Главный онколог Департамента
Смоленской области по
здравоохранению,
д.м.н., профессор

СОЛОВЬЕВ
Владимир Иванович



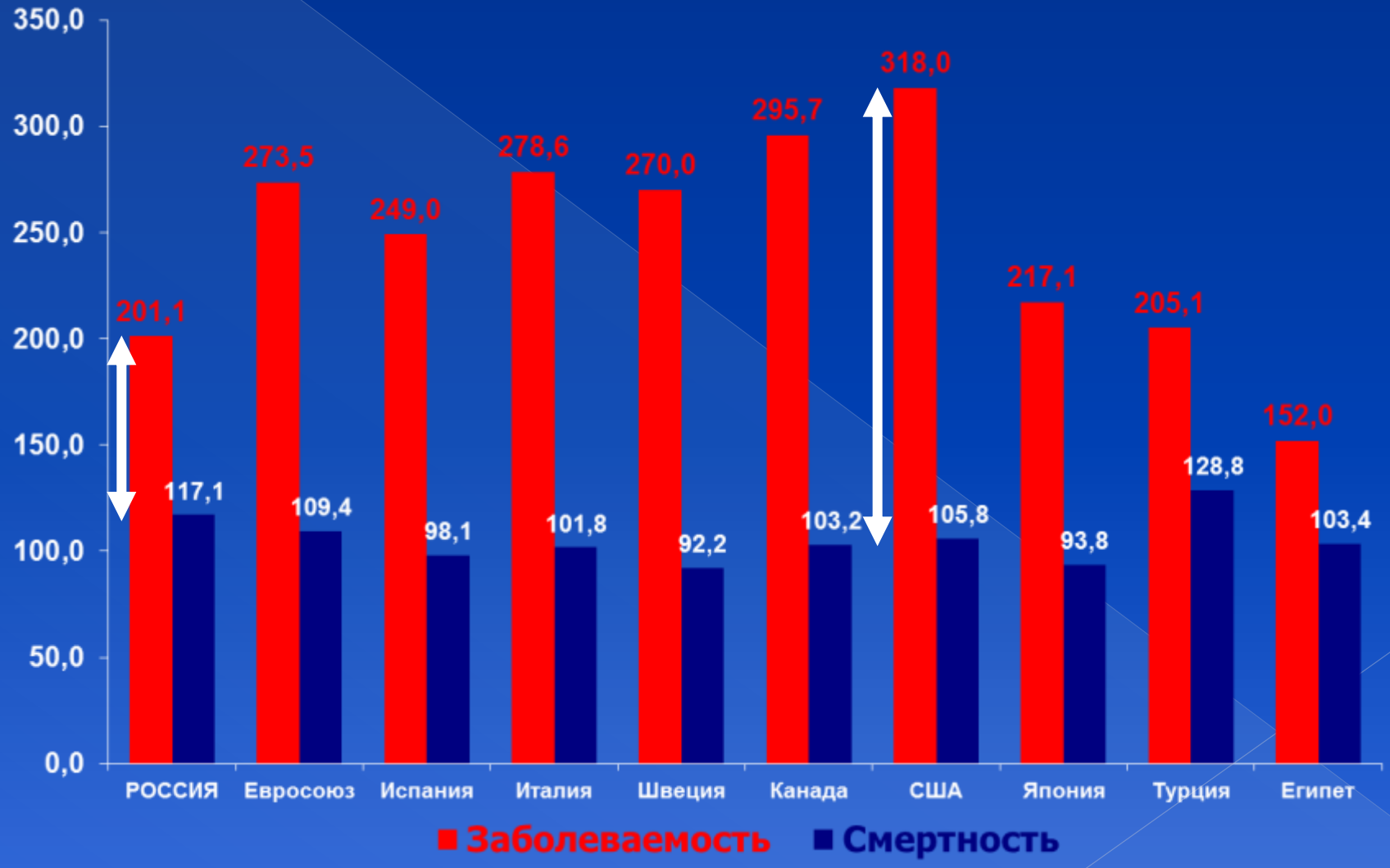
Возможности паллиативного лечения диссеминированной злокачественной меланомы

Задачи онкологической службы РФ:

- Информационное обеспечение онкослужбы;
- Выявление злокачественных новообразований на ранних стадиях;
- Проведение квалифицированного лечения с учетом стандартов диагностики и лечения;
- Диспансеризация онкологических больных с осуществлением мер социальной и медицинской реабилитации;
- Организация паллиативной помощи онкологическим больным;
- Пересмотр основных и директивных документов.

СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ (мировой стандарт), 2015

все ЗНО (без ЗНО кожи, кроме меланомы), ОБА ПОЛА



Мировая статистика

СРЕДИ ВСЕХ УМЕРШИХ В РФ В 2015 г.

В трудоспособном возрасте (15-59 лет) доля умерших от ЗНО составила 29,02%,

в женской популяции в репродуктивном возрасте (20-44 года) доля умерших от ЗНО составила 15,6%

СТРУКТУРА СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ И РЯДА ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАН, %

Причины смерти	Россия 2015	Германия 2013	Израиль 2013	Нидер-ланды 2013	Норвегия 2013	Испания 2013	Велико-брита-ния 2013
Болезни системы кровообращения	53,5	35,9	24,3	26,3	28,2	28,3	29,7
Новообразования	15,4	28,7	29,1	34,2	29,7	31,3	30,8
Травмы и отравления	9,9	5,0	5,3	4,9	7,7	4,7	4,7
Болезни органов пищеварения	4,7	5,2	3,4	3,7	3,1	5,2	5,8
Болезни органов дыхания	4,0	6,6	7,0	9,1	9,0	9,2	12,2
Инфекционные болезни	1,7	1,9	4,0	1,5	2,1	1,8	1,1
Неточно обозначенные состояния	4,1	0,3	5,1	2,9	4,5	2,7	0,5

ИНДИКАТОРЫ ПОДПРОГРАММЫ ОНКОЛОГИЯ НАЦПРОЕКТА «ЗДОРОВЬЕ»

ИНДИКАТОРЫ	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Показатель смертности на 100 тыс. населения	201,1 факт 201,0	199,7 факт 201,0*	198,3 факт 199,5* факт 192,8*	196,9 факт 202,5* Факт 184,2*	198,1 Факт 192,0*	195,5	192,8	190,5	188,5
Выявление ЗНО I-II стадии, %	50,5 факт 50,4	51,2 факт 50.8	52,0 факт 52,0* факт 51,8*	52,7 факт 53,7* Факт 52,4*	53,5 Факт 55,3*	54,3	55,1	55,9	56,7
Одногодичная летальность, %	26,9 факт 26,1	26,3 факт 25.3	25,8 факт 24,8* факт 24,3*	25,2 факт 23,6* Факт 24,0*	24,6 Факт 25,7*	23,0	22,4	21,7	21,0
Уд. Вес больных, состоящих на учете 5 лет и более, %	51,6 факт 51,1	51,9 факт 51,7	52,2 факт 52,4* факт 54,9*	52,5 факт 52,9* Факт 55,0*	52,8 Факт 55,0*	53,2	53,6	54,1	54,5

Указ Президента РФ В.В. Путина № 598 от 7 мая 2012 г.:

а) **обеспечить к 2018 г. снижение смертности от новообразований (в том числе злокачественных) до 192,8 случаев на 100 тыс. населения**

*** РФ** *** Смоленская область (по данным канцеррегистра)**

АОР Ассоциация Онкологов России
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23,
Тел.: (499) 324-63-49,
E-mail: info@oncology-association.ru

Исх. № 9-19/02/17 от 21.02.2017г.

Уважаемые коллеги!

План снижения смертности от онкологических заболеваний и число сохраненных жизней (33) в 2017 году в Смоленской области согласован.

Председатель правления
Ассоциации онкологов России
Директор
ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н. Блохина»
Минздрава России
Академик РАН, профессор,
главный онколог Минздрава России Давыдов М.И.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

(ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России)

101990, Москва, Петроверигский пер.,10 стр.3
тел: (495) 623-86-36, факс: (495) 621-01-22

24.02.2017 № 01/01-157

на № _____

Главному онкологу
Департамента
Смоленской области
по здравоохранению
В.И. Соловьеву

Глубокоуважаемый Владимир Иванович!

Во исполнение поручения заместителя министра здравоохранения Российской Федерации Т.В.Яковлевой № 17-6/654 от 03.02.2017г и в соответствии с Вашим письмом от 15.02.2017 проведен анализ запланированных мероприятий по снижению смертности населения Смоленской области от онкологических заболеваний в 2017 году. Запланированные мероприятия могут быть согласованы.

