

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА-2b У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

А.С. Вихрова, К.В. Орлова, И.В. Самойленко, Г.Ю. Харкевич, Л.В. Демидов

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

Ключевые слова: меланома кожи высокого риска, высокодозная иммунотерапия, интерферон альфа-2b

Несмотря на расширение лекарственных возможностей лечения метастатической меланомы кожи (МК), принципиальные изменения в разделе адъювантной терапии пока не наступили. Проблема адъювантной терапии МК в России имеет особое значение в связи с большой долей запущенных форм болезни в популяции пациентов с локальными и регионарными стадиями. На сегодняшний день показано, что существует эффективное адъювантное лечение МК препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2a и альфа-2b (ИФН альфа). Высокие дозы ИФН альфа-2b (ВДИ) являются стандартным режимом в США у больных меланомой кожи IIВ–III стадии. В данной статье мы рассмотрим переносимость высокодозной иммунотерапии ИФН альфа-2b при проведении адъювантной терапии у больных меланомой кожи с высоким риском прогрессирования болезни в условиях специализированного отделения.

Введение

Заболеваемость меланомой кожи (МК) неуклонно растет в странах западной цивилизации среди представителей белой расы, в том числе и в России. В 2012 г. в РФ было выявлено 8639 новых случаев меланомы кожи, при этом каждый четвертый (24,5%) пациент на III и IV стадии заболевания. Так, за 10 лет (с 2002 по 2012 г.) прирост заболеваемости составил 20,7%, что еще раз подчеркивает актуальность исследований в данной области [1]. Смертность от меланомы кожи также увеличивается в некоторых странах Европы и России за последние десятилетия, хотя и сильно различается в зависимости от географического региона [2–4]. Прогноз пациентов с меланомой кожи зависит от стадии болезни на момент ее выявления: благоприятный прогноз наблюдается при ранних локализованных стадиях болезни (I–IIa стадии); при более поздних стадиях (IIb–III и IV) прогноз варьирует от промежуточного до неблагоприятного. Особенностью эпидемиологической ситуации в России, какую мы видим по результатам отдельных исследований, является высокая частота запущенных и местнораспространенных форм меланомы кожи [5], что неизменно приводит к более высокой частоте прогрессирования заболевания и

более высокой летальности от данного заболевания по сравнению со странами ЕС, США и Австралии (табл. 1).

Таблица 1. Заболеваемость и смертность от меланомы кожи в некоторых странах (GLOBOCAN 2012)

Страна	Заболеваемость (на 100 тыс. населения, мировой стандарт)	Смертность (на 100 тыс. населения, мировой стандарт)
США	14,3	1,9
Австралия	35,1	4,1
ЮАР	1,1	0,6
Германия	11,4	1,4
Новая Зеландия	35,6	4,7
Норвегия	18,8	3,6
Чехия	12,6	1,6
Россия	4,1	1,6

Большинство пациентов с локальными формами меланомы кожи в России из-за поздней диагностики болезни попадают в группу высокого (IIC) и промежуточного (IIb) риска, также в группе высокого риска прогрессирования болезни находятся пациенты с III стадией меланомы кожи (IIb–C стадии) (табл. 2).

Следует отметить, что, несмотря на потрясающие достижения в лечении метастатической меланомы в последние 5 лет и появление нескольких новых

Адрес для корреспонденции

Кристина Вячеславовна Орлова
E-mail: krisman03@gmail.com

Таблица 2. Рекомендации по адъювантному лечению меланомы кожи Российского экспертного совета по меланоме кожи

Стадия	TNM	Риск	Рекомендуемое адъювантное лечение
IA	T1a	Низкий	Адъювантное лечение не рекомендуется в связи со степенью риска
IB	T1b		
IIA	T2a		
	T2b		
	T3a		
IIB	T3b	Промежуточный	- ИФН альфа 3–5 млн Ед п/к × 3 р/нед × 12 мес - ИФН альфа 20 млн Ед/м² в/в в дни 1–5-й × 4 нед, далее 10 млн Ед/м² п/к 3 р/нед × 11 мес
	T4a		
IIIC	T4b	Высокий	- ИФН альфа 20 млн Ед/м² в/в в дни 1–5-й × 4 нед, далее 10 млн Ед/м² п/к 3 р/нед × 11 мес - ИФН альфа 3–5 млн Ед п/к × 3 р/нед × 12 мес
IIIA	N1a-N2a при T1-4a	Промежуточный	- ИФН альфа 3–5 млн Ед п/к × 3 р/нед × 12 мес - ИФН альфа 20 млн Ед/м² в/в в дни 1–5-й × 4 нед, далее 10 млн Ед/м² п/к 3 р/нед × 11 мес
IIIB	N1a N2a при T1-4b	Высокий	- ИФН альфа 20 млн Ед/м² в/в в дни 1–5-й × 4 нед, далее 10 млн Ед/м² п/к 3 р/нед × 11 мес - ИФН альфа 3–5 млн п/к Ед × 3 р/нед × 12 мес
	N1b-N2b при T1-4a		
IIIC	N1b-N2b при T1-4b		
	N3		
IV	M1a-c	Сверхвысокий	Эффективность адъювантного лечения не доказана

