

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco107123>

Оценка влияния современных возможностей противоопухолевой лекарственной терапии меланомы кожи на онкоэпидемиологические показатели в Красноярском крае

Р.А. Зуков^{1,2}, И.П.Сафонцев^{1,2}, М.П. Клименок², Е.Н. Еремина^{1,2}¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация;²Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского, Красноярск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Одна из наиболее актуальных задач современной онкологии – разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения злокачественных новообразований, повышение их эффективности и безопасности. В настоящее время большой вклад в лечение данной патологии вносят иммуно- и таргетная терапия, и один из наиболее ярких примеров – лечение меланомы кожи.

Цель. Изучить влияние лечебной тактики на эпидемиологические показатели при заболеваемости меланомой кожи на примере Красноярского края.

Материалы и методы. Использованы данные канцер-регистра Красноярского края.

Результаты. С 2016 по 2020 г. в Красноярском крае зарегистрировано 65 042 впервые установленных случая злокачественных новообразований, из них 30 532 (46,9%) – у мужчин, 34 510 (53,1%) – у женщин. За этот же период выявлено 899 случаев меланомы кожи: 343 (38,2%) – у мужчин, 556 (61,8%) – у женщин. Наибольшее значение в лечении меланомы кожи имеет стадия заболевания: благоприятный прогноз характерен только для ранних стадий.

Применение в Красноярском крае схемы «дабрафениб + траметиниб» увеличилось с 6 (2017 г.) до 88 случаев лечения (2020 г.), а по итогам 2021 г. зафиксировано уже 164 таких случая. Также активно в регионе используется схема «вемурафениб + кобиметиниб», которая впервые применена в 2018 г. – в 8, в 2020 г. – в 55, а в 2021 г. – уже в 140 случаях лечения. Рост доли иммуноонкологической терапии в лечении пациентов с меланомой кожи ещё более показателен. Впервые в Красноярском регионе комбинация «ниволумаб + ипилимумаб» была применена в 2018 г. – в 5 случаях лечения, тогда как в 2020 г. – уже в 54. Применение пембролизумаба в лечении пациентов с меланомой кожи увеличилось с 6 случаев в 2017 г. до 459 в 2020 г.

Анализ стандартизованного показателя смертности выявил снижение на 14,82% смертности от меланомы кожи (оба пола) за период 2016–2020 гг. в Красноярском крае: с $1,35 \pm 0,35$ (2016 г.) до $1,15 \pm 0,31$ на 100 тыс. населения (2020 г.).

Заключение. Внедрение в повседневную практику современной противоопухолевой лекарственной терапии существенным образом улучшило результаты лечения меланомы кожи.

Ключевые слова: меланома кожи; таргетная терапия; иммунотерапия; Красноярский край; эпидемиология.

Как цитировать:

Зуков Р.А., Сафонцев И.П., Клименок М.П., Еремина Е.Н. Оценка влияния современных возможностей противоопухолевой лекарственной терапии меланомы кожи на онкоэпидемиологические показатели в Красноярском крае // Российский онкологический журнал. 2021. Т. 26, № 4. С. 111–120.

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco107123>

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco107123>

Effects of modern antitumor drug therapy possibilities to skin melanoma on oncological and epidemiological indicators in the Krasnoyarsk region

Ruslan A. Zukov^{1,2}, Ivan P. Safontsef^{1,2}, Marina P. Klimenok², Ekaterina N. Eremina^{1,2}

¹ Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation;

² Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky RSBHE, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Development of new diagnostics and treatment of malignant neoplasms methods increase their efficiency, and safety is one of the most urgent tasks of modern oncology. Currently, targeted and immunotherapy contributes to the treatment of malignant neoplasms. One of the examples is the treatment of skin melanoma.

AIMS: This study aimed to investigate the influence of therapeutic tactics on epidemiological indicators in the morbidity of the skin melanoma.

MATERIALS AND METHODS: The study used data of the Krasnoyarsk territory cancer-register.

RESULTS: In the Krasnoyarsk territory from 2016 to 2020 registered 65,042 cases of malignant neoplasms, of which 30,532 cases (46.9%) reported among men and 34,510 cases (53.1%) among women. In the same period, registered 899 cases of skin melanoma, 343 cases among men (38.2%) and 556 cases among women (61.8%). The most important stage in the treatment of skin melanoma is the disease stage, because only favorable prognosis characteristic for early stages of the disease.

CONCLUSIONS: Routine using modern antitumor drug therapy in everyday clinical practice has significantly changed the results of skin melanoma treatment.

Keywords: skin melanoma; targeted therapy; immunotherapy; Krasnoyarsk region; epidemiology.

To cite this article:

Zukov RA, Safontsef IP, Klimenok MP, Eremina EN. Effects of modern antitumor drug therapy possibilities to skin melanoma on oncological and epidemiological indicators in the Krasnoyarsk region. *Russian Journal of Oncology*. 2021;26(4):111–120. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco107123>

Received: 05.05.2022

Accepted: 09.09.2022

Published: 10.10.2022

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время злокачественные новообразования (ЗНО) занимают 2-е место по значимости после заболеваний сердечно-сосудистой системы среди причин смертности населения Российской Федерации (РФ). Заболеваемость, инвалидность и смертность вследствие онкологических заболеваний имеют не только медицинское, но и огромное социально-экономическое значение. Изучение влияния лечебной тактики на эпидемиологические показатели ЗНО – важный инструмент планирования и проведения специализированной помощи населению [1].

Одно из наиболее агрессивных ЗНО – меланома кожи, это связано, прежде всего, с её высокой пролиферативной активностью и склонностью к регионарному и отдалённому метастазированию. Меланома занимает значимое место в структуре смертности, несмотря на то что её доля среди всех ЗНО не превышает 2% [2].

