

ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н.Петрова»
Минздравсоцразвития РФ,
Санкт-Петербург

АДЬЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

А.И. Семенова

Результаты большинства проведенных клинических исследований свидетельствуют о необходимости выделения субпопуляций больных, получающих наибольший выигрыш от адьювантного лечения, в первую очередь в плане увеличения общей выживаемости. По-видимому, основным направлением исследований в ближайшие годы будет создание оптимальных комбинаций, а также определение рациональной продолжительности и последовательности применения лекарственных агентов, относящихся к таргетной и иммунотерапии

На протяжении последних десятилетий в мире отмечается неуклонный рост заболеваемости меланомой кожи, превысившей 160 000 вновь выявленных больных в год. Общая 5-летняя выживаемость пациентов, имеющих отдаленные метастазы, составляет менее 5%. У больных II-III стадией меланомы кожи (T2-4N0M0 или T1-4N+M0 по классификации AJCC), несмотря на выполнение радикального хирургического лечения, риск рецидива составляет от 20% до 60%, а общая 5-летняя выживаемость не превышает 60-70% [31]. Высокая агрессивность, раннее возникновение отдаленных метастазов, крайне неблагоприятный прогноз наряду с преимущественным поражением лиц молодого и среднего возраста обуславливают чрезвычайную социальную значимость поиска эффективных способов лечения данного заболевания. Безусловно, наиболее перспективным направлением исследований является адьювантная терапия, нацеленная на предупреждение рецидива меланомы после радикального хирургического лечения.

В 2011 году арсенал лекарственной терапии метастатической меланомы кожи существенно расширился за счет включения таких эффективных препаратов, как ипилимумаб и вемурафениб. К сожалению, положение дел в адьювантном лечении меланомы в последние годы принципиально не изменилось. Единственным препаратом, обладающим доказанной эффективностью у больных меланомой кожи IV-III стадии с высоким риском рецидива, остается интерферон- α (ИФН- α), одобренный FDA (США) для рутинного клинического применения еще в 1996 году.

В соответствии с современными рекомендациями проведение адьювантной терапии ИФН- α в высоких дозах показано больным резектабельной меланомой кожи, у которых риск рецидива после радикального хирургического вмешательства превышает 30%. К этой группе относятся пациенты, имеющие первичную опухоль толщиной более 4 мм (в том числе – T3b, T4a/b) и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах (т.е. IV-III стадия) [1].

Одним из основных научных направлений последних лет является выявление клинических и патоморфологических характеристик меланомы, обладающих прогностическим и предиктивным значением и помогающих предопределить течение заболевания и эффективность лечения.

К настоящему времени выделены пять основных факторов, важное прогностическое значение которых обусловило их внесение в обновленную классификацию меланомы кожи, разработанную совместно American Joint Committee on Cancer (AJCC) и International Union against Cancer (UICC) и опубликованную в 2009 году.

1. Глубина инвазии меланомы (по Бреслоу). Доказанным является наличие обратной зависимости между увеличением толщины опухоли и показателями выживаемости больных. Так, 10-летняя общая выживаемость (ОВ) больных с категорией первичной опухоли T1 составляет 92%, уменьшаясь до 50% у пациентов, имеющих толщину опухоли более 4 мм (т.е. T4).

2. Вторым по значимости фактором прогноза выживаемости является частота митозов. Увеличение частоты митозов (≥ 1 митоза/1 мм²) строго коррелирует с уменьшением ОВ больных. Настоящий показатель включен в 7-е издание классификации меланомы кожи (AJCC) (2009 г.). Он также заменил уровень инвазии по Кларку в качестве первичного критерия опухоли категории T1b. Сейчас эта категория определяется как опухоль толщиной менее 1 мм, содержащая, как минимум, 1 митоз на 1 мм².

3. Ульцерация первичной опухоли, определяемая при микроскопическом исследовании как отсутствие интактного покровного эпидермиса, также относится к неблагоприятным прогностическим признакам. ОВ пациентов с ульцерированной формой меланомы кожи приближается к таковой у больных, имеющих первичную опухоль следующей категории Т без повреждения эпидермиса.

4. Наличие регионарных метастазов, в том числе, микроскопических, является важным фактором прогноза. В 7-м издании классификации меланомы кожи (AJCC) наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах учитывается безотносительно их размеров, в то время как ранее существовала концепция минимального порога, игнорировавшая лимфатические узлы размера менее 0,2 мм.

В последние годы доказано, что факт наличия микрометастазов в регионарных лимфатических узлах имеет значительно большее прогностическое значение по сравнению с их размерами в отношении выживаемости больных. Для выявления микроскопического метастатического поражения лимфатических узлов применяются как патоморфологическое, так и иммуногистохимическое исследования.

5. Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) характеризует более злокачественный фенотип меланомы кожи. В работах последних лет, применявших иммуногистохимический метод для определения степени экспрессии ЛДГ, была доказана ее корреляция с толщиной опухоли и, как следствие, с ухудшением показателей выживаемости больных.

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ИФН

Годом открытия данной группы лекарственных препаратов является 1957, когда впервые была установлена способность ИФН препятствовать инфицированию клеток вирусами (от англ. «interfere» – противодействовать). Дальнейшие исследования привели к выявлению других биологических эффектов ИФН, в том числе антипролиферативного, иммуномодулирующего, проапоптотического и антиангиогенного. Подавляющее боль-

шинство препаратов ИФН, применяемых в онкологической практике, представлено рекомбинантным ИФН- α (IFN- α 2a (Roferon-A), IFN- α 2b (Intron A), IFN- α 2c (Berofor) и др.).

Выделить какой-либо основной механизм, посредством которого ИФН- α реализуют лечебный эффект в отношении меланомы кожи, не представляется возможным. Большинство авторов разделяет точку зрения, согласно которой противоопухолевое действие препаратов данной группы опосредовано их мощным медиаторным влиянием на клетки иммунной системы. Под влиянием ИФН увеличивается активность CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток, усиливается экспрессия антигенов HLA I класса на поверхности опухолевых клеток, происходит стимуляция макрофагов и дендритных клеток. Подтверждением данного механизма действия препарата могут, например, являться результаты исследования Moschos S.J. и соавт. (2006) в отношении неoadьювантного применения ИФН у больных меланомой кожи IIIВ/С стадии. Авторами было обнаружено, что терапия ИФН приводит к инфильтрации опухоли цитотоксическими Т-лимфоцитами и дендритными клетками в пропорциях, напрямую коррелирующих с противоопухолевым эффектом [7].

Кроме того, лечебный эффект высоких доз ИФН реализуется в результате ингибирования сигнальных путей MEK/ERK и MAPK, играющих ведущую роль в метастазировании меланомы, а также посредством подавления STAT3 (т.н. «маркера прогрессии»), участвующего в пролиферации опухолевых клеток и патологическом ангиогенезе [32].

Активное изучение эффективности ИФН- α в адьювантном лечении меланомы кожи IIВ-IIIС стадий с высоким риском рецидива началось в 80-е гг. прошлого века. В ходе клинических исследований II-III фазы осуществлялся интенсивный поиск оптимальных доз, режимов, способов введения и длительности применения препарата.

В настоящее время выделяют 3 основных уровня дозы ИФН- α : малые (МД) (1-3x10⁶ МЕ), средние (СД) (5-10x10⁶ МЕ) и высокие дозы (ВД) (15-20x10⁶ МЕ) (табл.1).

Таблица 1
Наиболее часто используемые режимы адьювантной терапии ИФН- α

Уровень дозы ИФН- α	Индукционная фаза	Поддерживающая фаза	Длительность терапии
Высокие дозы (ВД) (ECOG E1684)	20 МЕ/м ² внутривенно, 5 дней в неделю, 4 недели	10 МЕ/м ² подкожно, 3 раза в неделю	48 недель
Средние дозы (СД) (EORTC18952)	10 МЕ внутривенно, 5 дней в неделю, 4 недели	10 МЕ подкожно, 3 раза в неделю или 5 МЕ подкожно, 3 раза в неделю	12 месяцев 24 месяца
Малые дозы (МД) (DeCOG)	—	3 МЕ подкожно, 3 раза в неделю	12-24 месяца

Помимо различий в дозах препарата существует и значительный диапазон длительности назначения ИФН- α (от 1 месяца до 2-5 лет). Подобное многообразие, несомненно, свидетельствует об отсутствии консенсуса в вопросе эффективного применения ИФН- α в адьювантном лечении меланомы кожи.

Однако, несмотря на сохранение ряда спорных вопросов и отсутствие общепринятых стандартов, наиболее эффективным в адьювантном лечении больных меланомой кожи II-III стадии с высоким риском рецидива считается использование ВД ИФН- α .

ВД ИФН- α

Первые данные об эффективности ВД ИФН- α у больных меланомой кожи II-III стадии (T4N0M0 или TхN1-3M0) были получены в середине 90-х гг. 20-го века в результате клинических исследований, проведенных Creagan E.T. (1995) [6] и Kirkwood J.M. (1996) с соавт. [20].

