

МЕЛАНОМА КОЖИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Ежегодно в мире регистрируют около 2 млн случаев онкологических заболеваний кожи, наиболее агрессивным среди которых считается меланома. Среднегодовой темп прироста заболеваемости меланомой составляет в мире около 5% и может считаться одним из самых высоких среди всех злокачественных новообразований, уступая только раку легкого. Таким образом, за прошедшее столетие относительно редко встречаемая опухоль вышла на первые позиции, при этом количество диагностируемых случаев продолжает увеличиваться. 12 апреля 2013 г. в Киеве при поддержке ООО «Рош Украина» состоялся научно-практический семинар «Меланома кожи: достижения и перспективы». В обсуждении проблемных вопросов диагностики, профилактики и лечения одного из наиболее опасных злокачественных новообразований приняли участие ведущие украинские дерматовенерологи и онкологи, а также специалисты из России и Германии.



Сергей Игоревич Коровин, доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательским отделением опухолей кожи и мягких тканей Национального института рака, в докладе «Меланома кожи: состояние проблемы в Украине», напомнил о том, что злокачественные новообразования

кожи условно подразделяются на меланомные и немеланомные виды рака, вторые являются лидерами по темпам роста заболеваемости в Украине, их диагностируют в 42,3 случая на 100 тыс. населения. При этом базально-клеточный рак составляет 70% всех онкологических заболеваний кожи. Плоскоклеточный рак встречается значительно реже — в 1 из 5 случаев и часто развивается на фоне хронических заболеваний кожи. Еще реже выявляют аденокарциномы и саркомы Капоши. Злокачественная меланома возникает реже, чем другие виды рака кожи (базально-клеточный и плоскоклеточный), но является наиболее агрессивной формой, которая часто метастазирует как в регионарные лимфатические узлы, так и отдаленные органы по кровеносным сосудам. Меланома кожи в Украине занимает 16-ю рейтинговую позицию среди всех онкопатологий, регистрируют 6,7 случая заболеваемости на 100 тыс. населения, при этом ежегодный прирост за последние 25 лет составляет 5%. По данным Национального канцер-регистра, прирост заболеваемости немеланомным раком кожи за истекшие 10 лет составил 16%. В 2010 г. зарегистрировано более 600 случаев летальных исходов у пациентов с немеланомным раком. В 2011 г. в Украине, по данным Национального канцер-регистра, зафиксировано 3 тыс. случаев меланомного рака кожи, умерли более 1 тыс. человек. Рак кожи одинаково часто поражает людей обоего пола и встречается преимущественно у пациентов пожилого возраста. Более 80% больных со злокачественными новообразованиями

кожи — это люди в возрасте старше 60 лет. Чаще болеют лица со светлой кожей, проживающие в южных странах и регионах, а также проводящие много времени на открытом воздухе. Что касается Украины, то самый высокий уровень заболеваемости отмечают в Южных областях (Запорожская), а также в Крыму, а самый низкий — в Черновицкой, Донецкой, Ровенской областях.

С. Коровин обратил внимание слушателей на возможности диагностики меланомы кожи в Украине. Так, в нашей стране в 41% случаев выявляют поверхностные меланомы, которые имеют благоприятный прогноз, а более 50% имеют риск рецидива. Локализованные формы диагностируют в 67% случаев. Эти показатели, к сожалению, ниже, чем в других странах. Ранняя диагностика новообразований кожи — это залог их своевременной терапии и благоприятного прогноза. Основными методами лечения на сегодня являются хирургическое удаление, химиотерапия, криотерапия, интерферонотерапия.



Богдан Викторович Литвиненко, врач дерматовенеролог, онколог, директор универсальной дерматологической клиники «Euroderm», выступил с докладом «Дерматоскопия в диагностике меланомы: роль и значение». Докладчик отметил, что основным клиническим методом диагностики меланомы

кожи считается визуальный осмотр кожного покрова пациента. Одним из наиболее известных симптомов комплексов, используемых для диагностики этой патологии в клинической практике, является правило ABCD (A — асимметрия пигментного пятна; B — неровность границ; C — неравномерность окраски; D — диаметр > 6 мм), которое предложил Рональд Фридман (Ronald Friedman) в 1985 г. Но при его использовании в большинстве случаев возможны неправильная оценка, неверная интерпретация набора признаков и ошибка в диагностике.