Цель: изучить влияние лечебной тактики на эпидемиологические показатели при заболеваемости меланомой кожи на примере Красноярского края.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы данные канцер-регистра Красноярского края. Приведены показатели описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В Красноярском крае за период с 2016 по 2020 г. зарегистрировано 65 042 впервые установленных случая ЗНО, из них 30 532 (46,9%) – у мужчин, 34 510 (53,1%) – у женщин.

За этот же период выявлено 899 случаев меланомы кожи – у мужчин 343 (38,2%), 556 – у женщин (61,8%).

В Красноярском крае в 2020 г. произошел прирост (от 2016 г.) впервые выявленных случаев меланомы кожи на 13,5% (184 и 162 случая соответственно). Средний ежегодный прирост выявленных случаев на протяжении анализируемого периода составил 2,7%. Максимальный показатель для впервые выявленных случаев приходится на 2019 г. – 203 случая, но в 2020 г. он снизился на 9,4% по сравнению с 2019 г., что в первую очередь связано с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19, введением ограничительных и карантинных мер (рис. 1), которые уменьшили обращаемость населения и число обследований.

В РФ в 2020 г. по сравнению с 2016 г. выявлено на 2,8% случаев злокачественной меланомы меньше (10 162 и 10 454 случая соответственно). Максимальный показатель за этот период установлен в 2019 г. – 11 961 случай, при этом прирост (от 2016 г.) составил 14,4%. Однако в 2020 г. по сравнению с 2019 г. произошло снижение числа впервые выявленных заболеваний на 15%, что привело к снижению числа впервые выявленных заболеваний за весь период в целом (рис. 2).

В Красноярском крае в 2020 г. в структуре общей заболеваемости ЗНО меланома кожи среди обоих полов находится на 14-м месте – 1,5%. Лидирующие позиции занимают следующие ЗНО (в %): молочной железы – 11,7; кожи (кроме меланомы) – 11,6; трахеи, бронхов и лёгкого – 9,9 (рис. 3). В структуре заболеваемости мужского населения региона меланома занимает 14-е место (1,7%), у женщин – 15-е (1,3%). В России злокачественная меланома кожи занимает 12-ю позицию в общей структуре заболеваемости ЗНО (2%) [2].

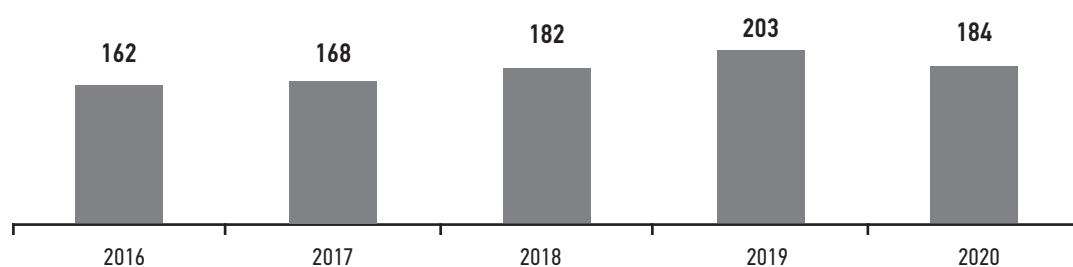


Рис. 1. Динамика впервые выявленных случаев злокачественной меланомы кожи в 2016–2020 гг. в Красноярском крае.
Fig. 1. Dynamics of malignant skin melanoma newly detected cases in the Krasnoyarsk region in 2016–2020.

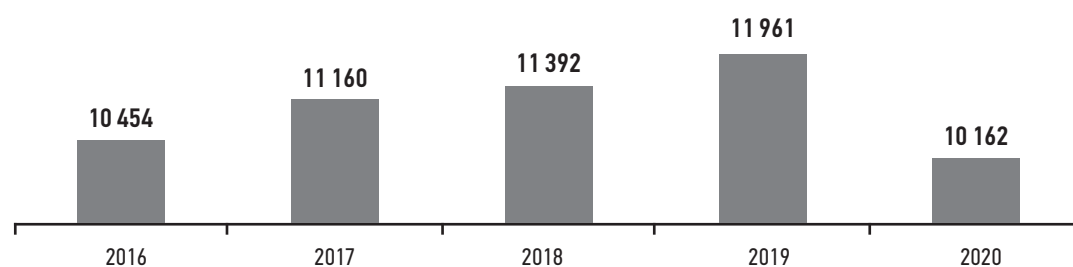


Рис. 2. Динамика впервые выявленных случаев злокачественной меланомы кожи в 2016–2020 гг. в России.
Fig. 2. Dynamics of malignant skin melanoma newly detected cases in Russia in 2016–2020.

