



# Роль иммунотерапии в современном лекарственном лечении метастатической меланомы кожи.

Подготовил: студент 5 курса  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова  
Трушин А.Ю.

# Актуальность проблемы

Меланома



По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый год по всему миру диагностируется около 132 000 новых случаев меланомы.

Иммунотерапия



Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

# Меланома

это злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов (пигментные клетки продуцирующие меланин)

## Формы меланомы

### кожи:





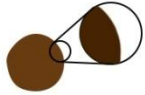





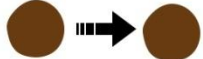
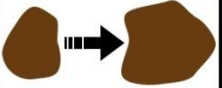
- Поверхностно-распространяющаяся
- Узловая ( нодулярная)
- Акролентигинозная
- Лентигинозная
- Ахроматическая (беспигментная)

Др. формы: увеальная, меланома слизистых оболочек, меланома мягких тканей и т.д.



# Диагностика меланомы.

- Правило ABCDE
- **A** – asymmetry
- **B** – border irregularity
- **C** - color
- **D** – diameter
- **E** – evolving

	Признак	
	<b>A</b> asymmetry	
	<b>B</b> border	
	<b>C</b> color	
	<b>D</b> diameter	
	<b>E</b> evolution	

# Зачем нужна биопсия?



Пигментный  
невус



Базально-клеточный рак



Меланома



Гемангиома

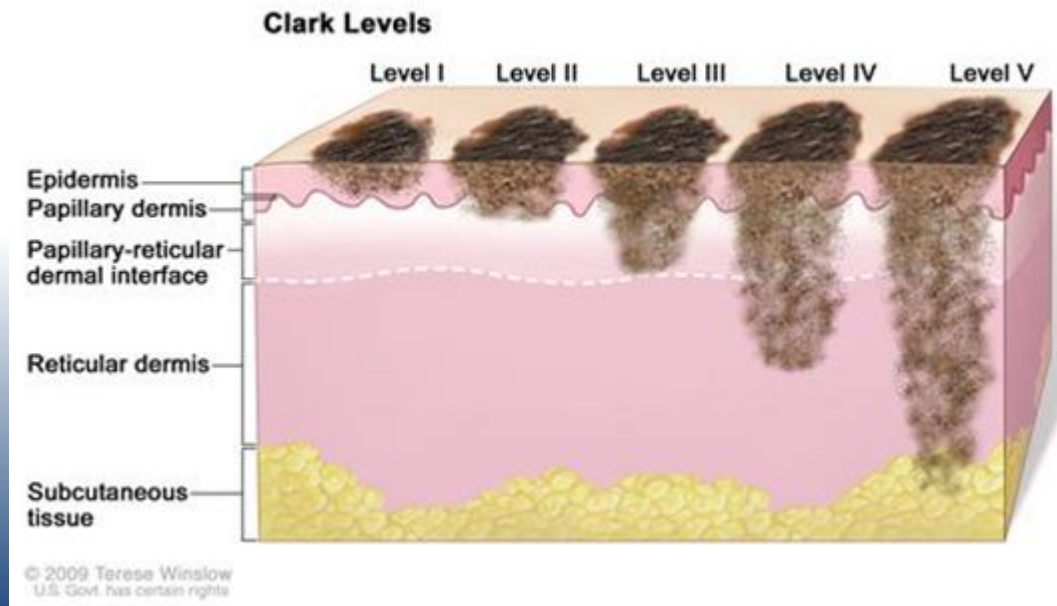
# Биопсия кожи.

- Выполняется всегда с целью дифференцировки заболевания
- Ключевая процедура постановки диагноза
- Предназначена для всех атипичных появлений на коже (доброкачественные/злокачественные)



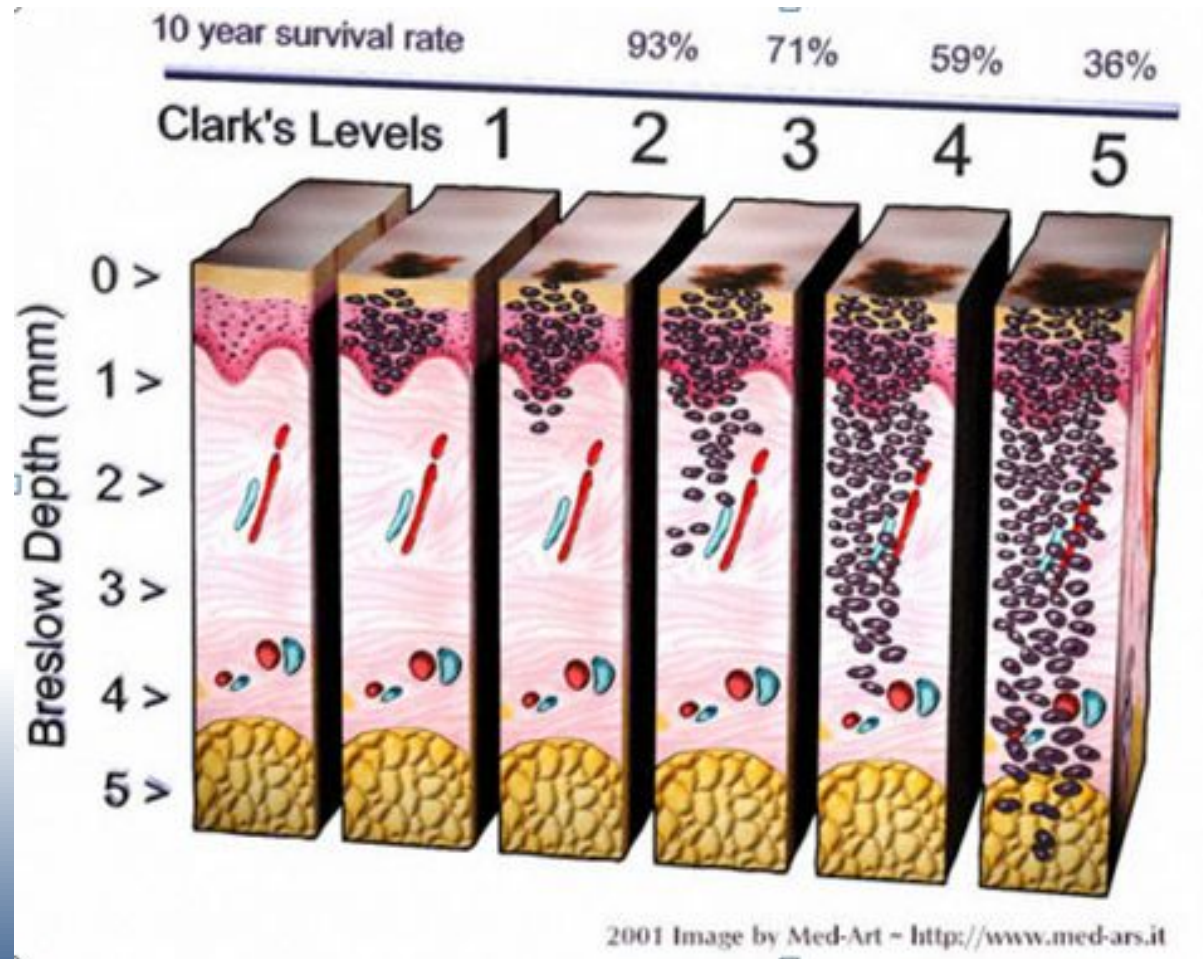
# Уровни инвазии по Кларку.

- **Уровень инвазии I:** меланома в пределах эпидермиса - “меланома in situ”.
- **Уровень инвазии II:** меланома пересекает эпидермис и проникает в сосочковый слой дермы.
- **Уровень инвазии III:** опухоль заполняет область сосочкового слоя дермы. Такие опухоли вступают в фазу вертикального роста.
- **Уровень инвазии IV:** опухолевые клетки преодолевают барьер между сосочковым и сетчатым слоями дермы и распространяются в сетчатом слое дермы.
- **Уровень инвазии V:** опухоль распространяется в подкожную клетчатку.



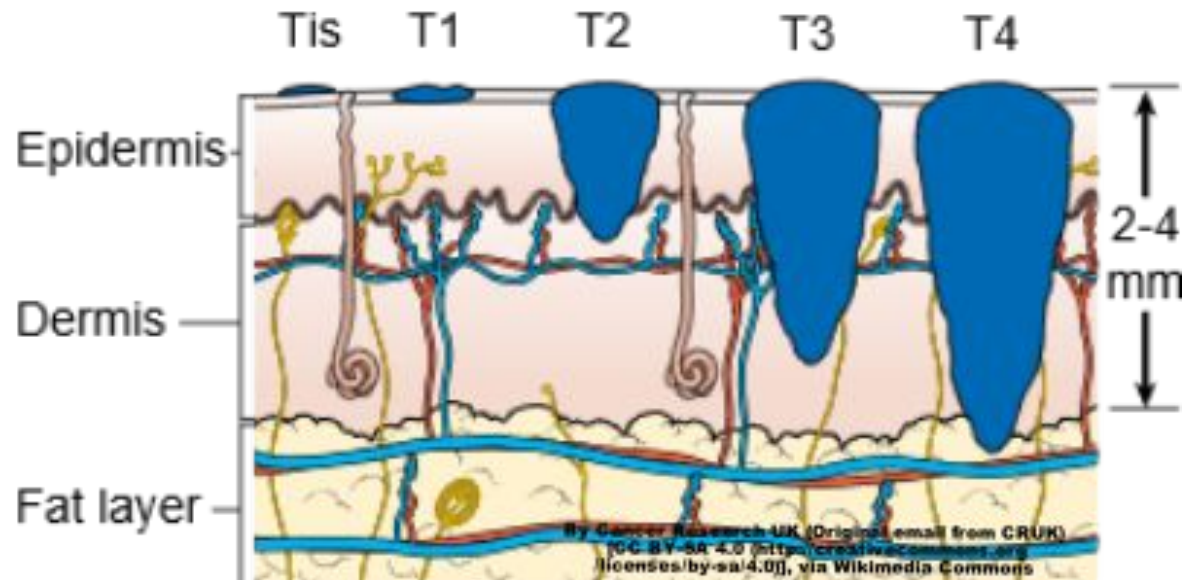
# Уровни инвазии по Бреслоу.

- T1: 1 мм и менее;  
«Тонкие меланомы»;
- T2: 1-2 мм;
- T3: 2-4 мм;
- T4: глубина меланомы больше 4 мм,  
«Толстые опухоли»





# TNM



**Tx:** Невозможно оценить состояние первичной опухоли.

**T0:** Отсутствуют признаки первичной опухоли.

**Tis:** Меланома in situ опухоль в пределах эпидермиса.

**T1a:** Толщина меланомы составляет до 1,0 мм. Признаки изъязвления отсутствуют. Скорость митоза не превышает  $1/\text{мм}^2$ .

**T1b:** Толщина меланомы составляет до 1,0 мм. Отмечается изъязвление. Скорость митоза равна или превышает  $1/\text{мм}^2$ .

**T2a:** Толщина меланомы составляет от 1,01 до 2,0 мм. Признаки изъязвления отсутствуют.

**T2b:** Толщина меланомы составляет от 1,01 до 2,0 мм. Отмечается изъязвление кожи.

**T3a:** Толщина меланомы составляет от 2,01 до 4,0 м. Признаки изъязвления отсутствуют.

**T3b:** Толщина меланомы составляет от 2,01 до 4,0 мм. Отмечается изъязвление кожи.

**T4a:** Толщина меланомы превышает 4,0 мм. Признаки изъязвления отсутствуют.

**T4b:** Толщина меланомы превышает 4,0 мм. Отмечается изъязвление кожи.

- **NX** невозможно оценить состояние регионарных лимфатических узлов.  
**N0** в регионарных лимфоузлах отсутствуют метастазы.  
**N1** опухоль распространяется на один регионарный лимфатический узел.  
**N2** опухоль распространяется на 2 или 3 регионарных лимфатических узла ИЛИ распространение опухоли на соседние участки кожи без поражения лимфоузлов.  
**N3** опухоль распространяется на 4 и более лимфатических узлов ИЛИ распространение на лимфатические узлы, которые связаны друг с другом, ИЛИ распространение опухоли на соседние участки кожи с поражением регионарных лимфоузлов.
- **M0** метастазы отсутствуют.  
**M1a** метастазы в кожу, подкожные ткани или лимфатические узлы в отдаленных участках тела. Уровень ЛДГ в норме.  
**M1b** метастазы в легкие. Уровень ЛДГ в норме.  
**M1c** метастазы в другие органы ИЛИ распространение в любые отдаленные органы с повышением уровня ЛДГ.