По мнению Б. Литвиненка, альтернативным методом ранней диагностики меланомы является дерматоскопия, или эпиллюминесцентная микроскопия. Это — неинвазивный диагностический метод, позволяющий визуализировать внутрикожные морфологические структуры, расположенные в эпидермисе и преимущественно в сосочковом слое дермы. Установлено, что метод дерматоскопии повышает точность ранней диагностики меланомы кожи уже в ее начальной стадии. Как отметил докладчик, вероятность злокачественного перерождения доброкачественных образований кожи, например папиллом, дерматофибром, различных видов невусов, неодинакова. При этом все они требуют пристального наблюдения, в том числе профилактического проведения дерматоскопии, которая позволяет оценить риск развития злокачественных новообразований на фоне имеющихся пигментных пятен и родинок. Дерматоскопия помогает выявить такие признаки малигнизации кожных образований, как неоднородность структуры, увеличение размера, изменение пигментации и неравномерность окраски, изменение контура и нарушение рисунка кожи, шелушение и воспалительную ареолу, уплотнение, появление трещин и участков изъязвления. В большинстве случаев диагноз злокачественного новообразования кожи, установленный на основании результатов дерматоскопии, подтверждается последующим гистологическим исследованием. Во время проведения дерматоскопии оценивают такие дерматоскопические признаки, как размер, асимметрию, край, цвет и структуры дерматоскопического изображения в соответствии с классификацией пигментных образований, что дает полное представление о новообразовании и возможность оценить изменения в динамике.

Принято выделять 2 разновидности методики: классическую иммерсионную (неполяризационную) и поляризационную дерматоскопию. При первой разновидности методики необходимо использовать жидкость для иммерсии, в качестве которой могут выступать минеральное масло, спиртовой раствор или УЗИ-гель, а поляризационная дерматоскопия базируется на применении источника поляризованного освещения и поляризационного фильтра для блокирования хаотично отраженного света. Дополнительные возможности для повышения эффективности неинвазивной диагностики меланомы кожи связывают с использованием цифровых компьютерных технологий. В последнее время поляризационная дерматоскопия становится все более популярной, что объясняется значительным удобством в применении методики и несколько лучшей визуализацией так называемых белых участков (зоны регрессии опухоли, милиоподобные кисты, участки фиброза), а также сосудистого компонента опухоли. Некоторые модели дерматоскопов могут работать в обоих режимах, что может повысить чувствительность и специфичность диагностики меланомы.

В большинстве портативных дерматоскопов используется 10-кратное оптическое увеличение, в то время как кратность увеличения в цифровых дерматоскопических системах составляет от 20 до 70 и выше.

Подводя итоги доклада, Б. Литвиненко отметил, что эффективность данного метода для диагностики меланомы изучена во множестве исследований, и результаты 2 метаанализов подтвердили повышение диагностической достоверности при использовании дерматоскопии на 37% в сравнении с обычным клиническим осмотром.



Мария Николаевна Кукушкина, хирург-онколог Национального института рака, выступая с докладом «Биопсия «сторожевого» лимфатического узла при меланоме кожи», отметила, что на сегодня актуальной остается проблема предотвращения метастазирования меланомы после ее хирургического