классов противоопухолевых препаратов, в большинстве случаев распространенная форма меланомы кожи остается неизлечимой болезнью с крайне неблагоприятным прогнозом.

Учитывая этот факт, значимость адъювантной терапии, которая назначается для улучшения результатов радикального хирургического лечения больным с высоким риском прогрессирования заболевания, представляется особенно большой.

Основная цель адъювантного лечения заключается, безусловно, в снижении риска прогрессирования злокачественного заболевания и повышении шансов на излечение (то есть увеличение общей выживаемости). Однако следует помнить еще о двух важных аспектах адъювантной терапии: увеличение времени до клинических проявлений рецидива болезни и ощущение пациентом активной борьбы с болезнью в сравнении с пассивным наблюдением [17].

У российских онкологов до настоящего времени нет единого взгляда на роль адъювантной терапии меланомы кожи с неблагоприятным прогнозом. Мнения варьируют от полного отрицания этого метода лечения до неоправданного назначения полихимиотерапии пациентам с низким риском прогрессирования заболевания, перенесшим радикальные хирургические вмешательства. К настоящему моменту показано, что существует эффективное адъювантное лечение меланомы кожи препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2a, b (ИФН альфа).

Результаты последнего мета-анализа 14 международных рандомизированных исследований, про-

веденного в 2009 г., продемонстрировали снижение относительного риска смерти на 11% (95% ДИ 0,83–0,96; $p=0,002$), а относительного риска прогрессирования на 18% (95% ДИ 0,77–0,87; $p<0,001$) при применении препаратов ИФН альфа по сравнению с другими вариантами лечения/наблюдения [8].

Учитывая непростую ситуацию, сложившуюся с адъювантной терапией МК, в нашей стране были разработаны и приняты при максимально широком обсуждении среди профессионалов рекомендации по адъювантному лечению меланомы кожи (см. табл. 2) [6, 7, 19].

Согласно рекомендациям, адъювантное лечение показано больным МК промежуточного и высокого риска прогрессирования заболевания (IIB–III стадии). При определении стадии болезни должны учитываться такие морфологические характеристики, как толщина опухоли по Breslow и наличие или отсутствие изъязвления, при поражении регионарных лимфоузлов – количество пораженных лимфоузлов и соотношение опухоли с капсулой лимфоузла.

В рутинной практике (вне рамок клинических исследований) в адъювантном режиме на сегодняшний день не следует назначать другие препараты, кроме препаратов ИФН альфа.

Необходимо информировать пациента о преимуществах данного вида лечения и потенциальных побочных эффектах. При невозможности назначения ИФН альфа (наличие противопоказаний, непереносимость, отказ пациента и др.) следует проводить динамическое наблюдение или пред-

лагать участие в клинических исследованиях (если таковые имеются).

Высокие дозы ИФН альфа-2b (ВДИ/НДИ) являются стандартным режимом в США, а также применяются в некоторых европейских странах у больных меланомой кожи IIВ–III стадии. Данный режим включает индукционную фазу 20 млн Ед/м² внутривенно (в/в) 5 раз/нед в течение 4 нед с последующей поддерживающей фазой в дозах 10 млн Ед/м² подкожно (п.к.) 3 раза/нед в течение 48 нед. В трех исследованиях Восточной кооперированной онкологической группы (ECOG) было показано статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) по сравнению с контрольной группой, причем в наиболее раннем из этих исследований было отмечено статистически значимое улучшение общей выживаемости (ОВ) по сравнению с наблюдением [9].

Целью нашей работы было оценить переносимость высокодозной иммунотерапии ИФН альфа в условиях специализированного отделения.

