

Национальный институт рака, Киев

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МИКРОМЕТАСТАЗАМИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ В СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ



С.И. Коровин, М.Н. Кукушкина,
А.Ю. Паливец, В.В. Остафийчук,
А.Г. Дедков

Адрес:
Коровин Сергей Игоревич
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: (044) 257-99-46
E-mail: korovinsergey@ukr.net

Ключевые слова: меланомы
кожи, интерферон,
микрометаастазы.

Факт поражения микрометастазами сторожевых лимфатических узлов может быть использован в качестве маркера целесообразности применения адыювантной интерферонотерапии у больных меланомой кожи.

В большинстве случаев первым этапом прогрессирования локализованной меланомы кожи (МК) является манифестация метастазов в регионарных лимфатических узлах (ЛУ). На протяжении многих десятилетий исследователи предпринимали попытки предупредить этот этап развития заболевания. Самым простым способом считали своевременную превентивную лимфаденэктомию коллектора зоны локализации первичной МК. Однако проведенные рандомизированные исследования не подтвердили эффективность такого алгоритма. Общая и безрецидивная выживаемость не была улучшена, поэтому и от превентивного хирургического лечения отказались [1, 2].

Вполне логичным на сегодня является подход к проведению выборочной лимфодиссекции у больных с высоким риском прогрессирования заболевания. Задание оказалось достаточно сложным. Маркеров, которые бы обозначили целесообразность профилактической лимфаденэктомии, пока не существует. Использование морфологических характеристик первичной опухоли (толщина, уровень инвазии, изъязвление, локализация и т.д.) пока не оправдало надежд.

В качестве относительно перспективного предиктивного фактора эффективности профилактической лимфаденэктомии можно рассматривать поражение микрометастазами сторожевого ЛУ (СЛУ).

В 1994–2002 гг. проведено многоцентровое клиническое исследование MSLT-I (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I). В него было включено 1269 больных с локализованной МК, которых рандомизировали в соотношении 2 : 3 в 2 группы. В 1-й группе хирургическое вмешательство ограничивали широким иссечением первичной опухоли кожи с последующим наблюдением. Во 2-й группе наряду с удалением

МК выполняли биопсию СЛУ и, если ЛУ был поражен микрометастазом, сразу делали профилактическую лимфаденэктомию. При промежуточной оценке результатов (медиана наблюдения 59,5 мес) установили, что общая 5-летняя выживаемость в обеих группах практически не отличалась ($86,6 \pm 1,6$ и $87,1 \pm 1,3\%$; $p=0,58$). Однако безрецидивная 5-летняя выживаемость была достоверно выше в группе биопсии СЛУ ($73,1 \pm 2,1$ и $78,3 \pm 1,6\%$; $p=0,009$) [3, 4].

При таком скромном результате возникли серьезные сомнения в эффективности данной методики. Безусловно, микрометастаз в сигнальном ЛУ — это еще один значимый прогностический фактор, задействованный в последней и предыдущей версиях классификации МК (2002 и 2009 гг.) [5, 6]. Но как им распорядиться клиницисту?

Для дальнейшего понимания клинического значения выявления микрометастазов при биопсии СЛУ авторы исследования MSLT-I в сентябре 2004 г. продолжили поиск. В исследовании MSLT-II участвуют больные с микрометастазами в СЛУ. После гистологического подтверждения наличия метастаза в СЛУ пациентов рандомизируют в 2 группы. В 1-й группе больным сразу выполняют лимфаденэктомию с последующим наблюдением. Во 2-й группе пациентов оставляют под наблюдением с регулярным ультразвуковым исследованием (УЗИ) ЛУ в течение 10 лет. Если по данным УЗИ выявляют метастазы, больному проводят терапевтическую лимфаденэктомию с продолжением наблюдения. В исследование планируют включить 1925 больных. Ожидаемый срок предварительных результатов — сентябрь 2022 г. В исследовании будут оценивать общую и безрецидивную 10-летнюю выживаемость. Таким образом, планируется оценка самостоятельного терапевтического эффекта хирургического удаления СЛУ [7].

Неожиданный поворот в истории биопсии СЛУ произошел благодаря другому параллельному исследованию, посвященному адъювантной терапии МК III стадии пегилированным интерфероном (ПегИФН), которое завершилось в 2011 г.