# Таргетная терапия



# BRAF - мутация

- Около 50 % всех меланом кожи имеют мутацию BRAF
- Определение мутации BRAF имеет клиническое значение
- BRAF ингибиторы вемурафениб, дабрафениб используются для лечения метастатической меланомой при мутации BRAF V600E

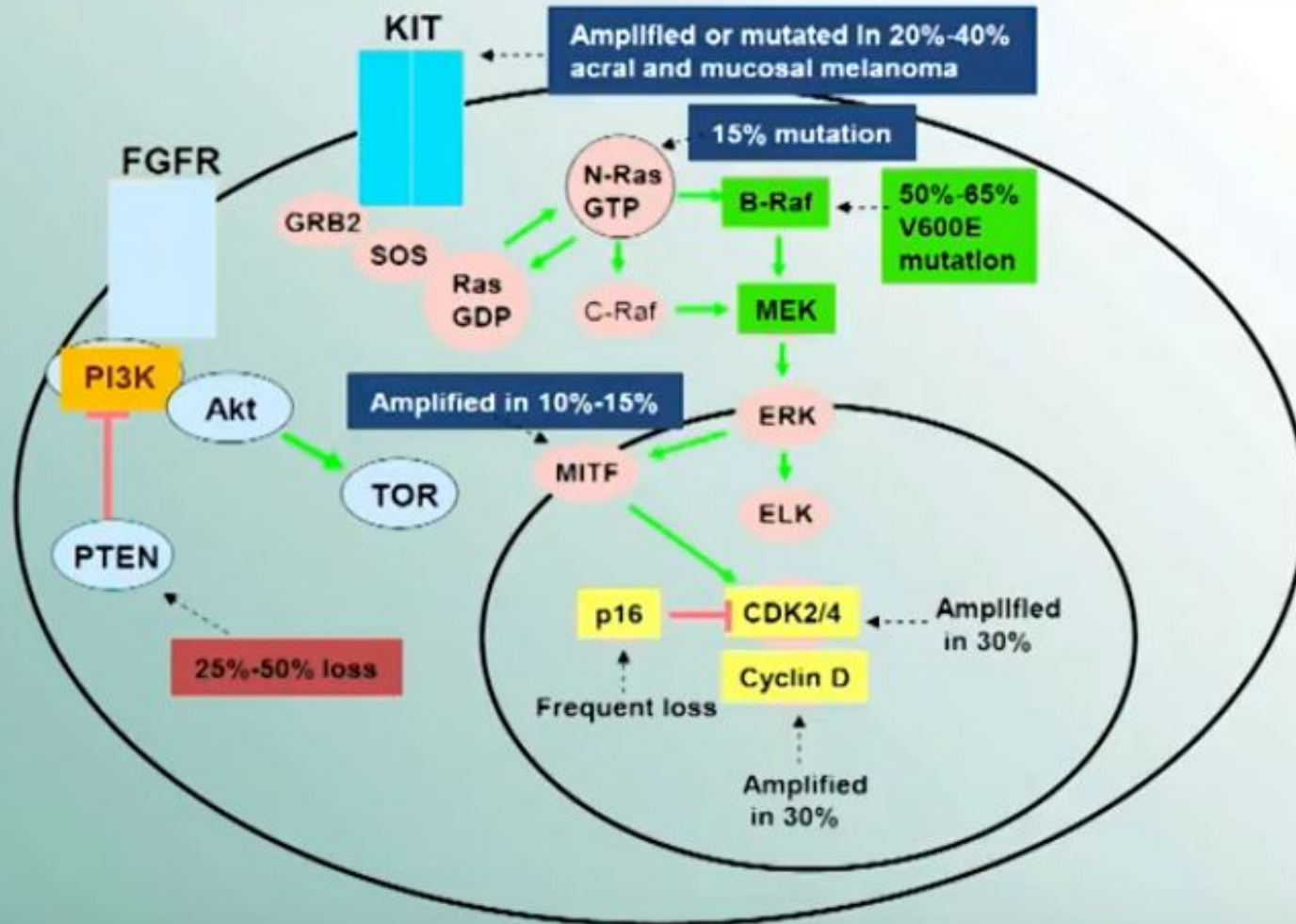
# Применение таргетных препаратов при меланоме.



через 4 месяца



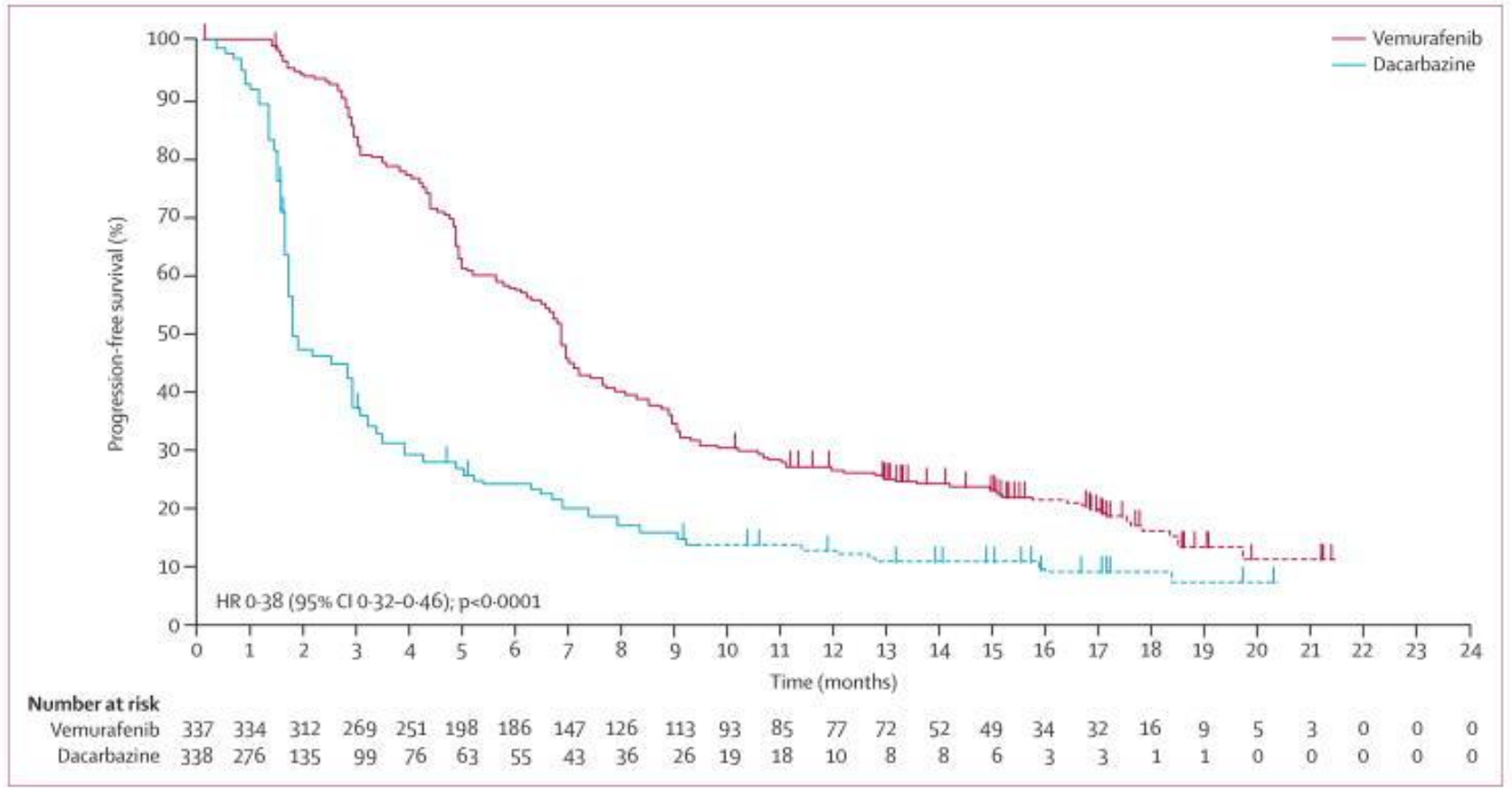
# Molecular Alterations in Melanoma



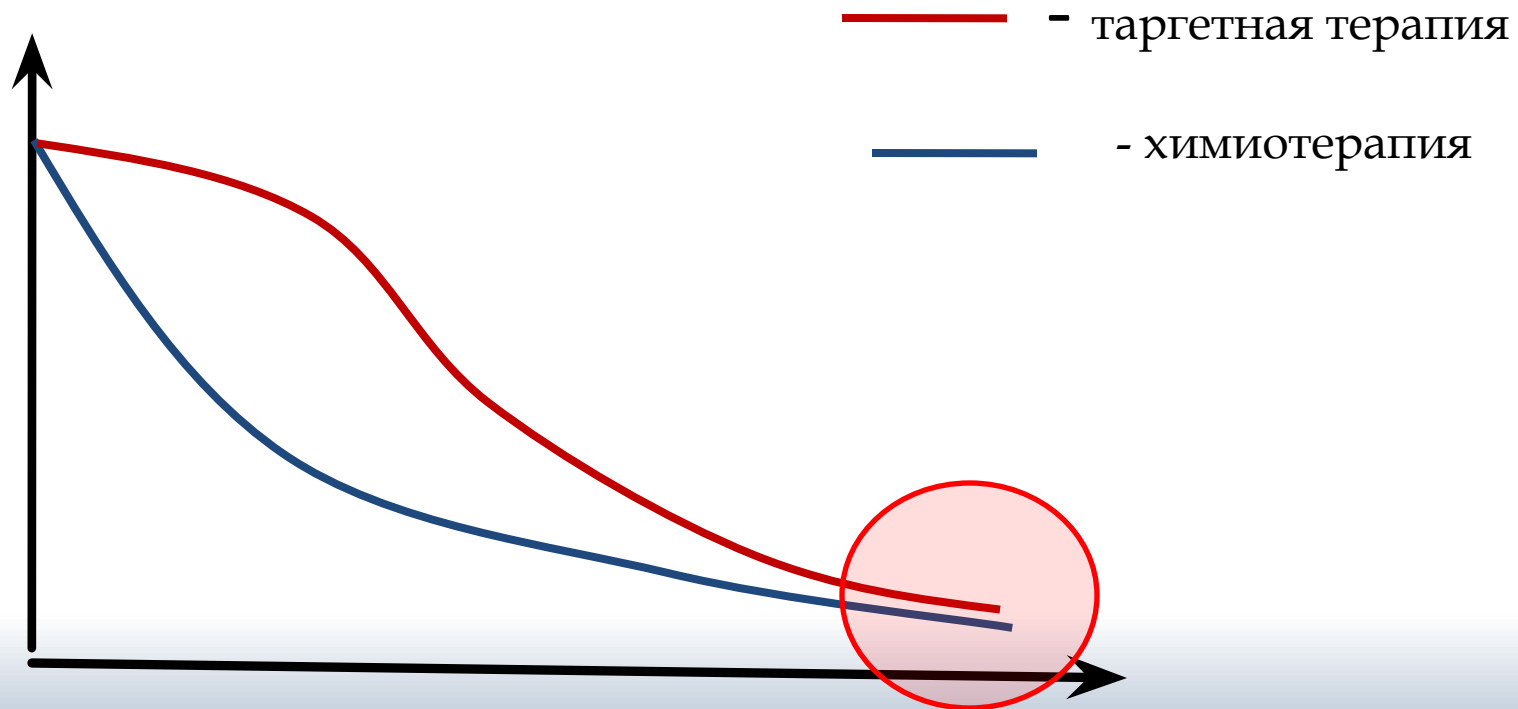
## Safety and efficacy of vemurafenib in *BRAF*<sup>V600E</sup> and *BRAF*<sup>V600K</sup> mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study

Prof Grant A McArthur, MB BS , Prof Paul B Chapman, MD, Caroline Robert, MD, James Larkin, MD, John B Haanen, MD, Prof Reinhard Dummer, MD, Prof Antoni Ribas, MD, Prof David Hogg, MD, Omid Hamid, MD, Paolo A Ascierto, MD, Prof Claus Garbe, MD, Alessandro Testori, MD, Michele Maio, MD, Paul Lorigan, MD, Prof Celeste Lebbé, MD, Thomas Jouary, MD, Prof Dirk Schadendorf, MD, Stephen J O'Day, MD, Prof John M. Kirkwood, MD, Prof Alexander M Eggermont, MD, Prof Brigitte Dréno, MD, Prof Jeffrey A Sosman, MD, Keith T Flaherty, MD, Ming Yin, PhD, Ivor Caro, MD, Suzanne Cheng, PhD, Kerstin Trunzer, PhD, Prof Axel Hauschild, MD

