

Национальный
медицинский университет
им. А.А. Богомольца, Киев,
Украина

Ключевые слова: меланома
кожи, заболеваемость,
выживаемость,
генерализованная форма,
лекарственная терапия,
иммунотерапия.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Проанализированы современные данные о заболеваемости меланомой кожи (МК) в разных регионах мира, смертности от этой опухоли; результаты исследований молекулярного профиля МК и особенностей регуляции иммунного ответа при ее развитии. Рассмотрены актуальные подходы к лечению при генерализованной МК; результаты клинических испытаний, представленные в 2014–2015 гг., и доклинических исследований, обосновывающих новые мишени для таргетной и иммунотерапии МК.

Лечение больных меланомой кожи (МК) является серьезной и актуальной проблемой современной медицинской науки и клинической практики. Это обусловлено существенным ежегодным приростом заболеваемости МК (особенно в течение последних 30 лет); агрессивностью течения заболевания по сравнению с другими видами рака кожи, неутешительными результатами лечения, особенно на поздних стадиях опухолевого процесса [1–3]. Ежегодно в мире выявляется более 232 тыс. случаев МК, и более 55 тыс. человек умирают от этого заболевания [4].

МК развивается в основном у представителей европеоидной расы населения Земли, поэтому заболеваемость значительно варьирует в разных регионах мира и странах. Например, в Китае этот показатель составляет 0,6 на 100 тыс. населения (0,3% в структуре общей онкологической заболеваемости), Сомали — 0,7 (0,5%), в ЮАР — 4,5 (2,4%), Южной Америке (Бразилия, Аргентина) — 1,4–1,3 (2,8–2,9% соответственно), Италии — 2,8 (11,4%), Украине — 5,1 (2,0%), Швеции — 5,8 (18,0%), США — 14,3 (4,3%), Австралии (наибольший рост заболеваемости МК) — 34,9 (10,1%) [4–6]. Несмотря на широкий диапазон заболеваемости общей тенденцией для всех регионов является повышение данного показателя. В частности, в Украине, по данным анализа 25-летнего периода, средний ежегодный прирост заболеваемости составлял +5,4%. При этом количество жителей страны в исследованный период не увеличилось [7].

Если МК выявлена на ранней стадии, возможно излечение [8, 9]; для большинства пациентов с поздними стадиями заболевания прогноз неблагоприятный [3]. Летальность больных МК колеблется в широком диапазоне в зависимости от скрининговых мероприятий и уровня медицинской помощи. По уровню летальности (case fatality ratio — CFR) страны мира распределены на 4 категории: 1-я (CFR < 20%) — Северная Америка, Австралия, Новая Зеландия; 2-я (CFR 20–30%) — Западная Европа; 3-я (CFR 30–50%) — Южная и Центральная Америка, Восточная Европа, Западная Азия; 4-я (CFR > 50%) — Восточная Азия и Африка [10]. В Украине этот показатель составил в 2007 г. 39,6% [7], в 2013 г. — 32,1% (выявлено 3330 новых случаев, умер-

ли 1068 пациентов) [6]. Лидирующие позиции в вопросах скрининга, диагностики и лечения МК занимают США: 5-летняя выживаемость больных с локализованной МК (I–II стадия) составляет 98,0% [11]. Расчетный уровень смертности в США — 1,9 на 100 тыс. населения, в странах Европы — в среднем 1,6, в Украине — 1,6, в Австралии — 4,0 [4]. Основной вклад в показатели смертности вносят исходы МК IV стадии: медиана выживаемости при этой стадии варьирует от 8 до 18 мес после установления диагноза. Вероятность прогрессирования заболевания крайне высока при III стадии [12]. Наиболее неблагоприятен прогноз при наличии отдаленных метастазов: 1-летняя общая выживаемость (ОВ) при метастазах в коже, подкожной клетчатке и нерегионарных лимфатических узлах (M1a по классификации AJCC) — 62,0%, при метастазах в легких (M1b) — 53,0%, при других висцеральных метастазах либо при повышении уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (M1c) — 33% [12]. В последние годы у пациентов с генерализованной МК появилось больше вариантов терапии (благодаря прогрессу в изучении молекулярно-биологических особенностей МК, а также особенностей регуляции при этом заболевании системного и местного иммунитета), тем не менее сохраняется высокая неудовлетворенная потребность в улучшении отдаленных результатов лечения [13].

В последние годы активно проводились молекулярно-биологические исследования меланом, в результате чего выявлена ассоциация этих опухолей с мутациями ряда генов (МК — *BRAF*, *NRAS*, *KIT*, *PIK3CA*, *PIK3R1*, *NF1*, *PTEN*, *Notch2*, *IDH1*; увеальная меланома — *GNAQ/GNA11*), изменениями экспрессии и активности их белков. Продукты перечисленных генов входят в клеточную систему передачи сигналов (митогенных, апоптогенных, регулирующих дифференцировку), отвечая за уровень пролиферации, жизнеспособность, выбор программы дифференцировки клетки, ее миграционную активность. Кроме того, в меланоммах могут активироваться (либо патологически активироваться) сигнальные пути Wnt, JAK/STAT, NF- κ B [14–19]. Мутационные нагрузки в метастазах МК значительно выше, чем в клетках первичных опухолей. В частности, мутации опухолевого супрессора *PTEN* или снижение