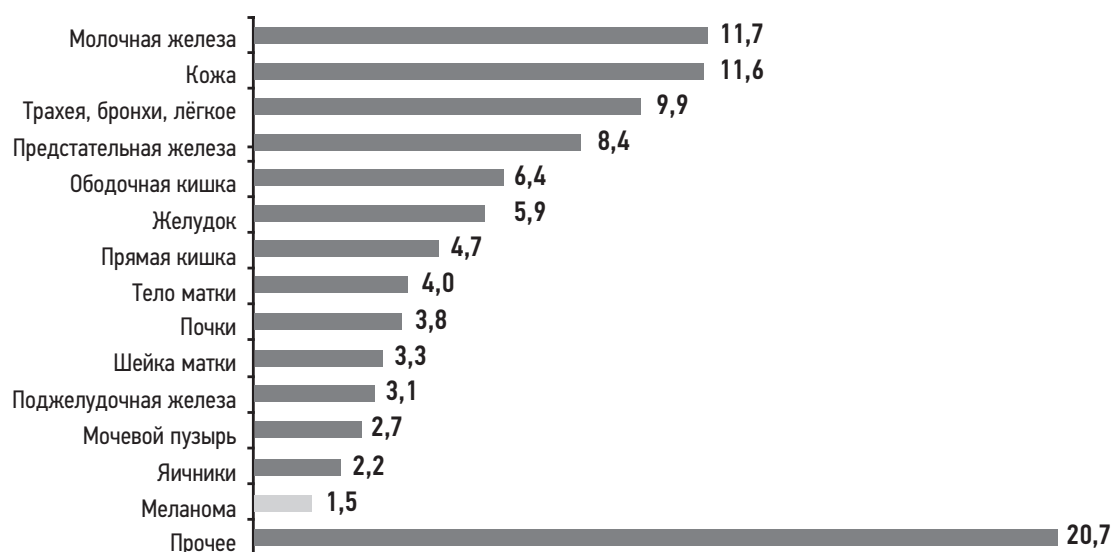


Рис. 3. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае в 2020 г., %.

Fig. 3. The malignant neoplasms morbidity structure in Krasnoyarsk region in 2020, %.

Показатель заболеваемости меланомой кожи в Красноярском крае в 2020 г. по сравнению с 2016 г. вырос на 14,3% (с 5,6 до 6,4 на 100 тыс. населения), но оставался ниже показателя в РФ на протяжении всего анализируемого периода. Максимальный показатель в Красноярском крае за период с 2016 по 2020 г. (7,1 случая на 100 тыс. населения) зафиксирован в 2019 г. и превысил на 1,4% аналогичный показатель в Сибирском федеральном округе (7 на 100 тыс. населения), а в 2020 г. превышение составило уже 14,3% (6,4 против 5,6 на 100 тыс. населения в 2016 г.) (рис. 4).

Среди женщин в Красноярском крае заболеваемость меланомой кожи в 2020 г. составила 7,1 случая на 100 тыс. женского населения (прирост на 16,4% от 2016 г., снижение на 28,3% от 2019 г. – с 9,9 до 7,1 случая на 100 тыс.). Среди мужского населения показатель заболеваемости

за период 2016–2020 гг. увеличился на 9,6%, без снижения в 2020 г. по сравнению с 2019 г. (рис. 5). Заболеваемость среди мужчин оказалась ниже, чем у женщин за весь период наблюдения, максимальное расхождение наблюдалось в 2019 г. – 49,5% (5 и 9,9 случая на 100 тыс. населения соответственно).

Средний возраст заболевших обоих полов в Красноярском крае в 2020 г. по сравнению с 2016 г. вырос с 57,8 до 58 лет. Отмечается гендерное различие, так среди женского населения средний возраст заболевания увеличился с 56 до 58,8 года, а у мужчин – снизился с 60,1 до 57 лет.

Максимальное число впервые выявленных случаев (наибольший удельный вес) заболеваний меланомой кожи в Красноярском крае в возрастных группах: 65–69 лет – 130 (14,5%), 60–64 года – 113 (12,6%),

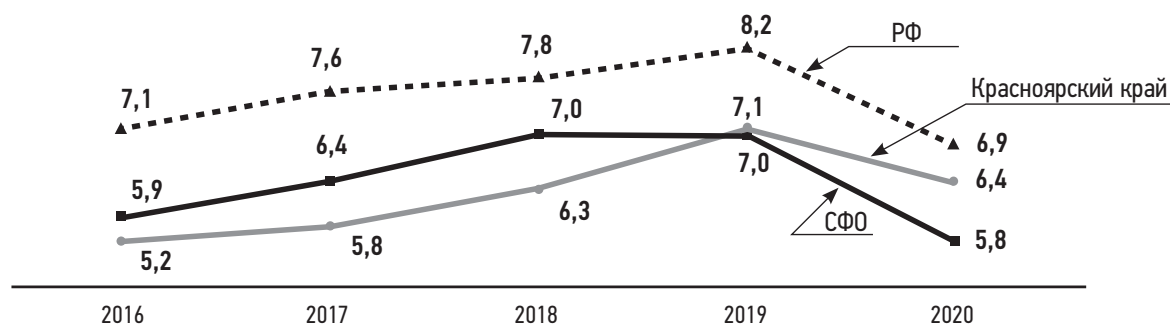


Рис. 4. Динамика заболеваемости злокачественной меланомой кожи в Красноярском крае, Сибирском федеральном округе (СФО) и Российской Федерации (РФ) в 2016–2020 гг., на 100 тыс. населения.

Fig. 4. Changes in morbidity of malignant melanoma skin in the Krasnoyarsk region, Siberian Federal District and Russian Federation in 2016–2020, per 100 thousand population.

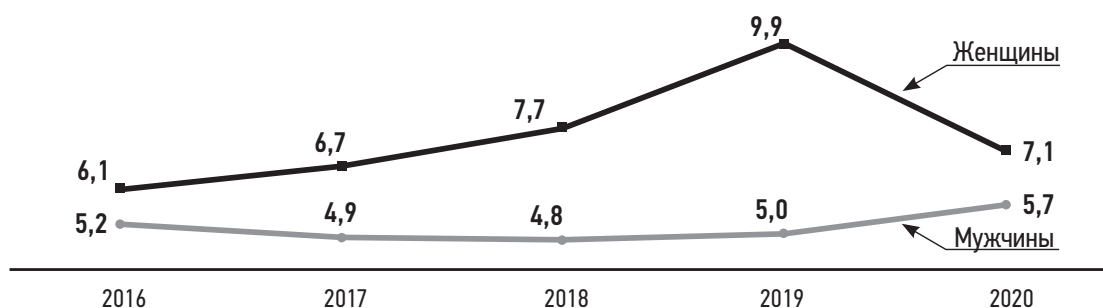


Рис. 5. Динамика заболеваемости злокачественной меланомой кожи среди мужского и женского населения в Красноярском крае в 2016–2020 гг., на 100 тыс. соответствующего населения.

