

С.И. Коровин
М.Н. Кукушкина

Институт онкологии
АМН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: меланома кожи, регионарные лимфогенные метастазы, интерферон альфа-2b, дакарбазин, эффективность.

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ

Резюме. Проанализированы результаты комбинированного применения интерферона альфа-2b и дакарбазина (1-я группа) и моноинтерферонотерапии (2-я группа) в адьювантном режиме у больных с метастазами меланомы кожи в регионарных лимфатических узлах. Показано, что 3-летняя общая выживаемость в 1-й группе — $54,3 \pm 7,9$, во 2-й — $65,5 \pm 5,8\%$; 3-летняя безрецидивная выживаемость в 1-й группе — $31,9 \pm 7,4$, во 2-й — $40,9 \pm 6,0\%$. Иными словами, комбинация интерферона альфа-2b с дакарбазином в адьювантном режиме не улучшает отдаленные результаты по сравнению с монотерапией интерфероном альфа-2b у больных с метастазами меланомы кожи в регионарных лимфатических узлах.

ВВЕДЕНИЕ

Меланома кожи (МК) относится к редко отмечаемым злокачественным опухолям и в то же время является одним из наиболее агрессивных новообразований. На ее долю приходится всего 10% всех злокачественных опухолей кожи человека и в то же время 75% летальных исходов среди них [3]. МК распространяется лимфогенным и гематогенным путем. Появление гематогенных метастазов (М) без признаков поражения лимфатической системы — довольно редкое явление и составляет от 8 до 10% случаев [2]. У каждого 4 больного с МК, впервые обратившегося к врачу, выявляют клинические признаки поражения регионарного лимфоколлектора [2, 7]. По данным разных авторов поражение регионарных лимфатических узлов (РЛУ) при прогрессировании заболевания после удаления первичной опухоли составляет от 70 до 90% [5, 6]. Прогноз при возникновении регионарных лимфогенных М крайне неблагоприятен: общая 5-летняя выживаемость больных, лечение которых начато в этой стадии, составляет в среднем 15–40%.

Хирургический метод остается основным и бесспорным в лечении регионарных М МК, однако отдаленные результаты этого вида лечения неудовлетворительны: по данным исследования [1] около 80% больных умирают вследствие дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса. В связи с этим вопрос об адьювантной терапии весьма актуальный.

Проблема профилактической терапии при МК — сложный и нерешенный вопрос в современной онкологии. С целью предотвращения рецидивов и М этого заболевания применяли различные способы лечения (лучевая терапия, химиотерапия, специфическая иммунотерапия). С профи-

лактической целью при МК использовали многие химиопрепараты (производные имидазол-карбоксамидов, нитрозомочевины, платины, винкаалкалоиды). Среди указанных цитостатиков препаратом выбора для лечения диссеминированной МК остается дакарбазин (производное имидазол-карбоксамидов). Его эффективность уже в течение 30 лет считается эталонной по количеству ответов у больных с распространенной формой заболевания. Рандомизированные клинические исследования различных схем химиотерапии в адьювантном режиме пациентов с МК II–III стадии не доказали их эффективности, а в некоторых случаях ухудшили результаты лечения [4].

Важнейшей составляющей лечения при МК является иммунотерапия. На протяжении последних 20 лет во всем мире идет активное изучение применения интерферонов в схемах лечения больных с МК с высоким риском метастазирования; интересны и перспективны работы, посвященные созданию и применению алловакцин, экстракорпоральной активации дендритных клеток больных. Единственно доказанным эффективным средством профилактики распространения МК после удаления регионарных лимфогенных метастазов является профилактическая интерферонотерапия [4]. Рекомбинантные интерфероны обладают прямым антипролиферативным действием на опухолевые клетки, подавляют экспрессию онкогенов и выработку опухолевых факторов роста, стимулируют клеточную дифференцировку, повышают активность естественных клеток-киллеров, макрофагов, Т-лимфоцитов, а также участвуют в подавлении ангионеогенеза. Окончательных данных по поводу дозировки и режимов применения интерферонов пока нет, в связи с чем продолжают клинические исследования этих препаратов.