Считаю целесообразным включить раздел проведения эпидемиологического мониторинга факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и обучения медицинских работников его методике с назначением ответственных исполнителей, сроков выполнения и ожидаемых результатов. Обучение считаю возможным на базе ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.

С уважением,
Директор, главный внештатный
специалист по медицинской профилактике
Минздрава России



С.А. Бойцов

Re[3]: план по снижению смертности от ЗНО

проф. Галина Иванова <reabilivanova@mail.ru>

Кому: Елена Семкина

22 февраля, 22:30

Спасибо коллеги, в первом столбце так детализировать не требуется. В остальном претензий по ЗНО нет.
С уважением
Г.Е.Иванова

> Среда, 22 февраля 2017, 8:44 +03:00 от Елена Семкина <semkina-onk@list.ru>:
>
> Уважаемая Галина Евгеньевна, привели таблицу в соответствие с требованиями Приказа №1705н от 29.12.12г., исправили раздел Е.
>
> --
> С уважением,
> Соловьев Владимир Иванович
> главный онколог Департамента
> Смоленской области по здравоохранению, профессор

заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФДПО, заведующая отделом медико-социальной реабилитации
НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова,
д.м.н., проф.
Г.Е.Иванова

В общей структуре заболеваемости ЗНО в РФ

рак кожи занимает 1 место

- 12,6%
- 14,0% с меланомой (оба пола, 2013 год)

Структура заболеваемости

	РФ – 2015		2014		2015		2016	
1 место	рак кожи с меланомой	14,2%	рак кожи с меланомой	16,6%	рак кожи с меланомой	15,0 %	рак кожи с меланомой	15,0%
2 место	рак молочной железы	11,4%	рак молочной железы	12,3%	рак молочной железы	11,9 %	рак молочной железы	12,%
3 место	рак легкого	10,2%	рак легкого	8,5%	рак легкого	9,5%	рак легкого	8,5%
4 место	рак ободочной кишки	6,6%	рак желудка	7,6%	рак желудка	7,6%	рак желудка	7,5%
5 место	рак желудка	6,4%	рак ободочной кишки	5,3%	рак ободочной кишки	6,2%	рак ободочной кишки	6,0%

Структура заболеваемости среди женского населения

	РФ – 2015		2014		2015		2016	
1 место	рак молочной железы	20,9%	рак молочной железы	21,5%	рак молочной железы	21,0%	рак молочной железы	21,2%
2 место	рак кожи с меланомой	16,5%	рак кожи с меланомой	18,6%	рак кожи с меланомой	17,3%	рак кожи с меланомой	16,3%
3 место	рак тела матки	7,7%	рак тела матки	9,1%	рак тела матки	8,8%	рак тела матки	9,3%
4 место	рак ободочной кишки	7,1%	рак желудка и шейки матки	5,8%	рак ободочной кишки	6,8%	рак ободочной кишки	6,2%
5 место	рак желудка	5,2%	рак ободочной кишки	5,4%	рак шейки матки	5,7%	рак желудка	6,0%

Структура заболеваемости среди мужского населения

	РФ – 2015		2014		2015		2016	
1 место	рак легкого	17,8 %	рак легкого	15,9 %	рак легкого	17,7 %	рак легкого	16,7%
2 место	рак предстательной железы	14,4 %	рак кожи с меланомой	14,9 %	рак кожи с меланомой	11,6 %	рак кожи с меланомой	12,7%
3 место	рак кожи с меланомой	11,4 %	рак предстательной железы	10,2 %	рак желудка	9,7%	рак желудка	9,1%
4 место	рак желудка	7,9%	рак желудка	10,1 %	рак предстательной железы	9,3%	рак предстательной железы	8,5%
5 место	рак ободочной кишки	6,1%	рак ободочной кишки	5,3%	Рак почки	5,6%	Рак ободочной кишки	6,5%

Распределение больных по методам лечения

	НИИ	СООКД	СОКБ	Вид лечения										Умерли
				Хир + горм	Хир + луч	Луч	Хт + горм + хир	Хт + луч	Хт + хир	ХТ	Хир + луч + хт	Хир	Нет свед.	
2007	1	31	6			1			1	3		35	7	18
2008	5	60	14	2	1		1	4	12	6	2	53	13	48
2009	3	47	15			1		2	8	4	1	50	18	31
2010	6	39	9						6	8	3	40	9	27
2011	1	56	17		2	4			11	8		53	13	27
2012	3	62	15		1			1	7	5	2	65	18	21
2013	3	67	22	3	1				9	12		60	23	18
Всего	**22**	**362**	**88**	**5**	**5**	**6**	**1**	**7**	**54**	**46**	**8**	**356**	**101**	**190**

- В СООКД хирургическое лечение получили 272 человека (75,1%) заболевших; комбинированное – 24,9% - это, в основном, комбинация хирургического лечения с иммунотерапией и химиотерапией. Аналогичная ситуация сложилась с пациентами в СОКБ (76,1% - радикальное хирургическое лечение) и в НИИ.

Заболеваемость населения Смоленской области меланомой кожи

Год	Взято на онкоучет	Забол. на 100 тыс. нас.	I-II St		III St		IV St		Состоит на «Д» учете	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	На 100 тыс. нас.
2007	47	4,3	31	72,1	6	13,9	5	11,6	474	47,7
2008	94	6,7	51	77,3	8	12,1	5	7,8	494	50,2
2009	84	6,2	46	76,7	11	18,3	3	5,0	524	53,8
2010	66	5,1	36	85,0	6	12,2	5	10,2	525	54,3
2011	91	6,9	57	83,8	13	19,1	3	4,4	547	55,6
2012	99	7,34	62	86,1	13	18,1	3	4,2	583	59,5
2013	108	8,5	65	78,3	10	12,0	8	9,6	620	63,5

- Заболеваемость меланомой возросла вдвое (с 4,3 на 100000 в 2007 г. до 8,5 в 2013).
- Радует тот факт, что опухоли были выявлены на I-II стадии в 84,2% случаев.
- Из года в год увеличиваются контингенты больных, стоящих на учете (47,7 на 100000 в 2007 г.; 63,5 на 100000 в 2013 г.) что дает основание говорить о своевременной диагностике и адекватности проведения лечения.