экспрессии его белка, обусловленное изменением количества копий гена и статуса метилирования, описаны в 34,8% образцов метастазов МК и лишь в 17,4% образцов первичной опухоли ($p=0,0006$). Потеря/снижение уровня белка PTEN коррелировала с формированием агрессивного метастатического фенотипа клеток МК *in vitro* и с ухудшением выживаемости без прогрессирования (ВБП) пациентов с МК, выявленной при ретроспективном анализе результатов нескольких клинических исследований [18]. Продемонстрирована высокая гетерогенность меланом, которая проявляется в наличии большого числа клеточных субклонов опухоли с разными гено- и фенотипическими характеристиками [20]. В частности, мутации *BRAF*, *NRAS*, *NF1* выявляли во всех клонах одной и той же МК, в то время как наличие мутаций *PIK3CA*, *PTEN*, *Notch2*, *IDH1* в клетках каждой опухоли варьировало, а мутации *PIK3CA* и *PIK3R1* оказались взаимоисключающими [17]. Высокая гетерогенность МК, с одной стороны, может снижать эффективность противоопухолевых препаратов (как химиопрепаратов, так и таргетных лекарственных средств [17, 21]), с другой, обуславливать высокую иммуногенность меланом [22]. При изучении молекулярного профиля МК у пациентов — членов семей с *Melanoma-pancreatic cancer syndrome* (агрегация опухолевой патологии, повышенный риск развития МК и ряда некожных опухолей) — выявлены наследуемые мутации нескольких генов, дополнительно к перечисленным выше. Это *CDK4* и *CDKN2A* (участвуют в регуляции клеточного цикла), *VAP1* (опухолевый супрессор), *MITF* (транскрипционный фактор), *TERT* и *POT1* (гены теломеразы и белка, стабилизирующего теломеры). Мутации *CDK4* и *CDKN2A* — основные факторы риска МК и рака поджелудочной железы (РПЖ); *VAP1* — МК, меланомы сосудистой оболочки глаза, РПЖ, мезотелиомы, рака почки; *MITF* — МК, РПЖ и рака почки; *TERT* и *POT1* — МК. Итальянскими учеными в результате обследования 134 пациентов с повышенным риском и семейным синдромом МК идентифицированы 5 различных типов мутаций (2 — ранее не описанных) *CDKN2A* и уникальная делеция *VAP1*; патогенетические варианты *CDK4*, *MITF* и *TERT* не найдены. Пациенты с мутациями *CDKN2A* отличались (по сравнению с «диким типом» этого гена) достоверно большим количеством меланоцитов в доброкачественных и атипичных невусах, частотой первичных МК; у них чаще отмечены поверхностные распространенные меланомы, реже — узловые. Наличие этих мутаций коррелировало с прогностическими гистологическими факторами, а также пролиферативной активностью опухоли [72]. С учетом представлений об этиопатогенетической роли УФ-излучения в развитии МК являются примечательными данные японских исследователей о выявлении мутаций генов *KEAP1* и *NRF2*, белковые продукты которых чрезвычайно важны в формировании в клетке антиоксидантных эффектов, защиты от действия активных форм кислорода и электрофильных субстанций. Часто эти мутации наблюдаются параллельно с мутациями *BRAF* [73].

Информация о иммуногенности МК, об особенностях местной и общей реакции организма на клетки этой опухоли начала накапливаться еще с 60-х годов XX ст. В клетках МК выявлен ряд антигенов (Ag) (опухолеспецифические Ag группы С/Т [cancer testis] NY-ESO, MAGE, BAGE, GAGE; дифференцировочные Ag — тирозиназа, TYRP1, gp100, melan-A/MART-1, DCT; белки мутированных генов β -катенина, циклин-зависимой киназы [CDK4]; hTERT и др.) [29, 35, 44]. В многочисленных исследованиях продемонстрировано наличие выраженной лимфоидно-клеточной инфильтрации [30–32], а позднее — также и индукция транскрипционных факторов генов врожденного и адаптивного иммунного ответа, свидетельствующая об активации противоопухолевой иммунной защиты, в первичных опухолях, в лимфатических узлах, в части вторичных метастатических поражений (вариант метастазов с иммунологически активным фенотипом) [33–35, 43]. Внедрение в клиническую практику иммунотерапии МК позволило установить у получавших ее больных (как с первичными опухолями, так и с метастазами) признаки активации экспрессии генов иммунного ответа, формирование соответствующего спектра хемокинов/цитокинов, развитие выраженной воспалительной реакции и привлечение в опухолевый очаг Т-лимфоцитов (в том числе CD8⁺) [34, 36–39]. Тем не менее значение иммунологических реакций для элиминации опухолевых клеток и торможения роста МК остается дискуссионным [29, 36]. Вакциноterapia не продемонстрировала ожидаемых результатов при клиническом применении. По мнению многих исследователей, это связано с индукцией механизмов локальной и системной иммуносупрессии [22, 40, 41]. Иммунодепрессия у больных МК формируется постепенно через различные механизмы, включая снижение экспрессии молекул I класса HLA на поверхности клеток МК; дефицит костимулирующих сигналов для генерации клеток-эффекторов (может быть обусловлен как нарушением экспрессии костимулирующих молекул B7 на антигенпрезентирующих клетках, так и экспрессией CTLA4 рецепторов, блокирующих B7, на поверхности Т-клеток); продукцию иммуносупрессивных цитокинов и иммуносупрессивных ферментов; индукцию Т-клеточной анергии, в том числе связанную с экспрессией на поверхности антигенспецифических Т-лимфоцитов молекул PD-1 — рецепторов программированной смерти, которые связываются с лигандом PD-L1 опухолевых клеток, вызывая инактивацию Т-лимфоцитов [41, 45, 46]. Эти механизмы выявляются в разных сочетаниях при оценке иммунного статуса пациентов на этапах лечения [42–44].

При генерализованной МК проводится как хирургическое, так и терапевтическое лечение. Однако показания к оперативному вмешательству весьма ограничены — для его применения требуется оценка динамики роста опухоли и тщательный отбор больных [23, 24]. В связи с частой диссеминацией заболевания с поражением внутренних органов основным методом лечения при генерализованной МК является системная лекарственная терапия. Начиная с 70-х годов XX ст.,

ее золотым стандартом считается дакарбазин — единственный химиотерапевтический препарат, одобренный для лечения метастатической меланомы Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных препаратов США (US Food and Drug Administration — FDA) по результатам клинических исследований III фазы, в которых он обеспечивал частоту ответа 7–12% и медиану ОВ 5,6–7,8 мес от начала лечения [25–28]; при комбинированной химиотерапии (ХТ) частота ответов может быть выше, однако ОВ не повышается. При клиническом исследовании новых препаратов, оценке их эффективности и безопасности дакарбазин используют как базовый препарат сравнения [47].