удаления. На протяжении многих лет обсуждается целесообразность проведения профилактической регионарной лимфодиссекции. Ее сторонники отстаивают прогностическое значение данного метода, поскольку, по их мнению, от количества вовлеченных в опухолевый процесс лимфатических узлов зависит общая выживаемость больных, и ретроспективно демонстрируют повышение общей 5-летней выживаемости среди пациентов, подвергшихся профилактической лимфодиссекции, по сравнению с теми, у которых применили отсроченную. В это же время противники данного вмешательства отмечают, что в 80% случаев гистологи в удаленных тканях не выявляли метастазов опухоли, то есть объем операции превышает необходимый. Кроме того, недостатком регионарной лимфодиссекции является то, что она сопровождается большим числом осложнений, например лимфостазом, болью, парестезиями, косметическим дефектом. Докладчик напомнила слушателям, что в 90-х годах результаты исследования WHO-14 продемонстрировали повышение общей выживаемости больных, подвергшихся профилактической лимфодиссекции, у которых были диагностированы метастазы в регионарных лимфоузлах, по сравнению с больными, у которых была выполнена отсроченная регионарная лимфодиссекция после появления клинических признаков метастазирования. Первые результаты клинического исследования, в котором для визуализации сторожевых лимфатических узлов использовали специальный лимфотропный краситель «Isosulfan blue dye», представил в 1990 г. Дональд Мортон (Donald Morton). Он установил, что сторожевые лимфоузлы окрашиваются через 30–60 мин после введения препарата по периметру опухоли, что сделало возможным использовать предложенный метод непосредственно перед операцией. Спустя несколько лет было предложено применять радиоактивный лим-

фотропный коллоид, способный проникать через стенки лимфатических капилляров.

В результате первого многоцентрового исследования, посвященного биопсии сторожевых лимфатических узлов (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial — MSLT-I), которое проводили в 1994—2002 гг. с участием 1269 больных с локализованной меланомой кожи (толщиной $> 1,0$ мм либо с уровнем инвазии по Кларку $> IV$), установлено достоверное повышение 5-летней безрецидивной выживаемости среди пациентов, перенесших биопсию сторожевых лимфатических узлов, по сравнению с больными, подвергшимися только широкому иссечению опухоли, которая составила 78,3 и 73,1% соответственно. Таким образом доказана важность выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов для прогноза и стадирования меланомы кожи, но при этом остается открытым вопрос о необходимости проведения регионарной лимфодиссекции после диагностирования микрометастазов в сторожевых лимфатических узлах.

В 2007 г. начато второе многоцентровое исследование (MSLT-II), в котором принимают участие пациенты с микрометастазами меланомы кожи, выявленными гистологическим, иммуногистохимическим методами или методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При подозрении на развитие метастаза в регионарных лимфоузлах проводят биопсию и в случае выявления опухолевых клеток у больного выполняют отсроченную регионарную лимфодиссекцию. Первые результаты исследования, которые будут опубликованы в декабре 2017 г., помогут ответить на вопрос о целесообразности проведения полной регионарной лимфодиссекции у пациентов с меланомой кожи.



Кузьма Николаевич Хобзей, доктор-дерматолог универсальной дерматологической клиники «Euroderm», в докладе «Солнцезащитные средства: мифы и реальность» обратил внимание слушателей на то, что данные экспериментальных и эпидемиологических исследований показали, что ультрафиолетовое (УФ) излучение является канцерогенным для человека и может приводить к развитию плоскоклеточного рака и меланомы кожи. УФ-излучение — это невидимая часть спектра солнечного света с длиной волн 100—400 нм. Спектр УФ-радиации условно делится на три части: УФ-С — с длиной волны < 280 нм; УФ-А — с длиной волны 330—44 нм; и УФ-В — с длиной волны 280—330 нм. УФ-В-лучи с длиной волны < 290 нм поглощаются атмосферой. Но небольшая часть УФ-В-радиации, которая все же доходит до земли, является наиболее опасной. Влияние УФ-В-радиации на кожу человека, в том числе и канцерогенное, значительно сильнее, чем аналогичный эффект УФ-А-радиации.

УФ-В-радиация влияет на процесс старения кожи. Показано, что в большинстве случаев плоскоклеточного рака кожи человека выявляют мутантную форму белка p53, аналогичные мутации отмечены в результате воздействия УФ-В-радиации в экспериментальных системах. Источниками УФ-излучения являются также лампы соляриев.

