

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

Вопросы и ответы

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ
И ИХ РОДСТВЕННИКОВ



Ассоциация специалистов по проблемам меланомы

Москва, Ломоносовский проспект,
д. 43, кор. 2, п. 1, ком. 20

Телефон **+7 (499) 612-89-46**

e-mail: mail@melanomapro.ru

melanomapro.ru



ЗДРАВСТВУЙ!

Ассоциация
онкологических
пациентов

Телефон горячей линии по вопросам медицинской,
юридической и психологической поддержки

8 800 30 10 20 9 – круглосуточно

Звонки для жителей России бесплатны

info@russcpa.ru

russcpa.ru

**ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ
ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ
В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ**

Москва 2019 год

Оформление серии – Сергей СВИРИДОВ

Редактор – Мария ЦЫБУЛЬСКАЯ

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ. – М., 2019.

Авторы

Л.В. Демидов – д.м.н., проф., руководитель, отделение биотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, председатель Ассоциации специалистов по проблемам меланомы.

К.В. Орлова – к.м.н., старший научный сотрудник, отделение биотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления Ассоциации специалистов по проблемам меланомы.

И.В. Самойленко – к.м.н., старший научный сотрудник, отделение биотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления Ассоциации специалистов по проблемам меланомы.

**В соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ
«Об обращении лекарственных средств»**

Данная брошюра содержит важные факты о лекарственных препаратах, но не предоставляет полную информацию о них. В случае возникновения каких-либо вопросов о лекарственной терапии обратитесь к врачу, обсудите возможные преимущества, побочные эффекты терапии. Информация в брошюре не носит рекламный характер и предназначена для формирования общего представления о заболевании и возможностях современной медицины. Брошюра не является рекомендацией к лечению.



Дорогие читатели!

Во время лечения онкологического заболевания пациенту и его близким важно понимать, почему врач назначает ту или иную терапию. Это нужно, чтобы пациент мог быть активным участником лечения, знал, чего ему ждать и на какие побочные эффекты обращать внимание.

Эта брошюра была разработана Ассоциацией специалистов по проблемам меланомы. Авторы постарались дать понятные ответы на волнующие пациентов вопросы.

Что же такое таргетная терапия? В какой ситуации она назначается? Что отличает этот вид лечения от иных и возможны ли осложнения?

Информация, представленная в этой брошюре, не может заменить консультации врача. Если в ходе лечения у вас возникли вопросы, касающиеся вашего здоровья, вам нужно задать их своему доктору и следовать всем профессиональным медицинским рекомендациям, высказанным специалистом. Ведь каждый пациент индивидуален, не всегда есть единое одинаковое решение для всех.

Надеемся, что брошюра будет вам полезна!

***С наилучшими пожеланиями,
коллектив авторов.***

СОДЕРЖАНИЕ

ЧТО ТАКОЕ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ 6

В каких ситуациях применяют таргетную терапию? 8

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ – БИОПСИЯ СТОРОЖЕВОГО УЗЛА 10

Что необходимо для правильного определения стадии заболевания? 11

Что включает в себя обследование? 12

Что такое биопсия сторожевого узла? 12

Как проводится биопсия сторожевых лимфатических узлов? 14

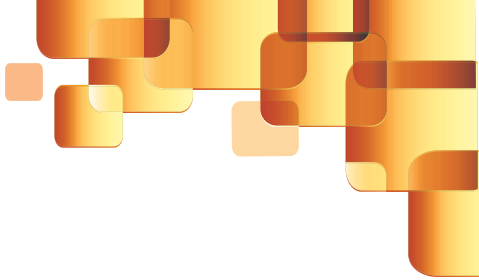
ОПРЕДЕЛЕНИЕ МУТАЦИЙ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ 22

Какие бывают мутации при меланоме? 24

Где можно выполнить молекулярно-генетическое исследование и что для этого необходимо? 26

Мутация kit – у кого может быть и что делать? 28





КАК ДЕЙСТВУЕТ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕЛАНОМЕ 30

ЧЕГО ЖДАТЬ, ЕСЛИ ВРАЧ НАЗНАЧИЛ ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ 34

Как происходит лечение таргетными препаратами? 35

Какие побочные эффекты имеет таргетная терапия? 36

Как оценить эффективность лекарственного лечения? 38

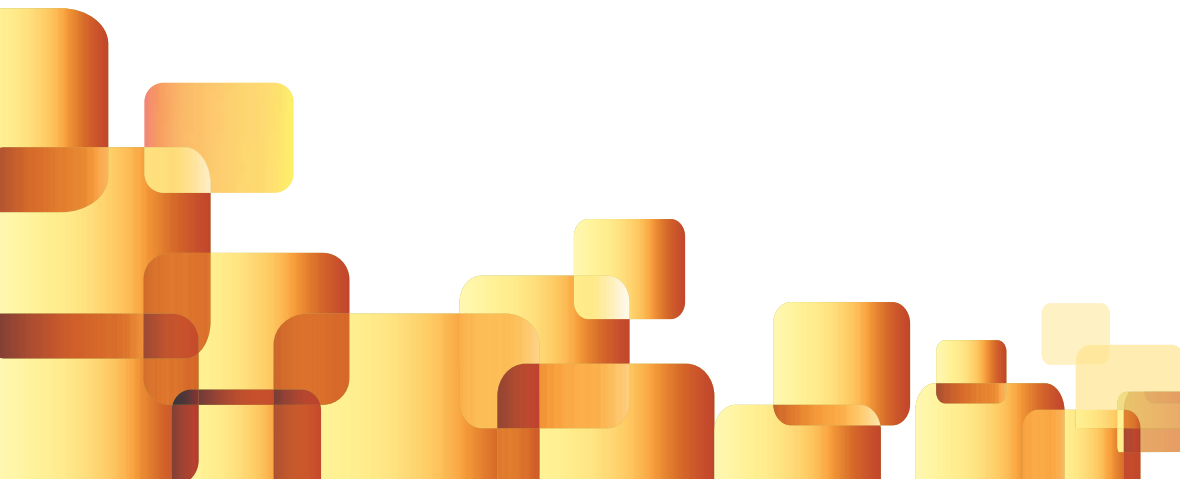
Как лечение влияет на опухоль? 38


КАК ПОЛУЧИТЬ ЭТО ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛАТНО? 40





Что такое таргетная терапия





«Нужно научиться стрелять по микробам волшебными пулями», – говорил немецкий ученый, лауреат Нобелевской премии Пауль Эрлих (1854–1915). В начале прошлого века им была сформирована концепция «мишени», которая изначально предназначалась для разработки антибактериальных препаратов. Он поставил перед собой задачу изобрести препарат, который будет смертельным для микроорганизма, но при этом безопасным для человека за счет его воздействия на определенную «мишень», которая присутствует лишь в патогенном микроорганизме.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ (от слова target – цель, мишень) – вид лекарственной терапии, при котором происходит воздействие на определенную мишень, которой обладает опухоль конкретного пациента, и это принципиальное отличие от традиционной химиотерапии.