Fig. 5. Changes in morbidity of malignant melanoma skin in the Krasnoyarsk region, among men and women, in 2016–2020, per 100 thousand of the corresponding population.

55–59 лет – 91 (10,1%) случай. В РФ распределение по возрастным группам следующее: 65–69 лет – 8 111 (14,7%), 60–64 года – 7 294 (13,2%), 70–74 года – 5 626 (10,2%) случаев. Динамика (сравнение данных Красноярского края за 2016 и 2020 гг.) показала наиболее активный рост заболеваемости в следующих возрастных группах: 40–44 года – на 72,1%, 80–84 года – на 104,2%, а также снижение: 75–79 лет – на 63,5%, 65–69 лет – на 23,8% (рис. 6).

За весь исследуемый период в нескольких возрастных группах отмечается активный рост заболеваемости (на 100 тыс. населения): 60–64 года (с 9,5 до 14,5), 70–74 года (с 17,7 до 23,4), 80–84 года (с 13 до 26,6). В 2020 г. по сравнению с 2016 г. можно увидеть в разных возрастных группах снижение показателя заболеваемости (на 100 тыс. населения): 75–79 лет (с 18,8 до 11,5), 85 лет и старше (с 23,7 до 13,3). Самый высокий рост показателя заболеваемости злокачественной меланомой кожи у населения Красноярского края в исследуемый период отмечается в возрастной группе 80–84 года: с 13 (2016 г.) до 26,6 (2020 г.) на 100 тыс. населения (рис. 7).

Для сравнения: в РФ в указанный период времени наибольший прирост заболеваемости выявлен в двух

возрастных группах: 70–74 года – с 21,6 до 22,8 на 100 тыс. населения, 75–79 лет – с 23,5 до 24,7 на 100 тыс. населения. Снижение заболеваемости (на 100 тыс. населения) наблюдается в следующих возрастных группах: 65–69 лет – с 20,9 (2016 г.) до 16,7 (2020 г.), 80–84 года (с 24,2 до 22,2 соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные эпидемиологические данные по Красноярскому краю свидетельствуют об актуальности проблемы и необходимости своевременного, качественного лечения. Стоит отметить, что наибольшее значение при лечении меланомы кожи имеет стадия заболевания: благоприятный прогноз характерен только для ранних стадий заболевания. Показатель 5-летней выживаемости: при I стадии – 97–99%, при II – 75–94%, при III (характерно поражение лимфатических узлов и/или наличие транзитных и/или сателлитных метастазов) – уже значительно ниже и варьирует от 32 до 93% [3, 4].

В Красноярском крае выявление злокачественной меланомы кожи за период 2016–2020 гг. увеличилось: на I–II стадиях – на 15,2%, в том числе на I стадии – на 7,6%;

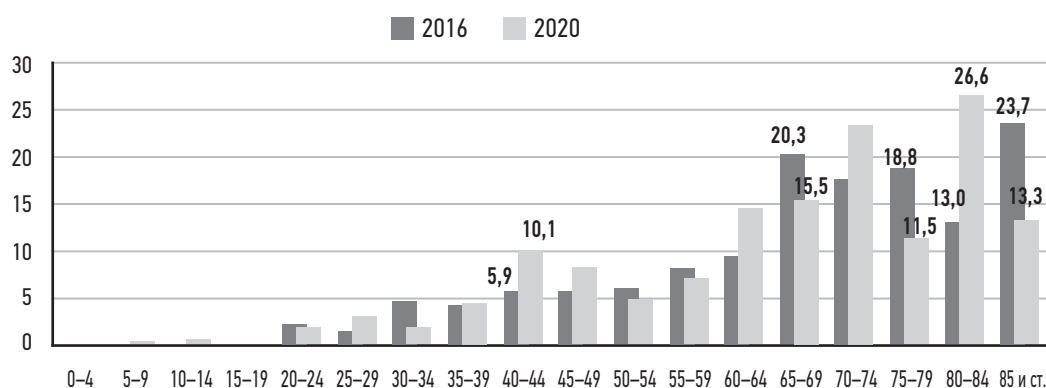


Рис. 6. Сравнительная динамика заболеваемости злокачественной меланомой кожи по возрастным группам в Красноярском крае в 2016 и 2020 гг., на 100 тыс. населения.

Fig. 6. Comparison of malignant melanoma morbidity by age groups in the Krasnoyarsk region in 2016 and 2020, per 100 thousand population.