Фотозащитные кремы и гели могут содержать физические и химические УФ-фильтры. К первым относятся оксид цинка и диоксид титана, которые абсорбируют и УФ-А-, и УФ-В-лучи. Они обладают широким спектром действия и, как правило, не вызывают аллергии и не раздражают кожу, однако могут окрашивать ее в белый цвет. Химические УФ-фильтры (киннамат, мексорил, бензотриазол, бензофенон, оксибензон) избирательно поглощают УФ-лучи определенного спектра и преобразуют солнечную энергию в тепловую, тем самым нейтрализуя их влияние. На всех средствах есть пометка SPF (sun protection factor) — фотозащитный фактор. Номер SPF — это условное обозначение степени защиты от УФ-В-лучей: чем выше число, тем лучше защита. В настоящее время нет общепринятых стандартов, измеряющих степень защиты от УФ-А-лучей. Уровень защиты, которую обеспечивают фотозащитные средства, зависит от множества факторов, таких как фототип кожи, подверженность солнечным ожогам, количество, вид, частота нанесения фотозащитного средства, а также интенсивность солнечных лучей. Множество факторов могут ослабить защиту кремов, включая высокую влажность, интенсивность потоотделения, использование полотенца для вытирания кожи, плавание, принятие душа или другие контакты с водой. В среднем необходимо наносить около 30—40 мл фотозащитного средства на все открытые участки тела. Несмотря на то что крема и гели обеспечивают некоторую защиту, ни одно средство не защищает от всех УФ-лучей. Поэтому фотозащитные крема не должны заменять других мер по защите кожи — ограничение пребывания на солнце, одежду с длинным рукавом. Как отметил К. Хобзей, для достижения максимального эффекта необходимо комбинировать все виды защиты, а именно: не находиться на солнце с 10 до 16 ч, по возможности ограничивать время пребывания под прямыми солнечными лучами, наносить солнцезащитные средства за 15—30 мин до выхода из дома, затем каждые 2 ч либо по необходимости.

Евгений Наумович Имянитов, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биологии опухолевого роста Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), проинформировал коллег о лабораторных исследованиях при новообразованиях кожи. По словам докладчика, средняя продолжительность жизни пациента



при новообразованиях кожи. По словам докладчика, средняя продолжительность жизни пациента

с метастатической меланомой при стандартном лечении составляет только 8 мес.

Достижения молекулярной онкологии и иммунологии существенно расширили представления об особенностях биологии и клинического течения меланомы, что позволяет повысить эффективность терапии. В последнее время отмечается существенный прогресс в лекарственной терапии диссеминированной меланомы кожи. Он связан, прежде всего, с появлением новых классов лекарственных средств — ингибиторов тирозинкиназ (*BRAF*, *MEK*). Ген *BRAF* участвует в регуляции процессов деления клеток и является протоонкогеном, его избыточная экспрессия или повышенная активность белка, который он кодирует, может привести к развитию злокачественного новообразования. Для того чтобы активизироваться и начать делиться клетка должна получить специальный сигнал извне. Далее сигнал передается по так называемому сигнальному пути — это каскад биохимических реакций, сопровождающих передачу внешнего сигнала с мембранного рецептора на поверхности клеточной мембраны к ядру. Передача сигналов может идти по короткой или длинной цепи (через активацию другого каскада), быть прямой или не прямой. Сигнальный путь *RAS/RAF/MEK/ERK* — ключевой регулятор клеточной пролиферации. Мутации в гене *BRAF* вызывают гиперактивацию этого пути, что может привести к чрезмерной пролиферации и злокачественной трансформации клеток. Самая распространенная мутация в *RAS/RAF/MEK/ERK*-пути наблюдается именно в *BRAF*, одном из 3 генов семейства *RAF*. Мутации этого гена выявляют у 50–70% пациентов с диссеминированной меланомой, примерно 90% из них — мутация V600E. Создание таргетных киназных ингибиторов позволило начать широкомасштабные клинические исследования препаратов, в которых мишенью для направленной терапии стала *BRAF*-киназа. Неспецифические ингибиторы *BRAF* оказались практически неэффективными при меланоме. Первый специфический ингибитор *BRAF* — вемурафениб (Зелбораф) — вызвал революцию в терапии метастатической меланомы.