Начиная с 2011 г., в практику лечения больных генерализованной МК достаточно быстро был включен ряд препаратов персонализированного лечения. В частности, таргетные ингибиторы серин-треониновой киназы BRAF (при наличии мутации *BRAF* V600, выявляемой в 40–60% случаев МК) [48–50] и митоген-активированной киназы (MAPK) MEK (звено сигнального пути RAS-RAF-MEK(MAPK)-ERK, который может реактивироваться при воздействии ингибиторов BRAF) [51–55]. Современные препараты иммунотерапии — МкАТ, блокирующие молекулы CTLA4 [56, 57] или PD-1 [46, 58, 59], что предотвращает инактивацию Т-лимфоцитов (соответственно, в ранней или поздней фазе) и может обеспечить эффективный противоопухолевый иммунитет [46]. По результатам клинических исследований II–III фазы FDA были одобрены: в 2011 г. — мощный ингибитор мутированного BRAF (иBRAF) вемурафениб (Вем) и блокатор CTLA4 ипилимумаб (полностью человеческое МкАТ); в 2013 г. — иBRAF дабрафениб и ингибитор MEK (иMEK) траметиниб; в 2014 г. — антиPD-1 МкАТ ниволумаб. С анализом данных клинических исследований эффективности и безопасности перечисленных препаратов у пациентов с нерезектабельной и метастатической МК (в том числе при резистентности к иBRAF); в случаях прогрессирования заболевания после стабилизации либо регрессии на фоне предшествующих линий терапии; у больных с метастазами в головном мозгу можно ознакомиться в исчерпывающем обзоре [13]. Поэтому представлялось целесообразным рассмотреть в данной работе результаты клинических испытаний, представленных в 2015 г. на 11-м Конгрессе Европейской ассоциации дерматологов (EADO), который был проведен совместно с 8-м Междисциплинарным заседанием специалистов, занимающихся проблемами меланомы и рака кожи (Word meeting of interdisciplinary melanoma/skin cancer centers) (Марсель, Франция).

Как упоминалось выше, иBRAF Вем одобрен в 2011 г. FDA [60] для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической МК и мутациями *BRAF* V600 [49]. В 2012 г. последовало одобрение ЕМА [61], в 2013 г. препарат зарегистрирован для клинического применения в Украине [62], а к настоящему времени — в более чем 90 странах (опыт его применения — > 11 тыс. пациентов во всем мире), а также включен в ведущие рекомендации по диагностике и лечению МК [67, 68]. В 2015 г. представлены результаты расши-

ренных клинических исследований безопасности препарата. В исследование NCT01990248 [63] в 10 странах ЕС были включены данные о 358 пациентах, получавших этот иBRAF в рутинной медицинской практике (медиана длительности лечения 5,5 мес, медиана срока наблюдения — 9,1 (0,2–26,1) мес). Спектр оцениваемых токсических эффектов (ТЭ), их частота и выраженность (плоскоклеточный рак кожи (8,9%), пролонгация интервала Q–T (4,2%), изменение результатов печеночных проб (36,6%), новые первичные меланомы (2,5%), полипы G1 (0,6%); большинство ТЭ — I–III степени) практически соответствовали данным предыдущих клинических испытаний, за исключением плоскоклеточного рака кожи: 8,9% (95% доверительный интервал (ДИ) 6,2–12,4) по сравнению с 18–19% по данным [48, 49]. В многоцентровое исследование [64] включены 3220 пациентов, на момент последней оценки результатов в 2015 г. 141 (4,0%) больной продолжал лечение, 3079 (96,0%) прекратили его. Состояние пациентов оценивали каждые 3 мес в течение 24 мес (или до наступления одного из следующих событий: смерть, отзыв согласия, выбывание из-под наблюдения); максимальная продолжительность наблюдения — 32,2 мес. Причины прекращения лечения: прогрессирование МК — 74,5%, ТЭ — 6,6%, смерть — 4,1%, другие — 10,3%. Независимо от ответа на терапию у 3120 (97,0%) пациентов отмечали ТЭ: артралгию (42,0%), алопецию (27,0%), утомляемость (26,0%), гиперкератоз (26,0%), тошноту (22,0%), фоточувствительные реакции (21,0%), папилломы кожи (19,0%), диарею (18,0%), сыпь, сухость кожи (17,0%), пролонгацию Q–T (16,0%), снижение аппетита (15,0%). Плоскоклеточный рак кожи диагностирован у 8,0%, кератоакантома — у 8,0% наблюдаемых. Вторичные точки исследования: медиана ВБП — 5,6 (95% ДИ 5,5–5,8) мес, медиана ОВ — 12,1 (95% ДИ 11,6–12,8) мес. Длительность ответа на лечение > 12 мес (медиана 25,9 (95% ДИ 23,5–29,3)) наблюдали у 287 (8,9%) пациентов, > 24 мес (медиана 41,2 (95% ДИ 40,0–не определено)) — у 133 (4,1%). Эффект лечения сохранялся и в подгруппе пациентов с плохим прогнозом (повышенный уровень ЛДГ, метастазы в головном мозгу), которые, как правило, не оцениваются в клинических испытаниях [65, 66]. С данными наблюдений, в которые были включены пациенты европеоидной расы, в целом согласуются результаты изучения фармакокинетики иBRAF, его эффективности и безопасности у больных в Китае (исследование NCT01910181). Медиана длительности ответа — 9,1 (95% ДИ 7,4–не определено) мес; наиболее распространенные ТЭ: артралгия, дерматит (65,0%), диарея, повышение уровня холестерина и/или билирубина (соответственно 59,0; 59,0 и 54,0%), меланоцитарный невус (52,0%), алопеция (50,0%). Случаев рака кожи и кератоакантомы не выявлено [5].

В то же время лечебный эффект иBRAF часто гетерогенный и преходящий; развитие резистентности к препаратам этой группы связывают, как уже упоминалось, с реактивацией сигнального пути RAS-RAF-MEK(MAPK)-ERK и, в частности, с активацией MEK. Поэтому в последнее время в центре внимания иссле-