Материалы и методы. В исследование включены 39 пациентов, которые получали лечение в отделении биотерапии опухолей с 2009 по 2015 г. (19 мужчин и 20 женщин; средний возраст 42±4,5 года). Количество пациентов в данном исследовании обусловлено наличием конкурирующих клинических исследований в отделении в этот период: CA184-029 EORTC 18071 (ипилидумаб/плацебо), BRIM-8 (вемурафениб/плацебо), МК-4031-400 (пегилированный интерферон альфа-2b).

Характеристика группы пациентов:

1) меланома кожи высокого риска после хирургического лечения (pT3b–pT4b, N0–3, IIВ–IIС стадии), толщина первичной опухоли по Breslow более 4 мм (IIС стадия – 3 пациента), а также состояние после регионарной лимфаденэктомии (IIВ и IIС стадии – 8 и 26 пациентов соответственно); 2 пациента с IV стадией (резектабельный метастаз);

2) отсутствие отдаленных нерезектабельных метастазов;

3) отсутствие аллергических реакций на лекарственные препараты, включая интерферон и другие биологически активные вещества;

4) отсутствие аутоиммунных заболеваний, за исключением компенсированного аутоиммунного тиреоидита;

5) компенсированная функция органов и систем, стабильное течение хронических заболеваний, не требующих медицинского вмешательства.

Сроки начала и завершения лечения. Срок от момента хирургического лечения до начала адъювантной терапии в нашем исследовании не превышал 9 нед.

Режим адъювантной терапии. В качестве адъювантной высокодозной иммунотерапии использовали рекомбинантный интерферон альфа-2b (ИНФ альфа) – Интрон А. В режиме по 15–20 млн МЕ/м²

в/в с 1-го по 5-й дни, 4 нед; поддерживающая фаза – интерферон альфа-2b по 5 млн МЕ 3 раза в неделю п/к в течение 11 мес.

Результаты и обсуждение

Все введения по запланированному плану лечения получили 34 (87%) пациента. При развитии побочных эффектов была предусмотрена система коррекции дозы интерферона альфа (табл. 4), при этом при разрешении побочного эффекта мы возобновляли высокодозный режим терапии с соответствующей коррекцией дозы (на 33 или 66% от исходного). В связи с этим минимальная длительность полностью выполненной индукционной фазы составляла 4 нед, максимальная – 6 нед. Индукционную фазу (4 нед) получили 34 пациента из 39, тогда как 5 (13%) пациентам потребовалось досрочное прекращение лечения (рис. 1).

У 17 (44%) больных не потребовалось редукции доз препарата, в то время как у 15 (38%) больных была выполнена редукция дозы интерферона альфа-2b на 1 ступень (на 33% от расчетной дозы) в связи с развитием нежелательных явлений, а у 2 (5%) пациентов потребовалась редукция на 2 ступени (на 66% от расчетной дозы) (рис. 2). И 5 (13%) пациентам лечение вводной фазы было прекращено досрочно по причине более длительного периода разрешения данного побочного эффекта.

Наиболее частые зарегистрированные нежелательные явления суммированы в табл. 3.

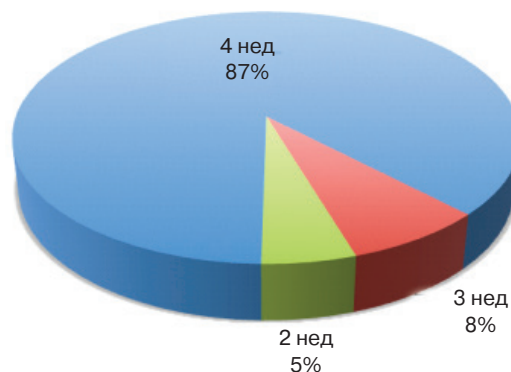


Рис. 1. Доля больных, завершивших лечение в полном объеме

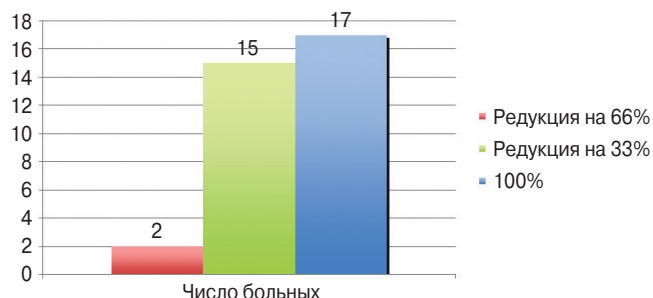


Рис. 2. Число случаев и степень редукции расчетной дозы при проведении высокодозной адъювантной иммунотерапии интерфероном альфа-2b