В рандомизированном исследовании E1684, проведенным Kirkwood J.M. с коллегами, адьювантная терапия ИФН- α 2b была разделена на две фазы: индукционную (по 20 МЕ/м² внутривенно, 5 дней в неделю, в течение 4 недель) и поддерживающую (по 10 МЕ/м² подкожно, 3 раза в неделю, в течение 48 недель), общей продолжительностью 13 месяцев. При медиане наблюдения не менее 7 лет были выявлены достоверные различия в показателях безрецидивной (БРВ) и общей (ОВ) выживаемости больных в исследуемой группе и группе наблюдения. Так, БРВ и ОВ в течение 5 лет составили 37% и 26% и 46% и 37% соответственно [20].

Следует отметить, что в данном исследовании обязательным условием являлось морфологическое стадирование регионарных лимфатических узлов до начала лечения, а также исключение больных с транзитными и сателлитными метастазами или распространением процесса за пределы капсулы лимфатического узла. Дополнительный анализ показал, что наибольшая эффективность отмечалась у пациентов, имевших клинически негативные, но подтвержденные патоморфологическим исследованием метастазы в регионарных лимфатических узлах (N1). На основании результатов исследования E1684 клиническое применение ИФН- α 2b в адьювантном лечении больных меланомой кожи с высоким риском рецидива было разрешено как в США (FDA, 1996 год), так и в странах Западной Европы (ЕМЕА). Необходимо подчеркнуть, что режим ВД ИФН- α , использовавшийся в исследовании E1684, до настоящего времени остается единственным вариантом адьювантной терапии меланомы кожи, показавшим, помимо улучшения БРВ, статистически достоверное увеличение ОВ больных.

К сожалению, применение ВД ИФН- α сопровождается высокой частотой побочных реакций s степени. В частности, в исследовании E1684 более трети больных нуждались в коррекции дозы или преждевременном прекращении лечения вследствие развития серьезных осложнений. Основываясь на данных о более благоприятном профиле токсичности МД ИФН- α , были проведены ис-

следования, посвященные прямому сравнению эффективности и безопасности двух уровней дозы препарата. Так, в рандомизированном исследовании E1690, проведенном Kirkwood J.M. с коллегами (2000 г.), режим ВД, назначаемый в течение 1 года, был сравнен с применением МД ИФН- α в течение 2 лет и динамическим наблюдением. ИФН- α , назначаемый в ВД, подтвердил свою эффективность в отношении увеличения БРВ по сравнению с наблюдением. Использование же МД препарата, хотя и привело к уменьшению частоты осложнений 3/4 степени с 8% до 0,5%, не сопровождалось увеличением показателей БРВ. Следует отметить, что ни один из режимов не сопровождался достоверным увеличением ОВ больных. Отчасти отсутствие различий в показателях ОВ в исследовании E1690, равно как и в большинстве других исследований со сходным дизайном, объясняется тем, что значительной части больных из группы наблюдения после прогрессирования заболевания назначался ИФН- α [18].

Ряд дальнейших клинических испытаний эффективности ВД ИФН- α был направлен на определение оптимальной длительности лечения. Результаты исследования E1684 позволили предположить, что именно индукционная фаза адьювантного лечения оказывает принципиальное влияние на уменьшение риска рецидива меланомы. Попытка подтверждения этой гипотезы была осуществлена в рандомизированном исследовании III фазы (Hellenic trial, 2009 г.) с участием 364 больных. Половина пациентов получала ВД ИФН- α лишь в рамках модифицированной индукционной фазы (по 15 МЕ внутривенно, 5 дней в неделю, в течение 4 недель). Остальным 182 пациентам препарат назначался в течение 13 месяцев, включая поддерживающую терапию в дозе 10 МЕ подкожно, 3 раза в неделю, в течение 48 недель. При медиане наблюдения в 5,25 лет различий в показателях БРВ и ОВ обнаружено не было, при этом 4-недельный курс лечения характеризовался значительно меньшей токсичностью [13]. Следует отметить, что дозы ИФН- α в модифицированных индукционной и поддерживающей фазах были редуцированы на 25% и 33% соответственно по сравнению с оригинальными дозами, использовавшимися в исследовании E1684 [28].

В 2011 г. на ASCO были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы, проведенного Italian Melanoma Intergroup для оценки эффективности более короткого, но интенсифицированного курса ВД ИФН- α . Рандомизация 336 больных меланомой кожи III стадии осуществлялась на стандартный режим ВД ИФН- α в течение 13 месяцев или на 4 цикла терапии в дозе 20 МЕ/м² внутривенно, 5 дней в неделю, в течение 4 недель, каждый последующий месяц. При медиане наблюдения, равной 5 годам, достоверных различий в показателях БРВ и ОВ между исследуемыми группами больных не было выявлено. Кроме того, сопоставимый профиль токсичности позволил предположить, что укороченный, но интенсифицированный режим ВД ИФН- α может занять место стандартной схемы адьювантной терапии [5].

