



# ВЕСТНИК

Московского  
Онкологического  
Общества

**ПРЕДЛОЖЕНИЕ, ОТ КОТОРОГО НЕ СМОЖЕТ ОТКАЗАТЬСЯ  
СОВМЕСТНОЕ ЗАСЕДАНИЕ ОНКОЛОГОВ И ПАТОЛОГОАНАТОМОВ:  
ОБСУДИТЬ ЗНАЧЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК  
МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА  
ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ...**

**Интернет:** www. ronc.ru //www.rosoncweb.ru //www.netoncology.ru //www.elibrary.ru //www.oncodome.narod.ru // www.cyto.ru

**№9  
(580)**

**ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА. ИЗДАЕТСЯ С 1994 г.**

**ОБЩЕСТВО ОСНОВАНО В 1954 г.**

**2011  
ОКТАБРЬ**

**ЗАСЕДАНИЕ № 580,  
ПОСВЯЩЕННОЕ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА Н.А. КРАЕВСКОГО,  
СОВМЕСТНОЕ С РОССИЙСКИМ ОБЩЕСТВОМ ПАТОЛОГОАНАТОМОВ**

**СОСТОИТСЯ ВО ВТОРНИК, 11 ОКТЯБРЯ 2010 г., В 17.00,**

**В КОНФЕРЕНЦ-ЗАЛЕ КЛИНИКИ РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА им. Н.Н.БЛОХИНА**

**Президиум:**

проф. А.И.Пачес, академик РАМН, проф.Ю.Н.Соловьев, чл.-корр. РАМН, проф.Г.А.Франк, проф. Л.В.Демидов

**ПОВЕСТКА ДНЯ:**

## **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ**

**Доклад:**

**СОВРЕМЕННАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ,  
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ  
ДИАГНОСТИКА МЕЛАНОМЫ КОЖИ**

Вишневская Я.В., Машенкина Я.А., Сендерович А.И., Строганова А.М., Полуэктова Ю.В.  
(отдел патологической анатомии опухолей человека РОНЦ им. Н.Н.Блохина)

**Доклад:**

**НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ  
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ**

Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Михайлова И.Н., Петенко И.Н., Самойленко И.В., Утяшев И.А.  
(отделение биотерапии РОНЦ им. Н.Н.Блохина)

**Дискуссия:**

**ЗНАЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА МЕЛАНОМЫ  
ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ.**

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДИСПЛАСТИЧЕСКОГО НЕВУСА, ЛИМФОИДНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ,  
МИТОТИЧЕСКОГО ИНДЕКСА, ДЕСМОПЛАЗИИ (НЕЙРОТРОПИЗМА) И ДРУГИХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК**



*Мониторинг общественной жизни*

### **МОНО- и МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ СООБЩЕСТВА**

В общественной жизни онкологов нарастают прогрессивные изменения. Одно за другим возникают, проводят научно-практические форумы и начинают процветать различные профессиональные онкологические сообщества – урологов, колопроктологов, гинекологов, химиотерапевтов, специалистов в онкологии области головы и шеи, и др.

Московское онкологическое общество, несомненно, поддерживает стремление профессионалов решать свои профессиональные вопросы в узком профессиональном кругу! А что касается собственных перспектив то Московское онкологическое общество с оптимизмом смотрит в свое светлое будущее. И вот почему.

Московское онкологическое общество сложилось как мультидисциплинарная организация. Общество стремится обсуждать вопросы, касающиеся онкологов различных специализаций, причем не только онкологов. В недавних повестках дня – совместные заседания онкологов и хирургов, онкологов и терапевтов, онкологов и специалистов по социальной гигиене. На заседаниях обсуждаются результаты обследования и лечения, полученные различными, в том числе альтернативными методами. Успехи, достигнутые в одной из узких областей могут безотлагательно стать востребованными и найти широкое применение в других сферах онкологической практики.