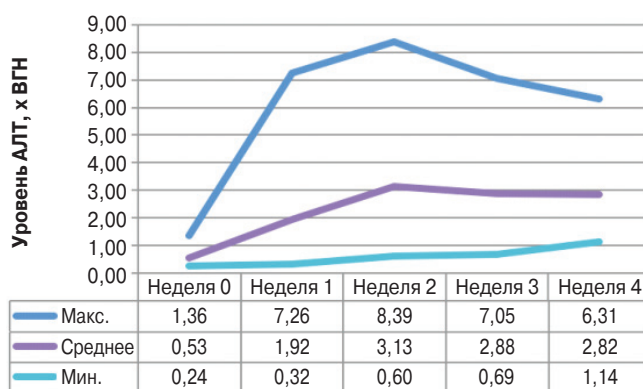
Таблица 3. Наиболее частые нежелательные явления, зарегистрированные в ходе проведения высокодозного режима адъювантной иммунотерапии интерфероном альфа-2b

Нежелательные явления	Все случаи, число больных (%)	1–2-я степень, число больных (%)	3–4-я степень, число больных (%)
Гриппоподобный синдром	39 (100)	39 (100)	0
Повышение АЛТ/АСТ	37 (95)	37 (95)	16 (41)
Нейтропения	36 (92)	16 (41)	20 (51)
Тромбоцитопения	29 (74)	28 (72)	1 (3)
Общая слабость/утомляемость	27 (69)	26 (67)	1 (3)
Анемия	21 (54)	21 (54)	0
Тошнота	12 (31)	12 (31)	0
Депрессия	8 (21)	8 (21)	0
Рвота	1 (3)	1 (3)	0
Кардиотоксичность	1 (3)	1 (3)	0

Наиболее частым побочным эффектом высокодозной иммунотерапии интерфероном альфа-2b стали проявления гриппоподобного синдрома. Механизм этого явления заключается в запуске каскада цитокинов, который происходит при введении интерферона альфа. Следует отметить, что, придерживаясь рекомендаций по купированию нежелательных явлений (см. табл. 4), нам удалось избежать возникновения пирексии 3-й или 4-й степени по СТСАЕ v. 3.0. Своевременное назначение жаропонижающих препаратов, а также правильный водный режим (обильное питье до 2,5–3 л/сут) позволяют значительно облегчить субъективную переносимость такой терапии и предотвратить развитие осложнений, связанных с запредельным повышением температуры тела. Также следует отметить отсутствие каких-либо научно обоснованных данных, связывающих степень повышения температуры тела и противоопухолевый эффект иммунотерапии интерфероном альфа, что лишний раз подчеркивает важность устранения или смягчения этого побочного эффекта [18].

Вторым по частоте встречаемости среди нежелательных явлений как среди всех НЯ, так и в группе тяжелых (3–4-я степень по СТСАЕ v. 3.0) было повышение печеночных трансаминаз. При этом механизм этого нежелательного явления остается до конца не изученным, но, по данным ряда авторов, здесь также может иметь как прямое, так и опосредованное через высвобождение ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО α влияние на систему цитохрома P450 в печени [16].

Гепатотоксичность (повышение ферментов: АЛТ и АСТ) 3–4-й степени (более 5 ВГН) отмечалась у 17 (46%) пациентов (из 37 пациентов), тогда как 1–2-я степень у 20 (54%) пациентов; отсутствие гепатотоксичности мы наблюдали у 2 (5,5%) пациентов. Повышение печеночных трансаминаз более 5 ВГН послужило причиной для приостановки лечения у 17 больных. Одному пациенту лечение было приостановлено на 2-й неделе вводной фазы, в дальнейшем от продолжения высокодозной иммунотерапии пациент отказался, в связи с чем ему продолжена поддерживающая фаза – интерферон альфа-2b по 5 млн МЕ 3 раза в неделю п/к в течение 11 мес. На фоне приостановки иммунотерапии, проведения инфузионной терапии и введения гепатопротекторов печеночные трансаминазы пришли к норме в течение 1 нед у 12/17 пациентов, которым далее лечение продолжено с редукцией дозы на 33%, в то время как 5/17 пациентам лечение вводной фазы было прекращено досрочно по причине более длительного периода разрешения данного побочного эффекта (рис. 3).