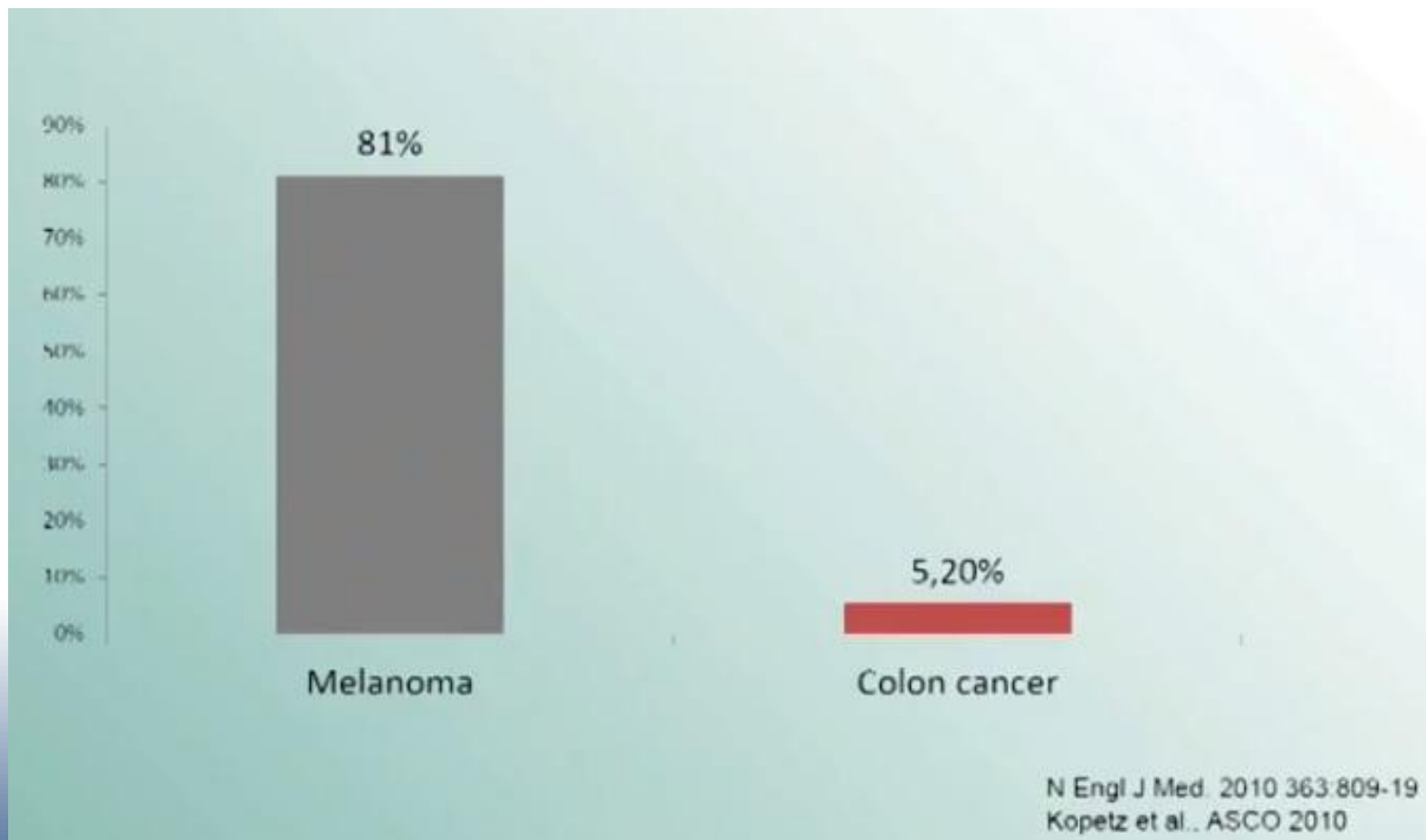
Published: 06 February 2014



# Таргетная терапия и химиотерапия.



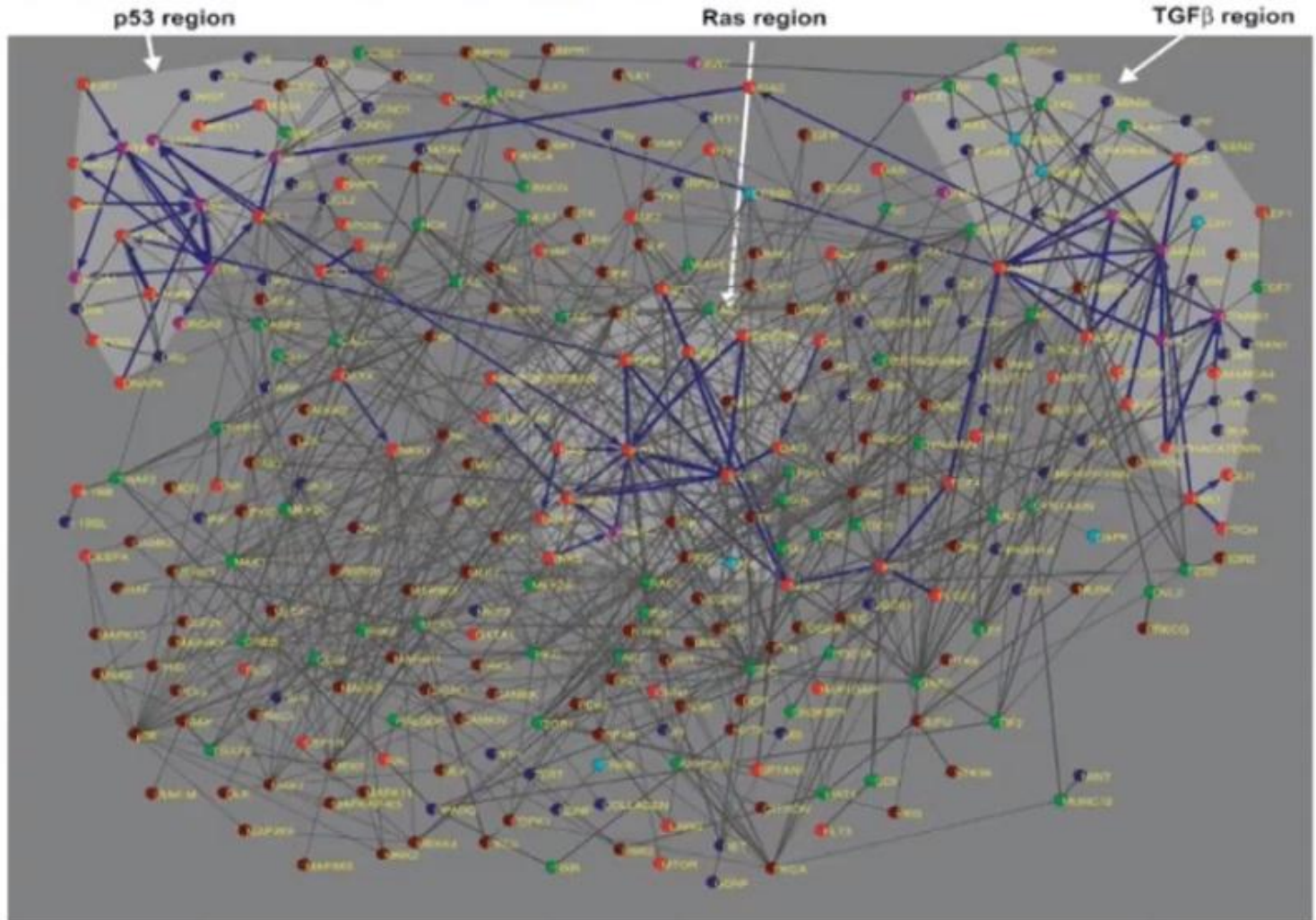
# Ответ на таргетную терапию (пациенты имеющие BRAF мутацию)



# Резистентность.

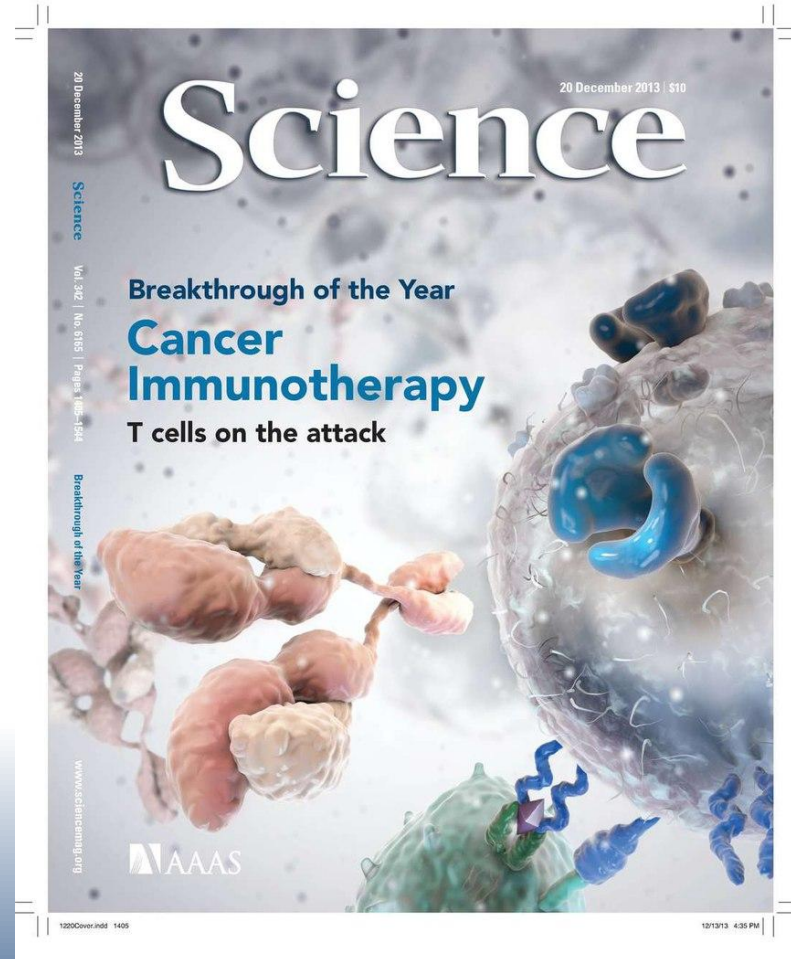
## A map of human cancer signaling

Qinghua Cui<sup>1</sup>, Yun Ma<sup>2</sup>, Maria Jaramillo<sup>3</sup>, Hamza Bari<sup>1</sup>, Arif Awan<sup>1</sup>, Song Yang<sup>4</sup>, Simo Zhang<sup>2</sup>, Lixue Liu<sup>2</sup>, Meng Lu<sup>2</sup>, Maureen O'Connor-McCourt<sup>3</sup>, Enrico O Purisima<sup>1,3</sup> and Edwin Wang<sup>1,3,\*</sup>