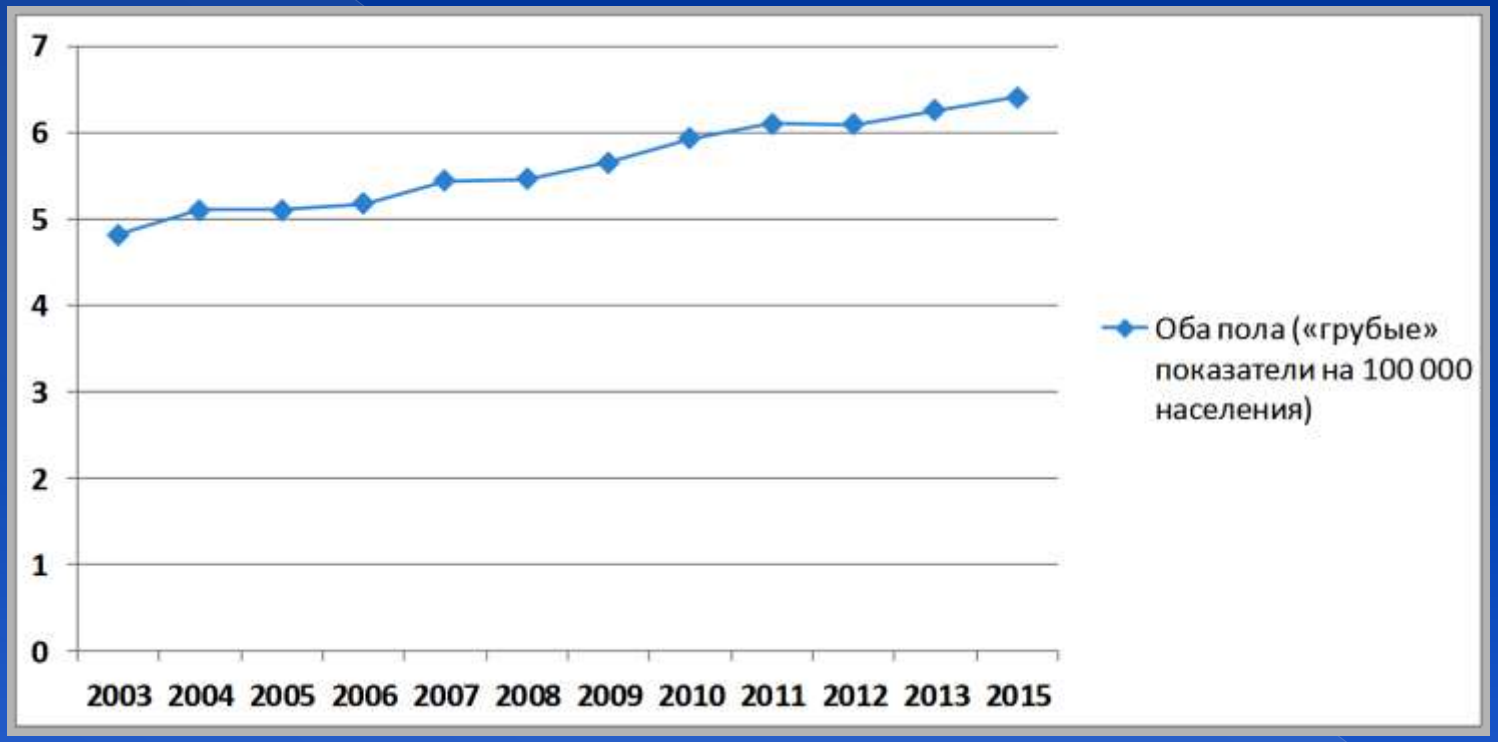
Результаты лечения меланомы кожи

Год	Взято на онкоучет	Забол. на 100 тыс. нас.	Смертность		Одногодичная летальность	
			Абс.	На 100 тыс. нас.	Абс.	%
2007	47	4,3	20	2,0	6	13,3
2008	94	6,7	24	2,4	4	9,3
2009	84	6,2	17	1,7	4	6,1
2010	66	5,1	25	2,6	2	3,3
2011	91	6,9	29	2,8	5	10,2
2012	99	7,34	21	2,1	3	4,4
2013	108	8,5	27	2,7	5	6,9

- Показатель смертности относительно невысок: 2,3 на 100000, так же как и процент одногодичной летальности

Рост заболеваемости меланомой кожи в России

В течение последних 12 лет в России отмечается стойкое увеличение показателей заболеваемости МК



Злокачественные новообразования в России в 2012 году/2015 году (заболеваемость и смертность) под ред. А.Д.Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой

- За 10 последних лет прирост данного заболевания у мужчин составил 45%, у женщин – 41%, при среднегодовом темпе прироста 4,2% и 3,5% соответственно.

Заключение – эпидемиология и факторы риска

- Меланома – наиболее редкая форма рака кожи ~4%, НО отвечает за ~90% смертей
- Заболеваемость растет повсеместно
- Наиболее важные факторы риска:
  1. светлая кожа, светлые/рыжие волосы,
  2. отсутствие привычки к загару,
  3. родинки, большое кол-во атипичных невусов,
  4. семейный анамнез
- Прогноз ОВ зависит от стадии заболевания

Задача исследования

Проанализировать состояние учета и результата лечения данной категории больных в Смоленской области за период с 2010 по 2016 гг.

Контингенты больных меланомой по Смоленской области

	Всего	м	ж	Ср. возраст
2010	47	17	30	67,4
2011	94	31	63	60,7
2012	84	22	62	63,6
2013	66	21	45	62,3
2014	91	33	58	60,7
2015	99	29	70	61,9
2016	108	38	70	58,9
Всего	**589**	**191**	**398**	**62,2**

- Были проанализированы результаты диагностики и лечения 589 больных меланомой кожи разных локализаций, зарегистрированных в Смоленской области с 2010 по 2016 гг.
- Мужчин составило 32,4% (119), женщин – 67,6% (243)
- Возраст заболевших варьировал от 18 до 91 года. Средний возраст – 60 лет

Заболеваемость населения Смоленской области меланомой кожи

Год	Взято на онкоучет	Забол. на 100 тыс. нас.	I-II St		III St		IV St		Состоит на «Д» учете	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	На 100 тыс. нас.
2010	47	4,3	31	72,1	6	13,9	5	11,6	474	47,7
2011	94	6,7	51	77,3	8	12,1	5	7,8	494	50,2
2012	84	6,2	46	76,7	11	18,3	3	5,0	524	53,8
2013	66	5,1	36	85,0	6	12,2	5	10,2	525	54,3
2014	91	6,9	57	83,8	13	19,1	3	4,4	547	55,6
2015	99	7,34	62	86,1	13	18,1	3	4,2	583	59,5
2016	108	8,5	65	78,3	10	12,0	8	9,6	620	63,5

- Заболеваемость меланомой возросла вдвое (с 4,3 на 100000 в 2010 г. до 8,5 в 2016).
- Радует тот факт, что опухоли были выявлены на I-II стадии в 84,2% случаев.
- Из года в год увеличиваются контингенты больных, стоящих на учете (47,7 на 100000 в 2010 г.; 63,5 на 100000 в 2016 г.) что дает основание говорить о своевременной диагностике и адекватности проведения лечения.

Распределение больных меланомой по ЛПУ области

	Место лечения				
	СООКД	СОКБ	ЦРБ	НИИ	За пред. области
2010	31	6		1	9
2011	60	14		5	15
2012	47	15		3	19
2013	39	9	2	6	10
2014	56	17	3	1	14
2015	62	15		3	19
2016	67	12	3	3	23
Всего	**362**	**88**	**8**	**22**	**109**

- Из 589 человек, взятых на учет в период с 2010 по 2016 гг. и подлежащих специальному лечению 362 (61,5%) получили терапию в условиях онкодиспансера, 88 (14,9%) – в областной клинической больнице в условиях отделения опухолей головы и шеи. В ЦРБ – пролечено всего 8 человек (1,2%). В Федеральных центрах специальное лечение получили 22 человека (4%). В ЛПУ за пределами Смоленской области – 109 больных (19%).

Распределение больных меланомой по методам лечения

	НИИ	СООКД	СОКБ	Вид лечения										Умерли
				Хир + горм	Хир + луч	Луч	Хт + горм + хир	Хт + луч	Хт + хир	ХТ	Хир + луч + хт	Хир	Нет свед.	
2010	1	31	6			1			1	3		35	7	18
2011	5	60	14	2	1		1	4	12	6	2	53	13	48
2012	3	47	15			1		2	8	4	1	50	18	31
2013	6	39	9						6	8	3	40	9	27
2014	1	56	17		2	4			11	8		53	13	27
2015	3	62	15		1			1	7	5	2	65	18	21
2016	3	67	22	3	1				9	12		60	23	18
Всего	**22**	**362**	**88**	**5**	**5**	**6**	**1**	**7**	**54**	**46**	**8**	**356**	**101**	**190**

- В СООКД хирургическое лечение получили 272 человека (75,1%) заболевших; комбинированное – 24,9% - это, в основном, комбинация хирургического лечения с иммунотерапией и химиотерапией. Аналогичная ситуация сложилась с пациентами в СОКБ (76,1% - радикальное хирургическое лечение) и в НИИ.

Распределение умерших от меланомы по годам от момента

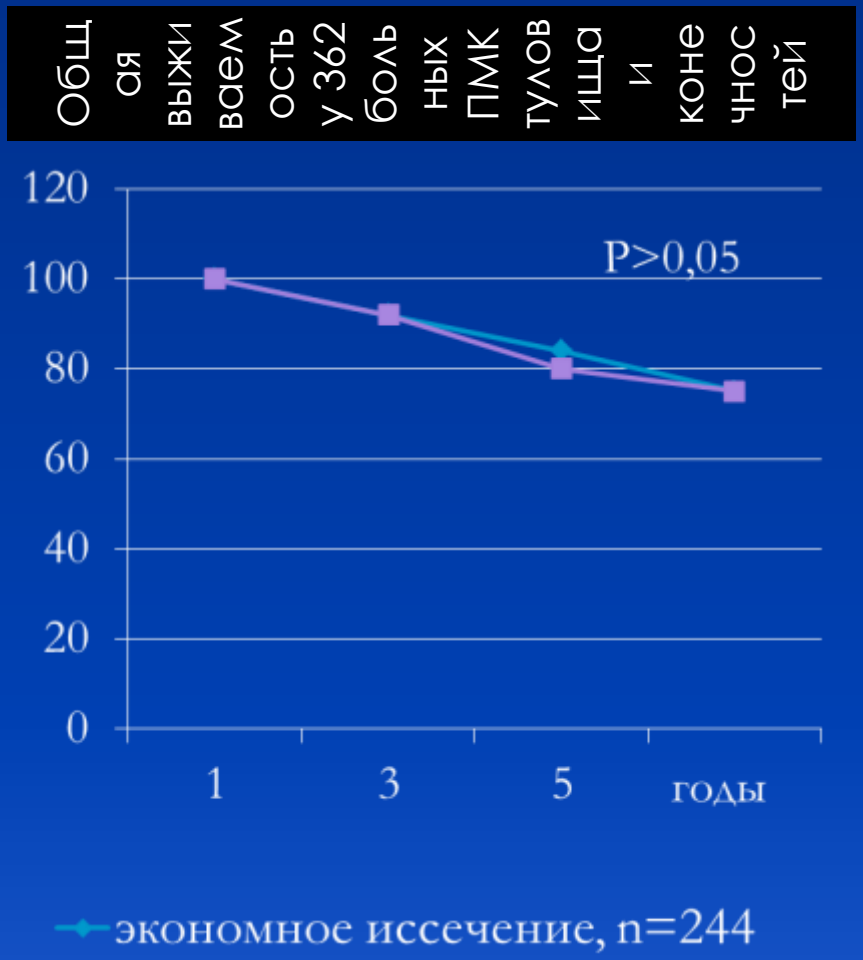
	Смертность от рецидива и метастазов	
	Получили лечение в СООКД	**Получили лечение в других ЛПУ**
До 1 года	7,4%	12,6%
До 2-х лет	9,1%	19,4%
До 3-х лет	2,2%	5,2%
До 4-х лет	1,1%	3,7%
>5	0,5%	-