**Рис. 3. Динамика уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) на фоне терапии высокими дозами интерферона альфа-2b, выраженная в долях от верхней границы нормальных значений (40 Ед/л)**

Таким образом, у 17 (43,5%) пациентов отмечалась токсичность 3–4-й степени, что требовало продолжить лечение с редукцией дозы на 33%. Однако продолжить лечение смогли 12 пациентов, тогда как 5 пациентам лечение вводной фазы было прекращено.

Нейтропения (гранулоцитопения) была третьей по частоте среди всех нежелательных явлений и 1-й причиной для приостановки адъювантной высокодозной иммунотерапии. Критерием приостановки в данном случае было снижение абсолютного числа нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (см. также табл. 4). Нейтропения 3–4-й степени наблюдалась у 20 (51%) пациентов, 1–2-й степени – 16 (41%) пациентов, отсутствие токсичности – у 3 (8%) пациентов. У одного пациента на второй и у двоих пациентов на 3-й неделе вводной фазы высокодозной иммунотерапии развилась нейтропения 4-й степени, в связи

Таблица 4. Рекомендации по коррекции дозы при проведении лечения высокими дозами Интрона А [16]

Нежелательное явление	1-я редукция дозы	2-я редукция дозы	Прекращение лечения
Аутоиммунные реакции			
Гипотиреоз	Прекратить лечение ИФН, если функция щитовидной железы не корректируется		
Псориаз			
Показания для редукции дозы	≥2-й ст. кожной токсичности (локализованные участки десквамации или другие поражения <50% площади поверхности тела)	≥2-й ст. кожной токсичности (локализованные участки десквамации или другие поражения <50% площади поверхности тела)	≥2-й ст. кожной токсичности (локализованные участки десквамации или другие поражения <50% площади поверхности тела)
% дозы от изначальной	33	66	Отмена
Показания для возобновления лечения	Степень 1 (эритема без связанных симптомов)	Степень 1 (эритема без связанных симптомов)	
Гематологическая токсичность			
Гранулоцитопения			
Показания для редукции дозы	<500 клеток/мм ³ (ст. 4)	<500 клеток/мм ³ (ст. 4)	<500 клеток/мм ³ (ст. 4)
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	
Показания для возобновления лечения	>1000 клеток/мм ³	>1000 клеток/мм ³	
Нежелательное явление	1-я редукция дозы	2-я редукция дозы	Отмена лечения
Тромбоцитопения			
Показания для редукции дозы	<50 000 клеток/мм ³ (ст. 3)	<50 000 клеток/мм ³ (ст. 3)	<50 000 клеток/мм ³ (ст. 3)
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	Отменить лечение
Показания для возобновления лечения	>75 000 клеток/мм ³ (ст. 1)	>75 000 клеток/мм ³ (ст. 1)	
Другое			
Анорексия			
Показания для редукции дозы	Степень 3–4	Степень 3–4	Степень 3–4
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	Отменить лечение
Показания для возобновления лечения	Степень 2	Степень 2	
Кардиотоксичность			
Показания для редукции дозы	Отменить лечение при кардиотоксичности ≥2-й степени		
Депрессия			
Показания для редукции дозы	Степень 3–4	Степень 3–4	Степень 3–4
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	Отменить лечение
Показания для возобновления лечения	Степень 1	Степень 1	
Утомляемость			
Показания для редукции дозы	Степень 3–4	Степень 3–4	Степень 3–4
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	

Таблица 4. Окончание

Нежелательное явление	1-я редукция дозы	2-я редукция дозы	Прекращение лечения
Показания для возобновления лечения	Степень 1	Степень 1	
Гриппоподобные симптомы			
Показания для редукции дозы	Степень 3—4	Степень 3—4	Степень 3—4
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	Отменить лечение
Показания для возобновления лечения	Степень 1	Степень 1	
Гепатотоксичность (АЛТ, АСТ)			
Показания для редукции дозы	Степень 3—4 (>5 ВГН)	Степень 3—4 (>5 ВГН)	Степень 3—4 (>5 ВГН)
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	Отменить лечение
Показания для возобновления лечения	Степень 1	Степень 1	
КФК			
Показания для редукции дозы	>5 × ВГН или любое повышение на фоне миалгии	>5 × ВГН или любое повышение на фоне миалгии	>5 × ВГН или любое повышение на фоне миалгии
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	
Показания для возобновления лечения	≤2 × ВГН	≤2 × ВГН	Отменить лечение; также лечение отменяют при выявлении рабдомиолиза
Тошнота			
Показания для редукции дозы	Степень 3—4	Степень 3—4	Степень 3—4
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	Отменить лечение
Показания для возобновления лечения	Степень 1	Степень 1	
Нежелательные явления со стороны органа зрения	Прекратить лечение при любых признаках поражения органа зрения		
Рвота			
Показания для редукции дозы	Степень 3—4	Степень 3—4	Степень 3—4
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	Отменить лечение
Показания для возобновления лечения	Степень 1	Степень 1	