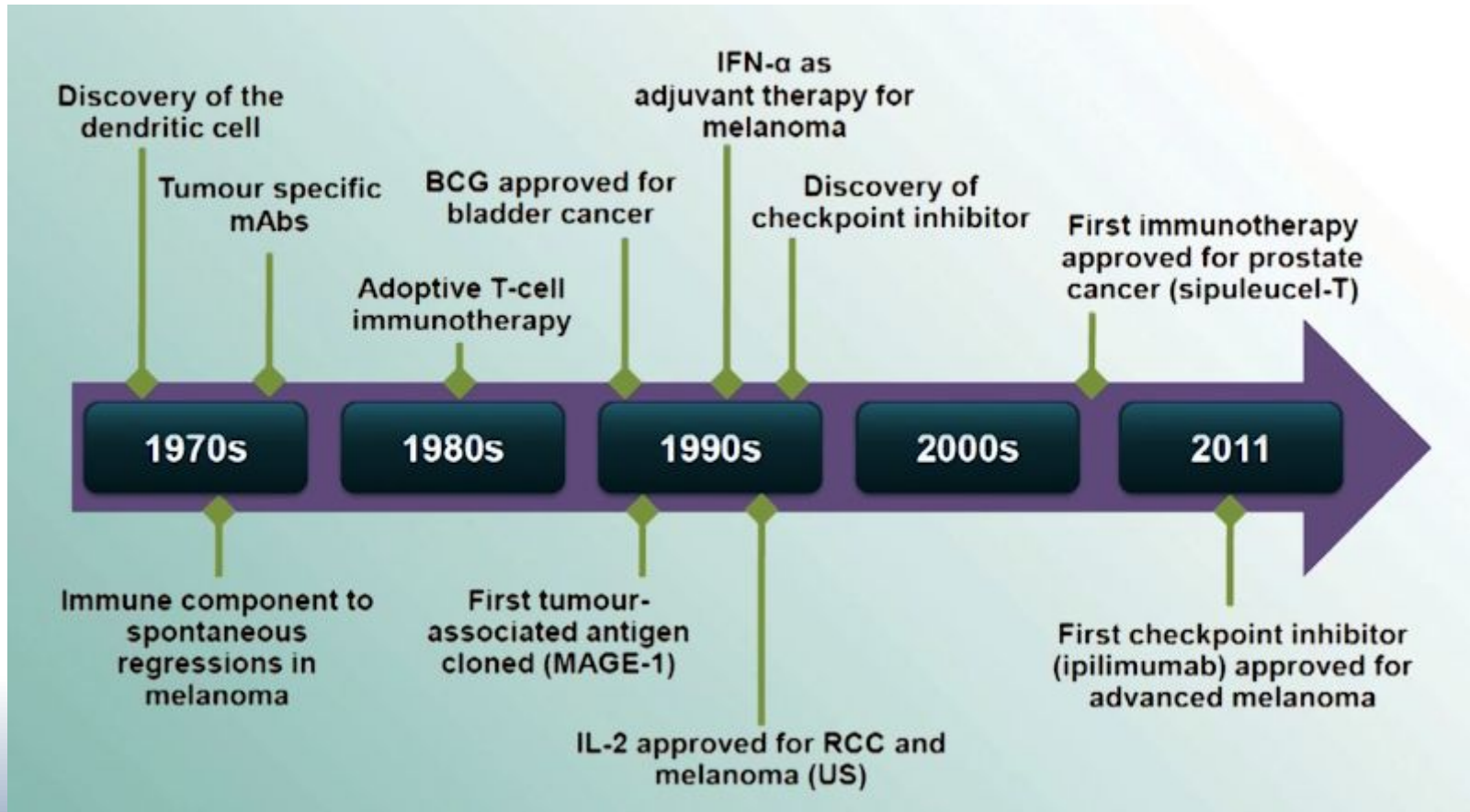




# Иммунотерапия.



# История иммунотерапии.



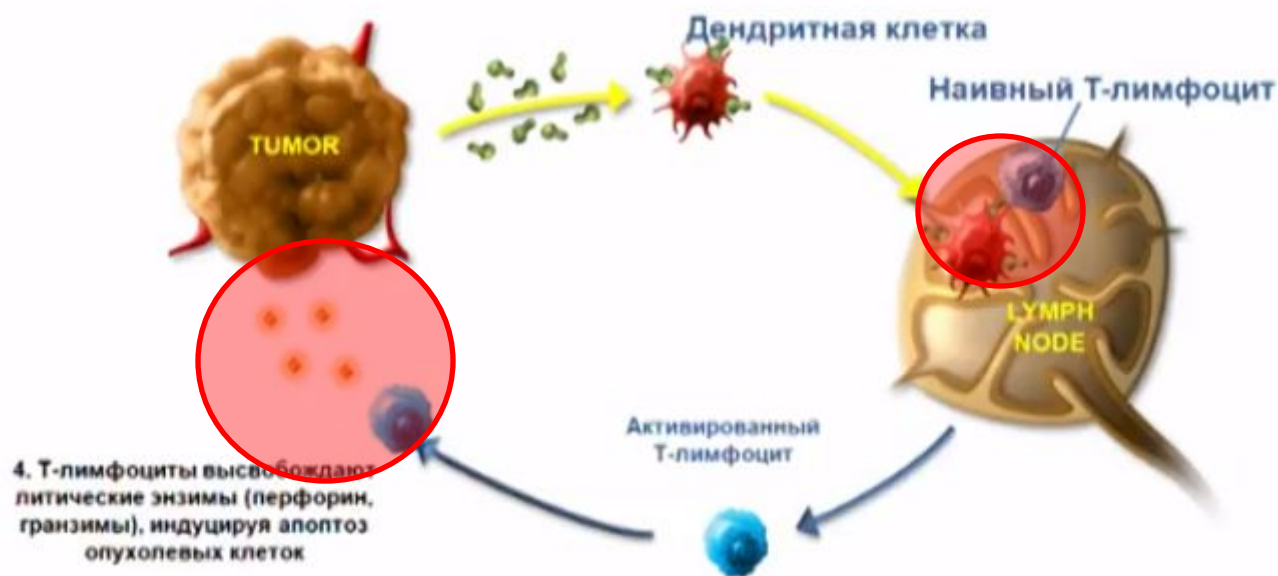
- Adapted from Kirkwood LM *Ca J Clin* 2012, G2: 309-35; George S et al *JNCCN* 2011; 9:1011-18; Garbe C et al *The Oncologist* 2011; 16:2-24

# Механизмы.



- Т-лимфоциты играют важную роль в распознавании и уничтожении опухолевых клеток.
- Т-лимфоцит имеет множество рецепторов
- CTLA -4 и PD1 – ингибирующие рецепторы.

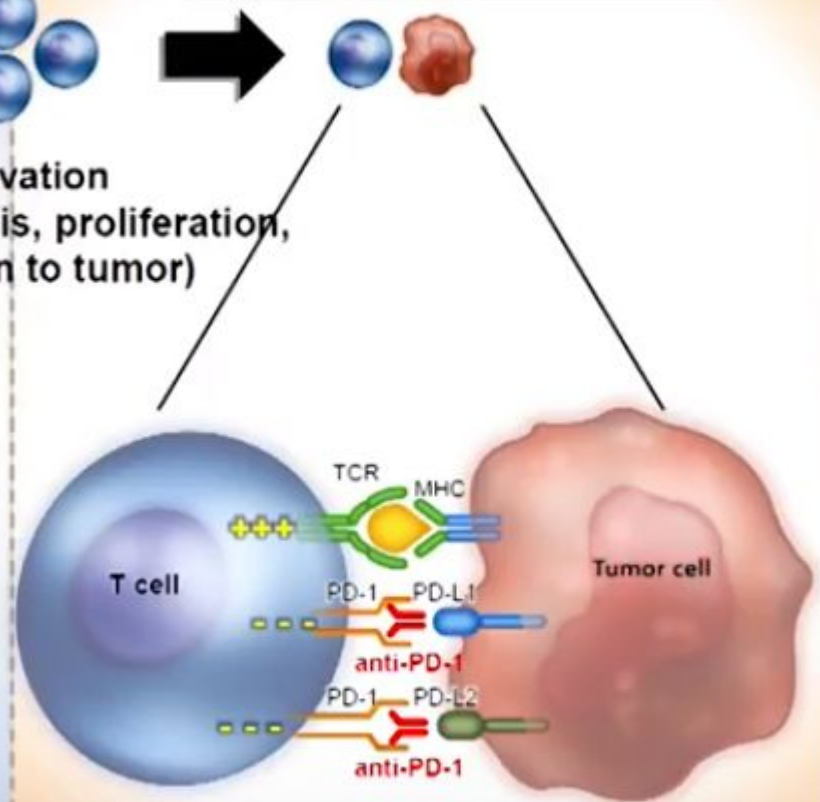
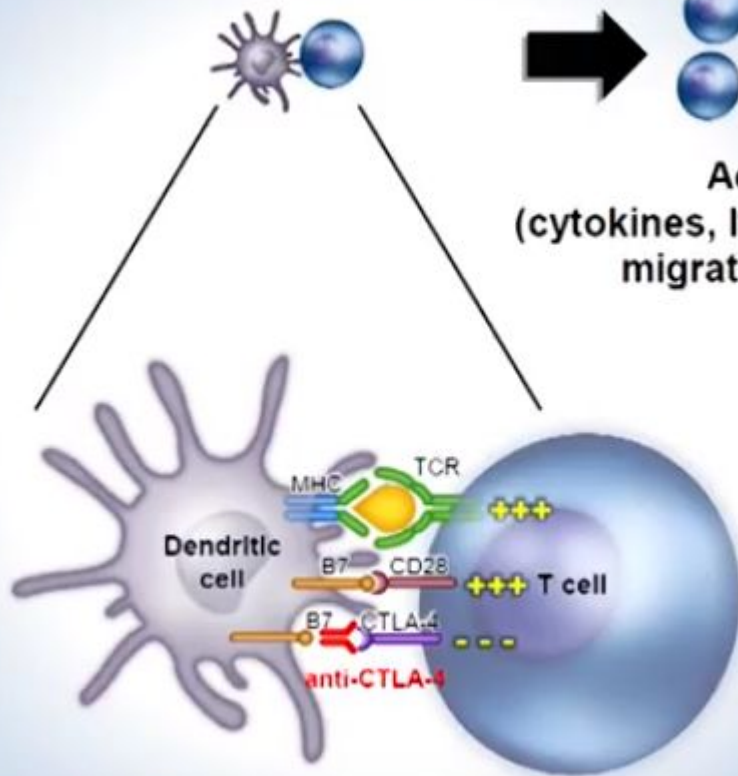
# «Идеальный» иммунный ответ на опухоль.



Mostly CENTRAL in LNN

Mostly PERIPHERAL  
Tumor Microenvironment

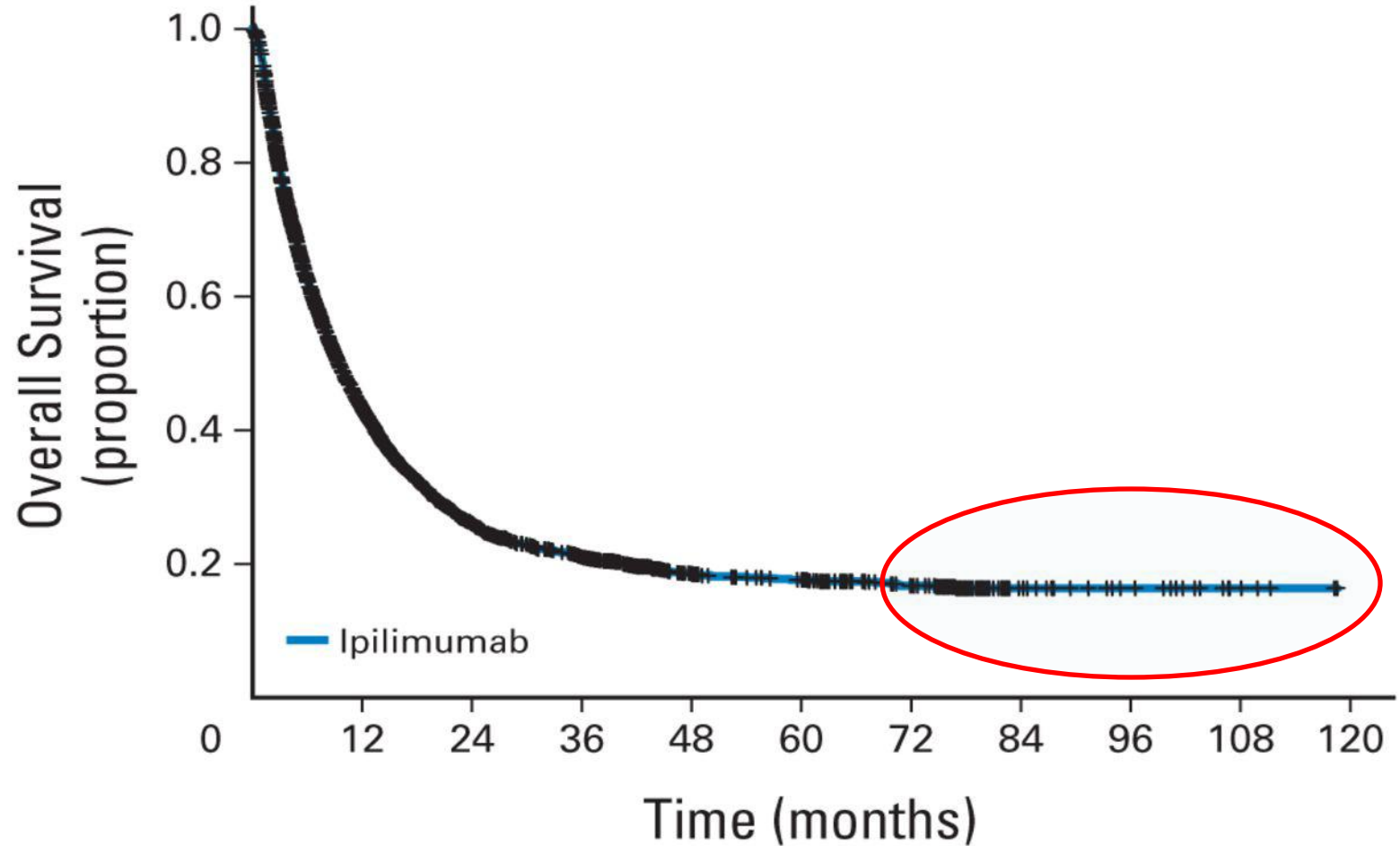
Activation  
(cytokines, lysis, proliferation,  
migration to tumor)