дователей находятся комбинированные режимы лечения, в которых используются иBRAF и иМЕК. В исследовании фазы Ib BRIM7 с участием 129 пациентов с неоперабельной или метастатической МК с мутацией BRAF V600, не получавших ранее лечение иBRAF или продемонстрировавших прогрессирование заболевания на фоне данной терапии, обоснованы дозы и режим комбинированного применения иМЕК (кобиметиниба) и Вем, оценены нежелательные явления при медиане наблюдения 21 мес у пациентов, не леченных ранее, и 8 мес — у получавших монотерапию. При комбинированном лечении не отмечено повышения частоты наиболее серьезных ТЭ каждого из ингибиторов: иМЕК — серьезные ретинопатии, кардиомиопатии, иBRAF — плоскоклеточный рак кожи. Объективный ответ (ОО) у не леченных ранее пациентов — 87,0%, полный ответ (ПО) — 16,0%. Медиана ВБП — 13,8 мес, медиана ОВ у не леченных ранее пациентов — 28,5 мес; 1-летняя ОВ — 83,0%, 2-летняя — 61,0%. У пациентов, получавших ранее монотерапию иBRAF, медиана ВБП составила 2,8 мес, медиана ОВ — 8,4 мес; 1-летняя ОВ — 35,0%, 2-летняя — 15,0% [70, 71]. В конце 2014 г. опубликованы результаты международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы соBRIM [55], посвященного оценке безопасности и эффективности комбинированной терапии иМЕК кобиметиниба (60 мг ежедневно) и иBRAF Вем (960 мг дважды в сутки). В исследование включены не получавшие ранее лечения 495 пациентов с неоперабельной, местно-распространенной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600, которые применяли иBRAF в комбинации с иМЕК (21 день, 7 дней перерыв) либо плацебо. Лечение продолжали до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или отказа пациента от терапии. Частота ОО в основной группе составила 70,0%, в контрольной — 50,0%; после лечения более 1 года частота ПО — 16,0 и 11,0% соответственно. Наиболее частыми (> 20,0%) ТЭ комбинированной терапии были диарея, сыпь, тошнота, лихорадка, фоточувствительность, отклонение лабораторных показателей функции печени, повышение уровня креатинфосфокиназы и рвота. В группе комбинированного лечения чаще наблюдали преходящую серозную ретинопатию I–II степени (26,0% против 3,0% соответственно). Рак кожи и кератоакантома в группе комбинированного лечения возникали реже, чем в контрольной. Медиана ВБП при комбинированной терапии составила 12,3 мес против 7,2 мес в группе монотерапии иBRAF (относительный риск (ОР) 0,58; 95% ДИ 0,46–0,72) [69]. Продемонстрирована эффективность комбинированного лечения у пациентов с мутацией как BRAFV600K, так и BRAFV600E (ОР 0,52; 95% ДИ 0,27–1,02 и ОР 0,64; 95% ДИ 0,49–0,83 соответственно); сопутствующее присутствие в МК мутантных онкобелков RAS/RTK (рецепторных тирозинкиназ) не влияло на результаты терапии [74]. Оценка качества жизни (EORTC, QLQ-C30) участвующих в исследовании пациентов выявила клинически значимое улучшение в основной группе по таким параметрам: бессонница

(16% опрошенных), социальное функционирование (11%), хроническая усталость (9%), боль [75]. В 2015 г. комбинированная терапия иМЕК и иBRAF (исследования соBRIM, BRIM7) пациентов с прогрессирующей меланомой одобрена для применения в клинической практике в Швейцарии (Swissmedic) и США (FDA).

В клинических исследованиях МкАТ, блокирующих CTLA4 рецепторы на поверхности Т-клеток (ипилимуаб), продемонстрировано, что иммунотерапия этим препаратом повышает ОВ больных МК по сравнению с пептидной вакциной [76], а его комбинация с дакарбазином ассоциировалась с более высокой ОВ по сравнению с монотерапией дакарбазином [77]. В настоящее время является актуальным поиск надежных прогностических факторов для анти-CTLA4 терапии. Проанализирована значимость клинических (пол, возраст, предыдущие линии лечения, М-критерий по классификации AJCC) и лабораторных (уровень С-реактивного белка и ЛДГ) параметров в отношении ОО (по RECIST 1.1), времени до прогрессирования заболевания и ОВ. Независимыми прогностическими факторами для ОВ больных МК, получавших анти-CTLA4 МкАТ во 2-й и последующих линиях лечения, оказались количество предыдущих линий иммунотерапии (но не ХТ), уровни ЛДГ и/или С-реактивного белка [78–80]. В исследовании AMEL проведена ретроспективная оценка результатов лечения 264 больных с неоперабельной МК III–IV стадии с использованием иBRAF или анти-CTLA4 МкАТ в реальной клинической практике во Франции. Для сравнения использованы данные исследования MELODY, проводимого до регистрации новых средств таргетной и иммунной терапии (пациенты, получавшие лечение в 2005–2006 гг.). Медиана ОВ в исследовании AMEL составила 16,0 мес (95% ДИ 14,0–19,0) против 12,3 мес (95% ДИ 10,3–13,6) в исследовании MELODY. Медиана ОВ пациентов с мутацией BRAF — 18,0 мес (95% ДИ 16,0–26,0), с немутантным BRAF (лечение анти-CTLA4 МкАТ) — 14,0 мес (95% ДИ 11,0–17,0). Выявлен синергический лечебный эффект иBRAF и анти-CTLA4 МкАТ: медиана ОВ у 35 пациентов, получавших оба препарата, — 28,0 мес (95% ДИ 21,0–32,0). Авторы отмечают, что отдаленные результаты лечения по-прежнему нуждаются в улучшении. Поскольку препараты таргетной и иммунной терапии имеют очень разные механизмы действия, представляется перспективной разработка оптимальной последовательности и режимов их применения у больных МК [81].

В настоящее время значительный интерес вызывают МкАТ, блокирующие молекулы PD-1 Т-лимфоцитов, что препятствует инактивации последних при контакте с опухолевыми клетками [41, 45, 46]. Эффективность анти-PD-1 иммунотерапии показана в лечении при различных видах рака, в том числе у больных генерализованной МК (препарат сравнения — анти-CTLA4). В многоцентровых исследованиях KEYNOTE001 (NCT01295827), 002 (NCT01704287) и 006 (NCT01866319) убедительно продемонстрирована противоопухолевая активность анти-PD-1 при приемлемом уровне ТЭ как у нелеченных пациентов, так