Развивая идею сопоставимой эффективности 4- и 52-недельного применения ВД ИФН- α , было проведено рандомизированное клиническое исследование E1697 (Agarwala S.S. с соавт., 2011), в котором приняли участие 1150 больных меланомой кожи с промежуточным или высоким риском рецидива (T3/4N0 или T1-4 с микроскопическими метастазами в регионарных лимфатических узлах (N1)). В рамках данного исследования пациенты получали ВД ИФН- α в течение 4 недель или подлежали динамическому наблюдению. Результаты работы, представленные на ASCO в 2011 г., показали отсутствие увеличения БРВ и ОВ при кратковременном назначении ВД ИФН- α по сравнению с наблюдением. Одним из объяснений может являться преобладание в исследовании больных с промежуточным риском рецидива меланомы, в то время как наибольший выигрыш от применения ИФН отмечается у пациентов, имеющих высокий риск прогрессирования [23].

Результаты клинического исследования E1684 показали, что наибольшее увеличение показателей БРВ и ОВ наблюдалось у пациентов с клинически неопределяемыми, но микроскопически позитивными метастазами в регионарных лимфатических узлах (N1). В течение последующего времени был проведен ряд работ, в которых эффективность как ВД, так и МД ИФН- α изучалась у больных меланомой после биопсии и удаления сентинельных лимфатических узлов (Chao C. (2002 г.), Hauschild A., (2010 г.)). В исследовании Sunbelt Melanoma Trial (2002 г.) стадирование процесса (критерий N) осуществлялось, в том числе, с учетом результатов полимеразной цепной реакции (RT-PCR) для определения специфичных для меланомы мРНК (тирозины, MART1, Mage3, gp100 и др.). Однако ни в одном из исследований не удалось обнаружить различий в БРВ и ОВ больных, имевших микроскопические метастазы в регионарных лимфатических узлах, получавших адьювантное лечение ИФН- α или находившихся под наблюдением [3, 17].

СД и МД ИФН- α

Значительная токсичность, наряду с высокой стоимостью адьювантной терапии ВД ИФН- α явились основанием для изучения эффективности СД и МД препарата.

Так, в рандомизированном исследовании EORTC18952 с участием 1388 больных меланомой кожи IIВ/III стадии, проведенном Eggermont A.M. с коллегами (2005 г.), были оценены 2 режима СД ИФН- α по сравнению с наблюдением. Индукционная фаза (по 10 МЕ внутривенно 5 дней в неделю, в течение 4 недель) была одинаковой в обеих исследуемых группах. Поддерживающие фазы терапии заключались в назначении ИФН- α подкожно 3 раза в неделю в дозе 10 МЕ в течение 1 года или в дозе 5 МЕ в течение 2 лет. При оценке результатов через 4,65 года было выявлено увеличение времени до возникновения отдаленных метастазов (на 7,2%) и ОВ (на 5,4%) у пациентов, получавших лечение в течение 2 лет, по сравнению с остальными группами больных. Несмотря на то, что эти различия не достигли статистической достовер-

ности, результаты исследования позволяют предположить большую значимость длительности терапии по сравнению с дозой ИФН- α [9].

В то же время, результаты рандомизированного исследования III фазы Nordictrial, опубликованного в 2011 г., свидетельствуют о большей эффективности применения СД ИФН- α в течение 1 года по сравнению с 2-летним лечением. Исследователи установили, что у больных с высоким риском рецидива меланомы поддерживающая терапия СД ИФН- α в течение 1 года увеличивает медиану БРВ до 37,8 месяцев по сравнению с 28,6 и 23,2 месяцами для групп 2-летнего применения препарата и наблюдения соответственно [16].

Результаты клинических исследований II-III фазы, в которых изучалась эффективность МД ИФН- α , также далеко неоднозначны. Так, в рандомизированном исследовании III фазы, проведенном Dermatologic Cooperative Group (DeCOG) у больных со стадией T1-4N0+M0, применение МД ИФН- α в дозе 3МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 2-х лет продемонстрировало увеличение как БРВ, так и ОВ по сравнению с наблюдением [12]. В то же время, в большинстве работ, посвященных эффективности МД препарата, не отмечалось достоверных различий в ОВ больных. Тем не менее, адьювантная терапия МД ИФН- α в течение 18 месяцев одобрена для рутинного клинического применения в ряде стран Западной Европы. Рекомендуемая продолжительность лечения базируется, в частности, на результатах исследования Hauschild A. и соавт. (2010 г.), доказавших одинаковую эффективность назначения МД препарата в течение 1,5 и 5 лет [17].