Показательна тематика заседаний хотя бы текущего года. Обсуждение операций в объеме одномоментной эзофагогастрэктомии (январь, 2011 г.) привлекло внимание торакальных и абдоминальных хирургов. Разработка оптимальных путей совершенствования высокодозной химиотерапии объединило за общим круглым столом в феврале гематологов и реаниматологов. Гипертермическая интраоперационная химиотерапия (в марте) затронула интересы хирургов, химиотерапевтов, онкоколопроктологов, онкогинекологов...

(Продолжение – см. с. 2.)

**МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОСТЬ МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА**

Эндопротезирование при опухолях костей и суставов (в апреле), как минимум, коснулось онкологов и ортопедов. Предстоящее (в ноябре 2011 г.) обсуждение проблем раннего рака и других опухолей желудка не должно остаться без внимания хирургов, специалистов по эндоскопической мукозэктомии и фотодинамической терапии.

Наконец, традиционное ежегодное совместное заседание онкологов и патологоанатомов памяти академика Н.А.Краевского также предлагает рассмотрение актуальных общих вопросов, что специально указано в повестке дня. Обсуждение характеристик морфологического диагноза меланомы, их значений для клинической практики может (и должно) стать кульминационным моментом совместных усилий морфологов и онкологов.

Общество мультидисциплинарно. И, как отметил бы литературный классик: «Тем <оно> и интересно».

**Организационный комитет Московского онкологического общества**

**Постскриптум.** Московское онкологическое общество начинает сбор членских взносов на 2011-2012 производственный год. С начала 2000-х гг. взнос в 100 рублей выплачивают стажеры, ординаторы, аспиранты; 300 рублей в год – это взнос дипломированных онкологов, а 500 – онкологов-руководителей.

В клинических подразделениях НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н.Блохина выплаты дифференцированы от 100 (взнос обучаемых специалистов) до 1000 рублей (взнос профессоров и руководителей отделений). Особую ауру кампании сбора взносов определяют следующие положения: 1) Специалисты, вступившие в Общество в 1950–1960-х гг. взносов больше не платят. 2) Специалисты, состоящие в иных профессиональных сообществах (анестезиологи, реаниматологи, рентгенологи, др.), имеют безусловное право на скидки. 3) Взнос может быть выплачен передачей Обществу части тиража научной продукции (книг, периодических изданий, видеофильмов...)

**ТРУДЫ**

МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

**Рефераты сообщений:****PROCEEDINGS OF THE MOSCOW CANCER SOCIETY №580 (October 11, 2011)**

The Proceedings is held jointly with the society of Pathologists  
to honor the memory of Prof. N.A.KRAEVSKY (1905-1985)

**THE PROGRESS IN DIAGNOSTIC PROCEDURES AND MANAGEMENT OF SKIN MELANOMA**

**Report-1:** CURRENT STATUS IN PATHOLOGY, IMMUNOHISTOCHEMISTRY, MOLECULAR-GENETIC ASPECTS OF MELANOMA. By Prof. Ja.Vishnevskaya et al. (The N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center' Dept. of Pathology).

**Report-2:** NEW APPROACHES IN THE TREATMENT OF SKIN MELANOMA. By Prof. L.Demidov, Dr. Kharkevich, et al. (The N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center' Dept. of Biotherapy).

**Доклад:**

**СОВРЕМЕННАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ,  
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ  
ДИАГНОСТИКА МЕЛАНОМЫ КОЖИ**