В отделении опухолей опорно-двигательного аппарата Института онкологии АМН Украины на протяжении многих лет ведется поиск и разработка методов профилактической терапии при МК. Мы располагаем опытом применения системной химиотерапии (дакарбазин) в адьювантном режиме у больных с М МК в РЛУ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценены результаты терапии 104 больных с М МК кожи в РЛУ, находившихся на лечении в период с 1998 по 2005 гг. В группу исследования вошли пациенты, впервые обратившиеся к онкологу по поводу МК III стадии (T1a-4bN1-3M0, клиническая группа II), а также повторные больные, поступившие в клинику по поводу М МК кожи в РЛУ в различные сроки после удаления первичной опухоли (T1a-4bN0M0, клиническая группа II).

В зависимости от примененной методики больных распределили на 2 группы. 1-ю группу составили 39 пациентов, которым проведено комбинированное лечение по следующей схеме. Радикальная операция — регионарная лимфаденэктомия у вторично обратившихся пациентов, у первичных она сопровождалась широким иссечением первичной опухоли. После патогистологического подтверждения диагноза (на 8–10 сут после операции) начинали адьювантную терапию, состоящую из инициативного и поддерживающего блоков. Инициативный блок включал два курса: дакарбазин 1200 мг/м² в/в (1–5-е сутки по 250 мг/м²) и рекомбинантный интерферон альфа-2b (лаферобион 100 млн ЕД п/к (6–15 сут по 10 млн ЕД); интервал между курсами 4 нед. Поддерживающий блок — 11 курсов интерферонотерапии (по 3 млн ЕД п/к в 1, 3, 5, 7-й дни курса с интервалом в 4 нед). Во 2-ю группу вошло 65 больных, которым, как и в предыдущей группе, проводилась радикальная операция. Адьювантная терапия этих пациентов также состояла из инициативного и поддерживающего блоков. Во время инициативного блока интерферон альфа-2b вводили по 9 млн ЕД п/к на протяжении 22 дней, во время поддерживающего блока — по 3 млн ЕД п/к 3 раза в неделю в течение 52 нед.

В 1-ю группу вошли 11 (28,2%) первично обратившихся пациентов и 28 (71,8%) повторно, во 2-ю — 13 (20%) первично и 52 (80%) повторно. Характеристика больных по полу, возрасту и локализации первичной опухоли представлена в таблице.

Таблица

Характеристика групп больных, n (%)							
Группа больных	Пол		Возраст, лет			Локализация первичной опухоли	
	муж.	жен.	15–39	40–59	старше 60	туловище	конечности
1-я	18 (46,2)	21 (53,8)	13 (33,3)	20 (51,2)	6 (15,5)	25 (63,8)	14 (36,2)
2-я	30 (46,2)	35 (53,8)	17 (26,2)	36 (55,4)	12 (18,4)	33 (50,8)	32 (49,2)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая ближайшие результаты лечения в обеих группах, следует отметить относительно хорошую переносимость схем лечения и отсутствие серьезных осложнений: в обеих группах имело место кратковременное повышение температуры тела до 37,5–38,0 °С через 2–3 ч после введения интерферона альфа-2b, анорексия, тошнота I–II ст., лейкопения I–II ст. Все осложнения достаточно легко купировались и не требовали стационарного лечения.

Для оценки отдаленных результатов мы сопоставили показатели 3-летней общей и безрецидивной выживаемости (Рисунок). Показано, что 3-летняя общая выживаемость в 1-й группе $54,3 \pm 7,9$, во 2-й — $65,5 \pm 5,8\%$; 3-летняя безрецидивная выживаемость в 1-й группе $31,9 \pm 7,4$, во 2-й — $40,9 \pm 6,0\%$.