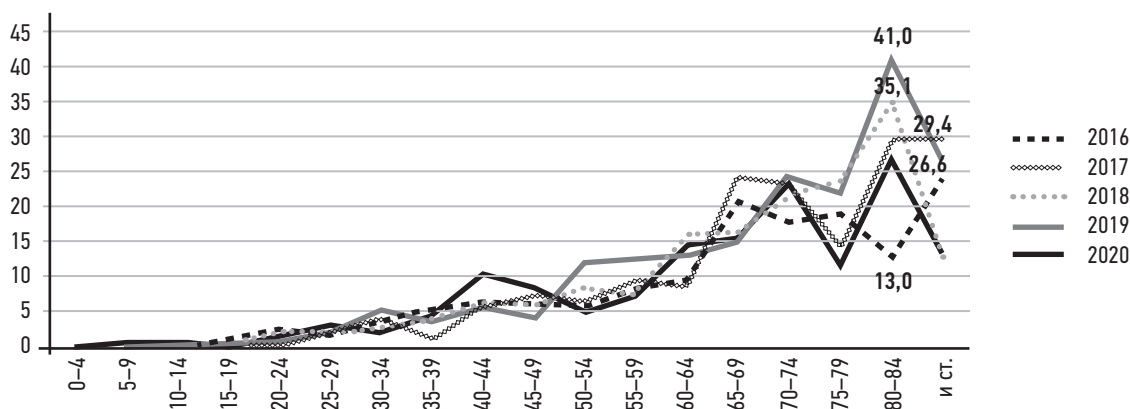


Рис. 7. Динамика заболеваемости злокачественной меланомой кожи в Красноярском крае в 2016–2020 гг. по возрастным группам.
Fig. 7. Changes in morbidity of malignant melanoma skin in the Krasnoyarsk region, by age groups, in 2016–2020, per 100 thousand population.

на II стадии – на 22,4%. Показатель запущенности при меланоме снизился на 33,6% в 2020 г. по сравнению с 2016 г.: с 23,8% до 15,8%, в основном за счет снижения случаев, выявленных на III стадии опухолевого процесса – на 7,7% (с 17,5% в 2016 г. до 9,8% в 2020 г.). Снижение доли IV стадии составило 4,8% (с 6,3% в 2016 г. до 6% в 2020 г.). Отметим, что в 2019 и 2020 гг. стадия злокачественного процесса была установлена в 100% случаев, т.е. не было случаев с неустановленной стадией заболевания (рис. 8).

Таргетная и иммуноонкологическая терапия

В последние годы не отмечено существенных изменений в специализированном лечении меланомы кожи – хирургических и радиотерапевтических подходах. Основные достижения связаны с противоопухолевой лекарственной терапией. До недавнего времени эффективных вариантов противоопухолевого лечения пациентов

с распространённой меланомой кожи было немного. Так, ответ на химиотерапевтическое лечение и/или неспецифическую иммунотерапию (интерлейкин-2 или интерферон-альфа) составлял 5–19% [5].

За последнее время в лечении данной категории пациентов получили развитие подходы, направленные на молекулярно-генетические нарушения в клетках опухоли [6, 7]. В большинстве случаев наблюдаются мутации, связанные с митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК), – сигнальный путь МАРК [7], участвующей в процессах роста, пролиферации и выживания опухолевых клеток. Онкогенную активацию сигнального пути МАРК запускают несколько механизмов. Наиболее распространённый из них – конститутивная активация киназы *BRAF*. Данная мутация встречается примерно в 40–60% случаев [8].

Известно, что *BRAF* кодирует цитоплазматическую серин-треониновую киназу. Более 97% мутаций *BRAF* локализовано в кодоне 600. Наиболее частая

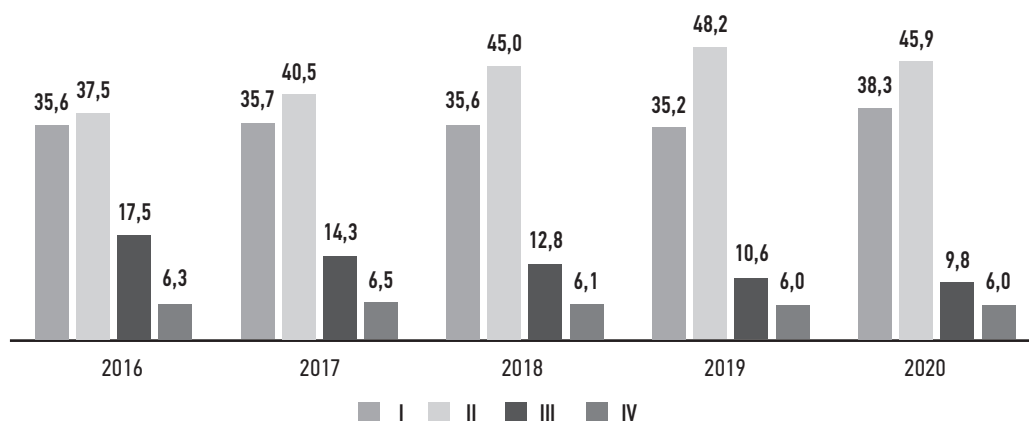


Рис. 8. Динамика выявления злокачественной меланомы кожи в Красноярском крае по распространённости опухолевого процесса (I–IV стадии), %.
Fig. 8. Changes in detection of malignant skin melanoma in the Krasnoyarsk region by the prevalence of the malignant process (I–IV stages), %.

мутация (до 90% случаев) вызвана трансверсией T → A на нуклеотиде 1799 (T1799A), что приводит к замене валина (V) на глутаминовую кислоту (E) в кодоне 600. Менее распространены замены азотистых оснований: тимина V600K – около 8–20%, аргинина V600R — 1%, лейцина V600M — 0,3%, аспарагиновой кислоты V600D — 0,1% [9].

Меланома с мутацией *BRAF* имеет отличительные клинические признаки и характеризуется более агрессивным течением по сравнению с меланомой дикого типа *BRAF* WT. Пациенты с мутацией *BRAF* обычно моложе, чаще имеют морфологический тип поверхностно-распространяющейся либо узловой меланомы, возникающей на анатомических областях без хронического воздействия солнечного излучения. Кроме того, опухоли-мутанты *BRAF* более склонны к метастазированию в головной мозг, чем опухоли *BRAF* WT. Также *BRAF*-мутация при меланоме ассоциируется с более низкой общей выживаемостью (ОВ) пациентов [10].