Следует отметить, что эффективность превентивной интерферонотерапии больных МК хотя и доказана в некоторых многоцентровых исследованиях, относительно малорезультативна. Метаанализ 14 рандомизированных исследований, проведенных с 1998 по 2008 г. с участием 8122 пациентов, по сравнению эффективности интерферона альфа (ИФН α) с другими методами лечения или наблюдением, продемонстрировал снижение относительного риска смерти среди больных, получавших ИФН, на 11% (95% доверительный интервал (ДИ) 0,83–0,96; $p=0,002$), а относительного риска прогрессирования заболевания — на 18% (95% ДИ 0,77–0,87; $p<0,001$) [8]. Таким образом, относительно небольшая часть больных МК получает преимущество от интерферонотерапии. В то же время длительное применение ИФН приводит к целому ряду серьезных осложнений (миелосупрессия, утомляемость, гипертермия, гепатотоксичность, депрессия и т.п.) [9].

История профилактической интерферонотерапии насчитывает более 30 лет. На протяжении этого времени велись активные поиски маркеров, которые смогли бы определить четкие показания к применению данной методики. Единственным предиктивным фактором применения ИФН до недавнего времени оставалась так называемая МК с высоким риском прогрессирования, признаками которой был набор характеристик первичной опухоли и ее метастазов.

Многообещающими казались результаты исследования HeCOG (Hellenic Cooperative Oncology Group) 13A/98, проведенного в 1998–2004 гг., в котором появление аутоантител (анти тиреоидных, антиядерных, анти-ДНК и антикардиолипиновых) либо клиническое проявление аутоиммунитета во время интерферонотерапии в виде витилиго ассоциировалось с достоверным повышением безрецидивной и общей выживаемости ($p<0,001$) [10]. Однако как антитела, так и клиническая картина аутоагрессии развивались спустя несколько месяцев после начала лечения ИФН, а следовательно, не могли быть показанием к назначению интерферонотерапии. Более того, данные, полученные в результате исследования HeCOG 13A/98, не были подтверждены при последующем изучении, и в настоящее время появление аутоантител не может рассцениваться ни в качестве предиктивного, ни прогностического фактора [11].

В 2000–2011 гг. проведено рандомизированное исследование EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 18991 по изучению эффективности адъювантной терапии ПегИФН по сравнению с наблюдением у больных с метастазами МК в ЛУ. В исследование включено 1256 больных с III стадией заболевания, при этом около 40% из них имели микрометастазы, которые были выявлены в результате биопсии СЛУ, а около 60% — клинически определяемые метастазы. После выполнения регионарной лимфодиссекции пациентов рандомизировали в 2 группы в соотношении 1:1: в одной из них получали ПегИФН в виде индукционной (6 мкг/кг/нед в течение 8 нед) и поддерживающей (3 мкг/кг/нед 5 лет) фазы, а другая подлежала наблюдению. Больные были стратифицированы по наличию микро- или макрометастазов, по количеству пораженных ЛУ, толщине первичной опухоли по Breslow, наличию или отсутствию изъязвления и полу.

К сожалению, в целом результаты исследования оказались малоутешительными: 7-летняя безрецидивная выживаемость составила 39,1% в группе лечения и 34,6% — в группе наблюдения, а 7-летняя общая выживаемость — 47,8 и 46,4% соответственно ($p=0,57$) [12]. Однако после изучения выживаемости в стратифицированных группах были выявлены интересные факты. Применение ПегИФН у больных с микрометастазами снижает риск наступления рецидива или смерти на 18% (отношение рисков (ОР) 0,82; 99% ДИ 0,61–1,10; $p=0,08$) по сравнению с наблюдением; при этом медиана безрецидивной выживаемости составляет 6,4 и 3,7 года соответственно. Аналогичную ситуацию отмечают в отношении риска развития отдаленных метастазов или смерти (ОР 0,86; 99% ДИ 0,63–1,17; $p=0,22$); медиана выживаемости до развития отдаленных метастазов — 7,8 года в группе лечения и 6,1 года в группе наблюдения. Разница в общей выживаемости не была статистически значимой ($p=0,26$), медиана общей выживаемости в группе наблюдения составила 8,2 года, а в группе наблюдения не была достигнута. И наоборот, у больных с пальпируемыми метастазами применение ПегИФН не показало никакого преимущества по сравнению с наблюдением. Полученные данные послужили основанием заключения FDA (2011 г.) о целесообразности применения ПегИФН в схемах комбинированного лечения больных МК IIIA стадии. В результате дальнейшего анализа отмечено, что наиболее эффективным является применение ПегИФН при наличии микрометастазов в одном СЛУ, а при поражении не-

скольких узлов результаты становятся сопоставимыми с группой наблюдения.