В основе методов исследования кожных покровов пациентов на наличие мутации *BRAF*V600E лежит ПЦР. Среди существующих методов исследования выделяют два основных: секвенирование ДНК и аллельспецифическую ПЦР. Секвенирование представляет собой определение последовательности фрагмента ДНК путем получения серии комплементарных молекул ДНК, различающихся по длине на одно основание. Альтернативой секвенированию является аллельспецифическая ПЦР, которая положена в основу диагностических наборов. ПЦР позволяет идентифицировать исследуемый ген и выявить в нем имеющиеся мутации. Поскольку известны последовательности ДНК некоторых мутантных генов, можно создать праймер, соответствующий

последовательности мутантного участка такого гена. Для эффективного осуществления ПЦР 3'-концевой нуклеотид праймера должен быть комплементарен соответствующему нуклеотиду матричной ДНК. В противном случае скорость удлинения праймера резко снижается и при определенных сочетаниях ошибочно спаренных нуклеотидов реакция может вообще не пройти, особенно если условия гибридизации подобраны таким образом, чтобы дуплексы образовывались только при полной комплементарности гибридных пар. Именно такой подход лежит в основе метода выявления мутаций с помощью аллельспецифической ПЦР. Важную роль в анализе исследования кожных покровов пациентов играет микродиссекция опухолевых клеток.

Завершая доклад, Е. Имянитов отметил, что сегодня мы наблюдаем существенный прогресс в лечении диссеминированной меланомы кожи. Несомненно, многое еще предстоит сделать для успешного контроля над заболеванием, однако очевидные успехи в этой области дают надежду на решение такой сложной проблемы.



Игорь Иосифович Галайчук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и терапии и радиационной медицины Тернопольского государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского, представил доклад о проблемных вопросах адъювантного лечения меланомы. Возможности хирургического лечения меланом, особенно у пациентов с повышенным риском метастазирования, являются весьма ограниченными. Как отметил докладчик, на сегодня основными видами адъювантного лечения меланомы считаются интерфероно- и лучевая терапия. Непростой задачей современной онкологии остается поиск средств, модифицирующих метастатический потенциал опухолевых клеток и метастатический процесс в целом. Поэтому внимание исследователей привлекает интерферон (ИФН) — белок, характеризующийся способностью индуцировать резистентность клеток к широкому спектру вирусов. В настоящее время показано, что он синтезируется клетками различных органов и тканей человека, выращиваемых в культурах при их заражении практически всеми РНК- и многими ДНК-содержащими вирусами. В соответствии с современными рекомендациями проведение адъювантной терапии ИФН-α в высоких дозах показано больным с резектабельной меланомой кожи, у которых риск рецидива после радикального хирургического вмешательства превышает 30%. Результаты исследования Джона Кирквуда (John Kirkwood) продемонстрировали, что адъювантное лечение ИФН-α2b в высоких дозах достоверно повышает безрецидивную выживаемость больных меланомой с высо-

ким риском рецидива. Применение интерферонов при метастатической меланоме (терапевтический эффект 15–20%) способствовало значительному росту их популярности в клинической практике и послужило основанием для изучения возможности их адьювантного использования на более ранних стадиях заболевания с целью снижения частоты дальнейшего метастазирования. Однако ряд побочных действий интерферонов часто вынуждает больных отказаться от подобного лечения, а целесообразность адьювантной терапии с их применением остается предметом дискуссий.

Как отметил И. Галайчук, лучевая терапия (предоперационная и послеоперационная) сегодня занимает весьма скромное место в комбинированном лечении пациентов с меланомами, в первую очередь, из-за радиорезистентности данной опухоли. Лучевую терапию редко применяют в терапии при первичной меланоме кожи. В некоторых случаях ее могут использовать как адьювантную (дополнительную) к хирургическому вмешательству на области, где были удалены лимфатические узлы, особенно если раковые клетки были выявлены во многих из них. Также ее можно применять в лечении пациентов с рецидивом меланомы как на коже, так и в лимфоузлах, после хирургического вмешательства. Основная роль лучевой терапии при меланоме может заключаться в паллиативном лечении при метастазировании в кости или головной мозг. Паллиативная радиационная терапия способствует замедлению распространения рака и позволяет контролировать проявление некоторых симптомов. Подытоживая вышесказанное, И. Галайчук отметил, что для повышения эффективности лечения больных меланомами оправданы комбинированные подходы, предусматривающие сочетание радикальной операции с лучевым и лекарственным воздействием.