Химиотерапевтические препараты воздействуют сразу на все быстро делящиеся клетки организма, поэтому под удар попадают как клетки опухоли, так и здоровые ткани. Отсюда тяжелые побочные эффекты такого лечения – тошнота, выпадение волос, воспаление слизистых оболочек и т.д.

Таргетная терапия гораздо хитрее, ее действие более избирательно.

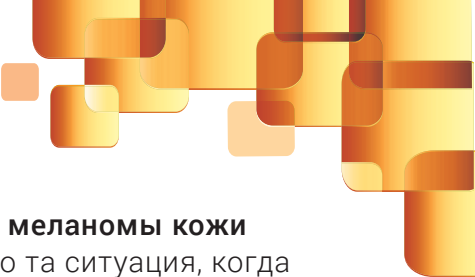
Механизм развития опухоли очень сложен. В нем задействованы различные молекулы и белки. Причем путь построения опухолевой клетки может быть разным для одного и того же заболевания. И определить конкретный подтип меланомы (с мутацией или без мутации) каждого пациента возможно только при проведении специальной уточняющей диагностики – молекулярно-генетического исследования. *(О том, как получить направление на этот анализ, читайте дальше).*



Появление лекарственных препаратов таргетного действия в онкологии стало возможным лишь в конце XX века благодаря прогрессу молекулярной онкологии. Для меланомы кожи этот период наступил относительно недавно, в 2011 году, когда впервые за несколько десятков лет для лечения **метастатической формы меланомы кожи** был зарегистрирован первый анти-BRAF препарат (вемурафениб).

Таргетную терапию применяют в следующих ситуациях:

- ◆ При метастатической или местно-распространенной неоперабельной меланоме кожи – это та ситуация, когда есть проявления болезни в лимфатических узлах, мягких тканях или внутренних органах. Срок начала терапии – чем раньше, тем лучше.

- 
- ◆ **При локорегионарной форме меланомы кожи (III стадия заболевания)** – это та ситуация, когда есть метастазы в регионарных лимфатических узлах, которые были хирургически удалены и в настоящее время нет других признаков заболевания. Срок начала терапии – в пределах 12 недель от хирургического лечения.



Info@russcpa.ru



8 800 30 10 20 9 круглосуточно
(для жителей России звонок бесплатный)



Определение стадии
заболевания –
биопсия сторожевого
узла

Что необходимо для правильного определения стадии заболевания?



Стадия заболевания устанавливается на основании гистологического исследования удаленной родинки и данных обследования.

Гистологическое исследование – это исследование удаленной родинки. Срезы, сделанные с нее, наносят на стекло, окрашивают, а после оценивают визуально под микроскопом. При этом специалист оценивает клетки, из которых состоит данная родинка. В случае подтверждения диагноза «меланома» обязательным является оценка ее толщины в миллиметрах с помощью специального прибора, а также наличие или отсутствие изъязвления на поверхности. Все эти характеристики обязательно должны отразиться в заключении врача, чтобы можно было правильно определить стадию.

Для специалиста, к которому вы обратитесь для решения вопроса о дальнейшей тактике, будут иметь значение данное заключение и характеристики опухоли, которые морфолог (врач, проводящий гистологическое исследование тканей) напишет в заключении.

Если при гистологическом исследовании диагноз «меланома» подтверждается, обычно выполняется обследование пациента для оценки наличия или отсутствия метастазов, чтобы правильно определить стадию заболевания и назначить лечение исходя из стадии на тот момент.

Что включает в себя обследование?

Обследование может включать в себя оценку ближайших к опухоли лимфатических узлов в зависимости от расположения меланомы, например:

- ◆ верхние конечности – подмышечные лимфоузлы;
- ◆ нижние конечности – паховые лимфоузлы;
- ◆ туловище (область спины или передней грудной стенки или живота) – ближайшие лимфоузлы – паховые или подмышечные;
- ◆ голова и шея – лимфоузлы шеи и область околоушной слюнной железы;
- ◆ мягкие ткани – области рубца после операции;
- ◆ брюшная полость, забрюшинное пространство – ультразвуковое исследование или компьютерная томография с в/в контрастированием;
- ◆ грудная клетка – компьютерная томография (или рентгенография).

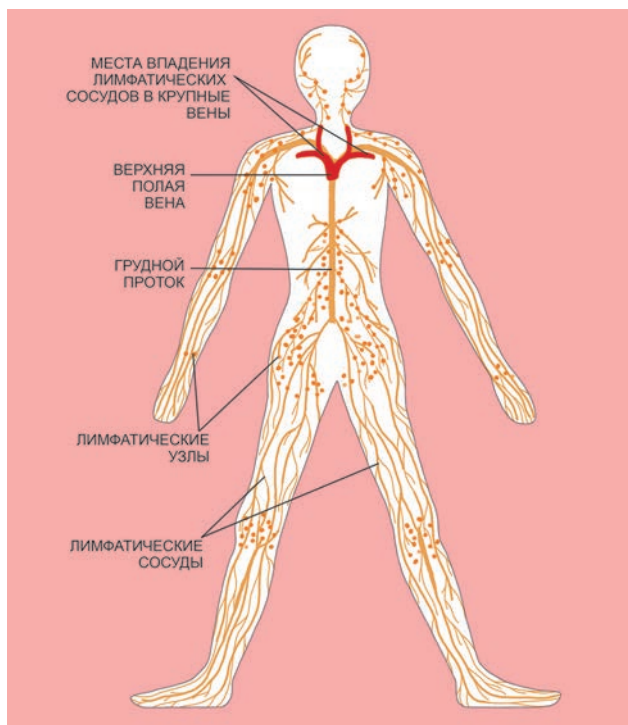
При необходимости дополнительно проводятся магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с введением контрастного препарата в вену, а также анализы крови, включая определение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови.

Что такое биопсия сторожевого узла?