В этом же исследовании проанализированы результаты лечения 186 пациентов с микрометастазами в СЛУ (независимо от количества пораженных ЛУ) и изъязвлением первичной опухоли. В данной подгруппе результаты применения ПегИФН оказались особенно впечатляющими: риск наступления рецидива или смерти снижается на 28% (ОР 0,72%; 99% ДИ 0,46–1,13; $p=0,06$) по сравнению с наблюдением; при этом медиана безрецидивной выживаемости составляет 2,7 и 1,7 года соответственно. Медиана общей выживаемости в группе наблюдения составила 3,6 года и не была достигнута в группе получающих лечение. В то же время у больных с микрометастазами в СЛУ и без изъязвления первичной опухоли ОР составил 0,90 для безрецидивной и 1,12 — для общей выживаемости [12].

Таким образом, по мнению авторов, наличие микрометастазов в СЛУ и изъязвление первичной опухоли являются предиктивными маркерами и могут быть применены как показания к профилактической интерферонотерапии. Это дало возможность клиницистам использовать биопсию СЛУ при МК не только для стадирования и прогнозирования заболевания, но и для планирования алгоритма лечения больных МК.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cascinelli N., Morabito A., Santinami M. et al. (1998) Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *WHO Melanoma Programme. Lancet*, 351: 793–796.
2. De Vita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. (2011) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. Wolters Kluwer, Health. 3035 p.
3. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. (2005) Interim results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I) in clinical stage I melanoma [abstract 7500]. *J. Clin. Oncol.*, 23: 710S.
4. Morton D.L., Thompson J.F., Alistair J. et al. (2006) Sentinel Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 13 (355): 1307–1317.
5. Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.J. (2001) Final Version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 16(19): 3635–3648.
6. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J. (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J. Clin. Oncol.*, 27(36): 6199–6206.
7. A Phase III Multicenter Randomized Trial of Sentinel Lymphadenectomy and Complete Lymph Node Dissection Versus Sentinel Lymphadenectomy Alone in Cutaneous Melanoma Patients With Molecular or Histopathological Evidence of Metastases in the Sentinel Node. (<http://www.clinicaltrials.gov>).
8. Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R. et al. (2010) Interferon- α adjuvant therapy in patients with high risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Nat. Cancer Inst.*, 102: 493–501.
9. Kirkwood J.M., Bender S., Aragva S. et al. (2002) Mechanisms and Management of Toxicities Associated With High-Dose Interferon Alfa-2b Therapy. *J. Clin. Oncol.*, 20(17): 3703–3718.
10. Gogas H., Ioannovich J., M.D., Dafni U. et al. (2006) Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N. Engl. J.*, 354(7): 709–718.
11. Bouwhuis M., Suci S., Testori A. et al. (2010) Phase III trial comparing adjuvant treatment with pegylated interferon Alfa-2b versus observation: prognostic significance of autoantibodies-EORTC 18991. *J. Clin. Oncol.*, 28(14): 2460–2466.
12. Eggermont A., Suci S., Testori A. et al. (2012) Long-term results of the randomized phase III trial EORTC

18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. J. Clin. Oncol., 30(31): 3810–3818.

Данная информация предоставлена в качестве информационной поддержки врачам. Мнения, изложенные в материале,

отражают точку зрения авторов и не обязательно совпадают с точкой зрения компании MSD. ONCO-1125312-0000. Материал предназначен для специалистов сферы здравоохранения и только для распространения

на специализированных медицинских мероприятиях либо для публикации в специализированных изданиях. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению.

Лікування хворих із мікрометастазами меланоми шкіри у сторожових лімфатичних вузлах

С.І. Коровін, М.М. Кукушкіна, А.Ю. Палівець, В.В. Остафійчук, А.Г. Дедков

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Факт ураження мікрометастазами сторожових лімфатичних вузлів може бути використаний як маркер доцільності застосування ад'ювантної інтерферонотерапії у хворих на меланому шкіри.

Ключові слова: меланома шкіри, інтерферон, мікрометастази.

Treatment of patients with melanoma micrometastasis in sentinel lymph nodes

S.I. Korovin, M.N. Kukushkina, A.Y. Palivets, V.V. Ostafiychuk, A.G. Diedkov

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Fact of defeat sentinel lymph nodes with micrometastases can be used as a marker of the appropriateness of adjuvant interferon therapy in patients with skin melanoma.

Key words: skin melanoma, interferon, micrometastases.