с чем терапия была приостановлена и возобновлена после восстановления абсолютного числа нейтрофилов выше $1 \times 10^9/\text{л}$ с редукцией дозы на 33%. У 17 пациентов наблюдалась нейтропения 3-й степени, что не требовало приостановки индукционной фазы иммунотерапии или редукции дозы интерферона альфа-2b.

Следует отметить, что нейтропения вне зависимости от степени снижения абсолютного числа нейтрофилов была преходящей и имела тенденцию к быстрому восстановлению после перерыва в иммунотерапии на несколько дней (рис. 4).

Тромбоцитопения 3–4-й степени была выявлена только у одного (3%) пациента, тогда как снижение

уровня тромбоцитов до 1–2-й степени по СТСАЕ v. 3.0 зарегистрировано у 28 (72%) пациентов, а отсутствие токсичности – у 10 (25%) пациентов.

Снижение уровня гемоглобина по сравнению с исходным значением было отмечено у 21 (54%) пациента, при этом во всех случаях уровень снижения не превышал 1–2-й степени по СТСАЕ v. 3.0, и это не было причиной для временной или постоянной отмены иммунотерапии.

Еще одним часто регистрируемым побочным эффектом было снижение настроения и депрессия, которая, как правило, сопровождалась общим ухудшением самочувствия на фоне иммунотерапии и необходимостью длительного пребывания в ста-

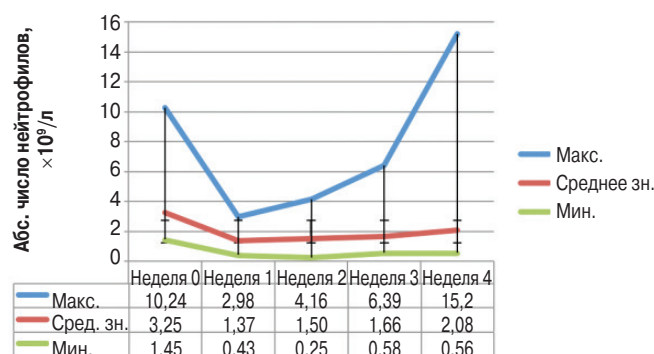


Рис. 4. Динамика абсолютного числа нейтрофилов у пациентов на фоне высокодозной адъювантной иммунотерапии интерфероном альфа-2b

ционаре. Это нежелательное явление было зарегистрировано у 8 (21%) пациентов из 39 и в 5 случаях потребовало консультации психиатра и назначения антидепрессантов. Во всех случаях данное нежелательное явление не было причиной для временной или постоянной отмены интерферона альфа-2b или изменения его дозы.

Тошнота 1–2-й степени по СТСАЕ v. 3.0 была отмечена у 12 (31%) пациентов из 39, в то время как рвота (2-й степени) наблюдалась только у одного (3%) пациента, при этом мы не проводили премедикации с противорвотными препаратами никому, за исключением пациентов, предъявлявших жалобу на тошноту в процессе терапии. Антагонисты 5-НТЗ рецепторов в минимальных дозах (ондансетрон 8 мг за 30 мин до внутривенной инфузии интерферона альфа-2b) предотвращали данные нежелательные явления в будущем. Следует отметить, что мы избегали назначения глюкокортикостероидов с целью профилактики тошноты или рвоты у этой категории пациентов.

Общая слабость 3–4-й степени отмечалась у одного (3%) пациента, в дальнейшем лечение продолжалось с редукцией дозы на 33%, 1–2-й степени у 26 (67%) пациентов, отсутствие общей слабости — у 12 (30%) пациентов.