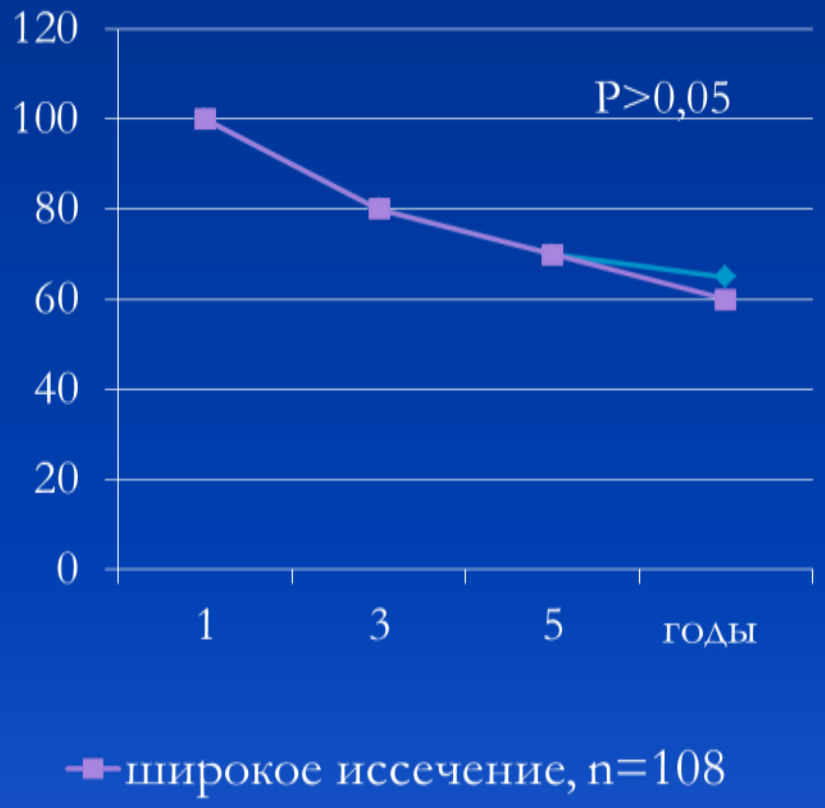
- За период с 2010 по 2016 гг. в онкодиспансере пролечено 55% от числа обратившихся.
- 7% умерло от других заболеваний.
- За тот же период в СОКБ, ЦРБ, лечившихся за пределами области – пролечено 31,7% обратившихся.
- Среди пациентов с прогрессированием у половины меланома метастазировала в регионарные лимфоузлы, у 10% пациентов наблюдался местный рецидив.

Средние границы отступа по стадиям у 362 больных

Стадия	Количество больных	Экономное иссечение	Широкое иссечение
I B	88	1,5±0,5 см	3,5±0,5 см
II A	154	2,0±0,5 см	3,5±0,5 см
II B	120	2,0±0,5 см	3,5±0,5 см

Безсобытийная выживаемость у 362 больных ПМК туловища и конечностей





- Частота регионального метастазирования, а также погодовая выживаемость были совершенно идентичными в сравниваемых группах

Результаты лечения меланомы кожи в Смоленской области

- Успех лечения, по нашим данным, зависит, в основном, от глубины инвазии на момент операции. Так, выживаемость при I-II уровнях инвазии составила 84%, тогда как при III-V уровнях – 28,4%
- При поверхностно-распространяющейся форме прогноз оказался лучше, чем при узловой
- При локализации опухоли на коже конечностей частота регионального метастазирования и погодовая выживаемость была на 30% выше, чем у пациентов с локализацией опухоли на голове, шее и туловище

Диссеминированная злокачественная МЕЛАНОМА

Основные пути метастазирования

	Клинические наблюдения, (%)	Данные аутопсии, (%)
Кожа, лимфатические узлы	42-59	50-75
Легкие	18-36	70-87
Печень	14-20	54-77
Головной мозг	12-20	36-54
Кости	11-17	23-49

Лечение злокачественной меланомы

1. Хирургическое лечение (характер и объем зависят от клинической стадии)
2. Радиотерапия
3. Лазеротерапия (при локализации злокачественной меланомы на коже лица)
4. Моно- или полихимиотерапия
5. Комбинированное лечение

Химиотерапия меланомы

Препараты “первой” линии
(в том числе используемые в комбинированной химиотерапии)

- Декарбазин
- Фотемустин
- Кармустин
- Тамоксифен (только в комбинациях)

Химиотерапия меланомы

Препараты “второй” линии
(в том числе используемые в комбинациях)

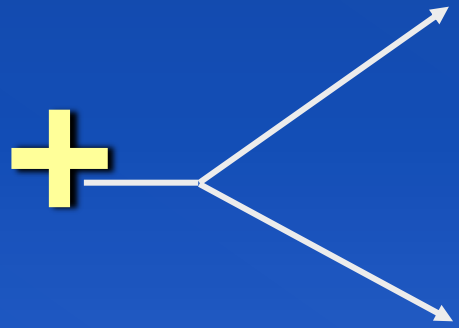
- Блеомицин
- Цисплатин
- Ломустин
- Винбластин
- Проспидин
  (только в комбинациях)