Лев Владимирович Демидов, доктор медицинских наук, профессор, директор московского офиса Европейской школы онкологии (European School of Oncology), заведующий хирургическим отделением № 10 (биотерапии опухолей) Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (Москва, Россия), выступил с докладом «Метастатическая меланомы: основные направления последних лет». Как отметил докладчик, прогноз у пациентов с метастатической меланомой неблагоприятный. Так, 1-летняя выживаемость больных с изолированным поражением кожи, подкожной клетчатки и лимфатических узлов составляет 59%, при поражении легких — 57%, при поражении других внутренних органов — 41%. На сегодня эффективность химиотерапии у пациентов с этой патологией невысока. Сейчас разрабатывают мето-

ды, которые дают возможность усиливать систему специфических и неспецифических реакций организма. После открытия специфических опухолевых антигенов началась разработка методов формирования специфического иммунного ответа на них. Перспективное повышение эффективности противоопухолевой иммунотерапии связано с противоопухолевыми вакцинами, содержащими антигены, стимулирующие ответ иммунной системы больного на опухоль. В последнее десятилетие проведено большое количество клинических исследований, посвященных адьювантному лечению меланомы, результаты которых весьма противоречивы. Например, исследуемая вакцина мелацин (melacín), применяемая в качестве адьюванта, не влияла на выживаемость пациентов. Сегодня наиболее перспективными считаются ДНК-вакцины, вакцины на основе дендритных клеток и вакцины, в состав которых входят белки теплового шока (БТШ). ДНК-вакцины представляют собой генетическую последовательность, которая кодирует опухолевый антиген. Кроме этого, разрабатывают противоопухолевые вакцины на основе дендритных клеток, слитых с опухолевыми клетками (fusion-клетки). Методика получения дендритно-клеточных вакцин заключается в следующем: специализированные клетки белой крови, называемые дендритными, берут из крови больного методом лейкофереза. Затем их нагружают опухолевыми антигенами самого больного и вводят ему повторно. Эта противоопухолевая вакцина активирует Т-лимфоциты, которые размножаются и атакуют опухолевые клетки, экспрессирующие этот антиген. Свойство БТШ связываться с пептидами опухолевой клетки является ценным в аспекте создания противоопухолевых вакцин. Исследования показали, что БТШ, такие как hsp70, hsp90, gp96 и кальретикулин, в клетке образуют комплексы с пептидами, включая опухолеспецифические. Если комплексы «БТШ — пептид» извлечь из опухолевой клетки, то они будут нести часть индивидуального специфического антигенного набора опухоли. При введении в организм пациента этот комплекс захватывается антигенпрезентирующими клетками, на поверхности которых существуют специальные рецепторы к БТШ. В дальнейшем во время процессинга пептиды отделяются от БТШ и вместе с белками главного комплекса гистосовместимости I или II класса появляются на поверхности антигенпрезентирующих клеток, вызывая специфический Т-клеточный ответ.

Как отметил Л. Демидов, на сегодня перспективным методом лечения при меланоме является антигенспецифическая противоопухолевая иммунотерапия, которая представляет собой разработку вакцин на основе синтетических пептидов. Синтетические пептидные последовательности опухолеассоциированных антигенов вводят либо непосредственно пациенту, либо их предварительно нагружают

на дендритные клетки. В обоих случаях для применения синтетических пептидов необходимо проводить HLA-типирование больных, так как пептидные последовательности могут взаимодействовать только с соответствующими аллельными формами главного комплекса гистосовместимости.

Исследователи продолжают интенсивный поиск новых технологий получения более эффективных противоопухолевых вакцин. Решение вопроса эффективности противоопухолевых вакцин может быть основано на получении объективных данных об увеличении продолжительности жизни больных онкологического профиля, отсутствии риска развития поствакцинальных осложнений и соотношении стоимость/эффективность.