Кардиотоксичность, которая проявлялась в виде неспецифических изменений конечной части желудочкового комплекса (ST-T) при контрольной электрокардиографии после окончания индукционной фазы иммунотерапии, была выявлена у одного (3%) пациента и не сопровождалась клиническими проявлениями. Поскольку у пациентки ранее уже был установлен диагноз ишемической болезни сердца, по поводу чего она получала антиангинальную терапию, связь изменений на электрокардиограмме с проведенной иммунотерапией возможна, но также нельзя исключить и естественное течение ишемической болезни сердца. После коррекции антиангинальной терапии указанные изменения регрессировали.

Таким образом, наши данные сопоставимы с данными других исследований и еще раз подчеркивают возможность проведения высокодозной иммунотерапии Интроном А только лишь в специализированном отделении.

Заключение

В настоящее время адъювантная терапия меланомы кожи препаратами ИФН альфа является единственным способом улучшить выживаемость без прогрессирования у больных меланомой кожи высокого риска по данным почти всех клинических исследований последних двадцати лет. Результаты нескольких крупных проспективных рандомизированных исследований свидетельствуют, что использование рекомбинантного ИФН альфа приводит к статистически значимому увеличению медианы безрецидивной выживаемости больных МК II–III стадий на 9–11 мес [10–14].

В отличие от безрецидивной выживаемости эффект рекомбинантного ИФН альфа на общую выживаемость больных менее очевиден и подтвержден данными двух исследований и одного мета-анализа [11, 12, 15], что является основным предметом продолжающихся споров. Между тем значительное число международных экспертов согласны с мнением о том, что в тех случаях, когда не существует эффективных методов лечения метастатических форм рака, увеличение времени до появления метастазов может рассматриваться как успех профилактического лечения. В целом всем пациентам с меланомой кожи, которые имеют высокий риск рецидива болезни после хирургического лечения и не имеют противопоказаний, следует предлагать иммунотерапию интерфероном.

Наши данные еще раз подтверждают, что использование высоких доз интерферона у пациентов с высоким риском рецидива болезни возможно в условиях специализированного стационара.

По данным различных международных исследований, при проведении высокодозного режима адъювантной терапии необходимость снижения дозы возникала у 28–52% больных; 10–26% пациентов прекращали лечение в связи с токсичностью [11, 12].

Опыт проведения адъювантной терапии высокими дозами интерферона альфа-2b позволил разработать рекомендации по ведению пациентов и редукции доз ИФН при проведении высокодозной иммунотерапии. Основные проявления токсичности и рекомендуемые методы коррекции доз ИФН приведены в табл. 4.

Следует также отметить появление новых направлений в адъювантной терапии меланомы кожи. В 2015 г. были опубликованы предварительные результаты исследования EORTC 18071,

в котором проводили сравнение адъювантной иммунотерапии ипилимумабом в дозе 10 мг/кг с плацебо. Эти результаты свидетельствуют в пользу снижения риска прогрессирования болезни при назначении ипилимумаба в сравнении с плацебо у больных III стадией меланомы кожи. При этом медиана выживаемости без прогрессирования составила 17,1 мес в группе плацебо по сравнению с 26,1 мес в группе ипилимумаба, а трехлетняя выживаемость без прогрессирования составила 46,5% в группе ипилимумаба по сравнению с 34,8% в группе плацебо. Столь обнадеживающие результаты несколько омрачает частота прекращения терапии из-за побочных эффектов ипилимумаба (52% больных завершили лечение ранее намеченного срока) и 1% (5 случаев) летальных исходов, связанных с применением исследуемого препарата. Тем не менее медицинское сообщество с нетерпением ожидает окончательных результатов этого исследования и результатов другого протокола E1609, в котором проводится прямое сравнение высокодозного интерферона альфа-2b и ипилимумаба в адъювантном режиме.