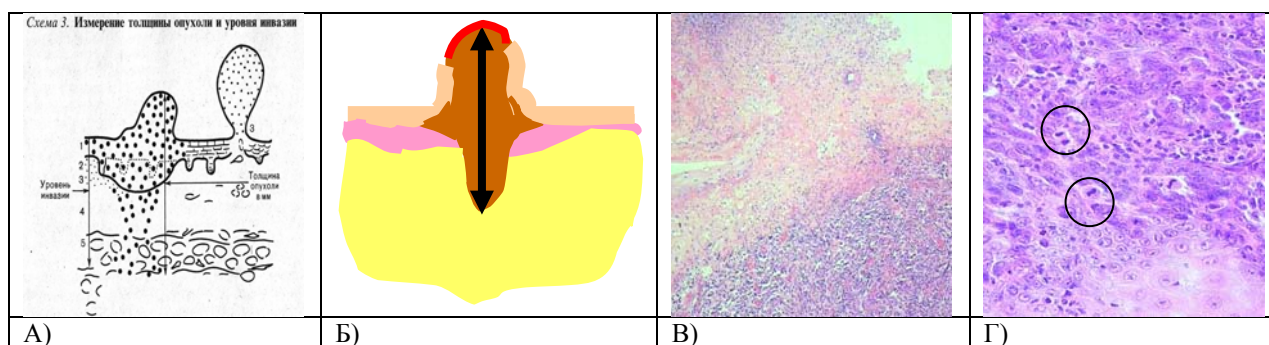
Вишневская Я.В., Машенкина Я.А., Сендерович А.И., Строганова А.М., Полуэктова Ю.В.  
(отдел патологической анатомии опухолей человека РОНЦ им. Н.Н.Блохина)

Меланома кожи – злокачественная опухоль из клеток меланоцитарной системы – характеризуется как заболевание с агрессивным клиническим течением, значительным метастатическим потенциалом, неблагоприятным прогнозом. Современные эпидемиологические исследования показали стремительный рост заболеваемости меланомой в разных странах, в том числе и в Российской Федерации, где за 2000-е гг. она выросла в 1,5 раза, составив 42,6 на 100.000 населения – ежегодно в РФ заболевают свыше 7700, а умирают – более 3000 пациентов [1]. При этом, в 2000-х гг. несмотря на рост заболеваемости отмечена тенденция к замедлению роста смертности, уменьшению числа больных IV стадией процесса. Если в 1998 г. этот показатель составлял 33,8%, то к 2008 г. он снизился до 29,2% [2]. Изменения статистики связываются с совершенствованием диагностики меланомы, внедрением в морфологическую практику иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований [3-6].

**Гистологическое исследование меланомы** предусматривает определение параметров, влияющих на клиническое течение («*biologic behaviour*») меланомы и прогноз заболевания: форма роста, гистологический вариант, наличие/отсутствие пигмента, толщина опухоли по Бреслоу (*A.Breslow, 1970*), уровень инвазии по Кларку (*W.Clark, 1967*), а также таких характеристик как наличие изъязвления, митотический индекс, сосудистая (ангиолимфатическая) инвазия, выраженность лимфоидной инфильтрации, проявления спонтанной регрессии, наличие сателлитов<sup>\*)</sup>, транзитных<sup>\*\*)</sup> (и других) метастазов. При гистологическом исследовании также оценивается наличие/отсутствие элементов опухоли по краю удаленного фрагмента кожи.

Наиболее важными факторами прогноза являются толщина опухоли по Бреслоу и изъязвление; для опухолей толщиной менее 1,0 мм учитываются уровень инвазии по Кларку и митотический индекс (рис. 1).

Толщина опухоли по Бреслоу измеряется в миллиметрах с помощью оптического микрометра. При этом учитывается уровень инвазии по Кларку и максимальная толщина опухолевого узла. Изъязвлением считается отсутствие эпидермиса над опухолью. При этом определяются поверхностные грануляции, зоны некроза, фиброзно-лейкоцитарные наложения (эрозивное повреждение поверхности с сохранением части слоев эпидермиса не является изъязвлением). Митотический индекс оценивается по максимальному количеству митозов в 1 мм<sup>2</sup>.



**Рис. 1.** Наиболее важные морфологические факторы прогноза. А) – Схема определения уровня инвазии по Кларку (*W.Clark, 1967*); Б) – Схема определения толщины опухоли по Бреслоу (*A.Breslow, 1970*); В) – Гистологическая картина изъязвления; Г) Оценка митотического индекса.

