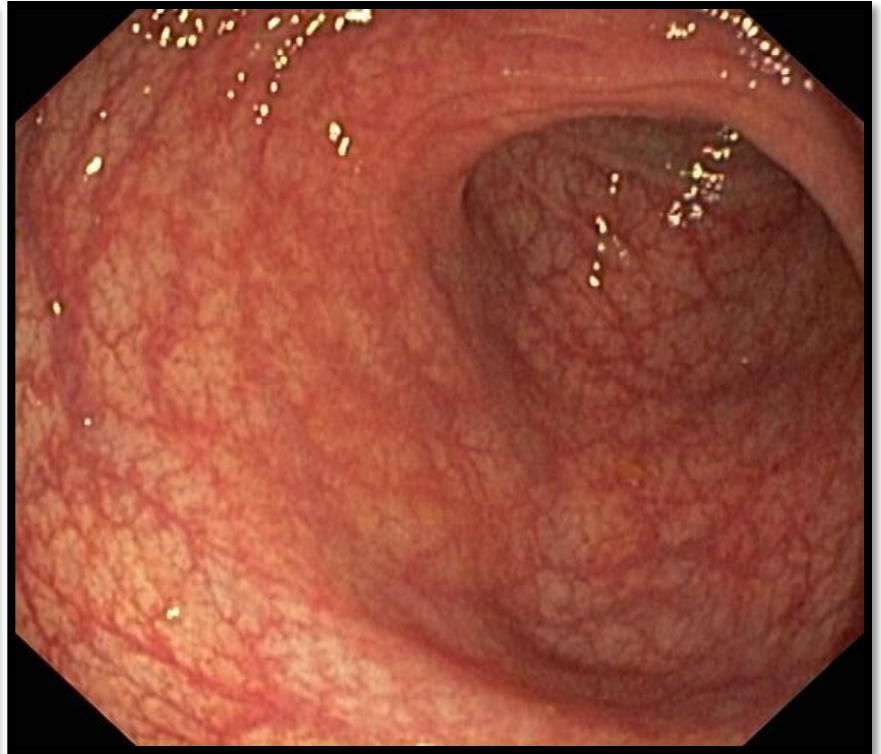
Колоноскопия:

Язвенный колит



Колоноскопия:

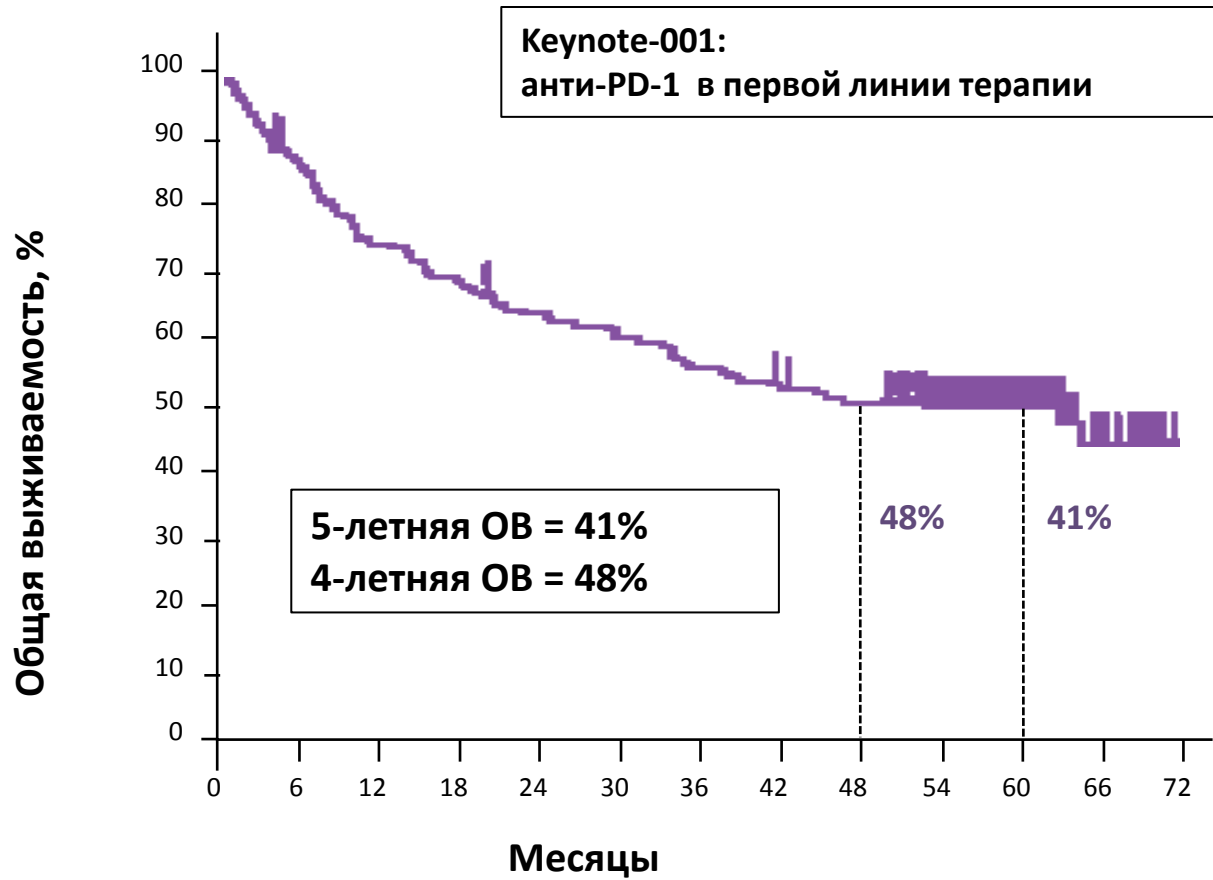
Выраженная положительная динамика на терапии