и у получавших в предыдущих линиях терапии иммунотерапию анти-CTLA4, таргетную терапию и BRAF или ХТ [82–84]. В исследовании KEYNOTE001 участвовали 655 (342 получавших ранее анти-CTLA4 и 313 не-леченных) пациентов, которым вводили анти-PD-1 МкАТ (пембролизумаб, 2 или 10 мг/кг Q3W) до прогрессирования заболевания, развития неприемлемых ТЭ или прекращения участия в исследовании. При медиане наблюдения 21 (14–35) мес ТЭ III–IV степени зарегистрированы у 14,0% пациентов, 4,0% пациентов прекратили лечение в связи с терапией ТЭ (случаев смерти не было). Частота ОО — 33,4% (95% ДИ 29,6–37,4), в том числе ПО у 8,3%; медиана времени до ОО составила 2,8 (1,6–19,3) мес, продолжительность ответа 1,3–28,2 мес и более; 1-летняя ВБП — 35,0%; 1-летняя ОВ — 66,0%, 2-летняя — 46,0%. У ранее не леченных пациентов частота ОО достигла 45,1%, ПО — у 13,5%; медиана ВБП — 13,8 мес, ОВ — 31,1 мес. Не было существенных различий в характеристиках эффективности и безопасности в зависимости от дозы анти-PD-1 [82]. В исследовании KEYNOTE002 включены больные с МК, прогрессирующей в течение 6 мес после лечения анти-CTLA4 либо таргетной терапией. Помимо убедительного превышения показателей лечения анти-PD-1 по сравнению с ХТ (ОО — 23,0% против 4,0%, ОР 0,53; 95% ДИ 0,43–0,65, существенное повышение медианы ВБП; $p < 0,0001$) зафиксировано также более высокое качество жизни (EORTC, QLQ-C30) пациентов, получавших иммунотерапию [83]. В рамках этого же исследования оценивали связь эффективности анти-PD-1 с уровнем экспрессии PD-L1 на клетках аутологичной МК. 69,0% опухолей были оценены иммуногистохимически как PD-L1+, 31,0% — PD-L1-. Практически не выявлено различий между PD-L1+ и PD-L1- подгруппами пациентов по таким показателям: частота ОО, длительность ответа, 6-месячная ВБП, ОР. Авторы делают вывод о целесообразности применения анти-PD-1 у больных с прогрессирующей МК независимо от экспрессии в ней PD-L1 [85]. Промежуточные показатели исследования эффективности и безопасности анти-PD-1 МкАТ в реальной клинической практике (на основании данных национального реестра Франции «MelBase»; 116 пациентов) были сопоставимы с полученными при клинических испытаниях [86]. Особенный интерес представили данные этого же исследования о результатах иммунотерапии у больных с метастазами МК в головном мозгу [87]. 85,0% этих пациентов в начале лечения имели PS 0–1, у 75,0% был повышен уровень ЛДГ; у 55,0% выявлены мутации *BRAF*, у 41,0% — мутации *NRAS*. Все пациенты до начала терапии анти-PD-1 МкАТ получили по крайней мере 1 курс лечения: иBRAF — 6, анти-CTLA4 — 13, фотемустин — 1, другие препараты — 2. При применении анти-PD-1 МкАТ ПО зафиксирован у 5,0%, частичный ответ — у 14,0%, стабилизация заболевания — у 18,0%, прогрессирование заболевания — у 23,0% пациентов. 3 пациента ждут оценки ОО, у 6 пациентов ОО не оценен. ТЭ ниже III–IV степени отмечали у 8 пациентов. Медиана ВБП — 3,5 мес (95% ДИ 2,0 — не достигнуто), ОВ — 5,5 мес (95% ДИ 3,7 — не до-

стигнуто). Результаты этого сопоставимы с данными исследования фазы II NCT 02085070, в котором оценивали ответ опухоли и безопасность анти-PD-1 у пациентов с метастазами в головном мозгу: ОО — 22,0%, прожили более 6 мес — 60,0%. По мнению авторов, совокупность данных о результатах анти-PD-1 терапии указывает на целесообразность применения препаратов этой группы в 1-й линии лечения [87]. Эффективность анти-PD-1 в реальной клинической практике продемонстрирована также в проспективном исследовании [88] у получавших ранее анти-CTLA4 37 больных с метастатической МК, увеальной меланомой и меланомой слизистых оболочек. 13 пациентов ранее получали лечение также дакарбазином. У 5 больных были метастазы в головном мозгу. ТЭ отмечены у 78,0% пациентов, в том числе III–IV степени у 10,0%. ТЭ > III степени были обратимы. ОО наблюдали у 15 пациентов: ПО — 3, частичный ответ — 6, стабилизация заболевания — 6. Длительность ответа от 3 до 23 нед и более; медиана ВБП и ОВ не достигнута. В исследование фазы II ONO-4538-02 (Япония) были вовлечены пациенты с МК, прогрессирующей после лечения дакарбазином, которым вводили анти-PD-1 МкАТ (ниволумаб, 2 мг/кг в/в Q3W) до прогрессирования, ПО опухоли или неприемлемой токсичности. При медиане наблюдения 6,7 мес ОО составил 28,6% со средней продолжительностью 13,8 мес; медианы ВБП — 5,6 мес, ОВ — 18 мес; 1-летняя ОВ — 54,3%, 2-летняя — 42,9%. Связанные с лечением ТЭ отмечены у 85,7%, в том числе ТЭ III–IV степени у 31,4% пациентов. Частоту > 5,0% имели следующие ТЭ: рост показателей ГГТ — 11,4%, креатинфосфокиназы — 8,6%, АсАТ — 5,7%; снижение уровня гемоглобина — 5,7%; дисфункция печени — 5,7%. Не зарегистрированы пневмониты III–IV степени или случаи смерти, связанные с ТЭ. Иными словами, у пациентов-японцев выявлены эффективность и безопасность анти-PD-1 МкАТ, аналогичные таковым в испытаниях препарата у пациентов европеоидной расы [89]. Таким образом, представленные в 2015 г. результаты ряда исследований убедительно демонстрируют безопасность и перспективность анти-PD-1 иммунотерапии в 1-й и последующих линиях лечения пациентов с генерализованной меланомой.

Целесообразно упомянуть результаты некоторых экспериментальных и доклинических исследований, обосновывающих новые мишени/новые подходы к терапии МК. В качестве таких подходов, направленных, собственно, на опухолевые клетки, рассматривают: фармакологическое ингибирование казеин киназы СК2 в клетках МК, содержащих мутантный *NRAS* (мутация в 61-м кодоне — Q61) [90]; восстановление активности микроРНК в клетках меланомы с помощью оригинальных синтетических коротких олигонуклеотидов, ориентированных на конкретные микроРНК [91]; использование ингибиторов конститутивно активированных при мутации онкогена *KIT* рецепторных тирозинкиназ с целью подавления внутриклеточных сигнальных путей, ассоциированных с повышением миграционной активности клеток МК [92]; блокирование сигнальных путей JAK-STAT (STAT 3) с одно-

временной активацией сигнальных путей p53 при индукции в клетках меланомы гиперэкспрессии гена *SOCS-1* (suppressor of cytokine signaling) [96]. Для стимулирования противоопухолевого иммунитета путем подавления иммунных контрольно-пропускных пунктов (checkpoint blockade) как новые перспективные мишени предлагаются рецептор HVEM (Herpes Virus Entry Mediator), относящийся к суперсемейству TNF/TNFR, и его лиганды, которые играют разнонаправленную роль в активации Т-клеток (BLTA предотвращает последнюю, LIGHT усиливает ее) [93]. Интересны результаты клинического исследования, продемонстрировавшего благоприятное соотношение «риск/польза» и улучшение показателей ОВ у пациентов с МК ШВ-С, IVM1a стадии при проведении онколитической иммуновиротерапии Т-VEC (основана на использовании ВПГ-1) [94, 97], а также клинического испытания влияния на выживаемость пациентов, прооперированных по поводу МК IB, IIA-С стадии, онколитической виротерапии адаптированным вирусом ЕСНО-7 (Rigvir) [95].