В заключение раздела, посвященного применению МД ИФН- α , следует упомянуть о рандомизированных исследованиях его комбинаций с другими противоопухолевыми агентами (такими как дакарбазин, интерлейкин-2, аллогенная вакцина «Melacine», изотретиноин и др.). Несмотря на ожидавшийся синергизм препаратов, ни в одной из работ не удалось достичь увеличения эффективности лечения [11].

Пэгилированный ИФН- α

Пэгилированный ИФН (ПЭГ-ИФН) представляет собой рекомбинантный человеческий ИФН, фармакокинетические свойства которого были модифицированы путем ковалентного присоединения полиэтиленгликоля к исходной молекуле. Это привело к значительному увеличению периода полувыведения препарата (до 40-65 часов), что, в свою очередь, позволило поддерживать измеримые концентрации ИФН в плазме в течение длительного времени.

Эффективность и безопасность ПЭГ-ИФН по сравнению с наблюдением изучалась в рандомизированном исследовании III фазы EORTC 18991, в котором принимали участие 1256 больных меланомой кожи III стадии. Адьювантное лечение включало индукционную фазу (6 мкг/кг/неделю подкожно, в течение 8 недель) с последующей поддерживающей терапией (по 3 мкг/кг/неделю в течение 5 лет). Достигнутое увеличение медианы

БРВ явилось основанием для одобрения ПЭГ-ИФН для клинического применения FDA в 2009 году. Представленные в 2010 году результаты наблюдения в течение 7,6 лет продемонстрировали улучшение БРВ лишь в группе больных, имевших микроскопические метастазы в лимфатических узлах (N1) ($P=0.01$). Наличие пальпируемых регионарных лимфатических узлов (N2), таким образом, исключает возможность увеличения показателей БРВ и выживаемости без отдаленных метастазов. Кроме того, высокая токсичность ПЭГ-ИФН, часто являвшаяся основанием для преждевременного прекращения лечения, обусловила медиану продолжительности терапии, равную лишь 12 месяцам, вместо планируемых 5 лет [2].

Наконец, эффективность МД ПЭГ-ИФН (по 100 мкг подкожно 1 раз в неделю в течение 36 месяцев) была сравнена с режимом МД ИФН (в течение 18 месяцев) в проспективном рандомизированном исследовании III фазы с участием 896 больных меланомой IIA-IIIВ стадии, проведенном European Association of Dermato-Oncology (EADO). Эффективность обоих режимов была сопоставимой, с большей частотой осложнений 3 степени в группе ПЭГ-ИФН (44,6% и 26,6% соответственно) [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТААНАЛИЗОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Значение ИФН- α в адьювантном лечении больных меланомой кожи IIB-III стадии с высоким риском рецидива до последнего времени остается предметом бурных дискуссий. На протяжении последних лет было проведено множество клинических исследований, посвященных изучению различных доз препарата и длительности его применения. С целью обобщения результатов, полученных в ходе клинических испытаний, в последнее десятилетие рядом авторов были выполнены несколько метаанализов. К 2012 г. опубликованы результаты 4 метаанализов, осуществленных Kirkwood J.M. с соавт. (в 2004 г.) [19], Wheatley K. с соавт. (в 2003 и 2007 гг.) [33, 34] и Mocellin S. с соавт. (в 2010 г.) [26] (табл.2).

Основным выводом всех метаанализов является подтверждение способности ИФН- α обеспечивать увеличение медианы БРВ вне зависимости от его дозы, стадии заболевания (II или III) и дизайна исследования. Кроме того, в 2-х работах, проведенных Wheatley K. (в

2007 г.) и Mocellin S. (в 2010 г.), было выявлено статистически достоверное увеличение ОВ больных, получавших адьювантную терапию ИФН- α , независимо от уровня дозы препарата и продолжительности лечения. Последний, опубликованный в 2010 г., метаанализ Mocellin S. с соавт. обобщил результаты рандомизированных клинических исследований, проведенных с 1990 по 2008 гг., с участием 8122 больных, 4362 из которых получали ИФН- α . Авторы сделали вывод, что проведение адьювантной терапии сопровождается статистически достоверным улучшением показателей как БРВ, так и ОВ (уменьшение рисков на 18% и 11% соответственно) у больных меланомой кожи с высоким риском рецидива. В заключение исследователи справедливо отмечают, что подобная эффективность ИФН сопоставима с результатами адьювантного лечения таких злокачественных новообразований, как рак молочной железы, толстой кишки и яичника.

ВЫДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТИВНЫХ ФАКТОРОВ ДЛЯ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ИФН- α

Обобщенные результаты проведенных клинических исследований позволяют предположить, что наибольший эффект адьювантной терапии ИФН- α отмечается лишь в определенных подгруппах больных. В частности, ulcerация первичной опухоли, по мнению ряда авторов, имеет предиктивное значение [8], наравне с наличием и количеством метастазов (2-3) в регионарных лимфатических узлах. В то же время, в ряде других исследований выигрыш от назначения адьювантной терапии имели только пациенты с микроскопическими регионарными метастазами (N1). Большое значение придается развитию аутоиммунных реакций на фоне адьювантной терапии ИФН- α . К ним, в первую очередь, относится повышение титра аутоантител против тиреоглобулина, кардиолипина, антиядерных аутоантител и др. Реже отмечается развитие клинически манифестированных аутоиммунных процессов (например, тиреоидита, витилиго). Ретроспективный анализ нескольких предшествовавших клинических исследований показал, что развитие аутоиммунных реакций ассоциируется с улучшением результатов адьювантной терапии [29].

Таблица 2

Результаты метаанализов клинических исследований адьювантной терапии ИФН- α

Автор	Число рандомизированных исследований	Количество больных	БРВ	ОВ
Kirkwood J.M. (2004)	2	713	$P < 0,006$	$P = 0,420$
Wheatley K. (2003)	12	5082	$P < 0,001$	$P = 0,100$
Wheatley K. (2007)	13	6067	$P < 0,001$	$P = 0,008$
Mocellin S. (2010)	14	8122	$P < 0,001$	$P = 0,002$

Результаты первого проспективного исследования аутоиммунных реакций в качестве биомаркера эффективности ИФН- α были представлены в 2006 г. Gogas H. и соавт. Из 200 больных, участвовавших в исследовании, у 52 (26%) было отмечено развитие тех или иных аутоиммунных реакций. При медиане наблюдения в 82 месяца показатели БРВ и ОВ у пациентов этой группы достоверно превышали аналогичные показатели остальных больных ($P < 0.001$) [14].

К сожалению, использование аутоиммунных реакций в качестве суррогатного маркера эффективности ИФН ограничено невозможностью их определения до начала адьювантного лечения.

В последние годы активно изучаются различные молекулярные маркеры, обладающие предиктивным значением, такие как метилтиоаденозинфосфорилаза (MTAP) [24], pSTAT1/pSTAT3, YKL-40 [21], S100 [30].

АДЬЮВАНТНАЯ ВАКЦИНОТЕРАПИЯ

Активное изучение эффективности различных видов вакцин в адьювантном лечении больных меланомой кожи началось с исследований D. Morton в 1967 г. Вакцины классифицируются в зависимости от типа инкорпорированного опухолевого антигена, который может быть представлен пептидом (например, MART-1/Melan-A, gp100, MAGE-3), ганглиозидом (например, GM2), клеточным лизатом и др.

Ганглиозиды представляют собой гликофинголипиды, экспрессирующиеся на поверхности меланоцитов. В 2010 году A. Eggermont с соавт. представили результаты рандомизированного исследования III фазы EORTC 18961, посвященного оценке эффективности вакцино-терапии GM2-KLH/QS-21 по сравнению с наблюдением. Подводя итоги работы, авторы отметили, что вакцинация больных привела к ухудшению показателей БРВ и ОВ [10].

К настоящему времени опубликованы результаты 7 крупных рандомизированных исследований аллогенных клеточных вакцин, ни в одном из которых не удалось достигнуть ожидаемого увеличения ОВ больных, по сравнению с наблюдением или адьювантным применением ИФН- α [25].

Неутешительные результаты были получены и по завершении рандомизированного исследования III фазы, предпринятого для оценки эффективности аллогенной поливалентной вакцины MCV (Canvaxin) у больных меланомой кожи III стадии. Применение вакцины сопровождалось ухудшением ОВ, возможно, вследствие развития клинически значимой иммуносупрессии [27].