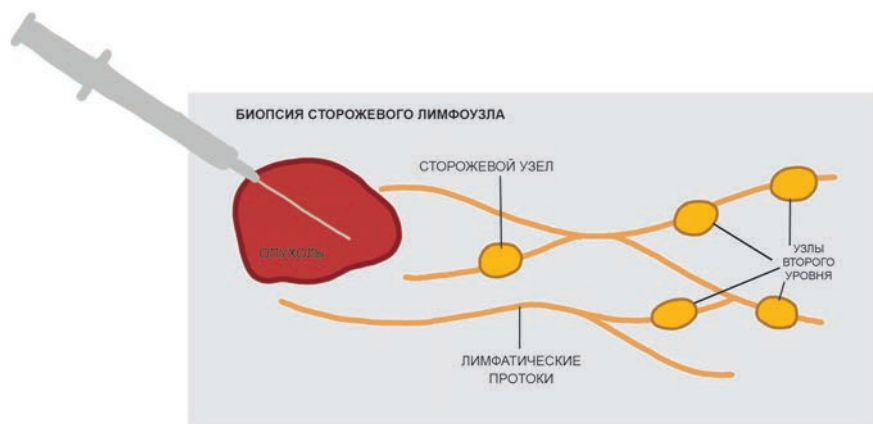
ВАЖНО!

Важным этапом диагностики является биопсия сторожевого узла, которая, к сожалению, пока проводится не во всех клиниках. Поэтому пациенту важно самому понимать значимость и механизм проведения процедуры и последующей оценки результатов.

Лимфатические узлы – специальные органы иммунной системы человека, в которых, как считается, происходит обучение клеток иммунной системы распознавать и бороться с новыми мишенями – вирусами, бактериями или опухолевыми клетками. Однако в большинстве случаев иммунная система не может адекватно отреагировать на возникновение опухоли, и та начинает расти и развиваться. В процессе развития опухоли отдельные опухолевые клетки начинают «отрываться» от первичного очага и мигрировать по лимфатическим и кровеносным сосудам. В ткани лимфатического узла в ряде случаев создаются благоприятные условия для развития опухолевых клеток, и часть из них, задерживаясь там, может размножаться, со временем становясь определяемой не только под микроскопом, но и при помощи других способов (например, на УЗИ, КТ или на ощупь).



Считается, что лимфатические узлы последовательно связаны друг с другом, иначе говоря, в большинстве случаев лимфа от одного участка кожи оттекает вначале в один-два лимфатических узла (узлы первого порядка), а уже от них в другие. В этой связи обнаружение и исследование этих самых лимфатических узлов первого порядка и представляют собой наибольшую важность, так как если они не поражены микроскопическими метастазами меланомы (или хотя бы единичными опухолевыми клетками), то шанс обнаружить опухоль в других лимфатических узлах очень мал (менее 5–10%), что может избавить пациента от необходимости удаления всех лимфатических узлов и прилегающей клетчатки.

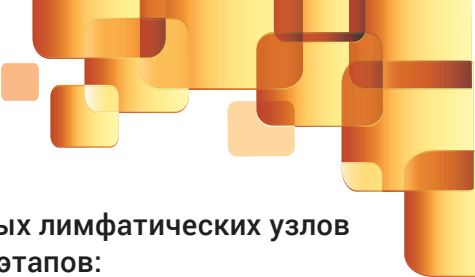


Как проводится биопсия сторожевых лимфатических узлов?



Биопсия – это изучение тканей человека под микроскопом. Для того чтобы его произвести, нужно получить образец, небольшой фрагмент ткани для последующего анализа в лаборатории.





Таким образом, биопсия сторожевых лимфатических узлов состоит из нескольких логических этапов:

- 1) определение анатомической зоны (или зон), в которой расположен сторожевой лимфатический узел;
- 2) обнаружение сторожевого лимфатического узла (или узлов) в данном лимфоколлекторе (анатомической зоне) и удаление сторожевого лимфатического узла (узлов);
- 3) плановое гистологическое исследование всей ткани лимфатического узла в гистологической лаборатории;
- 4) в случае отсутствия признаков опухолевого поражения (метастазов) при стандартной окраске (так называемой окраске гематоксилином и эозином, H&E) – дополнительное иммуногистохимическое окрашивание для поиска более мелких метастатических очагов или изолированных опухолевых клеток красителями, специфичными для меланомы (обычно используют три-четыре красителя Melan A, HMB45, тирозиназа и SOX10).

Определение анатомической зоны (или зон), в которой расположен сторожевой лимфатический узел

Для меланомы кожи возможно значительное разнообразие путей движения лимфы, и потому первый этап – определение анатомической зоны (или зон), в которой расположен сторожевой лимфатический узел (также называется картирование лимфооттока), – представляется крайне важным. Важно понимать, что на данном этапе врачи не могут определить, есть ли метастаз в лимфатическом узле. Цель данного этапа состоит в том, чтобы только определить, в какую именно анатомическую зону оттекает лимфа от данного участка кожи, на котором обнаружена ме-

ланомы или на котором находится рубец от ранее выполненной операции по поводу меланомы кожи.

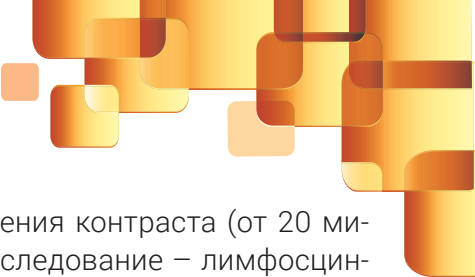
Для более точного определения, куда же конкретно оттекает лимфа у данного конкретного человека от данного конкретного участка кожи, используют несколько методик: лимфосцинтиграфия, использование красителей и флуоресцентная методика.

Самая популярная и надежная – **лимфосцинтиграфия** – введение контраста, который при сканировании покажет врачу направление тока лимфы.

Для начала первичную опухоль кожи (меланому) или рубец на коже, который образовался после удаления первичной опухоли, с нескольких сторон обкалывают контрастом (нанокolloидом, меченым ^{99m}Tc). Введение препарата производят внутрикожно, оно может сопровождаться минимальными болевыми реакциями.

ВАЖНО!

Помните, что с этого момента и приблизительно в течение суток после манипуляции вы и ваши биологические жидкости (кровь, слюна, моча, молоко, стул) могут являться источником гамма-излучения (радиации), которое хоть и не несет существенного вреда вам, может оказаться бесполезной для окружающих. Также следы радиации могут быть обнаружены в течение этого же срока приборами служб безопасности аэропортов и вокзалов, что может повлечь за собой дополнительные вопросы к вам. Обычно после введения РФП пациент остается на ночь в стационаре, в том числе с целью изоляции от здоровых окружающих.