В заключение следует отметить, что в течение последних лет накоплен значительный объем информации о молекулярных особенностях клеток МК, а также о молекулярных и клеточных механизмах, препятствующих формированию у больных МК эффективного противоопухолевого иммунитета несмотря на высокую антигенность этих опухолей. Таким образом создана фундаментальная основа для разработки лечебных препаратов молекулярно направленного, избирательного действия как на опухолевые клетки (таргетная терапия), так и на критические точки формирования Т-клеточного иммунного ответа (иммунотерапия). Это серьезно изменило подходы к лечению больных с генерализованной меланомой, повысило возможность его индивидуализации. Однако, несмотря на убедительное повышение частоты и уровня ответов опухолей, отдаленные результаты применения новых препаратов достаточно скромные; медиана ОВ остается низкой. Совокупность проанализированных данных указывает на необходимость дальнейшего исследования комбинаций и режимов существующих препаратов и поиск новых средств и методов лечения. В то же время достигнутые результаты позволяют смотреть на перспективы лечения при генерализованной МК с определенным оптимизмом.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bataille V. Risk factors for melanoma development. *Expert Rev Dermatol* 2009; 4: 533–9.
2. Algazi AP, Soon CW, Daud AI. Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects. *Cancer Manag Res* 2010; 2: 197–211.
3. Finn L, Markovic SN, Joseph RW. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future. *BMC Med* 2012; 10: 23.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 012. v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International agency for research on cancer; 2013 (http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx; Last accessed April 2015).
5. Guo J, Siv L, Zhang X, et al. Phase 1 trial investigating the pharmacokinetics (PK), safety, and efficacy of vemurafenib (VEM) in chi-

nese patients (pts) with BRAFV600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (MM). In: 11th EADO congress & 8th Word meeting of interdisciplinary melanoma/skin cancer centers. Abstracts book. Oral communication. Marseille, 2015: 45–6.

6. Федоренко ЗП, Гулак ЛЮ, Михайлович ЮЙ та ін. Рак в Україні, 2013–2014. Бюл Нац Канцер-реєстру України 2015; (16): 38–9.

7. Коровин СИ, Гулак ЛЮ, Федоренко ЗП и др. Проблема меланомы кожи в Украине. *Онкология* 2010; 12 (1 (43, Спец. выпуск)): 46–52.

8. Leong SP. Future perspectives on malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 2003; 83: 453–6.

9. Creagan ET. Malignant melanoma: an emerging and preventable medical catastrophe. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 570–4.

10. Hui SK, Wong TW. Low awareness and high case fatality ratio — a cross-sectional analysis of cutaneous melanoma from all countries. *Ibid*: 218.

11. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/browse_csr.php?sectionSEL=16&pageSEL=sect_16_zfig.06.html.

12. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27 (36): 6199–206.

13. Кукушкина МН, Коровин СИ, Паливец АЮ и др. Лечение больных генерализованной меланомой кожи: современные подходы и перспективы. *Клин онкол* 2014; (4 (16)): 6–11.

14. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature* 2002; 417 (6892): 949–54.

15. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2135–47.

16. Menzies AM, Long GV. Recent advances in melanoma systemic therapy. BRAF inhibitors, CTLA4 antibodies and beyond. *Eur J Cancer* 2013; 49 (15): 3229–41.

17. Carneiro A, Harbst K, Lauss M, et al. Analysis of genetic evolution of melanoma tumors by multi-region whole exome sequencing and gene expression analysis. In: 11th EADO congress & 8th Word Meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers. Abstracts book. Oral communication. Marseille, 2015: 23.

18. Yan Y, Ribas A, Ascierto PA, et al. Loss of PTEN expression is associated with an increase in metastatic potential and shorter progression-free survival (PFS) in patients treated with vemurafenib, but not the combination of vemurafenib and cobimetinib. In: *Idem*: 32–3.

19. Tanemura A, Tagami N, Serada S, et al. Suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1 suppresses a proliferation of malignant melanoma cells via the suppression of JAK/STAT and the activation of p53 signaling pathways. In: 11th EADO Congress & 8th Word Meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers. Abstracts book. Posters. Marseille, 2015: 56.

20. Fukunaga-Kalabis M, Roesch A, Herlyn M. From cancer stem cells to tumor maintenance in melanoma. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 1600–4.

21. Жабина АС, Проценко СА, Ивлева АГ и др. Частота экспрессии предсказательных маркеров к цитостатикам у пациентов с меланомой кожи. *Вопр онкол* 2010; 56 (6): 677–80.

22. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc* 2012; 87 (10): 991–1003.

23. Wasif N, Bagaria SP, Ray P, et al. Does metastasectomy improve survival in patients with stage IV melanoma? A cancer registry analysis of outcomes. *J Surg Oncol* 2011; 104 (2): 111–5.

24. Sosman JA. SWOG S9430: Complete surgical resection associated with prolonged OS in stage IV melanoma. *Cancer* 2011; 117: 4740–6.

25. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17 (9): 2745–51.

26. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18 (1): 158–66.

27. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (6): 1118–25.

28. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, *et al.* Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006; **24** (29): 4738–45.
29. Gyorki DE, Callahan M, Wolchok JD, Ariyan CE. The delicate balance of melanoma immunotherapy. *Clin Transl Immunol* 2013; **2**: e5. doi:10.1038/cti.2013.5.
30. Cochran AJ. Histology and prognosis in malignant melanoma. *J Pathol* 1969; **97**: 459–68.
31. Clemente CG, Mihm MCJ, Bufalino R, *et al.* Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996; **77**: 1303–10.
32. Bindea G, Mlecnik B, Fridman WH, *et al.* The prognostic impact of anti-cancer immune response: a novel classification of cancer patients. *Semin Immunopathol* 2011; **33**: 335–40.
33. Marincola FM, Wang E, Herlyn M, *et al.* Tumors as elusive targets of T cell-based active immunotherapy. *Trends Immunol* 2003; **24**: 335–42.
34. Wang E, Miller LD, Ohnmacht GA, *et al.* Prospective molecular profiling of subcutaneous melanoma metastases suggests classifiers of immune responsiveness. *Cancer Res* 2002; **62**: 3581–6.
35. Wang E, Panelli MC, Zavaglia K, *et al.* Melanoma-restricted genes. *J Transl Med* 2004; **2**: 34–40.
36. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, *et al.* Type, density and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; **313**: 1960–4.
37. Ascierto ML, De Giorgi V, Liu Q, *et al.* An immunologic portrait of cancer. *J Transl Med* 2011; **9**: 146–59.
38. Harlin H, Meng Y, Peterson AC, *et al.* Chemokine expression in melanoma metastases associated with CD8+ T-cell recruitment. *Cancer Res* 2009; **69**: 3077–85.
39. Фільчаков ФВ, Грабовой АН, Лен АД и др. Локальний імунний відповідь у великих меланомою шкіри: зв'язок з ефективністю інтерферонотерапії. *Клин онкол* 2014; **4** (16): 12–6.
40. Pinc A, Somasundaram R, Wagntr C, *et al.* Targeting CD20 in melanoma patients at high risk of disease recurrence. *Mol Ther* 2012; **20**: 1056–62.
41. Houghton AN, Gold JS, Blachere NE. Immunity against cancer: lessons learned from melanoma. *Curr Opin Immunol* 2001; **13**: 134–40.
42. Фільчаков ФВ, Кукушкіна СМ, Шуміліна КС та ін. Особливості імунного статусу у хворих на меланому шкіри на різних стадіях захворювання. *Клин онкол* 2011; **2** (2): 36–40.
43. Saint-Jean M, Nguyen J-M, Knol A-C, *et al.* Prognostic markers of melanoma at the macroscopic lymph node stage (stage IIb). In: 11th EADO Congress & 8th Word Meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers. Abstracts book. Oral communication. Marseille, 2015: 18.
44. Puzeat E, Laheurte C, Boidot R, *et al.* Spontaneous TERT-specific Th1 CD4 T-cell immunity in patients with cutaneous melanoma: association with in situ detection of TERT mRNA and density of tumor-infiltrating lymphocytes. In: *Idem*: 39.
45. Brochez L, Chevolet L. IDO as an early marker of immune resistance in melanoma. In: *Idem*: 40.
46. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol* 2012; **24** (2): 207–12.
47. Вемурафениб улучшает выживаемость при меланоме кожи с мутацией BRAF V600E. *Онкология* 2013; **15** (1 (55)): 29–36.
48. Ribas A, Kim KB, Schuchter LM, *et al.* BRIM-2: an open-label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with BRAFV600E mutation-positive melanoma. *J Clin Oncol* 2011; **29** (15 Suppl): 8509.
49. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, *et al.* for the BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; **364** (26): 2507–16.
50. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, *et al.* Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; **380** (9839): 358–65.
51. Wagle N, Emery C, Wang Q, *et al.* Melanomas acquire resistance to B-RAF (V600E) inhibition by RTK or N-RAS up regulation. *Nature* 2010; **468**: 973–7.
52. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, *et al.* Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *Clin Oncol* 2013; **31** (4): 482–9.
53. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, *et al.* Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; **367**: 107–14.
54. McArthur G, Gonzalez R, Panlick A, *et al.* Vemurafenib and MEK inhibitor, cobimetinib (GDC-0973) in advanced BRAF V600-mutated melanoma (BRIM7): Dose-escalation and expansion results of a phase IB study. European Cancer Congress 2013: Abstr 3703.
55. Larkin J, Ascierto PA, Dréno, B *et al.* Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; **371** (20): 1867–76.
56. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; **363** (8): 711–23.
57. McDermott D, Haanen J, Chen TT, *et al.* Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010–20). *Ann Oncol* 2013; **24** (10): 2694–8.
58. Sznol M, Kluger HM, Hodi FS, *et al.* Survival and long-term follow-up of safety and response in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) in a phase I trial of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538). *J Clin Oncol* 2013; **31** (suppl): Abstr CRA9006.
59. Hamid O, Robert C, Daud A, *et al.* Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; **369** (2): 134–44.
60. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm268301.htm>.
61. http://www.roche.com/media/media_releases/medcor-2012-02-20.htm.
62. Приказ МЗ України №254 от 29.03.2014, PC № UA/12699/01/01.
63. Corrie P, Terheyden P, ten Tije AJ, *et al.* A Prospective Observational Safety Study of Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma Treated With Vemurafenib (Zelboraf Safety Study [ZeSS]): Interim Results. In: 11th EADO Congress & 8th Word Meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers. Abstracts book. Oral communication. Marseille, 2015: 6–7.
64. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, *et al.* Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol* 2014; **15**: 436–44.
65. Arance A, Larkin J, Blank C, *et al.* Analysis of long-term response to Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma enrolled in an open-label safety study. In: 11th EADO Congress & 8th Word Meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers. Abstracts book. Oral communication. Marseille, 2015: 34–5.
66. Brown M, Del Vecchio M, Ascierto PA, *et al.* Open-label, multicenter safety study of vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: updated results. In: 11th EADO Congress & 8th Word Meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers. Abstracts book. Posters. Marseille, 2015: 70–2.
67. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.
68. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, *et al.* Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; **23** (Suppl 7): vii86–vii91.
69. Larkin J, Yan Y, McArthur GA, *et al.* Update of progression-free survival and correlative biomarker analysis from coBRIM: cobimetinib plus vemurafenib in advanced BRAF-mutated melanoma. Abstract presented at ASCO. Chicago, IL, USA, 2015; abstract #9006.
70. Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, *et al.* Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF V600-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2014; **15**: 954–65.