CTLA-4 Blockade (ipilimumab tremelimumab)

PD-1 Blockade (nivolumab, pembrolizumab)





No. at risk

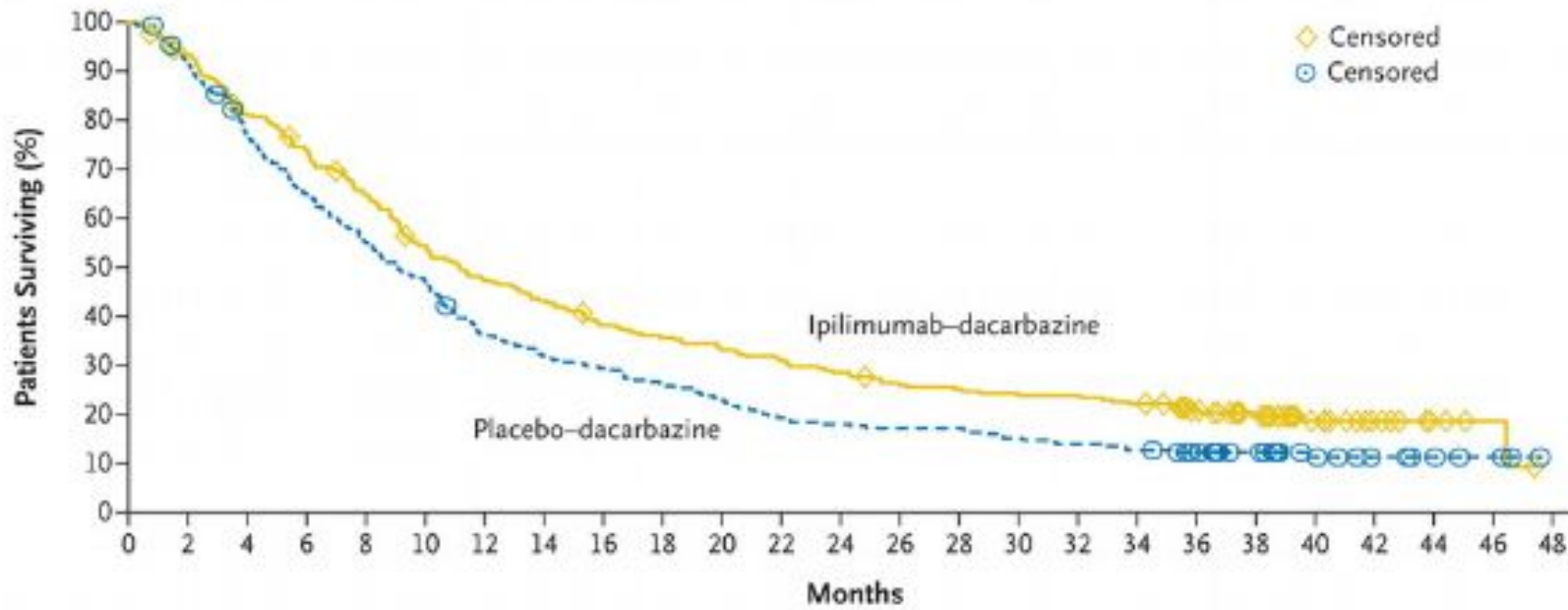
Ipilimumab 4,846 1,786 612 392 200 170 120 26 15 5 0

# Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Luc Thomas, M.D., Ph.D., Igor Bondarenko, M.D., Ph.D., Steven O'Day, M.D., Jeffrey Weber, M.D., Ph.D., Claus Garbe, M.D., Celeste Lebbe, M.D., Ph.D., Jean-François Baurain, M.D., Ph.D., Alessandro Testori, M.D., Jean-Jacques Grob, M.D., Neville Davidson, M.D., Jon Richards, M.D., Ph.D., Michele Maio, M.D., Ph.D., Axel Hauschild, M.D., Wilson H. Miller, Jr., M.D., Ph.D., Pere Gascon, M.D., Ph.D., Michal Lotem, M.D., Kaan Harmankaya, M.D., Ramy Ibrahim, M.D., Stephen Francis, M.Sc., Tai-Tsang Chen, Ph.D., Rachel Humphrey, M.D., Axel Hoos, M.D., Ph.D., and Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2011; 364:2517-2526 | June 30, 2011 | DOI: 10.1056/NEJMoa1104621

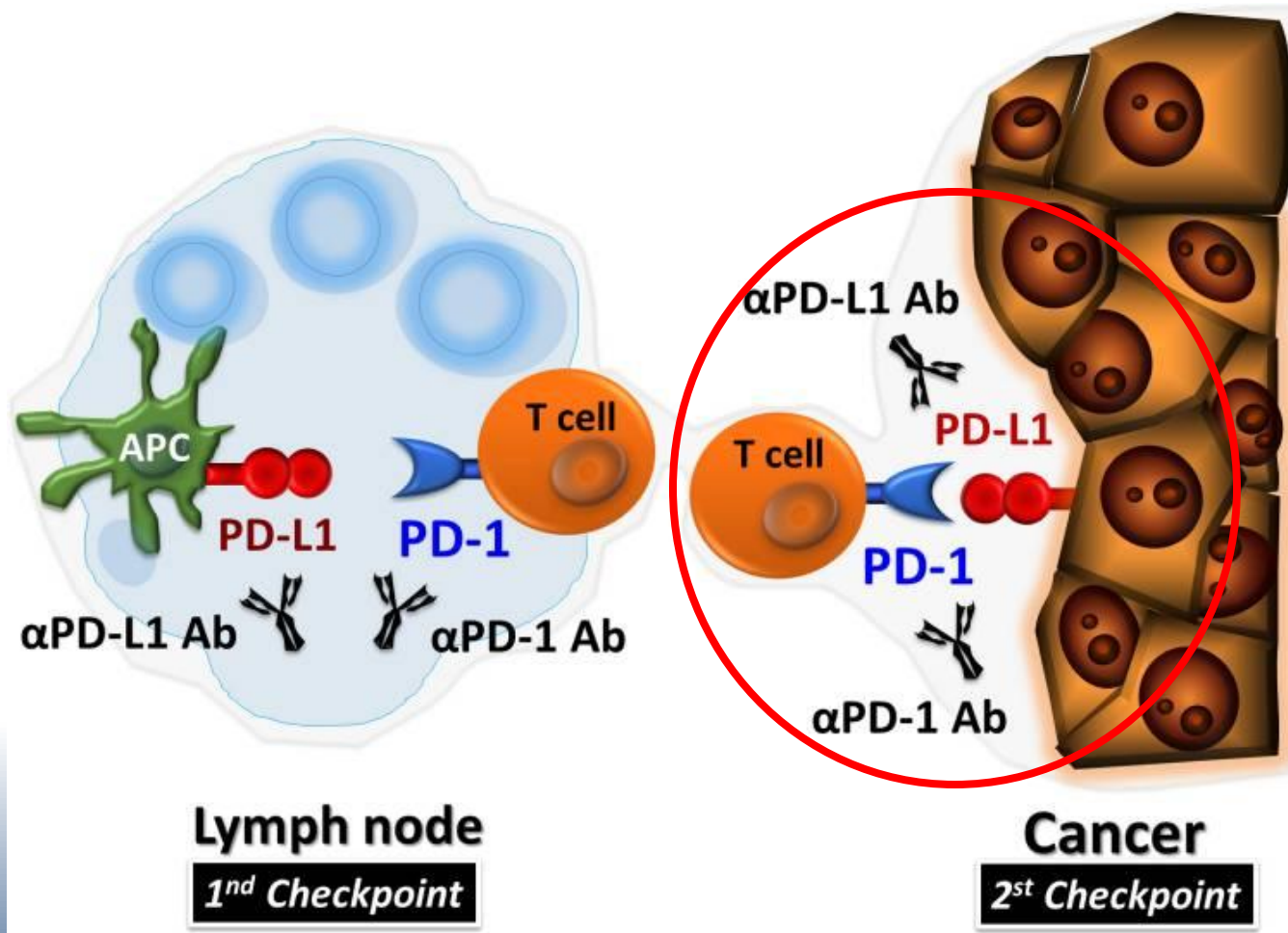
A



**No. at Risk**

Ipilimumab-dacarbazine	250	230	199	181	157	131	114	104	91	85	79	74	68	61	59	56	56	52	41	31	17	10	4	2	0
Placebo-dacarbazine	252	229	190	160	136	116	89	78	72	64	56	47	44	42	42	37	34	31	26	19	11	7	5	3	0

# Anti - PD-1/PDL-1

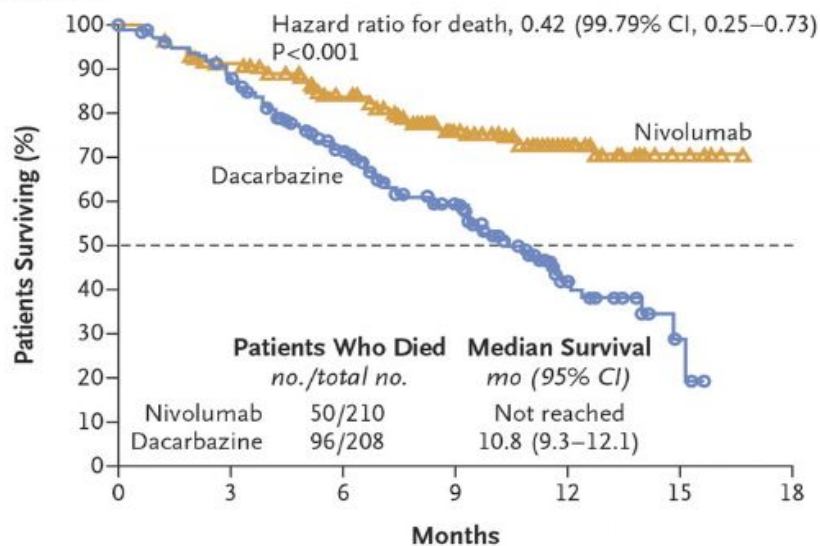




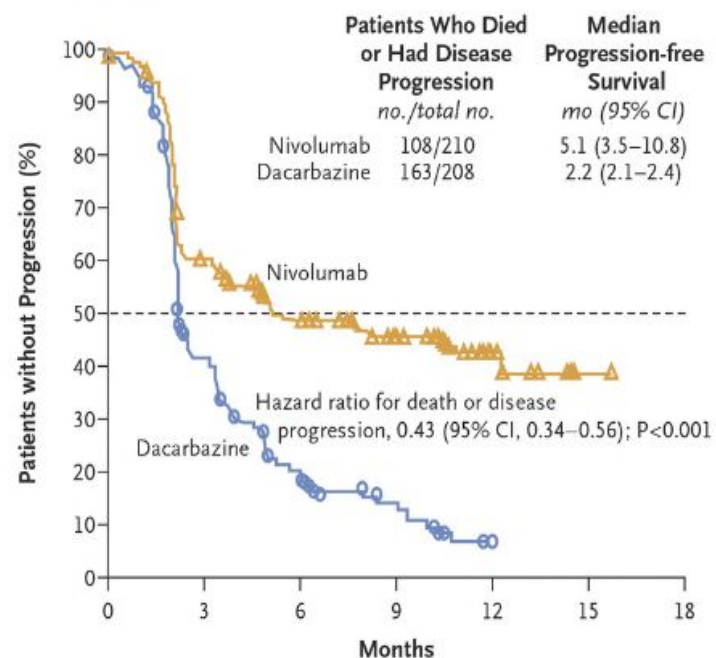
# Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Benjamin Brady, M.D., Caroline Dutriaux, M.D., Michele Maio, M.D., Laurent Mortier, M.D., Jessica C. Hassel, M.D., Piotr Rutkowski, M.D., Ph.D., Catriona McNeil, M.D., Ph.D., Ewa Kalinka-Warzocha, M.D., Ph.D., Kerry J. Savage, M.D., Micaela M. Hemberg, M.D., Ph.D., Celeste Lebbé, M.D., Ph.D., Julie Charles, M.D., Ph.D., Catalin Mihalcioiu, M.D., Vanna Chiarion-Sileni, M.D., Cornelia Mauch, M.D., Ph.D., Francesco Cognetti, M.D., Ana Arance, M.D., Ph.D., Henrik Schmidt, M.D., D.M.Sc., Dirk Schadendorf, M.D., Helen Gogas, M.D., Lotta Lundgren-Eriksson, M.D., Christine Horak, Ph.D., Brian Sharkey, Ph.D., Ian M. Waxman, M.D., Victoria Atkinson, M.D., and Paolo A. Ascierto, M.D.