Точное определение гистологических характеристик удаленной опухоли является ключевым фактором в определении прогноза и планировании дополнительного лечения. Поэтому стадирование меланомы кожи по TNM не выполняется дооперационно; оно возможно лишь после полного гистологического исследования удаленного препарата.

Стадирование меланомы (версия *American Joint Committee on Cancer – AJCC*):

**Критерий T** определяется по толщине по Бреслоу, наличию/отсутствию изъязвления, уровню инвазии по Кларку (при толщине опухоли до 1 мм).

**Критерий N** определяется по наличию/отсутствию пораженных лимфоузлов, сателлитов и транзитных метастазов.

**Критерий M** отражает наличие/отсутствие отдаленных метастазов, а также уровень ЛДГ в сыворотке крови.

**Иммуногистохимическое исследование меланомы** позволяет уточнить диагноз, в том числе провести дифференциальную диагностику с другими меланоцитарными новообразованиями, выявить микрометастазы. Иммуногистохимическое исследование проводится с использованием моно- и поликлональных антител. В меланоцитарных опухолевых клетках экспрессируется *Vimentin*, протеин *S100(A4)*, а также специфические меланоцитарные маркеры *PanMelanoma*, *Melan-A*, *Melanosome*, *MITF-M*, *Tyrosinasa* и др. К прогностическим маркерам меланомы относятся *p53*, *Ki67*, белки теплового шока, *bcl 2*, *VLA*, *a-v/b-3* интегрины, *CD 26*, *NM 23*, E-кадгерин, циклин *D1*, циклин *D3*, *p16-INK-4a*, фактор *VIII*, *CD 31*, *CD 34*, подоплатин, *C-kit (CD117)*.

**Молекулярно-генетическая диагностика меланоцитарных поражений кожи** необходима в сложных случаях, для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных пигментных опухолей и опухолей иного гистогенеза. Генетические нарушения выявляются по результатам *FISH*-исследования (*Fluorescent In Situ Hybridization*).

\*) Сателлиты – очаговые скопления клеток меланомы диаметром более 0,05 мм, четко отграниченные от основного инвазивного компонента меланомы нормальной дермой или клетчаткой и расположенные от первичной опухоли на расстоянии не менее 0,3 мм.

\*\*\*) Транзитные метастазы – опухолевые узлы любого размера, расположенные в коже на расстоянии более 2см от первичной опухоли.

*FISH*-исследование определяет состояние генов *RREB1(6p25)*, *MYB(6q23)*, *CCND1(11q13)*, *CEP6*. Меланома характеризуется следующими параметрами: среднее количество гена *CCND1* на ядро  $\geq 2,5$ ; частота ядер с «ненормальным» количеством гена *RREB1* (т.е. ядра с сигналами *RREB1* более или менее 2)  $\geq 63\%$ ; частота ядер с потерей гена *MYB* относительно *CEP6*  $\geq 31\%$ ; среднее количество гена *MYB* на ядро  $\geq 2,5$ . Генетические нарушения выявляются как на ранней стадии формирования опухоли, в фазе радиального роста, так и на более поздней – в фазе вертикального роста.

Важным результатом молекулярно-генетических исследований стало выявление меланом с преобладающим типом нарушений. Так, было установлено, что не менее чем у 50% больных меланомой обнаруживается мутация гена *BRAF V600E*. В норме ген *BRAF* регулирует рост клеток, но при данной мутации он начинает способствовать диссеминации клеток меланомы. Это обстоятельство стало основой для разработки таргетного препарата вемурафениб (*zelboraf*<sup>TM</sup>) который блокирует экспрессию мутировавшего гена *BRAF V600E*, что способствует успеху лекарственной терапии.

### Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – Приложение 1. – 2009. – Т. 20, №3, С. 93.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 г. // М., 2009. – С. 192.
3. Демидов Л.В., Соколов Д.В., Булычева И.В. Совершенствование методов диагностики меланомы кожи // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2007. – Т.18, №1. – С. 36-41.
4. Демидов Л.В., Харкувич Г.Ю., Маркина И.Г. Меланома и другие злокачественные новообразования кожи (глава в книге: Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И. Давыдова). М., 2004. – С. 341-364.
5. Сендерович А.И., Строганова А.М., Карселадзе А.И. Молекулярно-генетические нарушения меланоцитарных поражений человека. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21, № 2. – С. 19-28.
6. Balch C.M., Soong S.J., Gershenwald J.E., Thompson J.F., Reintgen D.S., et al. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. – J Clin Oncol., №19. – 2001. – P. 3622-3634.

### Доклад:

### НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

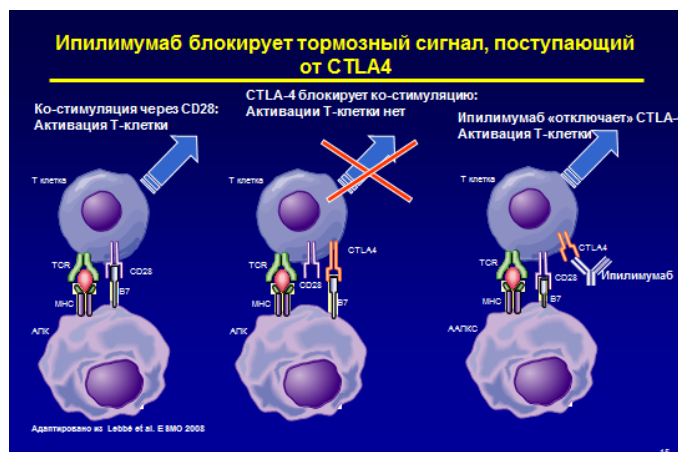
Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Михайлова И.Н., Петенко И.Н., Самойленко И.В., Утяшев И.А.  
(отделение биотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина)

Интерес онкологов к проблемам лечения больных меланомой кожи возрастает вместе с ростом заболеваемости и смертности. Согласно данным статистики в 1990–2000-х гг. заболеваемость в РФ увеличилась на 59% для мужчин и на 64% – для женщин. Темпы прироста смертности в 2000-е гг. составили 42% у мужчин и 18% – у женщин. Опыт стран с высоким уровнем заболеваемости свидетельствует о том, что внедрение системы ранней диагностики позволяет повысить 5-летнюю выживаемость при меланоме I-II стадии до 90%. Напротив, прогноз метастатической меланомы остается крайне неблагоприятным – средняя продолжительность жизни составляет 6-8 месяцев. Стандартом лечения в таких случаях считается химиотерапия (дакарбазин), в том числе в сочетании с биологически активными препаратами (цитокины). Однако, несмотря на повышение частоты лечебных эффектов по результатам клинических исследований, это не привело к увеличению общей продолжительности жизни.

Прогресс в лечении больных метастатической меланомой связывается с применением таргетных препаратов – при таргетной иммунотерапии (ипилимумаб), в результате блока экспрессии мутировавшего гена *BRAF V600E* ингибитором *BRAF* (вемурафениб; *zelboraf*<sup>TM</sup>), а также – применением вакцин из дендритных клеток.

ТАРГЕТНАЯ (МОЛЕКУЛЯРНО-НАЦЕЛЕННАЯ) ИММУНОТЕРАПИЯ проводится препаратом ипилимумаб – моноклональными антителами против антигена-4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4). Это препарат способный «управлять» противоопухолевым иммунитетом. Он не оказывает непосредственного воздействия на опухоль, а действует на звенья иммунной системы. Антитела к CTLA-4, как и Т-клеточные рецепторы, являются естественно возникшими регуляторами иммунного ответа. Блокада рецептора CTLA-4 может увеличивать противоопухолевую активность Т-клеток (рис.).