Ярослав Васильевич Шпарик, кандидат медицинских наук, заведующий отделом химиотерапии Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра, осветил доклад «Химиотерапия меланомы кожи». Как отметил докладчик, выбор способа лечения

рака кожи определяется в соответствии с его видом, распространенностью процесса, степенью дифференциации раковых клеток. При этом учитывается также локализация опухоли и возраст пациента. На сегодня основной задачей в лечении рака кожи является его удаление путем хирургического иссечения патологически измененных тканей. Если на ранних стадиях заболевание может быть устранено хирургически (5-летняя выживаемость превышает 90%), то диссеминированная меланома кожи остается неизлечимой с выживаемостью менее 2%. Средняя продолжительность жизни пациентов не превышает 6–9 мес, а 5-летняя выживаемость составляет менее 5%.

Применение цитостатиков в качестве монотерапии имеет низкую эффективность. Частота общего ответа при использовании комбинированных химиотерапевтических и биохимиотерапевтических режимов выше, однако лечение более токсично и не влияет на общую выживаемость. Цитостатики, применяемые у больных диссеминированной меланомой кожи, подразделяются на алкилирующие препараты (дакарбазин, темозоломид), производные платины (цисплатин, карбоплатин), нитрозомочевины (фотемустин, ломустин, кармустин), винкаалкалоиды и таксаны (паклитаксел, доцетаксел). При этом эффективность монотерапии, за исключением фотемустина, не превышает 20%, а продолжительность ремиссии — 5–7 мес.

Дакарбазин введен в клиническую практику в 1976 г. Согласно нерандомизированному исследованию эффективность дакарбазина не превышает 20%. Однако в двух крупных рандомизированных исследованиях его эффективность оказалась значи-

тельно ниже — 7,5%. Этот препарат не сравнивали с плацебо и поддерживающей терапией. Поэтому, по мнению Я. Шпарика, дакарбазин является неудачным стандартом лечения диссеминированной меланомы кожи. Темозоломид, как и дакарбазин, относится к алкилирующим цитостатическим препаратам. Отличие метаболизма этих лекарственных средств заключается в том, что конверсия темозоломида происходит при физиологическом уровне рН спонтанно, а дакарбазина — в печени. Это свойство определяет способность темозоломида преодолевать гематоэнцефалический барьер. Препарат из группы нитрозомочевины, фотемустин, обладает высокой липофильностью и способностью проникать в опухолевые клетки, что обеспечивает действие препарата при метастазах разной локализации вторичных опухолевых очагов, в том числе при церебральных метастазах. Но эффективность фотемустина в режиме монотерапии незначительна. Применение фотемустина в комбинации с производными платины (карбоплатином или цисплатином) имеет частоту общего ответа 22% у пациентов с диссеминированной меланомой.

Подводя итоги доклада, Я. Шпарик отметил, что, несмотря на долгие годы исследований, меланома кожи по-прежнему остается резистентной к цитостатикам. Хирургическое иссечение является основным методом лечения в большинстве случаев меланомы, позволяющим устранить злокачественное новообразование, но недавно разработанные препараты для лечения при этой патологии имеют большой потенциал.



Аксель Хаусшильд (Axel Hauschild), преподаватель и глава Междисциплинарного центра рака кожи в отделе дерматологии Университетской клиники Шлезвиг-Гольштейн (University Hospital Schleswig-Holstein) (Киль, Германия), рассказал об опыте применения вемурафениба при меланоме.

Как отметил докладчик, к настоящему времени, благодаря достижениям молекулярной биологии, практическим онкологам представлен ряд маркеров, или мишеней, для таргетной терапии, вследствие чего появилась возможность индивидуализации противоопухолевого лечения, повышения его эффективности и улучшения качества жизни пациентов. Докладчик акцентировал внимание участников мероприятия на том, что недавно в Украине зарегистрирован первый препарат персонализированной монотерапии неоперабельной и метастатической меланомы кожи с мутациями *BRAF* V600, одобренный Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) в 2011 г., — Зелбораф (вемурафениб). Этот препарат разработан совместно компаниями «Roche Holding AG»

и «Plexxikon», входящей в группу «Daiichi-Sankyo», в соответствии с лицензией от 2006 г. и соглашением о сотрудничестве. Вемурафениб селективно ингибирует мутированную форму белка BRAF V600E, которую выявляют примерно у 50% пациентов с меланомой. Препарат показан для лечения больных с неоперабельной и метастатической меланомой с мутациями BRAF V600E; принимают внутрь. Зелбораф не рекомендуют для применения у больных меланомой при отсутствии мутаций в гене *BRAF*.