## A Overall Survival

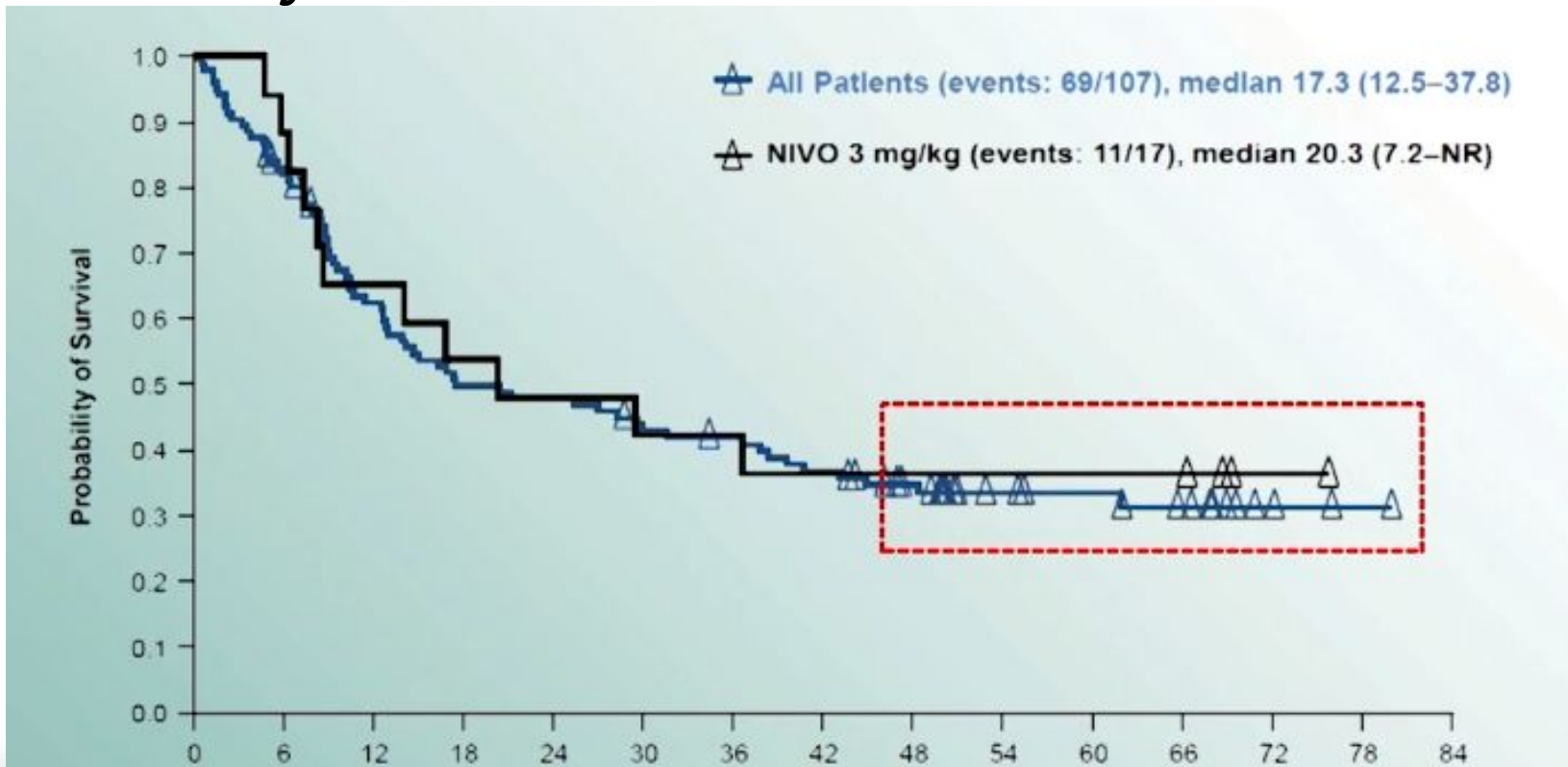


## B Progression-free Survival





# Ниволумаб. 5-летняя выживаемость

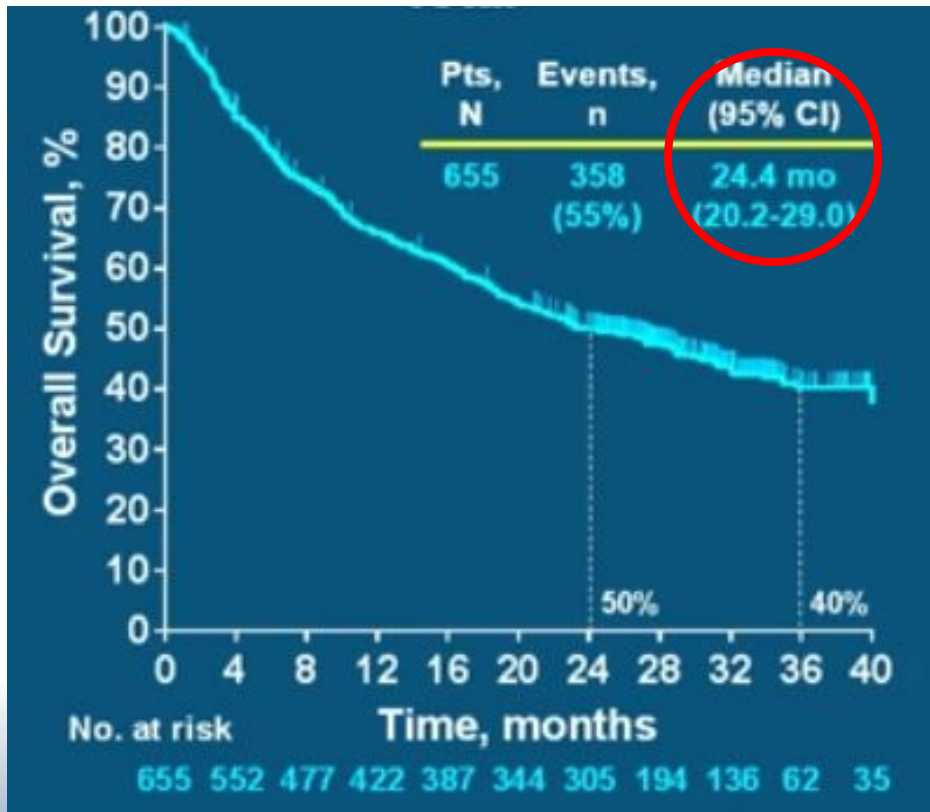


- F. Stephen Hodi, Harriet Kluger, Mario Sznol, Richard Carvajal, Donald Lawrence, Michael Atkins et al. Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma who received nivolumab monotherapy in a phase I trial. 2016 AACR Annual Meeting. Abstract CT001. Presented April 17, 2016.

- 5 летняя  
выживаемость =  
34%

# KEYNOTE 001

## Пембролизумаб: 3 летняя выживаемость



- 3-х летний рубеж переживает 40 % пациентов
- Медиана общей выживаемости составляет около 2-х лет.

Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Abstract 9503, American Society of Clinical Oncology 2016 annual meeting

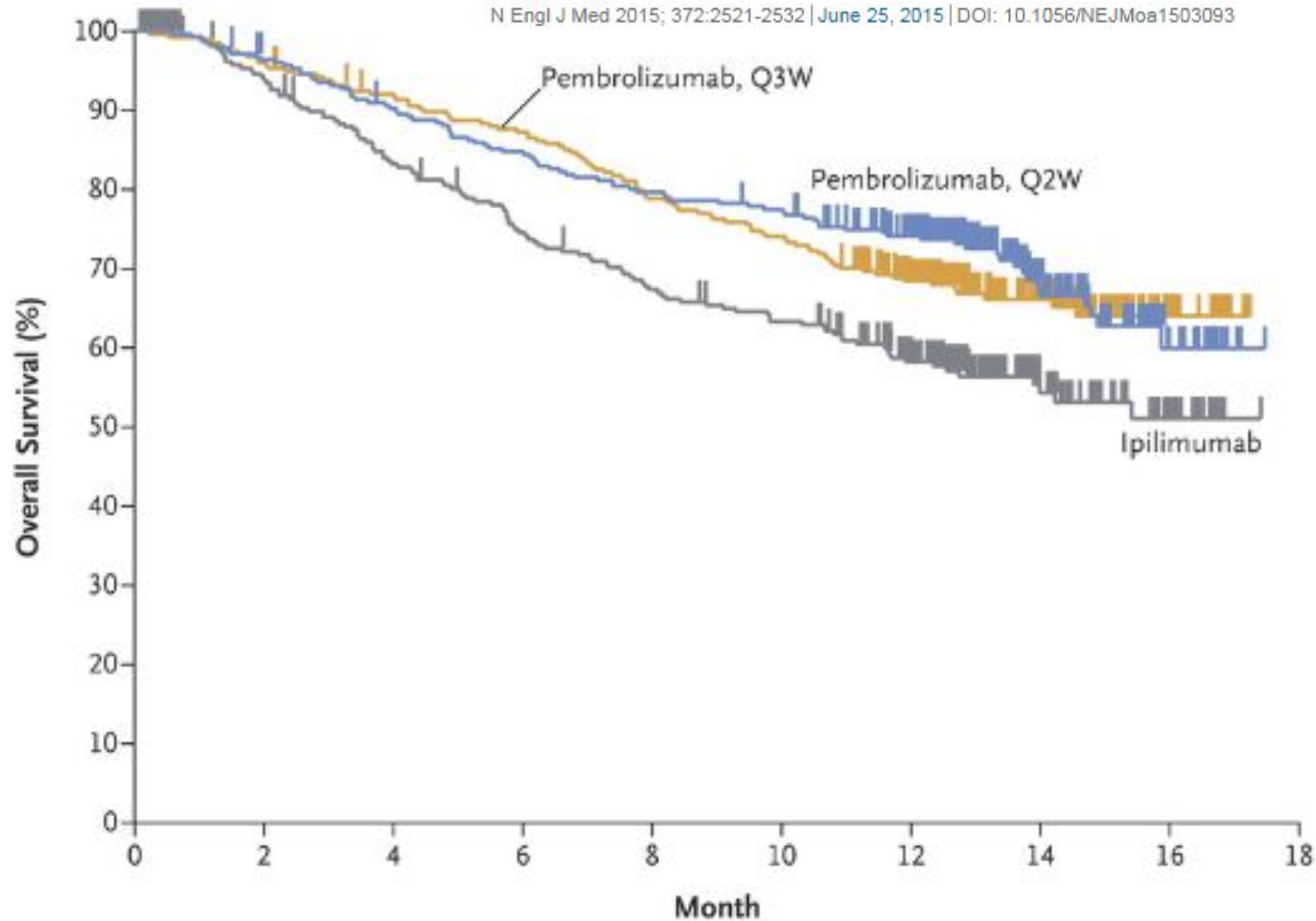




## Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Jacob Schachter, M.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Ana Arance, M.D., Ph.D., Jean Jacques Grob, M.D., Ph.D., Laurent Mortier, M.D., Ph.D., Adil Daud, M.D., Matteo S. Carlino, M.B., B.S., Catriona McNeil, M.D., Ph.D., Michal Lotem, M.D., James Larkin, M.D., Ph.D., Paul Lorigan, M.D., Bart Neyns, M.D., Ph.D., Christian U. Blank, M.D., Ph.D., Omid Hamid, M.D., Christine Mateus, M.D., Ronnie Shapira-Frommer, M.D., Michele Kosh, R.N., B.S.N., Honghong Zhou, Ph.D., Nageatte Ibrahim, M.D., Scot Ebbinghaus, M.D., and Antoni Ribas, M.D., Ph.D., for the KEYNOTE-006 investigators<sup>\*</sup>