Идентификация *BRAF*-мутации привела к разработке вемурафениба и дабрафениба, селективных ингибиторов киназы мутировавшей *BRAF* V600, а также траметиниба и кобиметиниба, ингибиторов киназы MEK [10]. Комбинированная терапия с ингибиторами *BRAF* и MEK (например, дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб) способствовала значительному увеличению ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) у больных меланомой с *BRAF*-мутацией V600. Результаты 3-летнего обобщенного анализа представлены в двух рандомизированных исследованиях фазы III, в которых сравнивали эффективность комбинаций «дабрафениб + траметиниб», «дабрафениб + плацебо» (COMBI-d) и монотерапии вемурафенибом (COMBI-v) у пациентов с *BRAF*-мутацией V600 [10, 11]. В исследовании COMBI-d 3-летние ОВ и ВБП в группе «дабрафениб + траметиниб» составили 44 и 22%, в группе «дабрафениб + плацебо» – 32 и 12% соответственно. В исследовании COMBI-v трехлетние ОВ и ВБП в группе «дабрафениб + траметиниб» составили 45 и 24%, в группе «дабрафениб + плацебо» – 31 и 10% соответственно. Профиль безопасности длительной комбинированной терапии был аналогичен таковому в предыдущих работах [11–13].

На текущий момент имеются 5-летние данные рандомизированных исследований комбинированной терапии ингибиторами *BRAF* и MEK при неоперабельной и метастатической меланоме с наличием мутации в гене *BRAF* V600E/K. В общей сложности 563 (211 – в COMBI-d, 352 – в COMBI-v) пациентам назначена терапия «дабрафениб + траметиниб». Результаты: 4-летняя ВБП составила 21% (95% доверительный интервал (ДИ) 17–24), 5-летняя – 19% (95% ДИ 15–22); 4-летняя ОВ достигла 37% (95% ДИ 33–42), 5-летняя – 34% (95% ДИ 30–38). В многомерном анализе исходные факторы (например, число метастатических очагов и уровень лактатдегидрогеназы) были напрямую связаны с ВБП и ОВ [14, 15].

Стоит отметить, что в лечении меланомы кожи, кроме мутационного статуса, имеет значение мутационная нагрузка. Меланома кожи имеет самое высокое число мутаций на мегабазу среди всех видов рака, и в результате продуцируется широкий спектр опухолевых антигенов, которые распознаются иммунной системой и обладают высокой иммуногенностью. Наличие выраженной лимфоцитарной инфильтрации (как в первичной опухоли, так и в метастатических очагах), подтвержденной выявлением антигенов меланомы на поверхности T-лимфоцитов, проникающих в опухоль, служит предиктором чувствительности меланомы кожи к иммунотерапии [4].

Иммунотерапия в настоящее время считается многообещающим новым подходом в лечении метастатической меланомы. Иммунотерапевтические препараты можно разделить на четыре основные группы. К первой относятся биологические препараты, такие как цитокины, интерфероны и гранулоцитарно-моноцитарные колониестимулирующие факторы. Вторая – вакцины, основанные на пептиде, цельном белке, вирусе или ДНК. Третья группа – препараты адоптивной клеточной терапии, которая заключается в использовании так называемых лимфокин-активированных киллеров (LAK), инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) и других специфических лимфоцитов. Четвертая группа состоит из ингибиторов иммунных контрольных точек; последние несколько лет иммунологическое происхождение меланомы кожи привело к открытию антител, направленных на специфические мишени, такие как антипрограмируемая гибель клеток 1 (PD-1) и антицитотоксический T-лимфоцит-ассоциированный белок 4 (CTLA-4). Эти блокаторы резко увеличили ОВ пациентов с метастатической меланомой. Существует три препарата-ингибитора иммунных контрольных точек, которые одобрены для использования при лечении меланомы: антитело к CTLA-4 – ипилимумаб, и два антитела к PD-1 – ниволумаб и пембролизумаб. В настоящее время проходят клинические испытания ряда препаратов на основе антител к PD-L1/2, и несколько из них одобрены для клинического применения при ЗНО (но не меланомы кожи) [16].

Наиболее важная молекула, блокирующая CTLA-4, – ипилимумаб; исследования показали многообещающие результаты её воздействия и стойкость ответа, даже когда лечение прекратилось. Ипилимумаб – человеческое моноклональное антитело IgG1 против CTLA-4, представляет собой первый одобренный FDA ингибитор иммунных контрольных точек при метастатической меланоме. Во многих исследованиях изучалась эффективность анти-PD-1-препаратов при меланоме: ниволумаба и пембролизумаба, особенно по сравнению с монотерапией ипилимумабом. Особенный интерес представляет комбинированная иммунотерапия, показавшая значительную клиническую эффективность при удовлетворительной переносимости [16].

Один из ключевых моментов – возможность достижения долгосрочного выживания пациентов благодаря памяти иммунной системы. Фактически иммунотерапия имеет тенденцию превращать опухоль в хроническое заболевание приблизительно в 20% случаев. Так, в мета-анализе D. Schadendorf и соавт. показано, что среди 5 000 пациентов с прогрессирующей меланомой, получавших ипилимумаб, около 20% больных были живы через 10 лет от начала терапии, и это значимый показатель эффективности данного вида лечения [17].