Эффективность нового лекарственного средства показана в клинических исследованиях при метастатической меланоме кожи. Результаты рандомизированного исследования III фазы *MDX010-20* (2004-2008 гг.) вызвали огромный интерес. Исследование проведено среди 676 больных, которые были рандомизированы в 3 группы при соотношении 3:1:1. В первой группе применены ипилимумаб + вакцина *gp100*, во второй – вакцина *gp100* + плацебо и в третьей группе – ипилимумаб + плацебо. Ипилимумаб достоверно увеличивал общую выживаемость. Ее медиана в анализированных группах составила 10,0; 6,4 и 10,1 мес (эффект препарата не усиливался при добавлении вакцины).



**Рис.** Механизм действия ипилимумаба (сценарии развития иммунного ответа).

1- схема слева) Успешный иммунный ответ. Цитотоксический Т-лимфоцит (вверху) взаимодействует с антигенпрезентирующей клеткой (внизу). Взаимодействие происходит одновременно через две системы, передачей соответствующих сигналов. ПЕРВЫЙ СИГНАЛ: Т-клеточный рецептор (*TCR*) лимфоцита распознает комплекс: антиген + главный комплекс гистосовместимости (*MHC*) на антигенпрезентирующей клетке. ВТОРОЙ – АКТИВИРУЮЩИЙ – СИГНАЛ: ко-стимуляторная молекула *B7* на Т-клеточном рецепторе связывается с молекулой *CD28* на Т-лимфоците. В результате ко-стимуляции через *CD28* происходит активация Т-клетки.

2- схема в центре) Развитие иммунной толерантности. *TCR* лимфоцита распознает комплекс *MHC* на антигенпрезентирующей клетке (ПЕРВЫЙ СИГНАЛ), но ко-стимуляторная молекула *B7* на Т-клеточном рецепторе связывается не с молекулой *CD28* на Т-лимфоците, а с *CTLA-4*. (ВТОРОЙ – ТОРМОЗНОЙ – СИГНАЛ). Молекулы *CD28* и *CTLA-4*, находящиеся на лимфоцитах, конкурируют за связывание с *B7*. Активации Т-клетки не происходит. Развивается иммунологическая толерантность.

3- схема справа) Фармакологическая блокада *CTLA-4* моноклональными антителами (препарат ипилимумаб) приводит к тому, что ко-стимуляторная молекула *B7* на Т-клеточном рецепторе может связываться только с молекулой *CD28* на Т-лимфоците. В результате происходит активация Т-клетки и развивается иммунологический ответ.

В 2011 году были доложены результаты исследования III фазы, в котором сравнивалась эффективность комбинации ипилимумаба и дакарбазина с дакарбазином в монорежиме. Оказалось, что добавление ипилимумаба к химиотерапии дакарбазином приводит к увеличению продолжительности жизни (медиана общей выживаемости возросла с 9,1 до 11,2 мес). Кроме того, медиана длительности лечебных эффектов в группе ипилимумаб + дакарбазин более чем в 2 раза превосходила этот показатель в группе дакарбазин + плацебо.

Особенностью профиля токсичности препарата ипилимумаб является развитие так называемых иммуноопосредованных нежелательных явлений, среди которых преобладают: колит (иммунной природы), гепатит (аутоиммунный), гипопизит (с клиникой питуитарной недостаточности), адреналит. Разработаны достаточно эффективные способы выявления и устранения таких осложнений, что предусматривает отмену ипилимумаба, назначение глюкокортикостероидов, симптоматическую терапию.

В 2010 г. ипилимумаб был зарегистрирован в США как препарат выбора для лечения больных диссеминированной меланомой кожи. В 2011 г. ипилимумаб проходит регистрацию в Европе.

**ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРОМ *BRAF*-КИНАЗЫ** проводится препаратом вемурафениб (zelboraf™). Назначение вемурафениба может (более чем в 50% случаев) блокировать экспрессию мутировавшего гена *BRAF V600E*, что повышает эффективность лечения сравнительно со стандартной химиотерапией. Мутация *V600E* в гене *BRAF*, приводит к экспрессии измененной *BRAF*-киназы, которая активирует *MAPK/ERK* путь и, в итоге, вызывает неконтролируемую пролиферацию опухолевых клеток, блокаду апоптоза и активацию ангиогенеза. Данная мутация встречается у каждого второго больного меланомой кожи. Создание таргетных киназных ингибиторов позволило начать широко масштабные клинические исследования препаратов, в которых мишенью для направленной терапии стала *BRAF*-киназа.

В международном многоцентровом открытом клиническом исследовании II фазы *BRIM2* оценена эффективность вемурафениба у 132 больных распространенной меланомой, у которых подтверждена мутация *BRAF V600E* и которым ранее проводилась химиотерапия. Общая частота лечебных эффектов вемурафениба в этом исследовании составила 52%. В другом открытом международном рандомизированном контролируемом мультицентровом клиническом исследовании III фазы *BRIM3* (2007) лечение проведено 675 больным распространенной меланомой, у которых была подтверждена мутация *BRAF V600E* и которым ранее не проводилась химиотерапия. Эффективность вемурафениба сравнивалась со стандартом химиотерапии меланомы – дакарбазином. Частота лечебных эффектов в группе вемурафениба составила 48,7% (1% полных и 47,7% частичных регрессий), сравнительно с 5,5% частичных эффектов в группе химиотерапии дакарбазином ( $p < 0,0001$ ). Таргетная терапия увеличила медиану продолжительность жизни без прогрессирования (с 1,6 до 5,3 мес). Медиана общей выживаемости в группе химиотерапии составила 7,9 мес, а в группе вемурафениба еще не была достигнута на день анализа результатов исследования.

Среди наиболее частых побочных эффектов вемурафениба следует отметить высокую (30%) частоту развития плоскоклеточного рака кожи. Также отмечены аллергические реакции, фотосенсибилизация, увеличение интервала QT на ЭКГ, повышение уровня трансаминаз печени, артралгии, алопеция, кожная сыпь, утомляемость, и др. По результатам исследований *BRIM2* и *BRIM3* в августе 2011 г. вемурафениб одобрен в США для лечения больных распространенной меланомой кожи, у которых подтверждена мутация *BRAF V600E*.

### ВАКЦИНОТЕРАПИЯ АУТОЛОГИЧНЫМИ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ.

Поскольку меланома кожи является иммуногенной опухолью, способной индуцировать Т-клеточный противоопухолевый иммунный ответ *in vivo*, в 2000-х гг. стали активно разрабатываться различные виды иммунотерапии. Одним из видов специфической иммунотерапии является вакциноterapia дендритными клетками. Аутологичные дендритные клетки онкологического больного стимулируются опухолевыми антигенами *in vitro* и возвращаются пациенту с целью индукции противоопухолевого иммунного ответа. По данным многочисленных исследований I-II фазы клиническая эффективность дендритной вакцины при метастатической меланоме кожи может достигать 15-30%. Поскольку эффективность вакцины обратно пропорциональна распространенности процесса, результаты лечения лучше в начальных стадиях. Кроме того, метод представляется перспективным в плане адъювантной терапии после удаления опухоли.

По результатам клинического исследования I фазы, проведенного ранее в РОНЦ, показана безопасность и удовлетворительная переносимость вакцинотерапии дендритными клетками. Частота лечебных эффектов при метастатической меланоме кожи III и IV стадий, с локализацией очагов в мягких тканях и лимфатических узлах, составила 11,8%, что сопоставимо с 5-10% эффективностью дакарбазина – стандарта паллиативного лечения и к тому же обладающего более выраженной токсичностью. При вакцинотерапии меланомы III стадии медиана выживаемости составила 31 мес, а IV – 17 мес (что существенно превосходит данные исторического контроля, в которых, как известно, медиана общей выживаемости при IV стадии не превышала 6-9 мес).