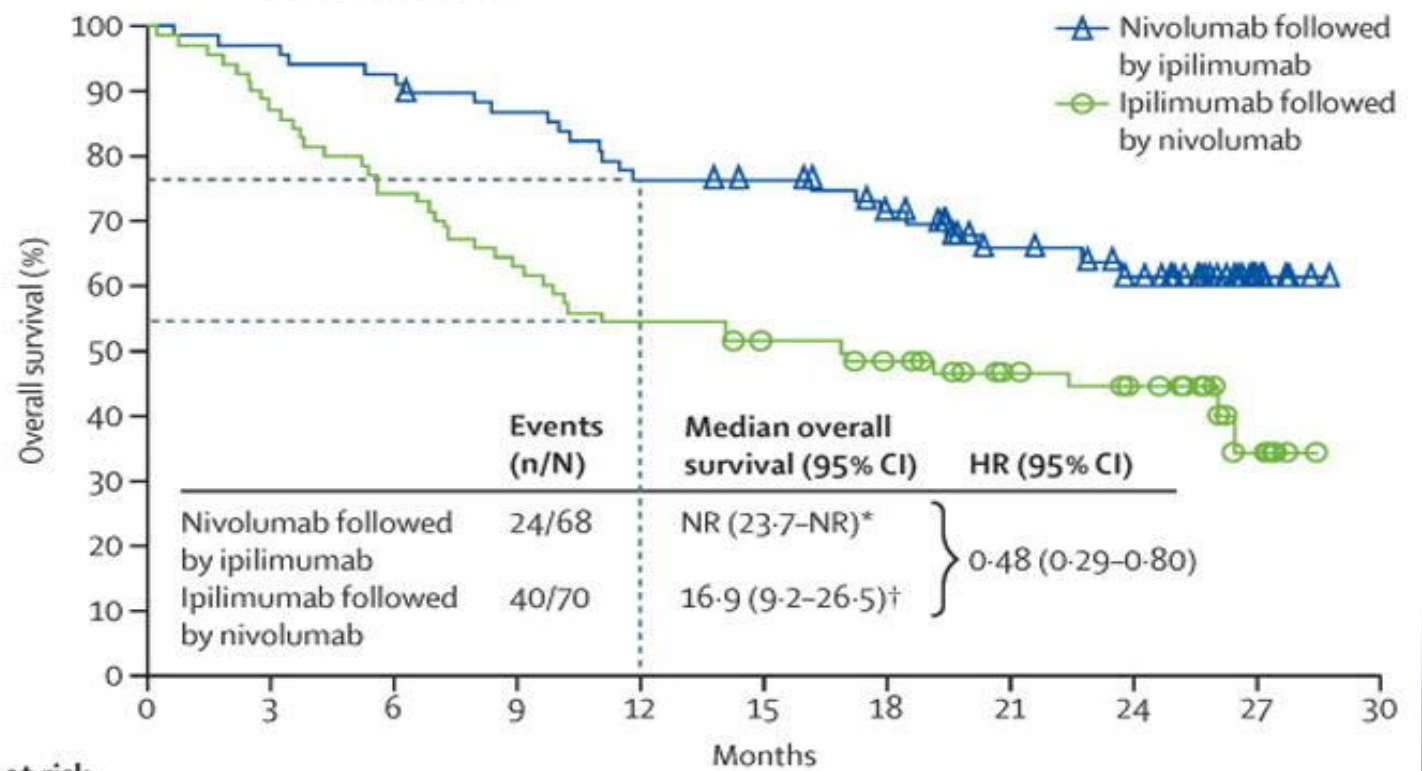
N Engl J Med 2015; 372:2521-2532 | June 25, 2015 | DOI: 10.1056/NEJMoa1503093



## Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial

Prof Jeffrey S Weber, MD, Geoff Gibney, MD, Ryan J Sullivan, MD, Prof Jeffrey A Sosman, MD, Prof Craig L Slingluff Jr, MD, Donald P Lawrence, MD, Theodore F Logan, MD, Prof Lynn M Schuchter, MD, Suresh Nair, MD, Leslie Fecher, MD, Elizabeth I Buchbinder, MD, Elmer Berghorn, BSN, Mary Ruisi, MD, George Kong, PhD, Joel Jiang, PhD, Christine Horak, PhD, Dr F Stephen Hodi, MD

Published: 04 June 2016





	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
<b>Number at risk (number censored)</b>											
Nivolumab followed by ipilimumab	68 (0)	66 (0)	63 (0)	58 (1)	51 (1)	49 (3)	42 (7)	31 (15)	25 (19)	6 (38)	0 (44)
Ipilimumab followed by nivolumab	70 (0)	61 (0)	52 (0)	44 (0)	38 (0)	34 (2)	29 (5)	22 (11)	17 (15)	5 (25)	0 (30)

# KEYNOTE - 029

окончательные  
результаты в 2020 году

Articles

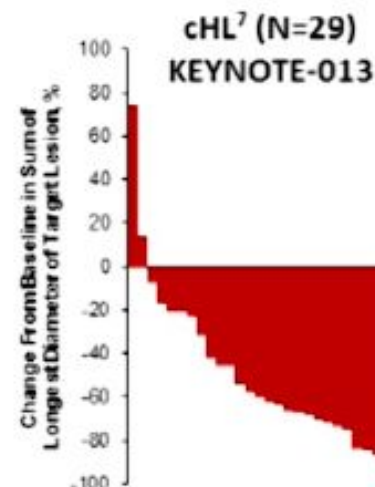
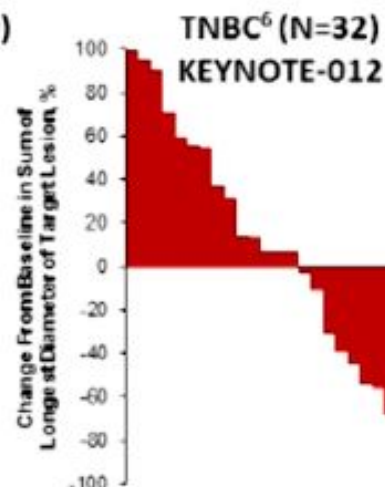
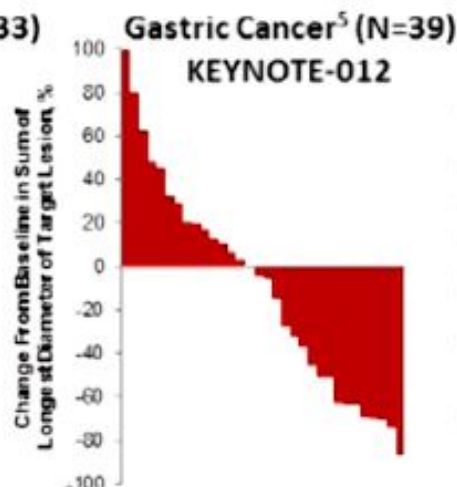
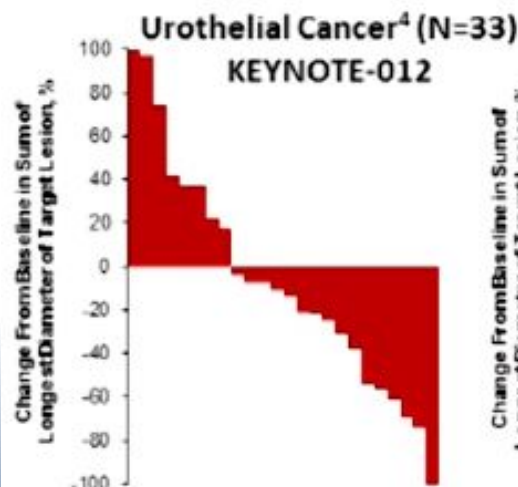
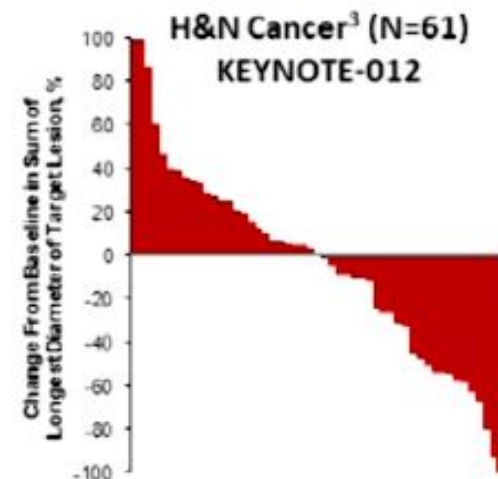
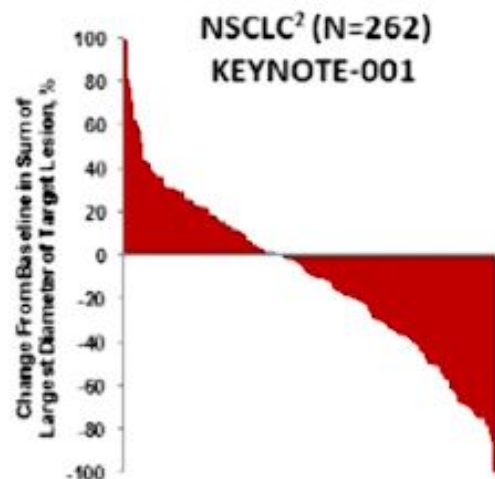
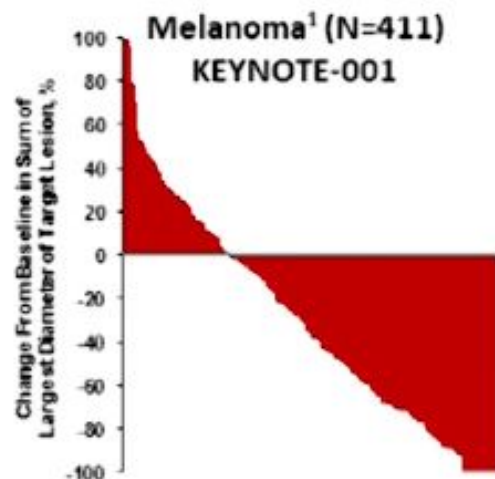
## Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial

Prof Georgina V Long, MBBS  , Victoria Atkinson, MBBS, Prof Jonathan S Cebon, MBBS, Michael B Jameson, MBChB, Bernie M Fitzharris, MD, Catriona M McNeil, PhD, Andrew G Hill, MBBS, Prof Antoni Ribas, MD, Prof Michael B Atkins, MD, Prof John A Thompson, MD, Prof Wen-Jen Hwu, MD, Prof F Stephen Hodi, MD, Alexander M Menzies, MBBS, Alexander D Guminski, MBBS, Prof Richard Kefford, MBBS, Benjamin Y Kong, MBBS, Babak Tamjid, MD, Archana Srivastava, MBBS, Anna J Lomax, MBBS, Mohammed Islam, MBBS, Xinxin Shu, PhD, Scot Ebbinghaus, MD, Nageatte Ibrahim, MD, Matteo S Carlino, MBBS

Published: 17 July 2017



# Pembrolizumab Antitumor Activity



1. Daud A et al. Presented at SMR Annual Meeting 2014; Nov 13-16, 2014; Zurich, Switzerland; 2. Garon EB et al. Presented at ESMO 2014 Congress; Sep 26-30, 2014; Madrid, Spain; 3. Chow LQ et al. Presented at ESMO 2014 Congress; Sep 26-30, 2014; Madrid, Spain; 4. O'Donnell P et al. Presented at 2015 Genitourinary Cancers Symposium; Feb 26-28, 2015; Orlando, FL; 5. Muro K et al. Presented at 2015 Gastrointestinal Cancers Symposium; Jan 15-17, 2015; San Francisco, CA; 6. Nanda R et al. Presented at SABCS 2014; Dec 9-13, 2014; San Antonio, TX; 7. Moskowitz C et al. Presented at 56th ASH Annual Meeting and Exposition; Dec 5-9, 2014; San Francisco, CA  
Alley\_AACR 2015\_19Apr15

# Методы оценки.

- Критерии ~~RECIST~~ 1.1
- Разработаны для оценки ответа на лечение цитотоксическими химиопрепаратами
- Не учитывают эффект псевдопрогрессирования
- IrRC - довольно громоздка
- IrRECIST – наиболее адекватна для исследований иммуноонкологических препаратов
- Юдин Д.И., Лактионов К.П. Системы критериев оценки ответа солидных опухолей при лечении иммуноонкологическими препаратами. Злокачественные опухоли 2017



# Эффект псевдопрогрессирования.

JD Wolchok. Presented June 1, 2015.

## Patient With Melanoma Treated in KEYNOTE-001



Baseline

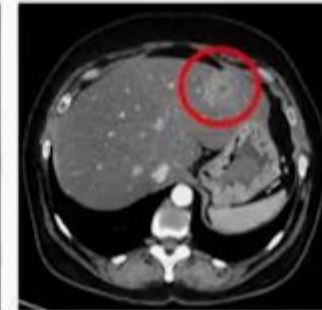
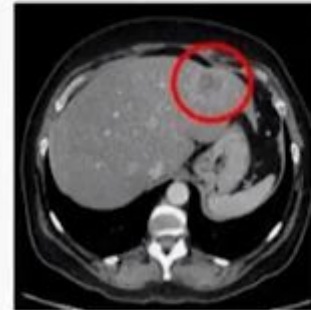
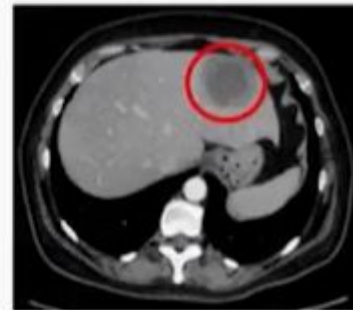
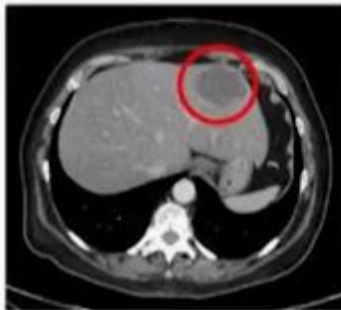


Week 12



Week 24

Week 52



Case courtesy of C. Robert, Gustave Roussy, Villejuif, France.