Говоря об адьювантной вакцинотерапии, следует отметить продолжающееся в настоящее время рандомизированное исследование III фазы DERMA, в котором принимают участие больные меланомой III стадии с гиперэкспрессией опухолевого антигена MAGE-3 в резецированных лимфатических узлах. Клиническая значимость определения конкретной мишени для вакцинотерапии, т.е. предиктивное значение антигена MAGE-3, будет оценена к 2014 году [22].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Блокада антигена цитотоксических Т-лимфоцитов CTLA-4

Одним из основных направлений исследований в последние годы является преодоление барьеров, препятствующих выработке эффективного и устойчивого противоопухолевого иммунитета. CTLA-4 экспрессируется на поверхности активированных цитотоксических Т-лимфоцитов. При связывании антигена с его лигандами на поверхности антигенпрезентирующих клеток происходит угнетение Т-клеточного иммунного ответа. Моноклональные антитела, блокирующие взаимодействие CTLA-4 с лигандами, усиливают противоопухолевый иммунитет. Одним из наиболее активно испытываемых препаратов этой группы является ипилимумаб, представляющий собой полностью гуманизированное моноклональное антитело класса IgG1. Ипилимумаб демонстрирует достаточно высокую эффективность в отношении метастатической меланомы кожи, хотя частым осложнением терапии является развитие серьезных аутоиммунных реакций (в первую очередь, энтероколита).

В настоящее время проводятся рандомизированные клинические исследования эффективности ипилимумаба в адьювантной терапии меланомы по сравнению с ВД ИФН- α (E1609) или наблюдением (EORTC 18071). Первые результаты исследований будут опубликованы в 2013 – 2014 гг.

Блокада внутриклеточной передачи сигнала

Большим потенциалом в лекарственном лечении меланомы обладает таргетная терапия, направленная на блокаду активирующих мутаций в ряде генов, в первую очередь, в гене BRAF. Наиболее часто (до 70% случаев) в гене BRAF происходит замена валина на глутаминовую кислоту в 600-м аминокислотном остатке (V600E). Демонстрируя высокую эффективность в терапии метастатической меланомы кожи, низкомолекулярные блокаторы внутриклеточной передачи сигнала (например, вемурафениб) являются объектом изучения и в адьювантном режиме [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленный к настоящему времени обширный клинический материал наряду с достижениями фундаментальной онкологии являются основанием для максимальной оптимизации адьювантного лечения меланомы кожи.

Результаты большинства проведенных клинических исследований свидетельствуют о необходимости выделения субпопуляций больных, получающих наибольший выигрыш от адьювантного лечения, в первую очередь, в плане увеличения ОВ. Данные подгруппы пациентов могут быть идентифицированы, например, возможностью развития аутоиммунных реакций или определенными патоморфологическими характеристиками опухоли (ульцерация, наличие микроскопичес-

ких метастазов в регионарных лимфатических узлах и др.). Несомненно, что выделение тех или иных предиктивных факторов обеспечит дальнейшее понимание механизмов эффективной адъювантной терапии меланомы кожи.

По-видимому, основным направлением исследований в ближайшие годы будет создание оптимальных комбинаций, а также определение рациональной продолжительности и последовательности применения лекарственных агентов, относящихся к таргетной и иммунотерапии.