А. Хаусшилд рассказал присутствующим о клинических исследованиях препарата. Вемурафениб был сравнен с дакарбазином (стандарт химиотерапевтического лечения) в ходе международного рандомизированного открытого контролируемого многоцентрового исследования III фазы BRIM3. В исследование включено 675 пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией *BRAF* V600E, ранее не получавших лечения. Промежуточный анализ данных исследования III фазы BRIM3 показал, что вемурафениб на 63% снижает риск летального исхода по сравнению со стандартной терапией первой линии. При вторичном анализе результатов BRIM3 с более длительным периодом последующего наблюдения, по сравнению с предыдущими анализами, включая переход пациентов с плацебо на препарат, продемонстрировано, что вемурафениб значительно увеличил медиану общей выживаемости в сравнении с дакарбазином: 13,6 и 9,7 мес соответственно. Кроме этого, проводили международное несравнимое многоцентровое открытое исследование II фазы BRIM2, в которое включено 132 больных метастатической меланомой с мутацией *BRAF* V600E, ранее получавших лечение при данной патологии. В исследовании показано повышение выживаемости пациентов, ранее получавших лечение. Докладчик отметил, что поскольку Зелбораф в ходе исследований продемонстрировал увеличение выживаемости пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией *BRAF* V600E, его можно считать прорывом в лечении самой агрессивной формы рака кожи — меланомы.



Подводя итоги конференции, доктор медицинских наук, профессор **Александр Иванович Литус**, главный дерматовенеролог Министерства здравоохранения Украины, рассказал о перспективах развития онкодерматологии в Украине. Основным направлением деятельности этой отрасли медицины является снижение смертности и заболеваемости пациентов с раком кожи, что возможно только в результате ранней диагностики и своев-

ременного квалифицированного лечения. Камнем преткновения на пути развития онкодерматологии в Украине, по мнению докладчика, является следующее: дефицит финансирования, недостаточное реформирование системы здравоохранения Украины, междисциплинарная конкуренция вместо кооперации специалистов, отсутствие системного подхода в решении проблем пациентов, отсутствие структурированных протоколов диагностики и подачи статистических данных, недостаточная информированность населения о злокачественных новообразованиях кожи.

А. Литус ознакомил коллег с логистической схемой управления потоками пациентов, среди основных позиций которой — профилактика и скрининг патологии, ранняя диагностика, идентификация меланомных и немеланомных видов рака кожи, а также высокотехнологичная медицинская помощь.

Следует отметить, что в мае 2012 г. по инициативе МЗ Украины во всех регионах нашей страны проходила Всеукраинская неделя диагностики рака кожи, целью которой являлись раннее выявление и профилактика меланомы и немеланомных видов рака кожи, а также повышение осведомленности населения о вреде чрезмерного солнечного облучения. Этот некоммерческий проект является аналогом европейского Дня диагностики меланомы (Euro Melanoma Day), который проводят в Европе с 1999 г. Для информационной поддержки программы задействованы все каналы коммуникаций: радио, телевидение, пресса, интернет, билборды, плакаты. На протяжении этой недели все желающие могли бесплатно пройти скрининг на выявление заболевания и узнать о мерах его профилактики. Обследовано более 370 тыс. человек, меланому диагностировали у 1,5 тыс. В 2013 г. Всеукраинская неделя диагностики рака кожи началась 13 мая в 30 городах Украины. Для проведения обследования подготовлено около 300 специалистов, закуплено современное оборудование.

Отвечая на вопрос, в чем нуждается украинская онкодерматология, А. Литус отметил, что необходимо ликвидировать междисциплинарную конкуренцию, активно использовать современные методы коммуникаций для осведомления населения о проблеме, развивать международное сотрудничество, проводить обучение специалистов в сфере онкологии. Докладчик подчеркнул, чем чаще будут выявлять злокачественные новообразования в ранней стадии развития, тем больше человеческих жизней удастся спасти.

*Светлана Щеголь,
фото Сергея Бека*

UA.PRM.ZEL.2013.06.01