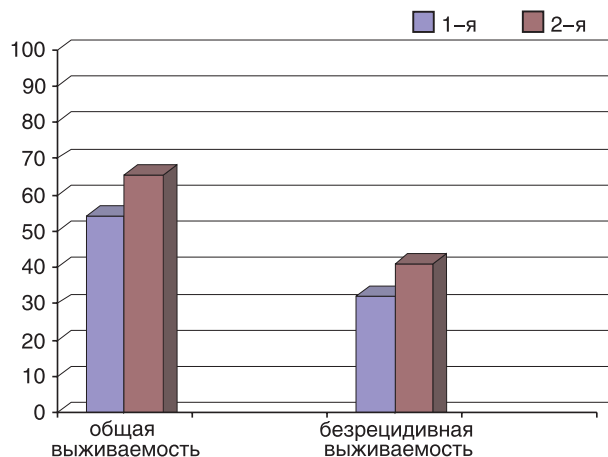


Рисунок. Показатели 3-летней общей и безрецидивной выживаемости

Обращает на себя внимание тенденция к улучшению показателей выживаемости среди больных 2-й группы: общая 3-летняя выживаемость этих пациентов превышает показатели 1-й группы на 11,3%, а 3-летняя безрецидивная выживаемость на 9%, однако эти различия статистически недостоверны.

ВЫВОДЫ

Таким образом установлено, что примененная схема адьювантной химиотерапии в сочетании с рекомбинантным интерфероном альфа-2b не имеет преимуществ по сравнению с адьювантной интерферонотерапией в режиме средних доз у больных с М МК в РЛУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барчук АС. Хирургическое лечение меланом. *Практ онкология* 2001; 4 (8): 30–6.
2. Вагнер РИ, Анисимов ВВ, Барчук АС. Меланома кожи. СПб: Наука, 1996. 274 с.
3. Галайчук ІЙ. Клінічна онкологія. В: Меланома шкіри. Тернопіль: Укрмедкнига, 2003: 74–91.
4. Демидов ЛВ, Харкевич ГЮ. Адьювантное лечение больных меланомой кожи. *Практ онкология* 2001; 4 (8): 42–7.

5. Коровин СИ, Толстопятов БА, Паливец АЮ и др. Лечение больных меланомой кожи с регионарными лимфогенными метастазами. Онкология 2004; **6** (2): 150–2.

6. Фрадкин СЗ, Залуцкий ИВ. Меланома кожи. Минск, Беларусь, 2000. 220 с.

7. Федоренко ЗП, Гулак ЛЮ. Бюлетень національного канцер-реєстру України. Київ, 2006; (7): 96 с.

8. Balch CM, Buzaid AC, *et al.* Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. J Clin Oncol 2001; **19** (16): 3635–48.

ADJUVANT THERAPY OF PATIENTS WITH REGIONAL LYMPH NODE METASTASES OF SKIN MELANOMA

S.I. Korovin, M.N. Kukushkina

Summary. *The paper reports results of combined application of alpha 2-b interferon and dacarbazine (Group 1) as compared to monointerferon therapy (Group 2) in adjuvant regime in patients with regional lymph node metastases of skin melanoma. The 3-year*

survival rate is shown to be 54.3 ± 7.9 and $65.5 \pm 5.8\%$ in Groups 1 and 2 respectively. The 3-year relapse-free survival rate was 31.9 ± 7.4 and $40.9 \pm 6.0\%$ respectively. In other words, combination of alpha-2b interferon with dacarbazine in an adjuvant regime does not improve the remote results as compared to alpha-2b interferon monotherapy in patients with regional lymph node metastases of skin melanoma.

Key words: skin melanoma, regional lymph node metastases of melanoma, interferon alpha-2b, dacarbazine, efficacy.

Адрес для переписки:

Коровин С.И.

03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Институт онкологии АМН Украины,

отделение опухолей опорно-двигательного аппарата