



ФОРТЕКА®
пролголимаб

Принципы иммунотерапии неоперабельной или метастатической меланомы кожи

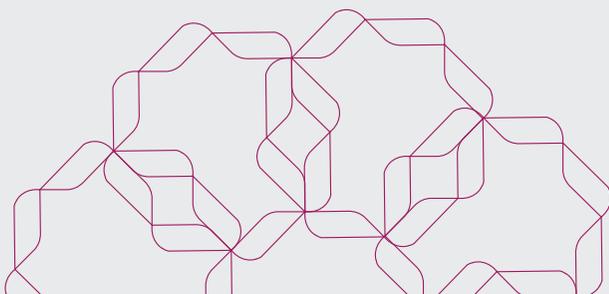
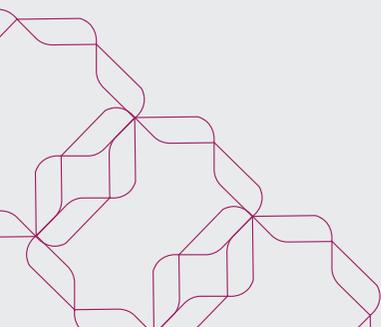
Система стадирования меланомы TNM AJCC 8

Прогностическая группировка
по патологическим стадиям (pTNM) AJCC

T	N	M	Группировка по стадиям
Tis	NO ¹	MO	O
T1a	NO	MO	IA
T1b	NO	MO	IA
T2a	NO	MO	IB
T2b	NO	MO	IIA
T3a	NO	MO	IIB
T3b	NO	MO	IIB
T4a	NO	MO	IIC
T4b	NO	MO	IIIB
T0	N1b, N1c	MO	IIIC
T0	N2b, N2c, N3b или N3c	MO	IIIA
T1a/b-T2a	N1a или N2a	MO	IIIB
T1a/b-T2a	N1b/c или N2b	MO	IIIC
T2a/T3a	N1a-N2b	MO	IIIC
T1a-T3a	N2c или N3a/b/c	MO	IIIC
T3b/T4a	Любая категория N ≥ N1	MO	IIIC
T4b	N1a-N2c	MO	IIIC
T4b	N3a/b/c	MO	IIID
Любая T, Tis	Любая категория N	M1	IV

Первичная опухоль

Категория T	Толщина	Изъязвление
TX толщина первичной опухоли не может быть определена (например, вследствие неадекватного удаления)	Не применимо	Не применимо
T0 нет признаков первичной опухоли (например, не выявлен первичный очаг или полная регрессия меланомы)	Не применимо	Не применимо
Tis меланома in situ	Не применимо	Не применимо
T1	≤ 1,0 мм	
T1a	< 0,8 мм	Без изъязвления
T1b	< 0,8 мм 0,8 – 1 мм	С изъязвлением С изъязвлением или без
T2	> 1 мм и ≤ 2,0 мм	
T2a	> 1 мм и ≤ 2,0 мм	Без изъязвления
T2b	> 1 мм и ≤ 2,0 мм	С изъязвлением
T3	> 2,0 мм и ≤ 4,0 мм	
T3a	> 2,0 мм и ≤ 4,0 мм	Без изъязвления
T3b	> 2,0 мм и ≤ 4,0 мм	С изъязвлением
T4	> 4,0 мм	
T4a	> 4,0 мм	Без изъязвления
T4b	> 4,0 мм	С изъязвлением





Поражение регионарных лимфатических узлов

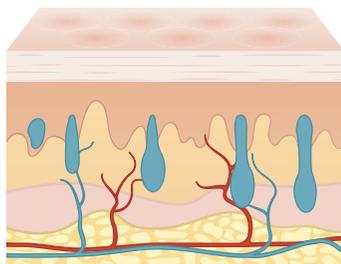
Категория N	Количество пораженных лимфатических узлов	Наличие транзиторных, сателлитных, микросателлитных метастазов
NX	Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены (например, биопсия сторожевого лимфоузла не выполнялась или регионарные лимфоузлы ранее удалены по другой причине). Исключение: морфологическое стадирование не требуется для меланомы с категорией T1, следует использовать клинические данные	Отсутствуют
NO	Нет признаков поражения регионарных лимфоузлов	Отсутствуют
N1	Один пораженный регионарный лимфатический узел ИЛИ наличие транзитных, сателлитных или микросателлитных метастазов	
N1a	Один пораженный клинически не определяемый регионарный лимфоузел (т.е. выявленный по данным биопсии сторожевого лимфоузла)	Отсутствуют
N1b	Один пораженный клинически определяемый регионарный лимфоузел	Отсутствуют
N1c	Нет метастазов в регионарных лимфоузлах	Присутствуют
N2	Два или три пораженных регионарных лимфатических узла ИЛИ один пораженный регионарный лимфатический узел в сочетании с наличием транзитных, сателлитных или микросателлитных метастазов	
N2a	Два или три пораженных клинически не определяемых регионарных лимфатических узла (т.е. выявленных по данным биопсии сторожевого лимфоузла)	Отсутствуют
N2b	Два или три пораженных клинически определяемых регионарных лимфоузла	Отсутствуют
N2c	Один пораженный клинически определяемый или определяемый регионарный лимфоузел	Присутствуют
N3	Четыре и более пораженных регионарных лимфатических узла ИЛИ два и более пораженных регионарных лимфатических узла в сочетании с наличием транзитных, сателлитных или микросателлитных метастазов	
N3a	Четыре и более пораженных клинически не определяемых регионарных лимфатических узла	Отсутствуют
N3b	Четыре и более пораженных регионарных лимфатических узла, среди которых хотя бы один определяется клинически , или наличие конгломератов лимфатических узлов	Отсутствуют
N3c	Два или более клинически не определяемых или определяемых регионарных лимфоузлов, или конгломераты регионарных лимфоузлов	Присутствуют