Через некоторое время после введения контраста (от 20 минут до 3–4 часов) вас пригласят на исследование – лимфосцинтиграфию, чтобы определить, в какую анатомическую зону оттекает лимфа.

Затем при помощи специального маркера на кожу пациента наносят отметки в проекции наиболее сильного сигнала по данным гамма-камеры. В проекции этих меток находится сторожевой лимфатический узел (или узлы). Не стирайте и не смывайте их! Хирургу будет легче выбрать место для надреза кожи, имея эти отметки перед глазами.

Обнаружение сторожевого лимфатического узла (или узлов) в данном лимфоколлекторе (анатомической зоне)

Итак, разметка проведена, вы и доктора приблизительно представляете, где находится тот самый лимфатический узел, который требуется проверить при помощи биопсии. Следующий этап – это хирургическая манипуляция по поиску и удалению именно сторожевого лимфатического узла в данной анатомической области, в которой обычно может находиться еще с десяток (а иногда и больше) внешне не отличимых от сторожевого несторожевых лимфатических узлов (в которых лимфа оттекает от других участков кожи или лимфоузлов следующего, более высокого порядка).

Эта манипуляция может проводиться как в день введения контраста, так и на следующий день, но не позднее следующего дня, поскольку за прошедшие сутки изотоп ^{99m}Tc практически полностью распадается и становится необнаруживаемым при помощи медицинских датчиков, и идентифицировать сторожевой лимфатический узел практически невозможно.



Для выполнения биопсии требуется удалить сторожевой узел целиком (то есть биопсия его части фрагмента не будет информативной для исследования).

Данная манипуляция может выполняться как под общим наркозом, так и с использованием местной анестезии. Способ обезболивания выбирают исходя из конкретных обстоятельств и обсуждают его с пациентом.

Длительность манипуляции в одной зоне может различаться от 15–20 минут до 40–60 минут и зависит в основном от анатомических особенностей расположения сторожевого лимфатического узла.

После обнаружения одного сторожевого лимфатического узла хирург удаляет его целиком, стараясь не затрагивать прилежащую клетчатку и несторожевые лимфоузлы. Далее проводится контроль на предмет наличия в ране других сторожевых лимфоузлов, которых иногда может быть более одного.

Кроме того, в некоторых случаях сторожевые лимфатические узлы могут располагаться в нескольких анатомических зонах (например, при локализации опухоли кожи по середине живота лимфоотток может одновременно происходить как в паховые лимфоузлы с двух сторон, так и в подмышечные лимфоузлы с двух сторон). В этом случае последовательно одна за одной каждая зона подвергается биопсии, а лимфоузлы из каждой зоны исследуются отдельно.

Также в ходе этой процедуры часто требуется повторно удалить опухоль или ранее существовавший послеоперационный рубец.



Обнаружили метастаз в сторожевом лимфоузле, что дальше?



В настоящее время существует два варианта дальнейших действий. Вам могут предложить следующим этапом удалить все лимфоузлы в данной анатомической зоне или сразу приступить к лекарственному лечению.

Такая операция называется полной (или завершающей) лимфаденэктомией. Это объясняется тем, что при наличии метастаза в сторожевом лимфатическом узле сохраняется шанс на поражение других, несторожевых лимфатических узлов, которые со временем могут увеличиться и уже быть обнаружены в виде определяемых на ощупь или при помощи инструментальных исследований (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ и т.д.).

Эта ситуация называется регионарным рецидивом в зоне биопсии сторожевого лимфатического узла. И действительно, исследования показывают, что частота рецидивов выше у лиц, кому не выполняли полную лимфаденэктомию в случае, если в сторожевом узле обнаружены метастазы.

Тем не менее недавно проведенные исследования, которые были опубликованы в 2017 и в 2018 годах, показали, что отдаленные результаты, то есть доля людей, переживших два, три, пять и т.д. лет после полной лимфаденэктомии, и тех, кому ее не выполняли, статистически не отличаются. В этой связи вам могут предложить не выполнять такую операцию, а сразу перейти к профилактической (адьювантной) лекарственной терапии.

Лекарственное лечение обычно проводится в течение 12 месяцев, и начинают его не позднее 3 месяцев (12 недель) после операции. Решение о применении таргетной терапии

врач сможет принять после проведения еще одного исследования – молекулярно-генетического. Об этом подробнее мы расскажем ниже.

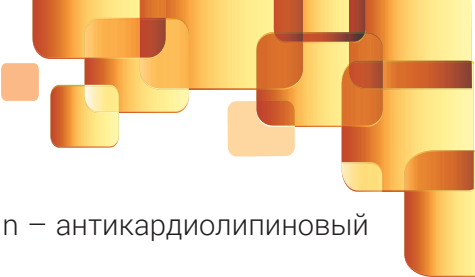
Где можно выполнить биопсию сторожевого лимфоузла?

Эта манипуляция выполняется во многих клиниках в нашей стране. Если в вашем регионе по какой-то причине (нет РФП, оборудования или обученных специалистов) эта процедура не выполняется, вас могут направить в один из федеральных центров или Национальных медицинских исследовательских центров (см., например, здесь: www.ronc.ru, +74993249024).

Для обращения в рамках программы государственных гарантий вам потребуется направление от онколога по месту жительства по форме 057. Если такого направления не будет, то возможно, что услуги вам будут оказаны на платной основе.

Какие анализы нужны?

- ◆ Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой
- ◆ Групповая принадлежность крови и резус-фактор
- ◆ Коагулограмма (АЧТВ, протромбин, ПВ, фибриноген, анти-тромбин III)
- ◆ Биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, ЛДГ, креатинин, мочевины, К, Na, Cl)
- ◆ Антитела к ВИЧ 1 и 2 и антиген ВИЧ 1 и 2
- ◆ HBsAg, качественный тест (HBs-антиген, поверхностный антиген вируса гепатита В, «австралийский» антиген)
- ◆ Anti-HCV-total (антитела к антигенам вируса гепатита С)

- 
- ◆ Сифилис RPR (Rapid Plasma Reagin – антикардиолипиновый тест)
 - ◆ Клинический анализ мочи
 - ◆ ЭКГ
 - ◆ При наличии сопутствующих заболеваний (например, артериальной гипертензии) – свежее заключение профильного специалиста (в нашем примере – терапевта или кардиолога)

Также потребуются гистологические препараты (стекла и блоки), которые должны остаться после удаления первичной опухоли (если ранее была удалена).