Литература

1. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol.19. – P.3635-3648.
2. Bouwbuys MG, Suciu S, Testori A. Phase III trial comparing adjuvant treatment with pegylated interferon alfa-2b versus observation: prognostic significance of autoantibodies – EORTC 18991 // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28. – P. 2460-2466.
3. Chao C, Wong SL, Ross MJ. Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma // Amer. J. Surg. – 2002. – Vol. 184. – P.520-525.
4. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // New Engl. J. Med. – 2011. – Vol.364. – P.2507-2516.
5. Chiarion-Sileni V, Guida M, Romanini A, et al. Intensified high-dose intravenous interferon alfa-2b for adjuvant treatment of stage III melanoma: a randomized phase III Italian Melanoma Intergroup (IMI) trial // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – P.8506.
6. Creagan ET, Dalton RJ, Abmann DL, et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2 in selected patients with malignant melanoma // J. Clin. Oncol. – 1995. – Vol.13. – P.2776-2783.
7. Edington HD, Land SR. Neoadjuvant treatment regional stage IIIB melanoma with high-dose interferon alfa-2b induces objective tumor regression in association with modulation of tumor infiltrating host cellular immune responses // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol.24. – P. 3164-3171.
8. Eggermont AM, Suciu S, Testori A, et al. Ulceration of primary melanoma and responsiveness to adjuvant interferon therapy: Analysis of the adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991 in 2644 patients // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27. – abstr.9007.
9. Eggermont AM, Suciu S, MacKie R, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomized controlled trial // Lancet. – 2005. – Vol.366. – P.1189-1196.
10. Eggermont AM, Suciu S, Rutkowski P, et al. Randomized phase III trial comparing postoperative adjuvant ganglioside GM2-KLH/QS-21 vaccination versus observation in stage II (T3-T4N0M0) melanoma: final results of study EORTC 18961 // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28. – P.8505.
11. Eggermont AM, Testori A, Marsden J, et al. Utility of adjuvant systemic therapy in melanoma // Ann. Oncol. – 2009. – Vol.20. – P.30-34.
12. Garbe C, Radny P, Linse R, et al. Adjuvant low-dose interferon alfa-2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastases // Ann. Oncol. – 2008. – Vol.19. – P.1195-1201.
13. Gogas H, Bafaloukos D, Ioannovich J. Tolerability of adjuvant high-dose interferon alfa-2b: 1 month versus 1 year – a Hellenic Cooperative Oncology Group study // Anticancer Res. – 2004. – Vol.24. – P.1947-1952.
14. Gogas H, Ioannovich J, Dafni U, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon // New Engl. J. Med. – 2006. – Vol.354. – P.709-718.
15. Grob JJ, Jouary T, Dreno B, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b (36 months) versus low-dose interferon alfa-2b (18 months) in melanoma patients without macro-metastatic nodes: EADO trial // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28. – P.8506.
16. Hansson J, Aamdal S, Bastholt L. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomized phase 3 trial // Lancet. – 2011. – Vol.12. – P.144-152.
17. Hauschild A, Weichenthal M. Efficacy of low-dose interferon α 2a 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of 1.5 mm tumor thickness: results of a randomized phase III DeCOG trial // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28. – P.841-846.
18. Kirkwood JM, Ibrahim JC, Sosman JA, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190 // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol.18. – P.2444-2458.
19. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J. A pooled analysis of Eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma // Clin Cancer Res. – 2004. – Vol.10, №5. – P.1670-1677.
20. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group trial EST1684 // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol.14. – P.7-17.
21. Krogh M, Christensen IJ, Bouwbuys M, et al. Prognostic value of serum YKL-40 in stage IIB-III melanoma patients receiving adjuvant interferon therapy // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28. – P.8587.

22. Kruit W, Suciú S, Dreno B. *et al.* Active immunization toward the MAGE-A3 antigen in patients with metastatic melanoma: four-year follow-up results from a randomized phase II study (EORTC 16032-18031) // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29. – P. 8535.
23. Lee SJ, Flaberty LE. *et al.* Randomized phase III trial of high-dose interferon alfa-2b (HDI) for 4 weeks induction only in patients with intermediate- and high-risk melanoma (E1697) // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29. – P.8505.
24. Meyer S, Wild PJ, Vogt T, *et al.* Methylthioadenosine phosphorylase represents a predictive marker for response to adjuvant interferon therapy in patients with malignant melanoma // *Exper. Dermat.* – 2010. – Vol.19. – P.251-257.
25. Mitchell MC, Abrams J, Thompson A. *et al.* Randomized trial of an allogeneic melanoma lysate vaccine with low-dose interferon alfa-2b compared with high-dose interferon alfa-2b for resected stage III cutaneous melanoma // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P.2078-2085.
26. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon-alfa adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis // *J. Nat. Cancer Inst.* – 2010. – Vol.102. – P.493-501.
27. Morton DL, Mozzillo N, Thompson JF. An international, randomized, phase III trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) plus allogeneic melanoma vaccine (MCV) or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or distant sites // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P.8508.
28. Pectasides D, Dafni U. Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-dose melanoma // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P.939-944.
29. Stuckert JJ, Tarhini AA, Lee S. *and* Kirkwood M. Interferon alfa-induced autoimmunity and serum S100 levels as predictive and prognostic biomarkers in high-risk melanoma in the ECOG-intergroup phase II trial E2696 // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P.8506.
30. Suciú S, Ghanem G, Kruit W. *et al.* Serum S-100B protein is a strong independent prognostic marker for distant-metastasis free survival in stage III melanoma patients: An evaluation of the EORTC randomized trial 18952 comparing IFN versus observation // *ASCO Ann. Proc. J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – abstr.8518.
31. Thompson JF, Scolyer RA. Cutaneous melanoma // *Lancet.* – 2005. – P.687-701.
32. Wang W, Edington HD, Jukic DM. *and* Kirkwood JM. Impact of IFN62b upon pSTAT3 and the MEK/ERK MAPK pathway in melanoma // *Cancer Immun.* – 2008. – Vol.57. – P.315-1321.
33. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M. Interferon-alfa as adjuvant therapy for melanoma: an individual patient data meta-analysis of randomized trials // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P.8526.
34. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suciú S. Does adjuvant interferon-6 for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomized trials // *Cancer Treat. Rev.* – 2003. – Vol.29. – P.241-252.