МЮСТОФОРАН®

Фотемустин

Оригинальные фармакологические свойства

Фосфоаланиновый вектор

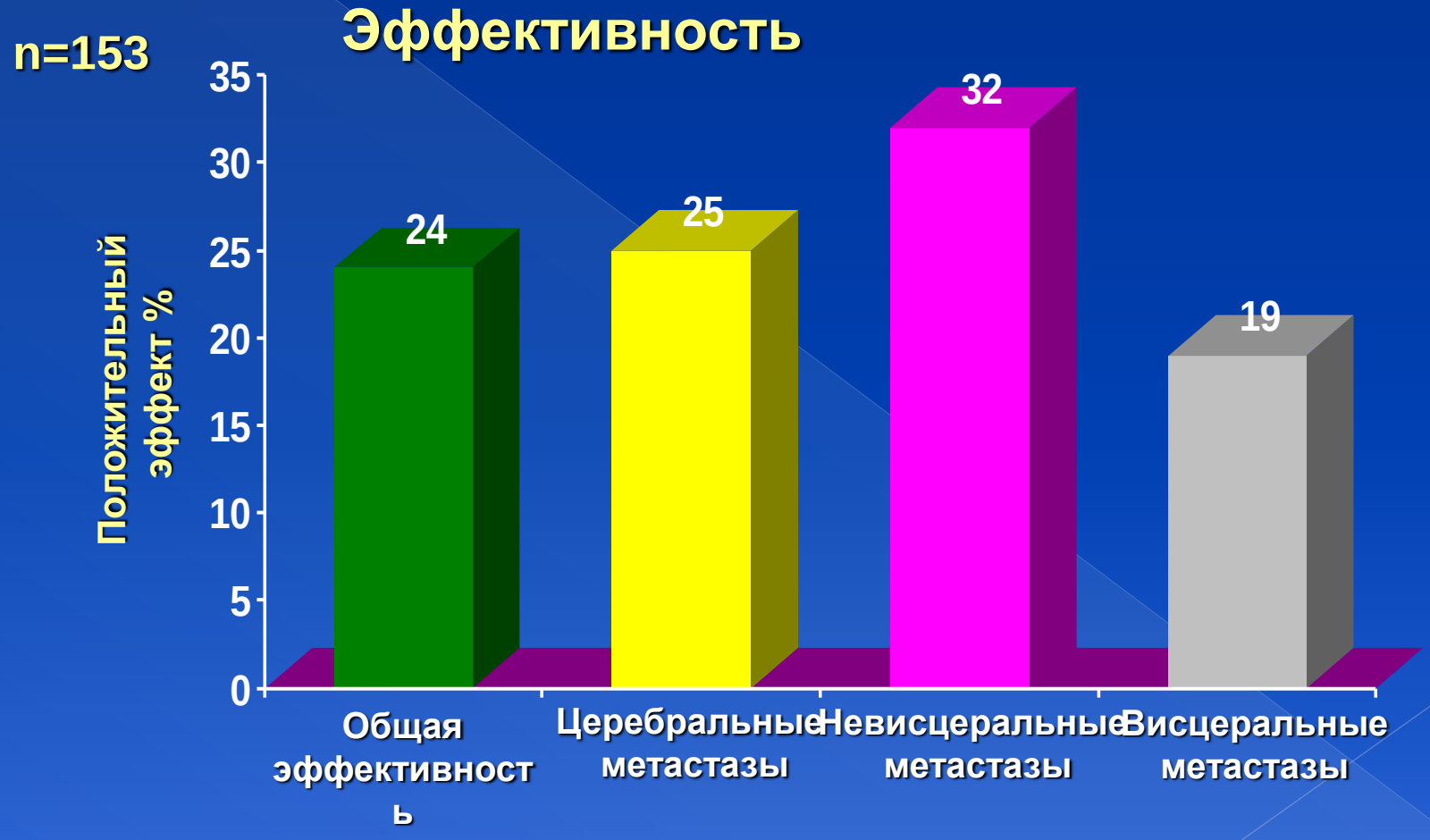


Хлорэтилнитрозомочевина

Высокий коэффициент проникновения в клетки опухоли

Высокая способность проникать через гематоэнцефалический барьер

МЮСТОФОРАН®. Монотерапия диссеминированной злокачественной меланомы



МЮСТОФОРАН®. Монотерапия диссеминированной злокачественной меланомы

ДОСТОВЕРНОЕ УЛУЧШЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ



Медиана выживаемости:

85 недель – больные , у которых наблюдался положительный эффект при применении препарата

42 недели – больные со стабилизацией процесса

17 недель- больные с прогрессированием заболевания

МЮСТОФОРАН®. Монотерапия
Метастазы меланомы в головной мозг

Комплементарное исследование n=39

ОБЩАЯ ЧАСТОТА ОТВЕТА - 28,2% (2 ПО+9 ЧО)

БЕЗ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ (n=16)	ЧАСТОТА ОТВЕТА 50%
С ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ (n=23)	ЧАСТОТА ОТВЕТА 13%

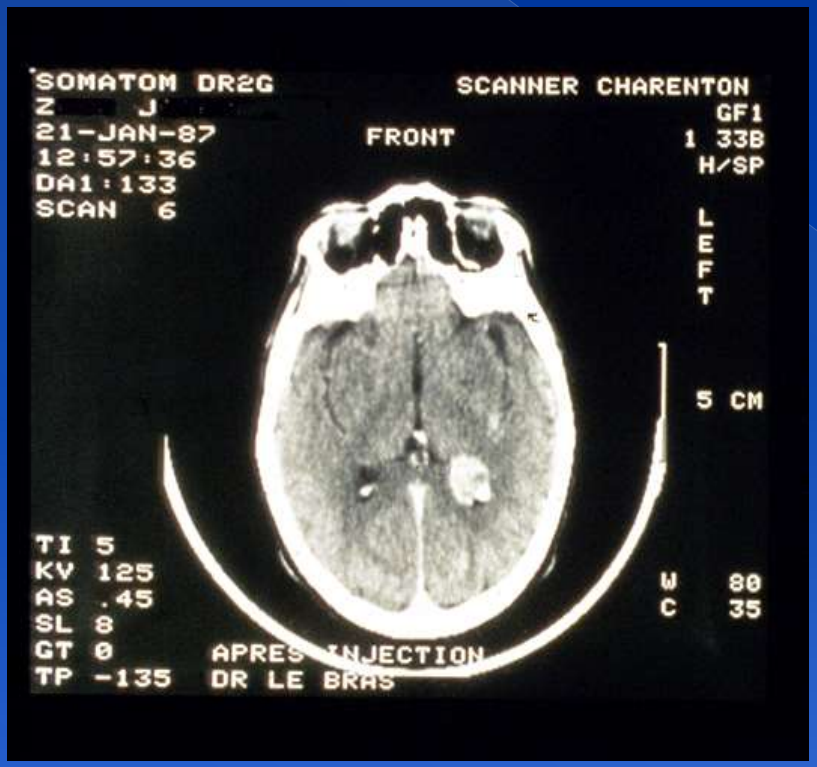
ЧАСТОТА СТАБИЛИЗАЦИИ 23%

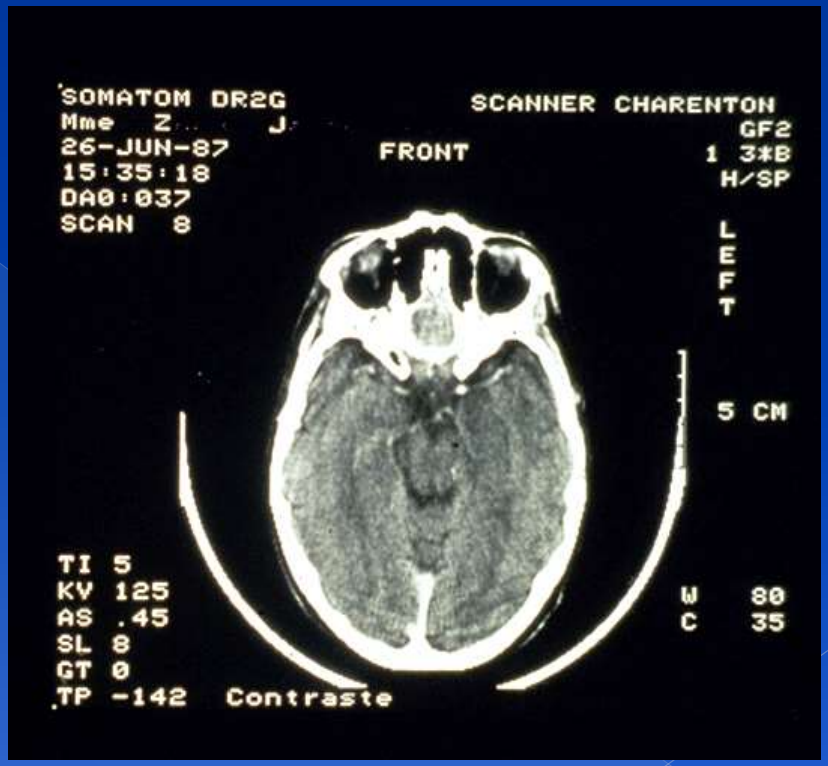
МЕДИАНА ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОТВЕТОМ НА ЛЕЧЕНИЕ 51 НЕДЕЛЯ

ГОДИЧНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ 21%

Особенно выраженный эффект получен в отношении церебральных метастазов

МЮСТОФОРАН®. Монотерапия
Метастазы меланомы в головной мозг





МЮСТОФОРАН®. Монотерапия
Метастазы меланомы в головной мозг

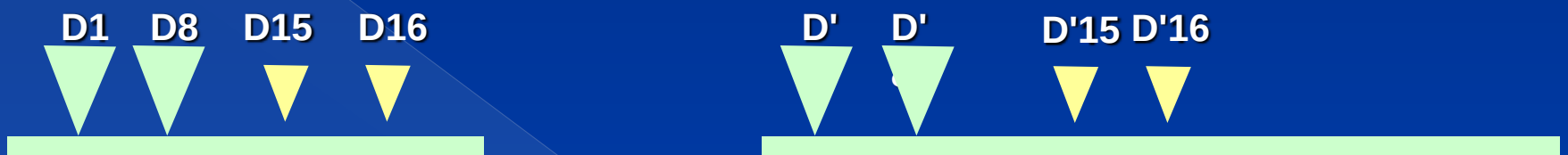
ИССЛЕДОВАНИЕ	ЧАСТОТА ОТВЕТА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ОТВЕТА (недели)	ЧАСТОТА ОТВЕТА СО СТОРОНЫ МЕТАСТАЗОВ (ПО + ЧО)	СРЕДНЯЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ
Jacquillat [1]	24% (37/153)	9/36	22
Calabresi [2]	20% (6/30)	1/4	20
Boote [3]	17% (4/24)	1/9	23
EORTC [4]	12% (15/125)	5/30	26
Schallreuter [5]	47% (9/19)	2/4	18
ВСЕГО	**20% (71/351)**	**21% (18/83)**	**18-26**