Оценка распространенности меланомы (УЗИ периферических лимфоузлов во всех случаях, а в некоторых случаях – рентгенография или КТ легких, УЗИ или КТ с в/в контрастом брюшной полости и малого таза, МРТ головного мозга с в/в контрастом).



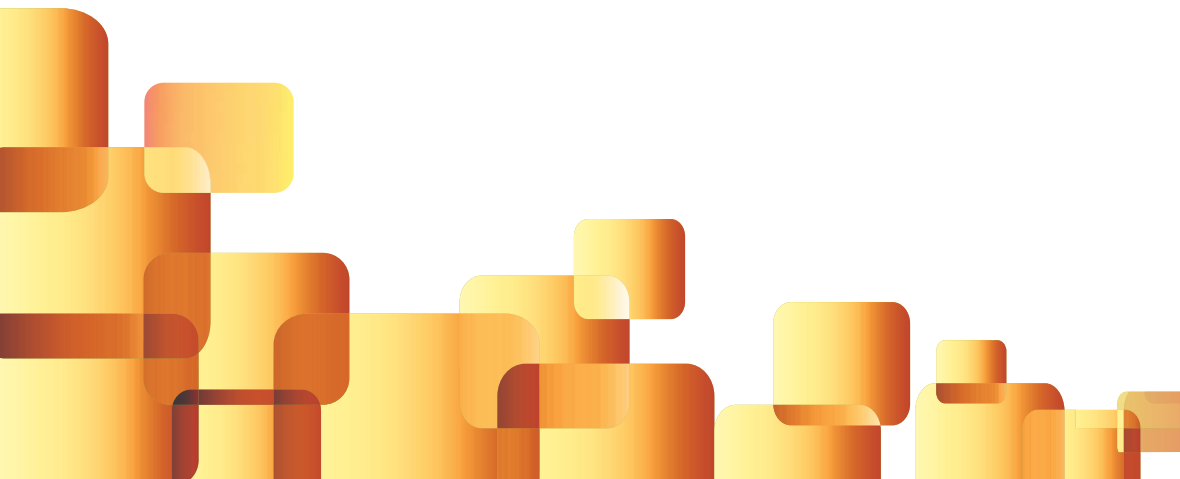
Info@russcpa.ru



8 800 30 10 20 9 круглосуточно
(для жителей России звонок бесплатный)

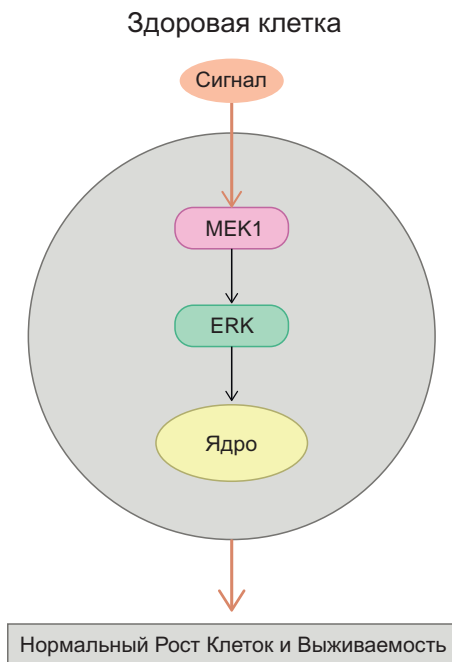


Определение мутаций при меланоме кожи



На данный момент не для всех типов опухолей существует таргетная терапия. Для ее назначения у пациента должно быть выявлено определенное молекулярно-генетическое изменение. Далее расскажем об этом подробнее.

В норме каждая клетка организма проживает определенный путь – она рождается, делится и умирает. В действительности активация этого механизма жизненного цикла довольно сложна и задействует много белков, которые реагируют на сигнал, проходящий через них к ядру клетки. Это так называемый сигнальный путь. Ядро, в свою очередь, является центром управления клеткой. Эти сигналы могут указывать клетке расти, делиться или умирать. В норме все эти сигналы включаются и выключаются по мере необходимости.



Какова роль BRAF в данном пути?

В здоровых клетках сигнал роста «включает» белки (дает команду белкам активизироваться и работать). Когда сигнал достигает каждого белка в пути, он включает белок. BRAF получает сигнал через RAS. BRAF передает его в MEK, а MEK передает его в ERK. ERK является последним белком в пути. Когда ERK включен, он включает гены в ядре, которые помогают клеткам расти. Когда сигнал прекращается, белки выключаются.

Как клетка становится злокачественной?

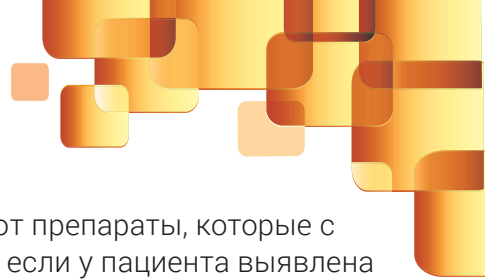
Если мутация затрагивает один или несколько белков в пути, белки могут не быть включены или выключены, как это должно было бы быть в норме. Это может привести к тому, что клетки выйдут из-под контроля и начнут бесконтрольно делиться, образуя опухоль.

Какие бывают мутации при меланоме?

Как мы уже сказали, применение таргетной терапии при меланоме кожи возможно только при определенной генетической мутации в опухоли. **Поэтому врач должен назначить тестирование на определение мутации еще до начала лечения, чтобы выбрать подходящие пациенту препараты.**

В зависимости от расположения и типа меланомы могут быть следующие варианты генетических изменений в опухоли (мутаций):

в гене BRAF – мутация V600 – наиболее распространенный тип мутации при меланоме кожи, встречается примерно в 50% случаев всех меланом кожи.



На сегодняшний день существуют препараты, которые с успехом используются в случае, если у пациента выявлена мутация в гене BRAF типа V600. Об этом более подробно мы расскажем в этой брошюре.

NRAS – встречается реже, чем мутации в гене BRAF, примерно у 20% пациентов. Все препараты в настоящее время проходят клинические исследования.

В гене KIT могут быть и мутации, и амплификации гена, наиболее часто эти молекулярные изменения встречаются при меланоме акральная локализации. Для лечения существуют препараты, которые могут использоваться в случае, если у пациента выявлена мутация в гене KIT.