В ряде исследований описан успех комбинированного лечения ипилимумабом и ниволумабом. Терапия ниволумабом показала частоту ответа ~40% с 12-месячной ОВ 73% по сравнению с 43% пациентов из группы дакарбазина [18]. Более того, в 2015 г. выявлено увеличение показателей ОВ на 61% у больных, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба, по сравнению с пациентами, принимавшими только плацебо [19]. Другое исследование (сравнение больных с нерезектабельной меланомой III или IV стадии, получавших либо ниволумаб, либо ипилимумаб, либо ниволумаб + ипилимумаб) показало, что медиана ВБП составила: в группе комбинированной терапии – 11,5, в группе ниволумаба – 6,9, в группе ипилимумаба – только 2,9 мес. Ипилимумаб в сочетании с ниволумабом привел к частоте ответа ~57% и ВБП 11,5 мес [20].

В Красноярском крае данные подходы активно используются в лечении пациентов с меланомой кожи. В частности, применение схемы «добрафениб + траметиниб» увеличилось с 6 (2017 г.) до 88 случаев лечения (2020 г.), а по итогам 2021 г. зафиксировано уже 164 таких случая. Также активно в регионе используется схема «вемурафениб + кобиметиниб», которая впервые применена в 2018 г. – в 8, в 2020 г. – в 55, а в 2021 г. – уже в 140 случаях лечения.

Рост доли иммуноонкологической терапии в лечении пациентов с меланомой кожи ещё более показателен. Впервые в Красноярском регионе комбинация «ниволумаб + ипилимумаб» была применена в 2018 г. – в 5 случаях лечения, тогда как в 2020 г. – уже в 54. Применение пембролизумаба в лечении пациентов с меланомой кожи увеличилось с 6 случаев в 2017 г. до 459 в 2020 г.

Использование данных подходов изменило онкоэпидемиологические показатели в регионе. Анализ стандартизованного показателя смертности выявил снижение на 14,82%

смертности от меланомы кожи (оба пола) за период 2016–2020 гг. в Красноярском крае: с $1,35 \pm 0,35$ (2016 г.) до $1,15 \pm 0,31$ на 100 тыс. населения (2020 г.). Стоит отметить, что снижение смертности произошло в основном за счет уменьшения (на 42,9%) показателя среди женщин с 2016 по 2020 г.: с 1,4 до 0,8 случая на 100 тыс. населения. Среди мужчин за тот же период показатель вырос на 36,4% (с 1,1 до 1,5 случая на 100 тыс. населения).

По итогам 2020 г. в Красноярском крае на учёте состояли 1 706 пациентов со злокачественной меланомой кожи, прирост с 2016 г. (1 333 больных) составил 27,9%. Абсолютное число состоящих на учёте 5 лет и более в 2020 г. выросло на 29,9% (2016 г. – 772, 2020 г. – 1 003 больных). Показатель состоящих на учёте 5 лет и более в 2020 г. составил 58,8%, в 2016 г. – 57,9% от всех состоящих на учёте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в повседневную практику современной противоопухолевой лекарственной терапии существенным образом улучшило результаты лечения меланомы кожи. На примере Красноярского края показано, что иммуноонкологическая и таргетная терапия стали неотъемлемым стандартом лечения, что привело к снижению показателей смертности и увеличению контингента больных меланомой кожи, состоящих на учёте 5 лет и более.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Исследование проведено без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и написания статьи, прочли и одобрили направление рукописи на публикацию.

Funding source. The study received no funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году». Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-_s-podpisyu_.pdf. Дата обращения: 12.01.2020.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой [Internet]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – фили-

ал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. Дата обращения: 12.01.2020. Доступ по ссылке: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/pomoshh-2020-el-versiya.pdf>

3. Gershenwald J.E., Scolyer R.A. Melanoma staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition and beyond // *Ann Surg Oncol*. 2018. Vol. 25, N 8. P. 2105–2110. doi: 10.1245/s10434-018-6513-7

4. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual // *CA Cancer J Clin*. 2017. Vol. 67, N 6. P. 472–492. doi: 10.3322/caac.21409
5. Вахитова И.И., Миченко А.В., Потекаев Н.Н. и др. Распространённость факторов риска развития меланомы кожи в популяции дерматологических пациентов // *Клиническая дерматология и венерология*. 2020. Т. 19, № 5. С. 630–636. doi: 10.17116/klinderma202019051630
6. Stang A., Jöckel K.H. Does skin cancer screening save lives? A detailed analysis of mortality time trends in Schleswig-Holstein and Germany // *Cancer*. 2016. Vol. 122, N 3. P. 432–437. doi: 10.1002/cncr.29755
7. Еремина Е.Н., Караханян А.Р., Вахрунин Д.А. и др. Молекулярно-генетические маркеры пигментной меланомы кожи (обзор литературы) // *Сибирское медицинское обозрение*. 2020. № 3. С. 38–46. doi: 10.20333/2500136-2020-3-38-46
8. Giunta E.F., de Falco V., Napolitano S., et al. Optimal treatment strategy for metastatic melanoma patients harboring BRAF-V600 mutations // *Ther Adv Med Oncol*. 2020. Vol. 12. P. 1–15. doi: 10.1177/1758835920925219
9. In G.K., Poorman K., Saul M., et al. Molecular profiling of melanoma brain metastases compared to primary cutaneous melanoma and to extracranial metastases // *Oncotarget*. 2020. Vol. 11, N 33. P. 3118–3128. doi: 10.18632/oncotarget.27686
10. Vanni I., Tanda E.T., Spagnolo F., et al. The current state of molecular testing in the BRAF-mutated melanoma landscape // *Front Mol Biosci*. 2020. Vol. 7. [about 16 p.]. Дата обращения: 12.01.2020. Доступ по ссылке: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2020.00113>. doi: 10.3389/fmolb.2020.00113
11. Shain A.H., Yeh I., Kovalyshyn I., et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373, N 20. P. 1926–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1502583
12. Long G.V., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D., Gogas H. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with met-

- astatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study // *Ann Oncol*. 2017. Vol. 28, N 7. P. 1631–1639. doi: 10.1093/annonc/mdx176
13. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma // *Ann Oncol*. 2016. Vol. 27. Suppl. 6. P. VI552–VI587. doi: 10.1093/annonc/mdw435.37
14. Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D., et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 381, N 7. P. 626–636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059
15. Long G.V., Weber J.S., Infante J.R., et al. Overall survival and durable responses in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib combined with trametinib // *J Clin Oncol*. 2016. Vol. 34, N 8. P. 871–878. doi: 10.1200/JCO.2015.62.9345
16. Forde P.M., Chaft J.E., Smith K.N., et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378, N 21. P. 1976–1986. doi: 10.1056/NEJMoa1716078
17. Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C., et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2015. Vol. 33, N 17. P. 1889–1894. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2736
18. Rosner S., Kwong E., Shoushtari A.N., et al. Peripheral blood clinical laboratory variables associated with outcomes following combination nivolumab and ipilimumab immunotherapy in melanoma. *Cancer Med*. 2018. Vol. 7, N 3. P. 690–697. doi: 10.1002/cam4.1356
19. Postow M.A., Callahan M.K., Wolchok J.D. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2015. Vol. 33, N 17. P. 1974–1982. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4358
20. Larkin J., Hodi F.S., Wolchok J.D. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373, N 13. P. 1270–1271. doi: 10.1056/NEJM1509660

REFERENCES

1. State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020». Available from: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-_s-podpisyu_.pdf. (In Russ).
2. Kaprin AD, Starynsky VV, Shahzadova AO., editors. *Status of oncological assistance to the population of Russia in 2020* [Internet]. Moscow : MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2021. (In Russ).
3. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition and beyond. *Ann Sur Oncol*. 2018;25(8):2105–2110. doi: 10.1245/s10434-018-6513-7
4. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472–492. doi: 10.3322/caac.21409
5. Vakhitova II, Michenko AV, Potekaev NN, et al. The prevalence of risk factors for development of melanoma among dermatological patients. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(5):630–636. (In Russ.). doi: 10.17116/klinderma202019051630
6. Stang A, Jöckel KH. Does skin cancer screening save lives? A detailed analysis of mortality time trends in Schleswig-Holstein and Germany cancer. *Cancer*. 2016;122(3):432–437. doi: 10.1002/cncr.29755
7. Eremina EN, Karakhanyan AR, Vahraunin DA, et al. Molecular genetic markers of pigment melanoma of the skin (literature review). *Siberian medical review*. 2020;3:38–46. (In Russ). doi: 10.20333/2500136-2020-3-38-46
8. Giunta EF, de Falco V, Napolitano S, et al. Optimal treatment strategy for metastatic melanoma patients harboring BRAF-V600 mutations. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1–15. doi: 10.1177/1758835920925219
9. In GK, Poorman K, Saul M, et al. Molecular profiling of melanoma brain metastases compared to primary cutaneous melanoma and to extracranial metastases. *Oncotarget*. 2020;11(33):3118–3128. doi: 10.18632/oncotarget.27686
10. Vanni I, Tanda ET, Spagnolo F, et al. The Current state of molecular testing in the BRAF-mutated melanoma landscape. *Front Mol Biosci*. 2020;7:[about 16 p.]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2020.00113>. doi: 10.3389/fmolb.2020.00113
11. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The Genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *N Engl J Med*. 2015;373(20):1926–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1502583
12. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and

safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017;28(7):1631–1639. doi: 10.1093/annonc/mdx176

13. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic *BRAF* V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2016;27 Suppl. 6:vi552–vi587. doi: 10.1093/annonc/mdw435.37

14. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626–636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059

15. Long GV, Weber JS, Infante JR, et al. Overall survival and durable responses in patients with *BRAF* V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib combined with trametinib. *J Clin Oncol.* 2016;34(8):871–878. doi: 10.1200/JCO.2015.62.9345

16. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1976–1986. doi: 10.1056/NEJMoa1716078

17. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1889–1894. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2736

18. Rosner S, Kwong E, Shoushtari AN, et al. Peripheral blood clinical laboratory variables associated with outcomes following combination nivolumab and ipilimumab immunotherapy in melanoma. *Cancer Med.* 2018;7(3):690–697. doi: 10.1002/cam4.1356

19. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1974–1982. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4358

20. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1270–1271. doi: 10.1056/NEJM1509660

ОБ АВТОРАХ

* **Зуков Руслан Александрович**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 660133, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>;
eLibrary SPIN: 3632-8415;
e-mail: ethics.committee@mail.ru

Сафонцев Иван Петрович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8177-6788>;
eLibrary SPIN: 1548-5565;
e-mail: SIP@onkolog24.ru;

Клименок Марина Петровна;
e-mail: klimenok71@mail.ru

Еремина Екатерина Николаевна;
eLibrary SPIN: 4132-0336;
e-mail: eremina.catia2010@yandex.ru

AUTHORS INFO

* **Ruslan A. Zukov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 16 1st Smolenskaya Str., 660133, Krasnoyarsk, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>;
eLibrary SPIN: 3632-8415;
e-mail: ethics.committee@mail.ru

Ivan P. Safontsef, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8177-6788>;
eLibrary SPIN: 1548-5565;
e-mail: SIP@onkolog24.ru

Marina P. Klimenok;
e-mail: klimenok71@mail.ru

Ekaterina N. Eremina;
eLibrary SPIN: 4132-0336;
e-mail: eremina.catia2010@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author