В период с 2003 по 2008 гг. в РОНЦ проведено экспериментальное («*pilot*») исследование по изучению клинической и иммунологической эффективности аутологичной дендритной вакцины у 108 пациентов меланомой кожи III и IV стадий после радикального хирургического лечения. Лечебную группу составили 46 пациентов третьей и 10 – четвертой стадией заболевания. В контрольной группе эти стадии определены у 47 и 5 пациентов, соответственно. Средний возраст в анализированных группах соответствовал 52 и 53 годам, группы были сбалансированы по факторам, определявшим прогноз заболевания. Результаты исследования подтвердили целесообразность клинического применения дендритных вакцин в плане адъювантной терапии. Их введение с профилактической целью увеличивало медиану времени до прогрессирования с 4,8 до 10 мес, повышало показатели выживаемости: 1-летняя продолжительность жизни в контрольной и лечебной группах составила 83 и 85%; 3-летняя – 50 и 63% ( $p > 0,05$ ; logrank test).

Таким образом, прежние представления о бесперспективности лечения метастатической меланомы изменились. В клиническую практику внедряются перспективные методики – таргетная терапия (препараты ипилимумаб, вемурафениб), специфическая иммунотерапия (вакциноterapia дендритными клетками). Это позволяет восстанавливать иммунный контроль над опухолью, дает возможность индивидуализировать подбор терапии. Лечебные результаты определяют направления дальнейших исследований – изучение эффективности комбинаций новых препаратов, последовательности их применения, др.



### ПРОВОЗВЕСТНИК

**ЗАСЕДАНИЕ № 581** состоится в четверг, 20-27 октября 2011 г., в РОНЦ им. Н.Н.Блохина.

**Повестка дня: ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.**

**2\*) ОПУХОЛИ с ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER-2 И ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИ HER-2 ТЕРАПИИ**

### РЕТРОСПЕКТИВЫ Московского онкологического общества

См. МАТЕРИАЛЫ ЗАСЕДАНИЯ № 567 от 22.04.2010 г.:

**ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. 1) ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ.**



*«Информирую, следовательно существую!» (лат.)*



УДК 616-006. ВЕСТНИК (ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ) МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

Распространяется в ведущих онкологических и медицинских учреждениях Москвы, рассылается в районные онкологические диспансеры Москвы и Московского региона; в Российские республиканские, краевые, областные и городские онкодиспансеры; в онкологические центры государств Содружества.

Выссылается также всем действительным членам Общества в Российской Федерации и за ее пределами.

Зарегистрирован (№ ПИ 77-14041 от 29.11.2002) в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

Ежемесячный научный журнал. Учредитель — РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

ISSN 1728-3000  7 71 728 13 0000	<b>Председатель Общества</b> проф. Александр Ильич ПАЧЕС. Москва, 115478, Каширское шоссе 24 (т. /+7 495/ 324-1970)
	<b>Главный редактор</b> Сергей Михайлович ВОЛКОВ (т./+7 925/ 741-9265) E-mail: <a href="mailto:volkov_sm@mail.ru">volkov_sm@mail.ru</a>
	<b>Зам. главного редактора</b> Илья Николаевич ПУСТЫНСКИЙ т. /+7 495/324-1754 Ирина Анатольевна ГЛАДИЛИНА т. /+7 495/ 324-9714
	<b>Ответственный секретарь</b> Давид Романович НАСХЛЕТАШВИЛИ т. /+7 495/324-9464
	<b>Секретарь-референт</b> Ираида Ивановна БЕЛОУСОВА т. /+7 495/324-11-55
НАПЕЧАТАНО В ОТДЕЛЕ МНОЖИТЕЛЬНОЙ ТЕХНИКИ РОНЦ им. Н.Н.БЛОХИНА Сентябрь-октябрь 2011; Тираж 1000 экземпляров. Подписано в печать 3.10.2011; Заказ 959	