GNAQ и **GNA11** – это две основные мутации, которые характерны только лишь для глазной меланомы.

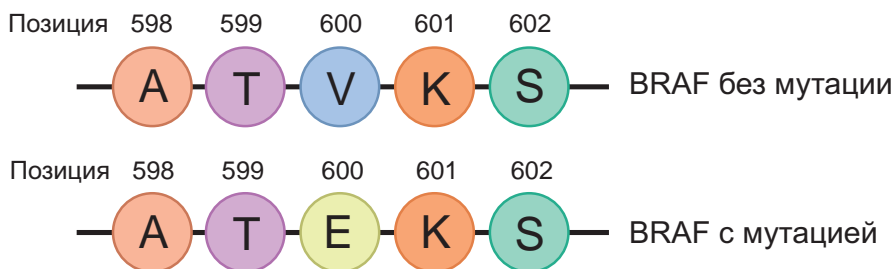
BRAF в норме и при мутации.

BRAF (произносится как БРАФ) – это название как гена, так и белка. BRAF является членом семейства белков RAF. Их основная задача – помочь контролировать рост клеток.

Что такое мутация BRAF V600E?

V600E представляет собой специфическую вариацию белка BRAF. Белки – это длинные цепочки аминокислот. Белок BRAF содержит 766 аминокислот. BRAF без мутации в положении аминокислоты 600 имеет валин, или V для краткости. Аминокислота в положении 600 в BRAF с мутацией V600E представляет собой глутаминовую кислоту, или E для краткости. V600E является наиболее распространенной мутацией BRAF при меланоме. **Именно в том случае, если у пациента по данным молекулярно-генетического исследования выявлена**

мутация в гене BRAF V600, можно использовать таргетную терапию.



Помимо мутации V600E могут встречаться и другие мутации: V600K (замена валина на лизин), V600R (валин на аргинин), V600D (валин на аспарагиновую кислоту), V600M (валин на метионин). Так, по данным наших зарубежных коллег, фактически среди мутаций BRAF V600 79%, 12%, 5% и 4% были мутации V600E, V600K, V600R и V600M соответственно. Наиболее часто данный вид мутации встречается у пациентов с меланомой, возникшей на коже без хронического солнечного повреждения («отпуск на пляже»).

Где можно выполнить молекулярно-генетическое исследование и что для этого необходимо?

Производится молекулярно-генетическое исследование морфологического материала, который доступен (первичной опухоли, метастазов в лимфоузлы или другие органы). Морфологический материал – это опухоль, заключенная в парафин (парафиновый блок, обязательно) и стекло (по возможности). Этот материал направляется или (в большинстве случаев) отвозится самим пациентом/родственником в специализированную лабораторию, где имеют большой опыт и поток работы; через 7–10 дней готов ответ.

Как получить свой морфологический материал в учреждении, где выполнялось хирургическое лечение или биопсия?

На сегодняшний день нет универсального для всех учреждений порядка получения своего морфологического материала. Этот порядок варьирует от учреждения к учреждению. Первое, с чего необходимо начать, это поговорить с вашим лечащим врачом-онкологом (или хирургом, который вас оперировал) и уточнить, какой порядок в учреждении и как вам забрать свой материал. Далее мы приводим пункты, которые могут помочь вам, но они не являются обязательными для всех учреждений.

1. Пациент должен принести в лабораторию запрос от своего лечащего врача, направившего на исследование. Запрос заверяется печатью ЛПУ – требование варьирует от учреждения к учреждению.
2. Далее пациент лично уже в лаборатории пишет заявление с просьбой выдать ему на руки препараты для консультации (указывает, куда везет на консультацию, сроки возврата, свой телефонный номер и адрес).
3. Заявление должен подписать главный врач онкологического центра или учреждения, где производились исследования. Данный пункт может варьировать от учреждения к учреждению.

К заявлению прилагается ксерокопия собственного паспорта пациента.

4. Если пациент лично не может забрать препараты (лежачий больной, проживает в другом городе и т.д.),

тогда его доверенное лицо или родственник должен иметь при себе доверенность, заверенную нотариально от пациента/больного, ксерокопии его паспорта и своего и также пишет заявление от своего имени.

5. После проведенной консультации в другом учреждении пациент обязан вернуть стекла и блоки в лабораторию обратно.

Где и как хранить в домашних условиях гистологические стекла и блоки?

1. Стекла и блоки нужно хранить при температуре от +10 до +25°C вне холодильника в сухом помещении, в темном месте (коробке, футляре).

2. При транспортировке перевозить в футляре или коробке, имеющей форму. Желательно зафиксировать стекла и блоки так, чтобы они не разбились и не повредились при транспортировке.

3. Обычно лаборатории, выдающие материал, укладывают стекла в специальные пластиковые футляры-конверты и футляры-пеналы, так как сами заинтересованы в возврате целого и сохранного материала.

4. Блоки не оставлять на солнце!

Список лабораторий, выполняющих молекулярно-генетическое исследование, обширен и с ним можно ознакомиться на сайте – <http://www.cancergenome.ru/laboratories/>
www.brafv600.ru

Мутация kit – у кого может быть и что делать?

Также возможно проведение молекулярно-генетического исследования на наличие мутации c-kit, особенно у пациентов с меланомой слизистой или акральная формой меланомы кожи. В случае выявления мутации c-kit возможно проведение лекарственной терапии иматинибом или проведение иммунотерапии независимо от наличия / отсутствия мутации в гене kit (анти-PD1, комбинация анти-CTLA4 + анти-PD1).

Изменения в гене kit чаще встречаются в меланоммах, которые располагаются в определенных частях тела:

- ◆ на ладонях рук, подошвах ног или под ногтями (известные как акральные меланомы);
- ◆ внутри рта или других слизистых оболочках;
- ◆ в местах на коже с хроническим воздействием солнца.



Если у вас меланома данных локализаций, то ваш доктор может назначить также определение мутации в гене kit, для того чтобы в последующем определить наиболее эффективное и подходящее для вас лечение.