Отдаленные метастазы

Категория M	Анатомическая локализация метастазов	Уровень ЛДГ
M0	Нет признаков метастазов	Не применимо
M1	Есть отдаленные метастазы	
M1a	Отдаленные метастазы в кожу, мягкие ткани (включая мышечную), и/или нерегионарные лимфоузлы	Не указан или не определен
M1a (0)		Не повышен
M1a (1)		Повышен
M1b	Отдаленные метастазы в легкие с или без метастазов, соответствующих критериям M1a	Не указан или не определен
M1b (0)		Не повышен
M1b (1)		Повышен
M1c	Отдаленные метастазы во внутренние органы за исключением ЦНС с или без метастазов, соответствующих критериям M1a и M1b	Не указан или не определен
M1c (0)		Не повышен
M1c (1)		Повышен
M1d	Отдаленные метастазы в ЦНС	Не указан или не определен
M1d (0)		Не повышен
M1d (1)		Повышен

Уровень инвазии

По Кларку	По Бреслоу	AJCC T
I	In situ	
II	< 1,0 мм	T1
III	1,01-2,0 мм	T2
IV	2,01-4,0 мм	T3
V	> 4,0 мм	T4



Эпидермис

Сосочковый слой дермы

Ретикулярный слой дермы

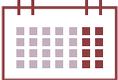
Подкожно-жировая клетчатка

Уровень инвазии по Кларку:

- I – in situ – в пределах эпидермиса
- II – прорастание в сосочковый слой дермы
- III – прорастание всего сосочкового слоя до ретикулярного слоя, меланома на ножке или широком основании
- IV – прорастание в ретикулярный слой дермы до подкожно-жировой клетчатки
- V – прорастание в подкожно-жировую клетчатку

Вишневская Я.В., Божченко Я.А. Первичная меланома кожи: классификация и значимые морфологические показатели ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России 2017

Системы критериев оценки ответа солидных опухолей при лечении иммуноонкологическими препаратами

RECIST 1.1 (2009)	iRECIST (2017)
Измеряемый очаг	
<p>Одномерный, наибольший диаметр ≥ 10 мм</p> 	<p>Одномерный, наибольший диаметр ≥ 10 мм</p> 
Отношение к появлению новых очагов	
<p>Прогрессирование</p> 	<p>Не является прогрессированием, требует подтверждения через 4-8 недель</p> 
Что оценивается	
<p>Сумма наибольших диаметров целевых очагов</p> 	<p>Сумма наибольших диаметров (целевых и новых очагов)</p> 
Оценка результата	
<p>ПО – исчезновение всех очагов или уменьшение размеров ЛУ < 10мм ЧО – уменьшение на $\geq 30\%$ ПЗ – увеличение на $\geq 20\%$</p>	<p>ПО – исчезновение всех очагов или уменьшение размеров ЛУ < 10мм ЧО – уменьшение на $\geq 30\%$ ПЗ – увеличение на $\geq 20\%$</p>

iRECIST – критерии оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию;

ПО – полный ответ;
ЧО – частичный ответ;
ПЗ – прогрессирование заболевания



Принципы работы с иоНЯ

При лечении развившегося иоНЯ необходимо придерживаться нескольких общих принципов.

Ступенчатая терапия. При лечении всех иоНЯ используется ступенчатый подход. Начальная ступень выбирается исходя из тяжести развившегося иоНЯ, переход на более высокие ступени осуществляется при неэффективности проводимой терапии. Понижение терапии на более низкую ступень не осуществляется, отмена лечения происходит постепенно и медленно при условии значительного улучшения симптомов иоНЯ. Обобщенная информация о ступенях терапии представлена в таблице.

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1-2 степень токсичности ³	2 ³ -3 степень токсичности	4 ст., неэффективность предшествующей терапии	Неэффективность предшествующей терапии
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение лечения	Перерыв в лечении ^{1,2}	Отмена терапии	Отмена терапии
Симптоматическая терапия	Применяются	Усиленная	Усиленная	Максимальная
Иммуносупрессивные средства	Нет	ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут. внутрь или в/в)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут. в/в)	ГКС (преднизолон 4 мг/кг/сут. в/в) и/или ингибиторы цитокинов (ИЛ-6, TNF, например, инфликсимаб), цитостатики (циклофосфамид, микофенолата мофетил)

1 – При применении ИФН возможно продолжение терапии без редукции доз (вне зависимости от уровня дозы) при иоНЯ 2 ст., при повторных клинически значимых иоНЯ 2 ст. – редукция доз препаратов в соответствии с рекомендациями в примечании 2.