МЮСТОФОРАН® + ДАКАРБАЗИН
Диссеминированная меланома

	МОНОТЕРАПИЯ	КОМБИНАЦИЯ МЮСТОФОРАН + ДАКАРБАЗИН[2]
ОБЩАЯ ЧАСТОТА ОТВЕТА	24.2%	27.2%
ЧАСТОТА ПОЛНОГО ОТВЕТА	2.0%	11.6%
Частота ответа в зависимости от преобладающего пути метастазирования:		
- ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ МЕТАСТАЗЫ	25%	26.3%
- ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ МЕТАСТАЗЫ	19.2%	18.2%
- НЕВИСЦЕРАЛЬНЫЕ МЕТАСТАЗЫ	31.8%	37.5%
СРЕДНЯЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ОТВЕТА (диапазон)	22 недели (7-80)	21.5 недель (8^{+}- 53^{+})

МЮСТОФОРАН® + ДАКАРБАЗИН + ВИНДЕЗИН

при лечении диссеминированной меланомы



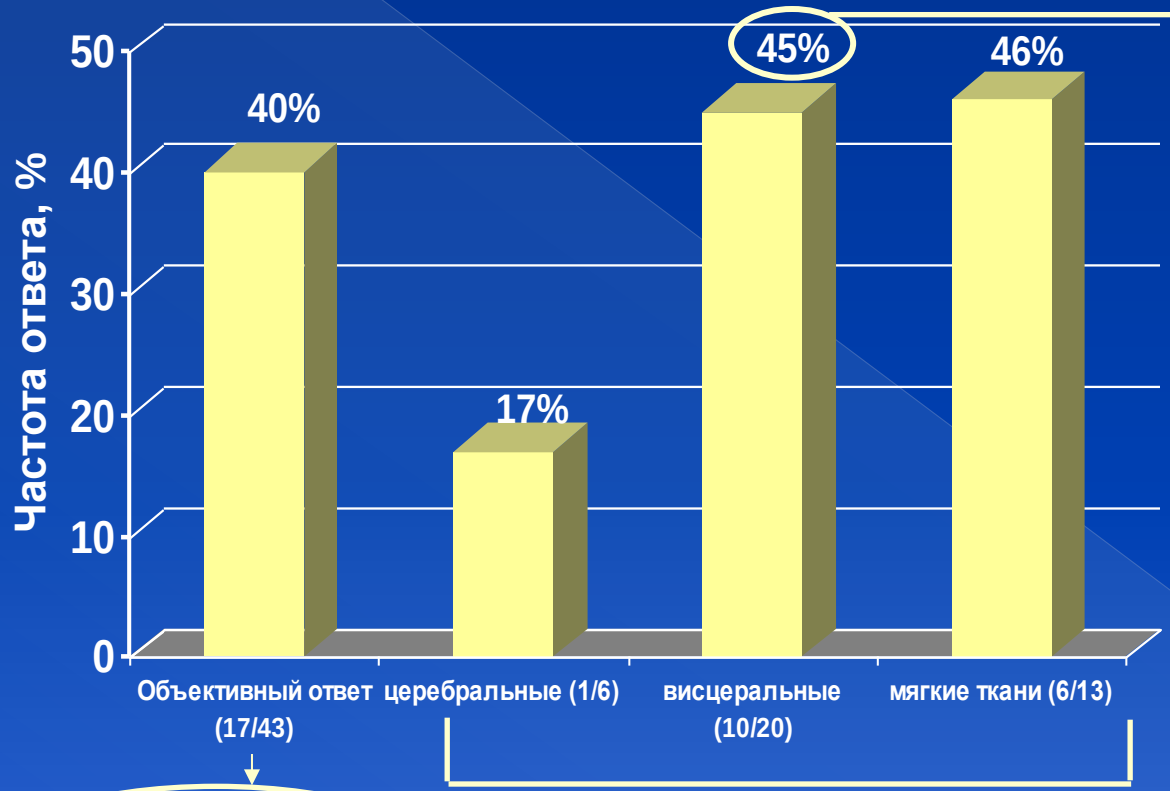
МЮСТОФОРАН 100 мг/м²
Инфузия в течение часа

ДАКАРБАЗИН 250 мг/м²
+ ВИНДЕЗИН 2 мг/м²

41 пациент[1]

ЧАСТОТА ОТВЕТА В ЦЕЛОМ ПО+8 ЧО)	= 32% (6
ЧАСТОТА ОТВЕТА СО СТОРОНЫ МЕТАСТАЗОВ В ЛЕГКИЕ	= 29%
ЧАСТОТА ОТВЕТА СО СТОРОНЫ МЕТАСТАЗОВ В ПЕЧЕНЬ	= 30%
ЧАСТОТА ОТВЕТА СО СТОРОНЫ МЕТАСТАЗОВ В КОЖУ	= 39%

МЮСТОФОРАН® + ДАКАРБАЗИН + ИНТЕРФЕРОН α при лечении диссеминированной меланомы



легочные: 33%

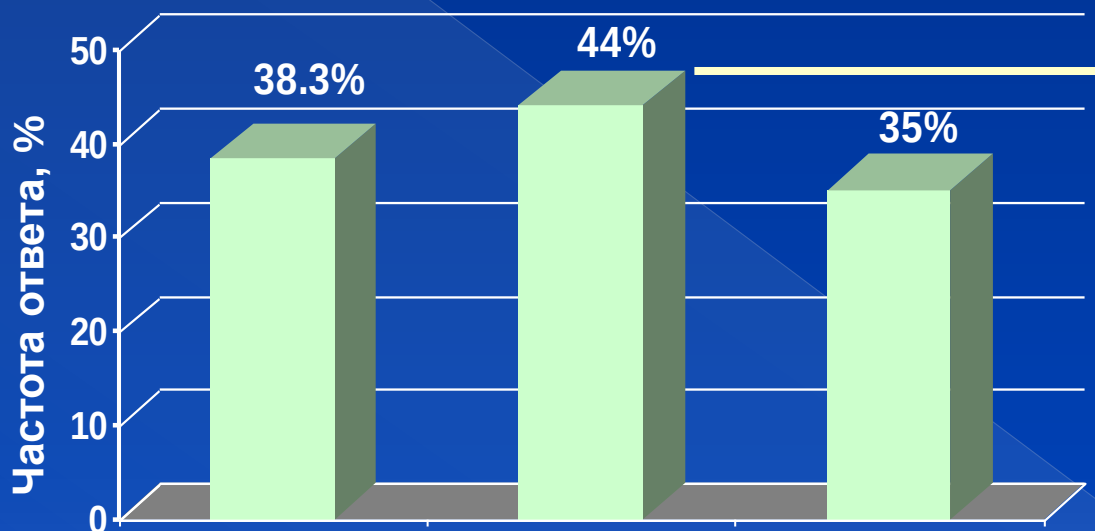
печеночные: 43%

Полная ремиссия: 9,3% (4/43)

Частота ответа в зависимости от локализации метастазов

МЕДИАНА ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОТВЕТОМ НА ЛЕЧЕНИЕ
53 недели

МЮСТОФОРАН® + ДАКАРБАЗИН + ЦИСПЛАТИН + ИНТЕРФЕРОН α2b
при лечении диссеминированной меланомы



легочные: 57%

p=0,086

печеночные: 22%

Полная ремиссия: 18,3% (11/60)

Частота ответа в зависимости от локализации метастазов

Сравнительная оценка эффективности МЮСТОФОРАНА® и дакарбазина у пациентов с диссеминированной меланомой



Частота ответа при терапии Мюстофораном в 2 раза выше

Сравнительная оценка эффективности МЮСТОФОРАНА® и дакарбазина у пациентов с диссеминированной меланомой