Info@russcpa.ru



8 800 30 10 20 9 круглосуточно
(для жителей России звонок бесплатный)



Как действует таргетная терапия при меланоме





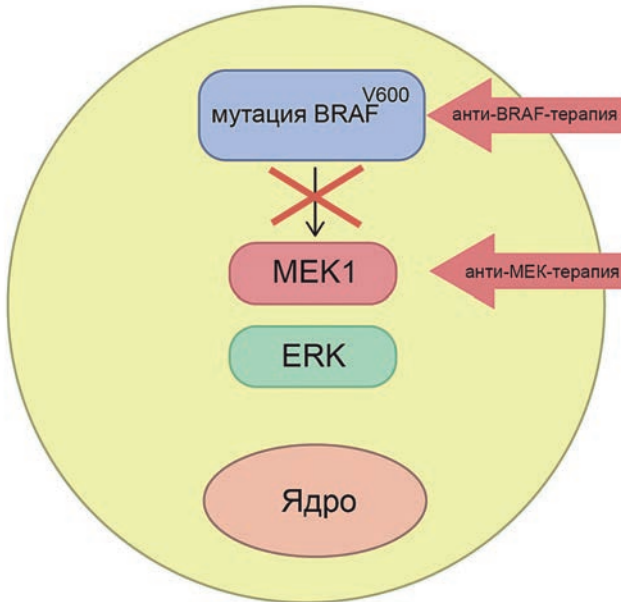
Именно мутация BRAF V600E (которую определяют до начала лечения в опухоли конкретного пациента) является мишенью для лекарств таргетной терапии – ингибиторов BRAF.

Анти-BRAF-препараты (в России доступны вемурафениб и дабрафениб) продемонстрировали увеличение общей продолжительности жизни пациентов с метастатической формой меланомы. В 50–60% случаев этот препарат приводит к уменьшению или даже полному исчезновению опухоли, тогда как при применении стандартной химиотерапии дакарбазином ответ наблюдался лишь у 5–10% пациентов.

Стабилизация болезни наблюдается еще у примерно 20% пациентов, таким образом, лишь около 20% пациентов не получают никакого результата от использования анти-BRAF-терапии, и болезнь продолжит развиваться.

Ингибиторы BRAF в самостоятельном режиме работают хорошо, но, к сожалению, через некоторое время опухолевые клетки перестанут реагировать на лечение и найдут обходные пути, для того чтобы продолжить развиваться. Один из таких путей – это активация MEK1, еще одного белка из сигнального пути. Назначение препаратов, которые блокируют MEK, предотвращает дальнейшее прогрессирование заболевания.

Таргетная терапия



Двойная блокада приводит к лучшим результатам лечения – на комбинированную анти-BRAF + анти-MEK-терапию отвечают 70% пациентов (у пациентов отмечается частичное или полное уменьшение всех опухолевых очагов в организме), при этом контроля над болезнью (стабилизация болезни, частичное или полное уменьшение опухолевых очагов) удастся добиться у 90% пациентов. Таким образом, лишь около 10% пациентов, получающих комбинацию анти-BRAF + анти-MEK, не получают совсем никакой пользы от использования этих препаратов.

ВАЖНО!

Как показали исследования, если у пациента метастатическая форма меланомы кожи, необходимо сразу начинать с комбинированной анти-BRAF и анти-MEK-терапии, а не только с анти-BRAF-терапии, тогда и результат от лечения будет выше. **Обязательным и важным условием использования (назначения) анти-BRAF и анти-MEK-препаратов является наличие мутации BRAF V600!**

Информация, представленная в данной брошюре, носит информационный характер. Для получения более подробной информации о конкретно вашей клинической ситуации необходимо обратиться на консультацию к онкологу.

Препараты / таргетная терапия для лечения метастатической меланомы

Международное непатентованное название	Какие изменения необходимо выявить в опухоли
Вемурафениб	Мутация BRAF V600
Дабрафениб	Мутация BRAF V600
Иматиниб	Мутация c-kit
Траметиниб	В комбинации с дабрафенибом при мутации BRAF V600
Кобиметиниб	В комбинации с вемурафенибом при мутации BRAF V600
Энкорафениб	В комбинации с биниметинибом при мутации V600 (нет регистрации в РФ)



Чего ждать,
если врач назначил
таргетную терапию



ВАЖНО!

Если мутация в опухоли не выявлена, то проводить терапию, направленную на это изменение в опухоли, нельзя! Основа использования любых таргетных (направленных на определенную мишень или мишени) препаратов – выявление специфической мишени, на которую препарат(ы) будет действовать.

Как происходит лечение таргетными препаратами

Это амбулаторный таблетированный вариант лечения. Врач оценивает ваше состояние, результаты анализов крови и данные обследований, после чего выдает вам лекарства для самостоятельного приема дома, предварительно объяснив, как принимать и в какой дозе (дозы и режим зависят от конкретных препаратов, которые будут использоваться). Рекомендуется принимать препараты в определенное время, запивая обычной водой. В течение первых двух месяцев лечения ваш врач может назначать вам дополнительный биохимический анализ крови для контроля за возможными побочными эффектами терапии, а также может рекомендовать вам приходить к нему на прием для осмотра кожных покровов. Как правило, после двух месяцев приема препаратов выполняется обследование для оценки эффекта терапии. В случае отсутствия прогрессирования заболевания, а также непереносимой токсичности лечение продолжают по прежней схеме с регулярными обследованиями и визитами к врачу для оценки эффективности лечения и контроля за побочными эффектами.

Какие побочные эффекты имеет таргетная терапия?



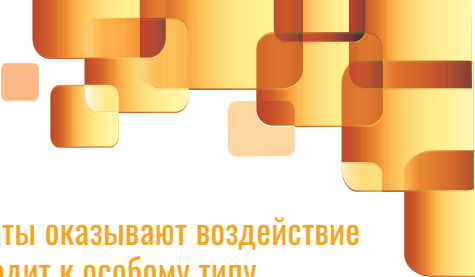
Побочный эффект – это нездоровое или неприятное физическое или эмоциональное состояние, вызванное лечением. Большинство побочных эффектов появляется вскоре после начала лечения и исчезает после окончания лечения. Но существуют и те побочные эффекты, которые могут сохраняться длительное время и после окончания лечения.

Побочными эффектами таргетной терапии являются:

- ◆ усталость;
- ◆ боль в суставах;
- ◆ мышечная боль;
- ◆ отеки (анти-К1Т-терапия);
- ◆ головная боль;
- ◆ лихорадка;
- ◆ повышение артериального давления;
- ◆ тошнота или рвота;
- ◆ диарея.

В редких случаях могут наблюдаться изменения со стороны органов зрения (особенно характерно для пациентов, получающих анти-МЕК-терапию).





С учетом того, что анти-BRAF-препараты оказывают воздействие и на немутированный BRAF, это приводит к особому типу осложнений – кожной токсичности:

- ◆ сыпь;
- ◆ развитие опухолей кожи (плоскоклеточный рак, кератоакантома);
- ◆ кожный зуд;
- ◆ повышенная чувствительность к солнцу (фоточувствительность);
- ◆ выпадение волос.