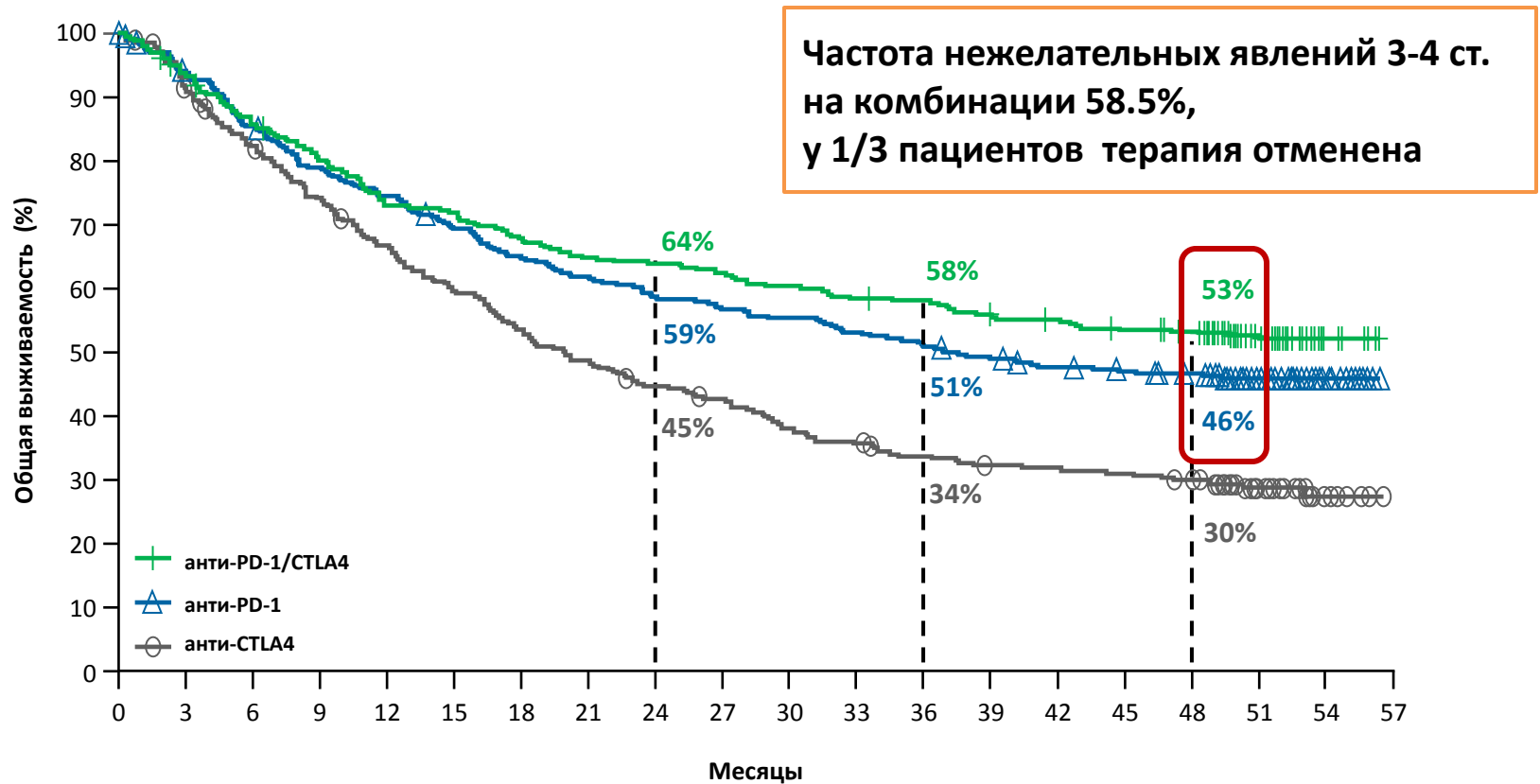
Кожная токсичность



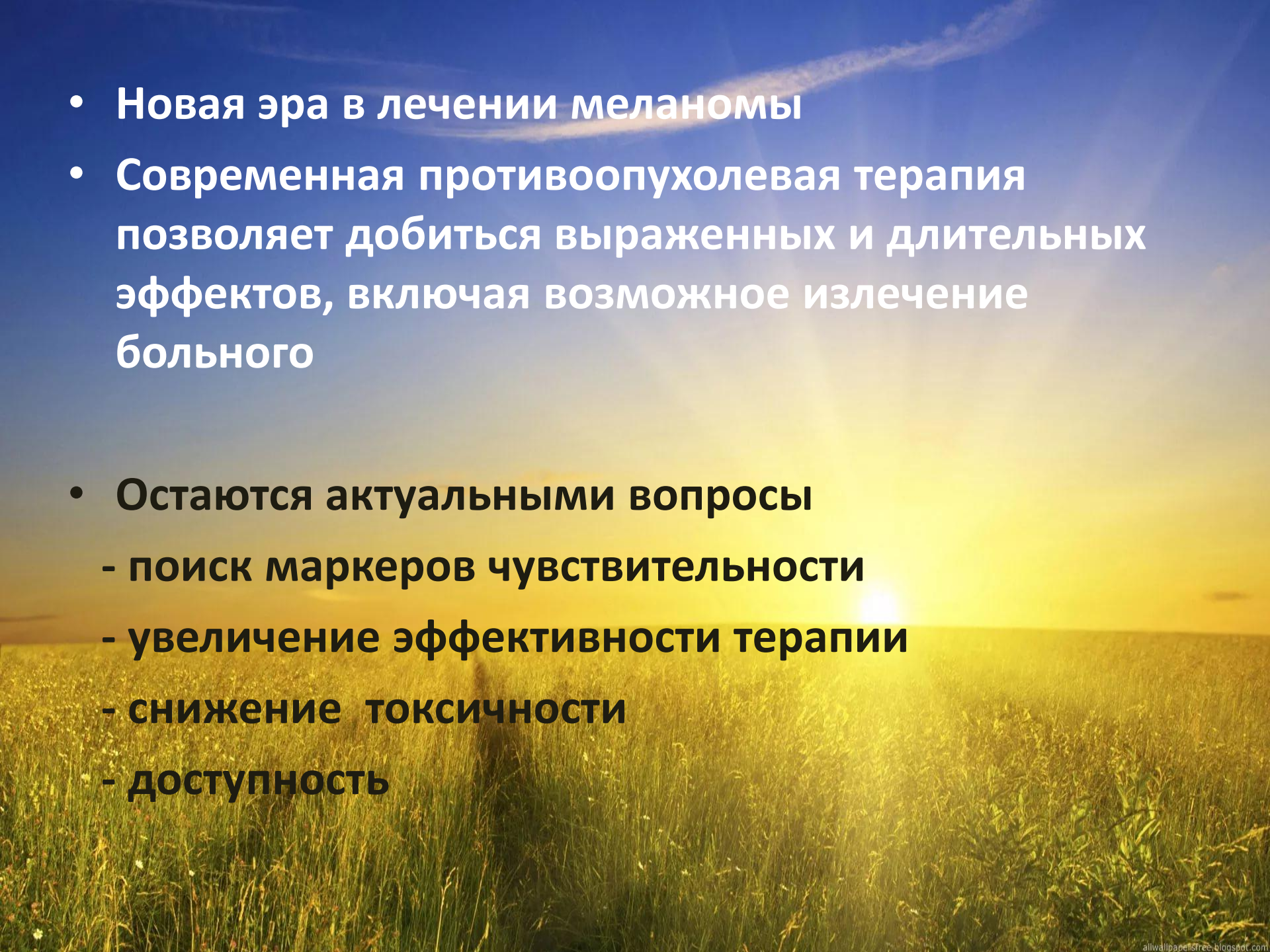
ИММУНОТЕРАПИЯ АНТИ-PD-1



Комбинированная иммунотерапия: общая выживаемость (обновленные данные: наблюдение 48 мес.)



Hodi F.S. et al, ESMO, 2018

- 
- **Новая эра в лечении меланомы**
 - **Современная противоопухолевая терапия позволяет добиться выраженных и длительных эффектов, включая возможное излечение больного**
 - **Остаются актуальными вопросы**
 - **поиск маркеров чувствительности**
 - **увеличение эффективности терапии**
 - **снижение токсичности**
 - **доступность**