ЛИТЕРАТУРА

- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. (eds.): Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России. 2012.
- Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R., Buzaid A.C., Cochran A.J., Coit D.G., Ding S. et al: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J. Clin. Oncol.* 2009, v. 27 (36), p. 6199-6206.
- Almazan-Fernandez F.M., Serrano-Ortega S., Moreno-Villalonga J.J. Descriptive study of the costs of diagnosis and treatment of cutaneous melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2009, v. 100 (9), p. 785-791.
- Guy G.P. Jr., Ekwueme D.U., Tangka F.K., Richardson L.C. Melanoma treatment costs: a systematic review of the literature, 1990-2011. *Am. J. Prev. Med.* 2012, v. 43 (5), p. 537-545.
- Демидов Л.В. Лечение первичной меланомы кожи. In: Global melanoma task force meeting: 15.12.2010. 2010; Москва, Ренессанс Москва Монарх 2010.
- Демидов Л.В., Поддубная И.В., Харкевич Г.Ю., Абрамов М.Е., Анисимов В.В., Болотина Л.В., Борисов В.И., Булавина И.С., Гладков О.А., Горбунова В.А. и соавт. Адъювантное лечение меланомы кожи: российские клинические рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины и мнении экспертов. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011, № 22 (2), с. 3-11.
- Алиев М.Д., Демидов Л.В. и соавт. Проект: клинические рекомендации по диагностике и лечению больных меланомой кожи. Ассоциация онкологов России. 2014.
- Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R., Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010, v. 102 (7), p. 493-501.
- Kirkwood J.M., Manola J., Ibrahim J., Sondak V., Ernstoff M.S., Rao U. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2004, v. 10 (5), p. 1670-1677.
- Petrella T. Systemic Adjuvant Therapy for Patients at High Risk for Recurrent Melanoma: Updated Guideline Recommendations 2009. In: Evidence-based Series #8-1 Version 32009: Section 1. 2009.
- Kirkwood J.M., Strawderman M.H., Ernstoff M.S., Smith T.J., Borden E.C., Blum R.H. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial E1684. *J. Clin. Oncol.* 1996, v. 14 (1), p. 7-17.
- Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sosman J.A., Sondak V.K., Agarwala S.S., Ernstoff M.S., Rao U. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J. Clin. Oncol.* 2001, v. 19 (9), p. 2370-2380.
- Eggermont A.M., Suci S., Santinami M., Testori A., Kruit W.H., Marsden J., Punt C.J., Sales F., Gore M., Mackie R. et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008, v. 372 (9633), p. 117-126.
- Grob J.J., Dreno B., de la Salmoniere P., Delaunay M., Cupissol D., Guillot B., Souteyrand P., Sassolas B., Cesarini J.P., Lionnet S. et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet.* 1998, v. 351 (9120), p. 1905-1910.
- Wheatley K., Ives N., Eggermont A., Kirkwood J., Cascinelli N., Markovic S.N., Hancock B., Lee S., Suci S. On behalf of International Malignant Melanoma Collaborative Group: Interferon- α as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomised trials. *ASCO Meeting Abstracts.* 2007, v. 25 (18_suppl), p. 8526.
- John M. Kirkwood, Catherine Bender, Sanjiv Agarwala, Ahmad Tarhini, Janice Shipe-Spotloe, Barbara Smelko, Sandra Donnelly, Lori Stover. Mechanisms and Management of Toxicities Associated With High-Dose Interferon Alfa-2b Therapy.
- Vernon K. Sondak, Ricardo J. Gonzalez, Ragini Kudchadkar. Adjuvant Therapy for Melanoma: A Surgical Perspective. *Surgical Oncology Clinics of North America.* 2011, v. 20, p. 105-114.

18. Levesque N., Mitchinson K., Lawrie D., Fedorak L., MacDonald D., Normand C., Pouliot J. Benefits of hydration in patients receiving intron A therapy for high-risk melanoma: a nursing support program to minimize drug-related side effects Melanoma Research. 2006.
19. Демидов Л. В., Булавина И. С., Гладков О. А., Зинькевич М. В., Марочко А. Ю., Новик А. В. и соавт. Практические

рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли. 2015, № 4, спецвыпуск. С. 162-170.

Статья поступила 02.02.2016 г., принята к печати 12.03.2016 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

TOLERABILITY OF HIGH-DOSE INTERFERON ALFA-2b IN PATIENTS WITH HIGH-RISK MELANOMA

Vichrova A.S., Orlova K.V., Samoylenko I.V., Kharkevich G.Yu., Demidov L.V.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: high-risk cutaneous melanoma, high-dose immunotherapy, interferon alpha-2b

Despite therapeutic advances in metastatic melanoma, fundamental changes in the section of adjuvant therapy has not yet come. The problem of adjuvant therapy in cutaneous melanoma in Russia is of particular importance due to the large proportion of advanced forms of the disease in the patient population with the local and regional stages. To date, it is shown that recombinant interferon alpha-2a and alpha-2b (IFN alpha) are an effective drugs for adjuvant therapy melanoma. High-dose interferon alpha-2b (HDI) is the standard treatment in the US in patients with IIB–III melanoma stages. In this article we consider the portability of HDI during adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma in a specialized department.