71. **Puzanov I, Gonzalez R, Ribas A, et al.** Extended follow-up results of phase 1b study (BRIM7) of vemurafenib (VEM) and cobimetinib (COBI) in BRAF-mutant melanoma. In: 11th EADO Congress & 8th Word Meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers. Abstracts book. Oral communication. Marseille, 2015: 8–9.
72. **Gironi LC, Pasini B, Giorgione R, et al.** Melanoma prone families in Italy: distinctive clinical and histological features of melanomas in CDKN2A mutation carriers. In: 11th EADO Congress & 8th Word Meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers. Abstracts book. Posters. Marseille, 2015: 18.
73. **Kageshita Y, Akasaka T, Maesawa C.** Mutations of the KEAP1 and NRF2 genes in human melanomas. In: Idem: 47.
74. **Mcarthur G, Larkin J, Ascierto PA, et al.** Impact of Base-line (BL) Allelic Frequencies of BRAFV600 Mutation and Coexisting Oncogenic Mutations on Progression-Free Survival (PFS) From the coBRIM Phase 3 Study Evaluating Cobimetinib (COBI) + Vemurafenib (VEM) in Advanced BRAFV600-Mutated Melanoma. In: 11th EADO Congress & 8th Word Meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers. Abstracts book. Oral communication. Marseille, 2015: 10–1.
75. **Dreno B, Bartley K, Ascierto PA.** Health-related quality-of-life assessment in patients with metastatic melanoma receiving vemurafenib + cobimetinib. In: Idem: 62–3.
76. **Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al.** Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363 (8): 711–23 [Erratum, *N Engl J Med* 2010; 363 (13): 1290].
77. **Wolchok JD, Thomas L, Bondarenko IN, et al.** A phase 3 randomized study of ipilimumab (IPI) plus dacarbazine (DTIC) versus DTIC alone as first-line treatment in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): LBA5.
78. **Kelderman S, Heemskerk B, van Tinteren H, et al.** Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer Immunol, Immunother* 2014; 63 (3): 449–58.
79. **Robert C, Schachter J, Long GV, et al.** Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372 (26): 2521–32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093.
80. **Novik AV, Protsenko SA, Semenova AI, et al.** Prognostic factors for ipilimumab (Ipi) therapy in the expanded access program (EAP). In: 11th EADO Congress & 8th Word Meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers. Abstracts book. Posters. Marseille, 2015: 53–4.
81. **Sassolas B, Bédane C, Godard C, et al.** Overall Survival of Advanced MELanoma patients in real-life settings in France: AMEL study. In: Idem: 46.
82. **Robert C, Daud A, Ribas A, et al.** Pooled analysis of pembrolizumab (MK-3475) efficacy and safety in 655 patients (pts) with advanced melanoma enrolled in KEYNOTE-001. In: 11th EADO Congress & 8th Word Meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers. Abstracts book. Oral communication. Marseille, 2015: 54–5.
83. **Schadendorf D, Dummer R, Hauschild A, et al.** Patient-reported outcomes (PROs) from the KEYNOTE-002 study of pembrolizumab (MK-3475) vs chemotherapy for ipilimumab-refractory (IPI-R) metastatic melanoma. In: Idem: 56–8.
84. **Ribas A, Schachter J, Long GV, et al.** Phase III study of pembrolizumab (MK-3475) versus ipilimumab in patients with ipilimumab-naïve advanced melanoma. AACR Annual Meeting 2015. Abstract CT101. Presented April 19, 2015.
85. **Dummer R, Puzanov I, Schachter J, et al.** Relationship between PD-L1 expression and antitumor activity in the KEYNOTE-002 study of pembrolizumab (MK-3475) vs chemotherapy for ipilimumab-refractory (IPI-R) advanced melanoma. In: 11th EADO Congress & 8th Word Meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers. Abstracts book. Oral communication. Marseille, 2015: 70–3.
86. **Colle E, Leccia M-T, Dalle S, et al.** Efficacy and safety «in real life» of anti-PD1 immunotherapies in patients with unresectable stage III or IV melanoma within the MelBase national cohort. In: 11th EADO Congress & 8th Word Meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers. Abstracts book. Posters. Marseille, 2015: 57–8.
87. **Chami I, Dalle S, Leccia MT, et al.** Anti-PD1 immunotherapies for melanoma brain metastases: safety and efficacy. In: 11th EADO Congress & 8th Word Meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers. Abstracts book. Oral communication. Marseille, 2015: 67–8.
88. **Jansen Y, Schreuer M, Seremet T, et al.** Single-center experience with pembrolizumab in patients with ipilimumab pretreated advanced melanoma. In: Idem: 53.
89. **Kiyohara Y, Yamazaki N, Ubara H, Tahara H.** Phase 2 study of Nivolumab (Anti-PD-1; ONO-4538/BMS-936558) in Japanese Patients with Advanced Melanoma: Final Report. In: Idem: 47.
90. **Posch C, Sanlorenzo M, Vujic I, et al.** Increased CK2a kinase activity in NRAS(Q61) versus NRAS(G12) mutant melanocytes. In: Idem: 27.
91. **Galibert M-D.** Restoring microRNA activity to reset a potent anti-melanoma mechanism: a new therapeutic strategy. In: Idem: 24.
92. **Posch C, Sanlorenzo M, Moslehi H, et al.** The role of KIT in early melanoma development. 11th EADO Congress & 8th Word Meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers. Abstracts book. Posters. Marseille, 2015: 41.
93. **Malissen N, Macagno N, Guillot B, et al.** HVEM expression in melanoma metastasis: prognosis correlation. In: 11th EADO Congress & 8th Word Meeting Of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers. Abstracts book. Oral communication. Marseille, 2015: 41.
94. **Harrington KJ, Andtbacka R, Collichio F, et al.** Benefit and risk analysis from the phase III OPTiM trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) vs granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in patients (pts) with stage IIIB-IV melanoma. In: Idem: 49–50.
95. **Donina S, Strele I, Proboka G, Alberts P.** Oncolytic virotherapy using the adapted ECHO-7 virus Rignvir® prolongs survival in melanoma patients after surgical excision of the tumour in a retrospective study. In: 11th EADO Congress & 8th Word Meeting Of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers. Abstracts book. Posters. Marseille, 2015: 78.
96. **Tanemura A, Tagami N, Serada S, et al.** Suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1 suppresses a proliferation of malignant melanoma cells via the suppression of JAK/STAT and the activation of p53 signaling pathways. In: Idem: 56.
97. **Harrington KJ, Andtbacka R, Collichio F, et al.** Disease characteristics, treatment outcomes and safety with talimogene laherparepvec (T-VEC) vs GM-CSF in patients with Stage IIIB-IVM1a melanoma in OPTiM. In: Idem: 12–3.

INTERNATIONAL EXPERIENCE OF TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED SKIN MELANOMA

V.V. Zaichuk

Summary. *Modern data are analyzed about morbidity by the skin melanoma (SM) in the different regions of the world, death rate from this tumor; results of researches of molecular profile of SM and features of adjusting of immune answer at its development. The actual going is considered near treatment at generalized SM; results of clinical tests, presented in 2014–2015 years, and preclinical researches grounding new targets for target and immunotherapy of SM.*

Key Words: skin melanoma, incidence rate, survival rate, advanced form, drug therapy, immunotherapy.

Адрес для переписки:

Зайчук В.В.

03115, Киев, ул. Верховинная, 69

Національний медичинський університет

ім. А.А. Богомольца

E-mail: v.zaychuk@meta.ua

Получено: 15.09.2015