2 – При применении ИФН при иоНЯ 3 ст. после перерыва возможно продолжение с редукцией дозы препарата. Дозы редуцируются на 33 и 66% от исходных, при необходимости дальнейшей редукции – отмена лечения.

3 – Клинически не значимые иоНЯ 2 ст.

Проценко С. А., Антимоник Н. Ю., Берштейн Л. М., Новик А. В., Носов Д. А., Петенко Н. Н. и соавт. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 636–665

Рекомендуемый алгоритм наблюдения в процессе иммунотерапии для диагностики иммуноопосредованного нежелательного явления

Обследование	Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа
Осмотр	Перед каждым введением
АД, ЧСС, ЧД, водный баланс	Перед каждым введением
КЩС, электролиты (К, Са, Na)	Перед каждым введением
Биохимический анализ крови ¹	Перед каждым введением
Свободные Т3, Т4, ТТГ, анти tireотропные антитела	1 раз в месяц
Общий анализ мочи	Перед каждым введением
ЭКГ	По показаниям
ФВлж	По показаниям
КТ грудной клетки	1 раз в 3 месяца

1 – Общий белок , альбумин, ЩФ, амилаза, АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза, липаза, мочевины, мочевая кислота, С-реактивный белок.

Виды и частота рекомендуемого обследования при развитии некоторых иоНЯ

иоНЯ	Обследования	Изыявления
Эндокринопатии	Характер и частоту обследований определяет эндокринолог в зависимости от вида и тяжести нарушения и требований по контролю за заместительной гормональной терапией	
Надпочечниковая недостаточность	АКТГ, кортизол	1 раз в 3 дня
	Калий и натрий	Ежедневно
Пневмонит 1 ст.	Оценка наличия симптомов	Каждые 2-3 дня
	КТ грудной клетки	Каждые 2-3 нед. или перед каждым циклом терапии
Синдром выброса цитокинов 1 ст.	Жизненно-важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO ₂)	Каждые 2-3 ч.
Нарушение функций щитовидной железы 1-2 ст.	Свободные Т3 и Т4, ТТГ	Каждые 2-3 дня
	АТА	1 –кратно, повтор через 1 мес.
Пневмонит 2 ст.	Оценка наличия симптомов	Каждый день
Гипергликемия 2 ст.	Глюкоза	Ежедневно
Синдром выброса цитокинов 2 ст.	Жизненно-важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO ₂)	Каждые 60 мин. или постоянный мониторинг
	Креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий	1 раз в день
Нарушение функций щитовидной железы 3-4 ст.	Свободные Т3 и Т4, ТТГ (при подозрении на гипертиреоз антитела к рецепторам ТТГ)	2 раза в нед.
Гепатоксичность 3-4 ст.	Оценка функции печени (АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин)	Каждый день, при достижении улучшения – 1 раз в нед. до 1 ст.
Синдром выброса цитокинов 3-4 ст.	Жизненно-важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO ₂)	Постоянный мониторинг (АД каждые 15-30 мин. или инвазивное измерение)
	Креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий, газы крови	2 раза в день

После окончания иммунотерапии мониторинг за пациентом с целью оценки возможных иоНЯ должен проводиться не менее 3 мес. с использованием графика, аналогичного графику во время терапии.

Адаптировано из Проценко С. А., Антимоник Н. Ю., Берштейн Л. М., Новик А. В., Носов Д. А., Петенко Н. Н., Семенова А. И., Чубенко В. А., Юдин Д. И., Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Практические рекомендации. Версия 2018

Препарат Фортека® показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой.

Способ применения и дозы

Лечение следует начинать и проводить под контролем квалифицированных и опытных врачей-онкологов.

Препарат Фортека® следует вводить внутривенно (в/в) в виде инфузии длительностью 60 минут, при хорошей переносимости длительность инфузии может быть сокращена до 30 минут.

Рекомендованная доза препарата Фортека® составляет:

- 1 мг/кг каждые 2 недели для пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой

Лечение препаратом Фортека® должно проводиться до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

Глоссарий

iRecist – критерии оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию

SpO2 – периферическая кислородная сатурация

АД – артериальное давление

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

иоНЯ – иммуноопосредованное нежелательное явление

КТ – компьютерная томография

КЩС – кислотно-щелочное состояние на иммунотерапию

ПЗ – прогрессирование заболевания

ПО – полный ответ

ТЗ – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТТГ – тиреотропный гормон

ФВлж – фракция выброса левого желудочка

ЧД – частота дыхания

ЧО – частичный ответ

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиография



BIOCAD
Biotechnology Company

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д.34А
+7 (812) 380-49-33 | biocad@biocad.ru

RU.FOR.00047.13.07.2020