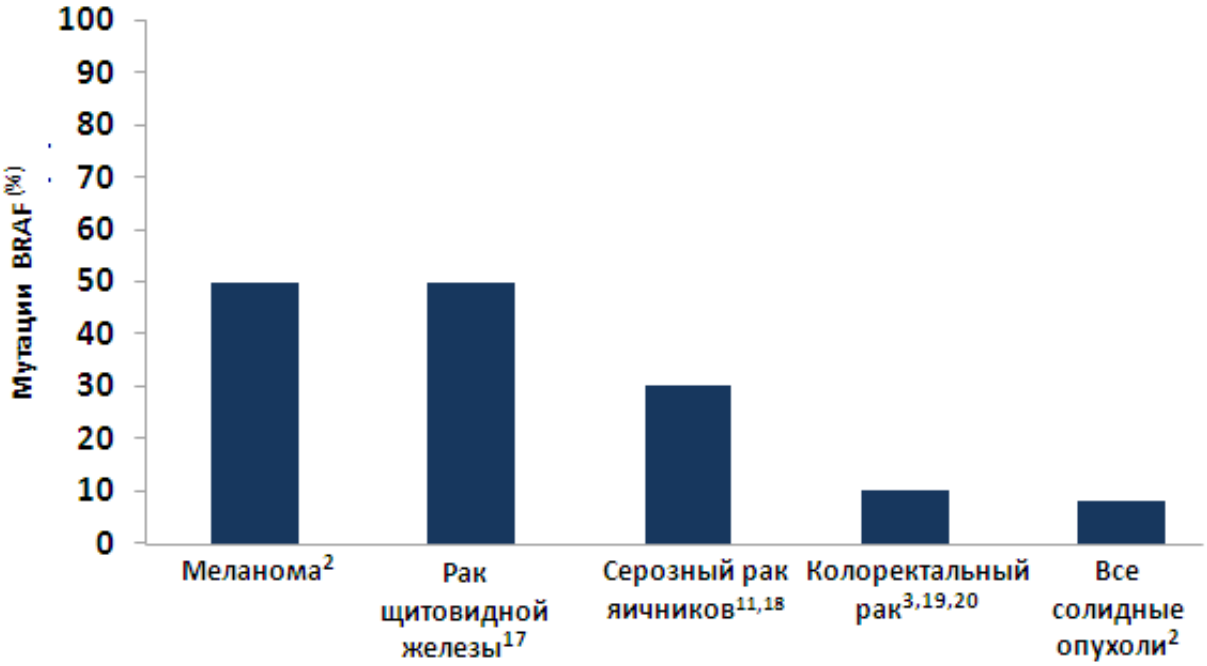


Медиана до появления церебральных метастазов при применении Мюстофорана в 3 раза больше

Зелбораф
в лечении метастатической меланомы
с положительным статусом мутации BRAF V600

Мутации *BRAF* наблюдаются в 50% меланом кожи

- **Мутации *BRAF* часто наблюдаются при различных типах опухолей[3]**
- **Изменения в гене BRAF встречаются в 50 % случаев меланомы кожи[2]**



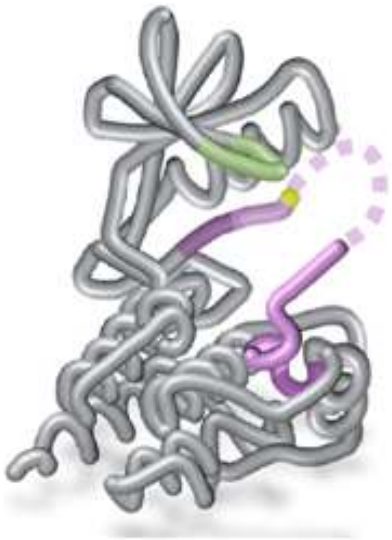
BRAF = ген изоформы B быстро прогрессирующей фибросаркомы

2. Flaherty KT, *et al. Cancer* 2010;116:4902–13.
3. Forbes SA, *et al. Nucleic Acids Res* 2010;38:D652–7.
11. Garnett MJ, *et al. Cancer Cell* 2004;6:313–9.
17. Ricarte-Filho JC, *et al. Cancer Res* 2009;69:4885–93.
18. Wong KK, *et al. Am J Pathol* 2010;177:1611–7.
19. Li WQ, *et al. Mol Cancer* 2006;5:2.
20. Oliveira C, *et al. Oncogene* 2007;26:158–63.

Типы мутаций в кодоне V600 гена *BRAF*

- Мутации могут встречаться в различных областях гена, однако подавляющее большинство из них затрагивают 600-й кодон
- Доминирующей мутацией является замена валина на глутаминовую кислоту (V600E)

Обозначение мутации	Замена аминокислоты	% от общего числа мутаций BRAF
V600E (Val600Glu)	валин на глутаминовую кислоту	70–80 %
V600K (Val600Lys)	валин на лизин	5–20 %
V600R (Val600Arg)	валин на аргинин	1–5 %
V600D (Val600Asp)	валин на аспарагиновую кислоту	< 1 %
V600M (Val600Met)	валин на метионин	< 1 %



Мутации гена BRAF при меланоме ассоциируются с неблагоприятным прогнозом и более агрессивным течением заболевания

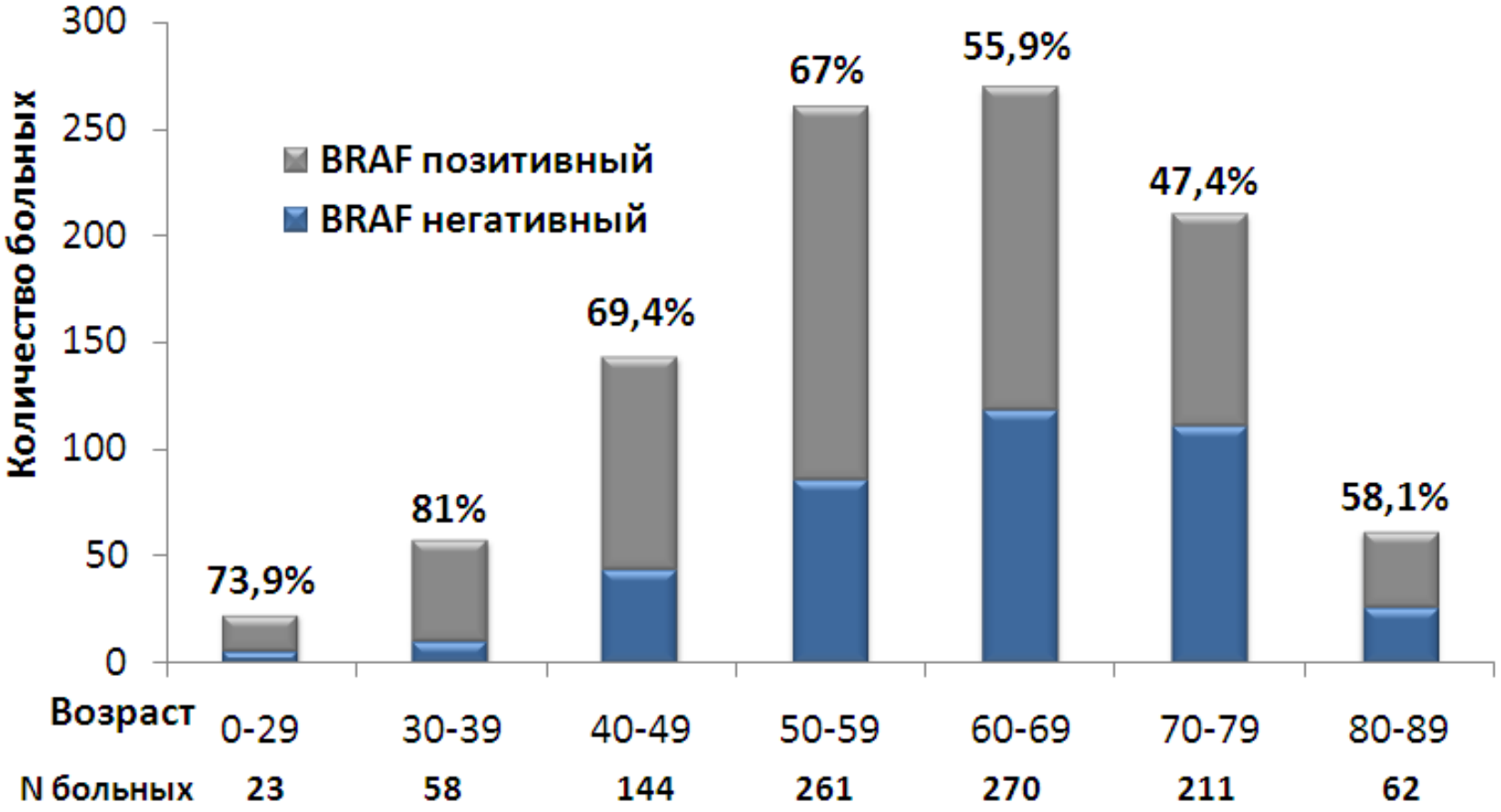
Частота различных мутаций BRAF в России

BRAF-мутации	Частота в мире	Частота в России n=629
Все мутации BRAF	47%	60,8%
V600E	70-80%	89,3%
V600K	5-20%	8,3%
V600R	1-3%	0,8%
V600D	<1%	1,6%
V600M	<1%	
Не -V600	2%	