ВАЖНО!

Поскольку на коже возникает множество побочных эффектов, необходимо регулярно посещать своего лечащего врача для осмотра кожных покровов и коррекции возникающих проблем в процессе терапии.

Существуют способы коррекции побочных эффектов, а также способы их предотвращения. Например, перед началом анти-BRAF-терапии необходимо всегда, в любое время года и при любой погоде, использовать солнцезащитные средства с фактором защиты 30 и более, головные уборы и солнцезащитную одежду. Это позволит не допустить развития или снизить степень фоточувствительности, а также возможного из-за этого ожога кожи.

ВАЖНО!

Любое лечение должно быть назначено врачом, не занимайтесь самолечением! Обратитесь за консультацией к специалисту.

Двойная блокада приводит к лучшим результатам лечения, чем только анти-BRAF-терапия, и при этом кожная токсичность, которая характерна только для анти-BRAF-препаратов, отсутствует. Для двойной блокады используют либо комбинацию дабрафениб + траметиниб, либо вемурафениб + кобиметиниб. Все эти препараты также зарегистрированы в России.

Как оценить эффективность лекарственного лечения?

Ваш лечащий врач проводит обследование в соответствии с локальной практикой, принятой в учреждении, или критерии, разработанные для оценки ответа опухоли на лечение для пациентов с солидными опухолями (исключая заболевания крови). Эти критерии носят названия RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, критерии оценки эффективности лечения солидных опухолей). Чаще RECIST-критерии используют в рамках клинических исследований.

Как лечение влияет на опухоль (критерии RECIST)?

Ответом на лечение могут быть:

полный ответ – 100-процентный распад всех опухолевых очагов, когда все очаги, которые были в организме пациента, исчезли на фоне лечения;

частичный ответ – уменьшение опухолевых очагов более чем на 30%;

прогрессирование болезни – увеличение в размере более чем на 20% или появление новых очагов;

стабилизация болезни – нет достоверного увеличения, так же как и уменьшения опухолевых очагов.



Как правило, в случае использования таргетной терапии обследование проводится каждые два месяца – если у пациента метастатическая или местно-распространенная меланома кожи и каждые три месяца – в случае если у пациента удаленная III стадия. При отсутствии прогрессирования заболевания лечение по прежней схеме продолжают.



Info@russcpa.ru

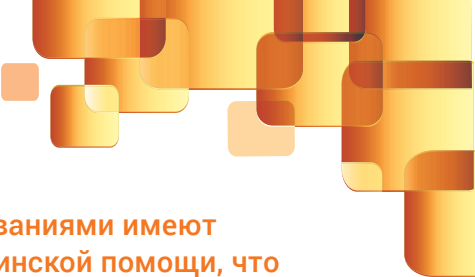


8 800 30 10 20 9 круглосуточно
(для жителей России звонок бесплатный)



Как получить
это лечение
бесплатно?





Пациенты с онкологическими заболеваниями имеют право на бесплатное оказание медицинской помощи, что подтверждается Программой государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи [1]. Существует несколько каналов для получения терапии, ключевые:

Стационарное лечение (в рамках обязательного медицинского страхования, или ОМС). В соответствии с п.2 ст.80 ФЗ-323 «Об основах здоровья граждан» [2] в рамках оказания медицинской помощи в стационарных условиях осуществляется обеспечение граждан лекарственными препаратами для медицинского применения, включенными в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в соответствии с Федеральным законом от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Недопустимость отказа в оказании медицинской помощи, в том числе лекарственном обеспечении, в соответствии с Программой государственных гарантий подчеркивается в ст.11 ФЗ-323 «Об основах охраны здоровья граждан» [2].

Амбулаторное лечение (региональное льготное обеспечение). Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 № 890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» фиксирует перечень групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно. Согласно данному постановлению, пациенты с онкологическими заболеваниями, в том числе меланомой, имеют право на бесплатное лекарственное обеспечение **за счет бюджета субъекта Федерации**. Кроме того, за счет бюджета


субъекта на 50%-ную скидку на лекарственное обеспечение по рецепту врача имеют право пенсионеры, лица, подвергшиеся политическим репрессиям, работающие инвалиды II группы, инвалиды III группы, признанные в установленном порядке безработными.

Последовательность получения лекарства по региональной льготе:

1. Получить рецепт в поликлинике по территориальному признаку (куда прикреплен пациент). По данному рецепту лекарство может быть выдано на курс лечения до 90 дней.
2. Обратиться в льготную аптеку для получения лекарства.
3. Если лекарства нет в аптеке, рецепт принимается на отсроченное обслуживание (регистрируется и ставится на учет).

Отказ в оказании медицинской помощи в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и взимание платы за ее оказание медицинской организацией, участвующей в реализации этой программы, и медицинскими работниками такой медицинской организации **не допускаются** (ст.11).

За нарушение данных требований медицинские организации и медицинские работники **несут ответственность** в соответствии с законодательством Российской Федерации (УК РФ. Статья 124. Неоказание помощи больному).



В случае несоблюдения государственных гарантий лекарственного обеспечения пациент может обратиться с жалобой к главному врачу лечебного учреждения либо в свою страховую компанию, которая выдала полис ОМС. Кроме того, обращения граждан принимаются на горячей линии регионального министерства здравоохранения, где можно описать ситуацию и предупредить о готовности обратиться в прокуратуру за отказ в оказании медицинской помощи.

-
1. *Постановление Правительства РФ от 10.12.2018 № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов».*
 2. *Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 01.07.2017) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».*



Info@russcpa.ru



8 800 30 10 20 9 круглосуточно
(для жителей России звонок бесплатный)

Информационный буклет для пациентов

Л.В. Демидов, К.В. Орлова, И.В. Самойленко

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ

Подготовка в печать – Мария Цыбульская
Верстка – Марианна Крылова
Корректурa – Гильсина Мубаракшина

Формат А5. Тираж – 10000 экз.
Типография «ОФСЕТ МОСКВА», Бибиревская д.10 к.1

ISBN 978-5-6041373-2-1

© Л.В. Демидов, К.В. Орлова,
И.В. Самойленко, 2019

МЕЛАНОМА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ
ПРО РЕШЕНИЕ
ПРОБЛЕМ
МЕЛАНОМЫ

ISBN 978-5-6041373-2-1



9 785604 137321