PRESENTED AT: ASCO Annual 15 Meeting

Wolchok. J Clin Oncol. 2015;33;suppl;abstr 3000.

# «Идеальный» пациент для

## проведения иммунотерапии.

ACCEPTED MANUSCRIPT

### Checkpoint blockade for metastatic melanoma and Merkel cell carcinoma in HIV-positive patients

M.V. Heppt, M. Schlaak, T.K. Eigentler, K.C. Kähler, F. Kiecker, C. Loquai, F. Meier, D. Tomsitz, N. Brenner, A.C. Niesert ... Show more

*Annals of Oncology*, mdx538, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx538>

**Published:** 18 September 2017

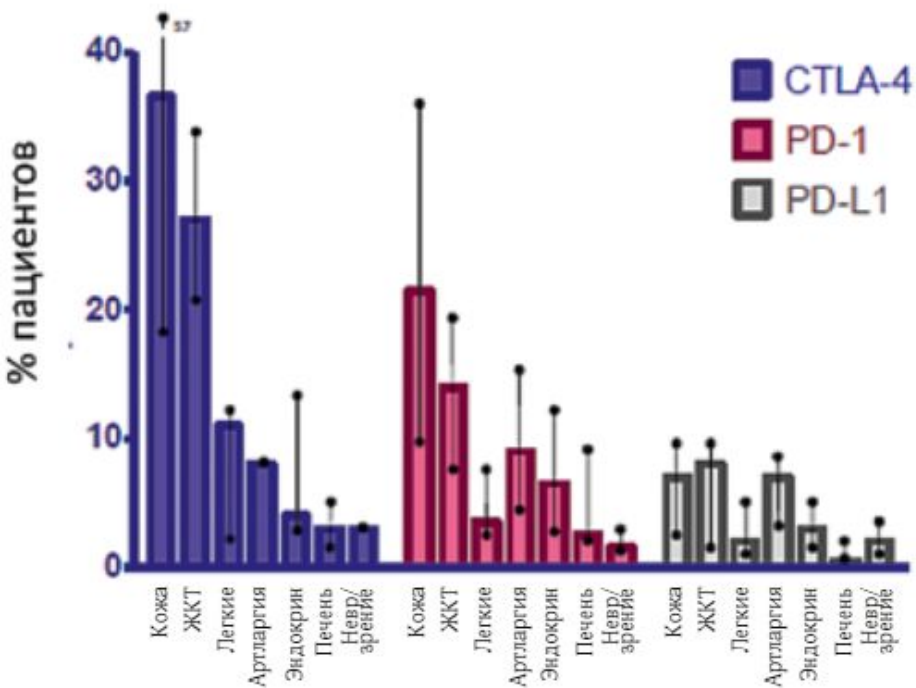
- Отсутствие активных аутоиммунных заболеваний



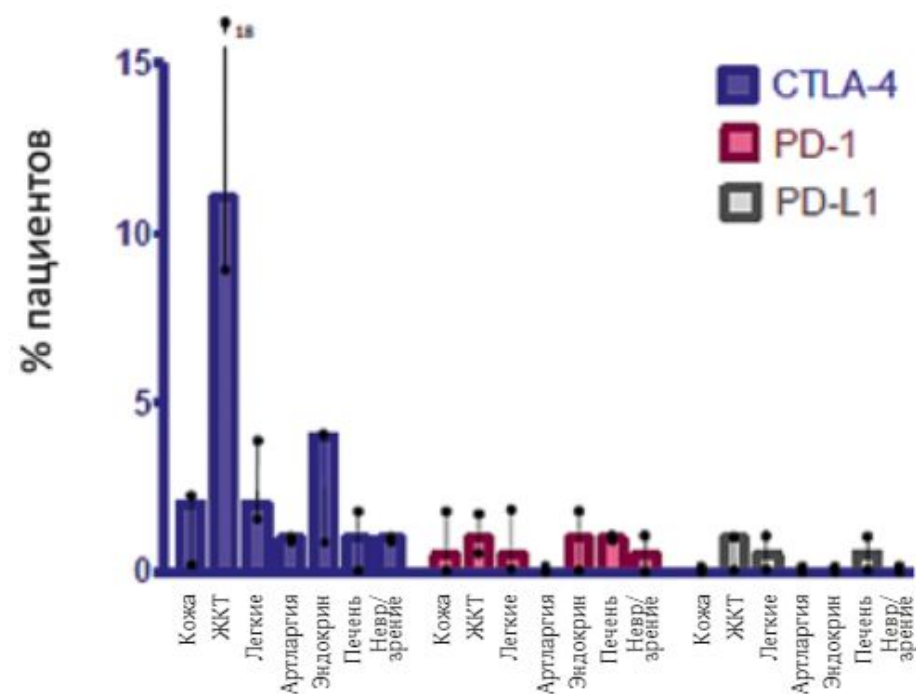
- Отсутствие вирусов гепатита и ВИЧ

# Иммуноопосредованные нежелательные явления.

июНЯ 1-2 степени тяжести

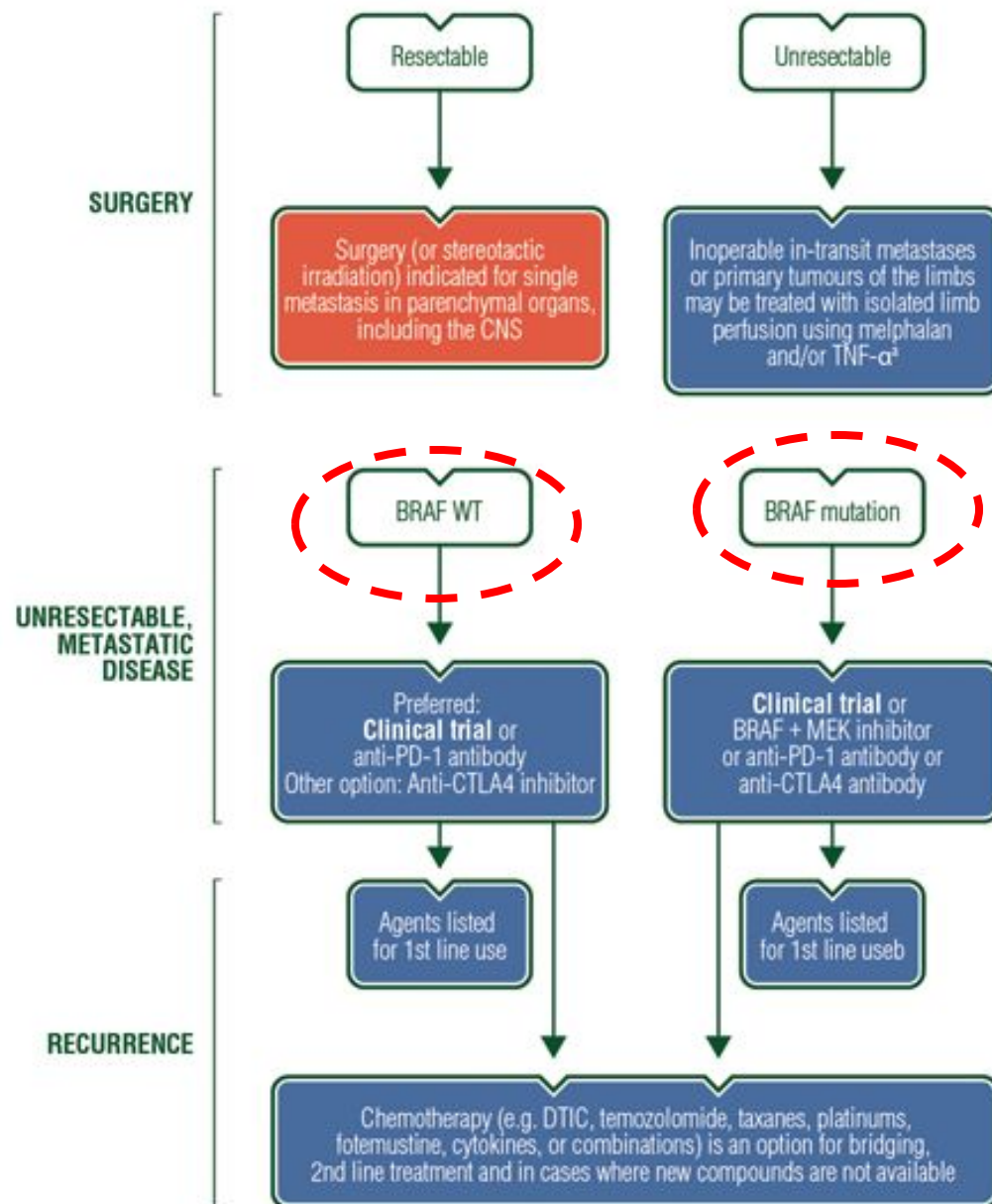


июНЯ 3-4 степени тяжести



- Reutova E.V., Laktionov K.P., Breder V.V., Sarantseva K.A., Okruzhnova M.A. et al. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy. *Malignant Tumours* 2016; 4: 68-76.

**Published: 19  
September  
2016.** Authors: R.  
Dummer & U.  
Keilholz on behalf of  
the ESMO Guidelines  
Committee



# Выводы

- Появление новых иммунотерапевтических препаратов произвело революцию в онкологии
- Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа являются препаратами выбора в лечении метастатической меланомы
- Не только меланома
- Дальнейшее развитие иммуноонкологии



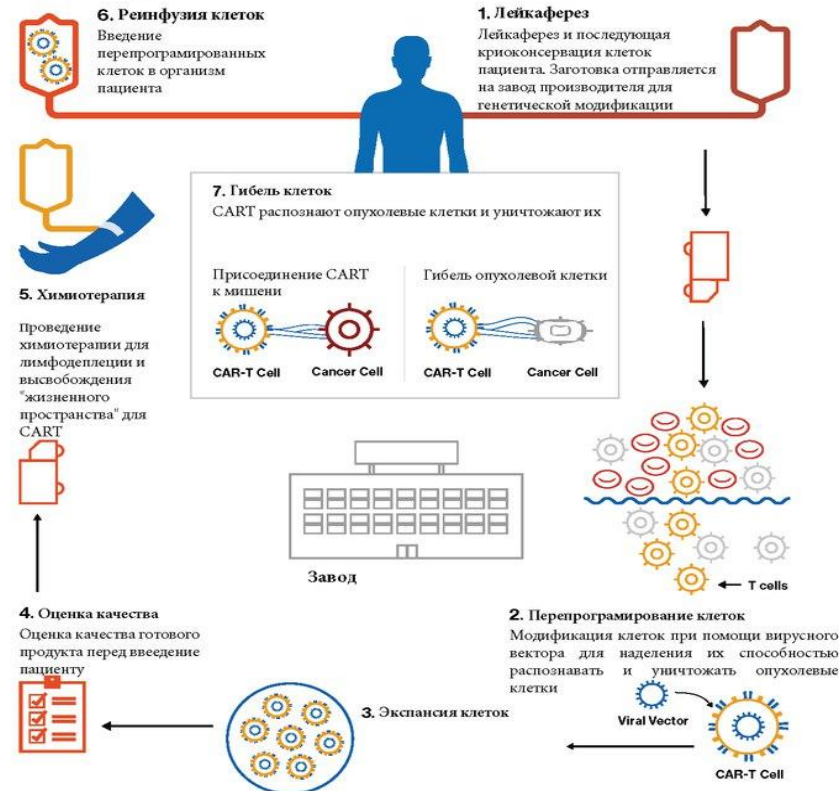
# Взгляд в будущее.

- 30 августа 2017 года FDA одобрило применение CTL-019, для пациентов в возрасте до 25 лет с острым лимфобластным лейкозом
- Полная ремиссия достигнута у 52 (83%) пациентов

## Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy

Терапия CART подразумевает использование собственных перепрограммированных клеток иммунной системы пациента для борьбы со злокачественными клетками. Производится забор периферических иммунокомпетентных клеток с их последующей модификацией и обратной инфузией. В ходе модификации CART наделяются способностью распознавать специфическую мишень на поверхности клеток опухоли.

### Как это работает?



# Спасибо за внимание!