Частота встречаемости мутации BRAF V600E в России выше

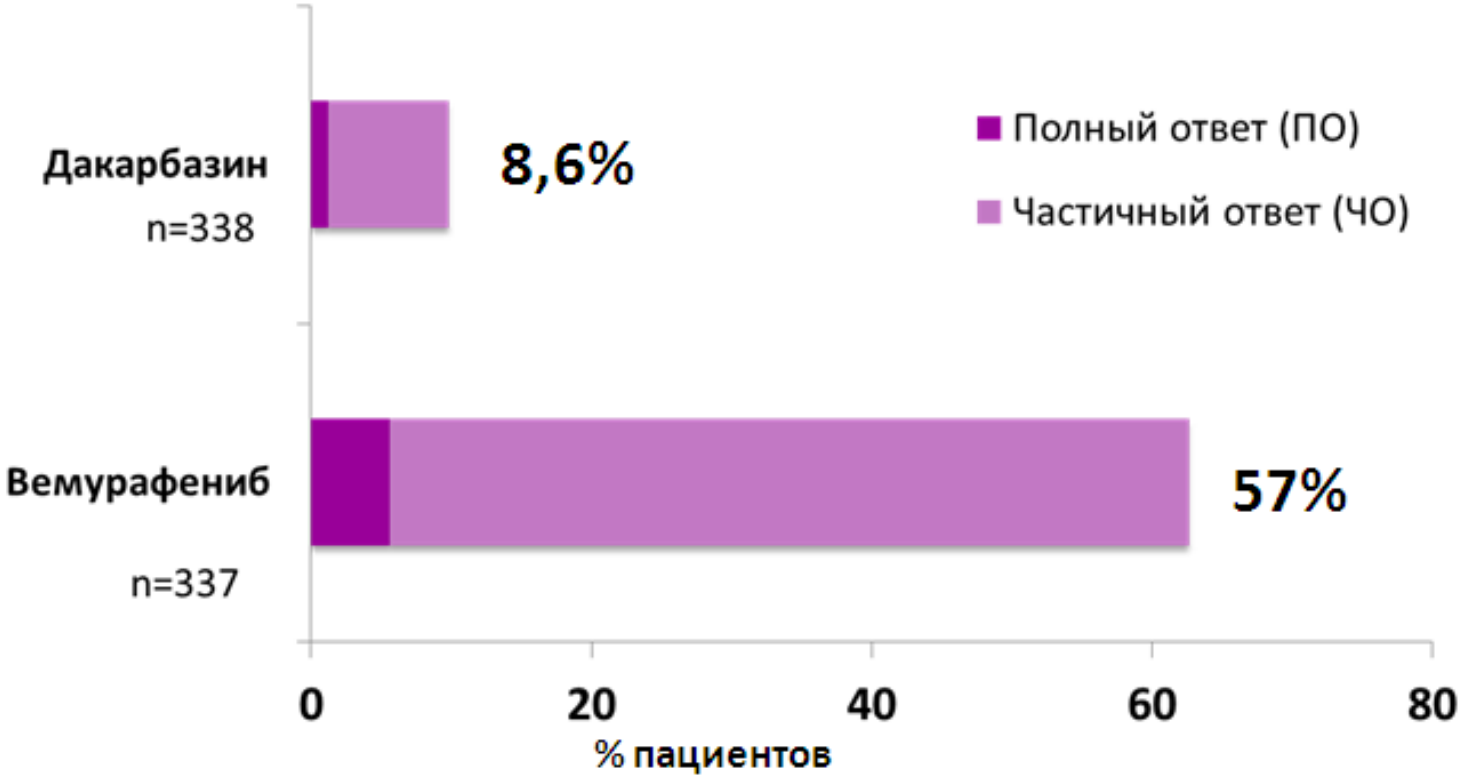
Частота выявления BRAF-мутаций среди пациентов различных возрастных групп, n=1029

BRAF-мутации чаще встречаются у более молодых пациентов



Зелбораф в 6 раз увеличивает частоту объективного ответа (ЧОО) по сравнению с традиционной терапией

Частота объективного ответа в исследовании BRIM3



Частота полного ответа на терапии вемурафенибом составляет 5,6% в сравнении с **1,2%** на дакарбазине, **частота частичного ответа – 51,3%** против **7,4%** соответственно

BRIM3: выводы

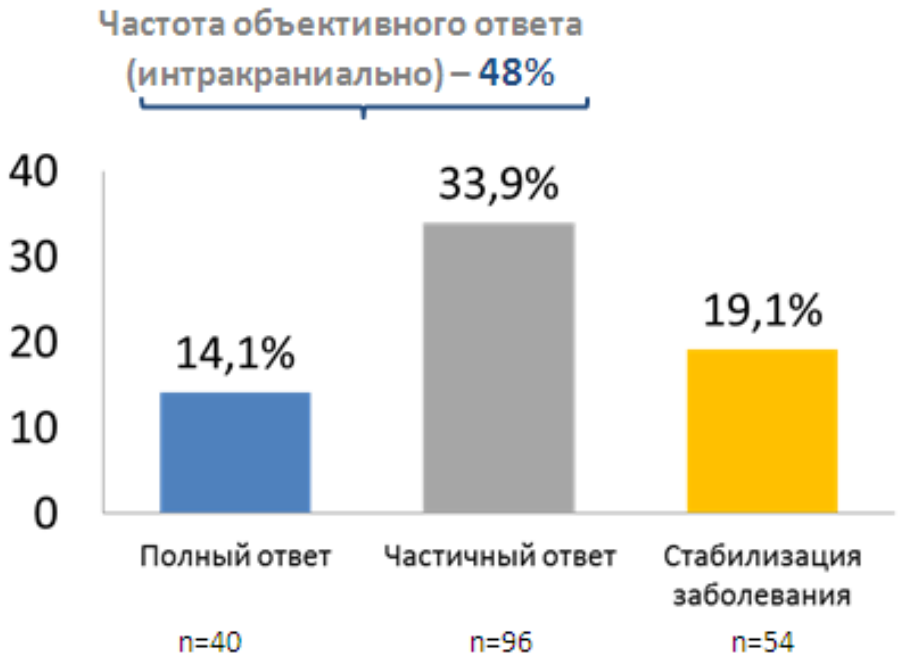
- **Зелбораф доказал свою эффективность в терапии 1-й линии у больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600**
- **В сравнении с дакарбазином применение Зелборафа увеличивает**
  - **Медиану общей выживаемости:** 13,6 месяца vs 9,7 месяца
  - **Медиану выживаемости без прогрессирования:** 6,9 месяца vs 1,6 месяца
  - **Частоту объективного ответа:** 57% vs 8,6%
- **Зелбораф обладает хорошо изученным профилем безопасности**

Метастазы в головной мозг у больных меланомой

- Метастазы в головной мозг отмечаются у **10%–40%** больных меланомой
- При аутопсии метастазы в головной мозг обнаруживаются у **75%** больных меланомой
- **Продолжительность жизни** больного меланомой с метастазами в головной мозг не превышает **3-5 месяцев**
- Метастазы в головной мозг значительно ухудшают т качество жизни пациентов
- **7,6%** - частота интракраниального объективного ответа при применении темозоломида, талидомида в комбинации с лучевой терапией у больных меланомой с метастазами в головной мозг

Зелбораф проникает через гематоэнцефалический барьер и позволяет достичь ответа на терапию (интракраниально) у 48% пациентов

Результаты ретроспективного исследования медицинской документации



85,6% больных метастатической меланомой с метастазами в головной мозг проживут **6 месяцев и более** при применении вемурафениба

Вемурафениб включён в проект клинических рекомендаций ассоциации онкологов России по диагностике и лечению меланомы кожи

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ

- Пациентам, имеющим в опухоли активирующую мутацию BRAF V600, целесообразно назначение препаратов из группы ингибиторов BRAF- киназ: вемурафениба и дабрафениба
- Лечение проводится до прогрессирования или развития выраженных токсических явлений
- В рандомизированных клинических исследованиях эти препараты продемонстрировали значительно более высокую частоту объективных ответов и статистически значимое преимущество в отношении выживаемости без прогрессирования заболевания в сравнении с дакарбазином
- На фоне приема вемурафениба отмечено также статистически значимое увеличение общей выживаемости в сравнении со стандартной химиотерапией
- При подозрении на развитие плоско-клеточного рака или кератоакантомы необходимо их хирургическое удаление с последующим гистологическим исследованием, при этом терапия ингибиторами BRAF может быть продолжена
- Определение мутаций BRAF V600 в опухолевой ткани должно проводиться в сертифицированных лабораториях

Выводы

- Мутации в гене BRAF - ключевая поломка при меланоме
- **Определение** наличия **BRAF мутации** – обязательный компонент **персонализированной терапии** метастатической меланомы
- **Зелбораф –** первый BRAF ингибитор, **достоверно увеличивающий общую выживаемость** у больных метастатической меланомой



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