

Отделение клинической
фармакологии и
химиотерапии ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина РАМН,
Москва

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ САРКОМ СКЕЛЕТА, САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И МЕЛАНОМЫ

А.А.Буланов, Д.А.Носов, С.А.Тюляндин

Говоря об адьювантной химиотерапии сарком скелета и сарком мягких тканей, следует помнить, что речь идет исключительно о заболеваниях с умеренной или высокой степенью злокачественности, определяемой по митотическому индексу, наличию кровоизлияний и некрозов

Актуальность

Саркомы являются сравнительно редкими заболеваниями в онкологии: саркомы скелета, такие как остеогенная саркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома и хондросаркома, опухоли семейства саркомы Юинга встречаются приблизительно в 1% случаев всех злокачественных заболеваний человека, а саркомы мягких тканей – в 0,7% случаев, меланома кожи составляет до 1,4% всех опухолей у женщин и 0,8% у мужчин.

Саркомы скелета объединяет молодой возраст пациентов (средний возраст составляет 16 лет при остеогенной саркоме и 14 лет при саркоме Юинга), высокая агрессивность заболевания, относительная резистентность к химиотерапии и лучевой терапии.

Саркомы мягких тканей отличаются большим морфологическим разнообразием мезенхимального и нейроэктодермального происхождения.

Меланома кожи за последние 2 десятилетия демонстрирует неуклонный рост заболеваемости, обусловленный, в частности и возросшей экспозицией к ультрафиолетовому излучению, причем заболеваемость возрастает с увеличением географической широты, с преобладанием населения с менее пигментированной кожей.

Основным методом лечения локализованного процесса указанных заболеваний является хирургический. Однако у пациентов, чья клиническая ситуация ассоциирована с неблагоприятными прогностическими факторами, его бывает недостаточно. Применение адьювантного лечения невозможно обсуждать вне контекста морфологического исследования, стадирования, определения прогноза, алгоритма лечения каждого конкретного заболевания.

Обсуждая проблему адьювантной терапии необходимо очертить круг единых требований для ее проведения, определить критерии, при которых она была бы показана. Этими условиями являются местнораспространенный опухолевый процесс, радикально выполненное оперативное вмешательство, отсутствие макро- и микроскопических проявлений резидуальной болезни, совокупность неблагоприятных прогностических факторов, чреватая развитием рецидива в ближайшее время.

Говоря об адьювантной химиотерапии сарком скелета и сарком мягких тканей, следует помнить, что речь идет исключительно о заболеваниях с умеренной или высокой степенью злокачественности, определяемой по митотическому индексу, наличию кровоизлияний и некрозов.

Остеогенная саркома

Остеосаркома является наиболее распространенной злокачественной опухолью скелета. Она встречается в 30-40% случаев всех первичных сарком костей, пик заболеваемости приходится на подростковый возраст. На ее примере будут рассмотрены принципы лекарственного лечения и других злокачественных новообразований скелета, таких как злокачественная фиброзная гистиоцитома и хондросаркома.

Стадирование проводится по системе Enneking, которая основывается на степени злокачественности, распространенности процесса на поверхности кости и наличии отдаленных метастазов (злокачественные опухоли скелета имеют тенденцию к гематогенному метастазированию, главным образом в легкие). Приблизительно в 70% случаев устанавливается клиническая IIВ стадия заболевания (опухоль высокой степени злокачественности, распространяющаяся на прилежащие мягкие ткани без отдаленных метастазов). Принципы лечения данной

стадии заболевания и являются предметом рассмотрения в рамках настоящей статьи.

Факторами прогноза являются: возраст, локализация опухоли и ее размер, уровень ЩФ и ЛДГ, отсутствие или наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза, морфологический ответ опухоли на предоперационную химиотерапию. Соответственно, неблагоприятными прогностическими факторами являются: возраст старше 40 лет, локализация опухоли не на конечностях, большой объем опухоли, повышенный уровень ЩФ и ЛДГ, наличие отдаленных метастазов, слабый морфологический ответ опухоли на предоперационную химиотерапию.

Лечение остеогенной саркомы должно осуществляться комплексно, с привлечением всего арсенала методов лечебного воздействия: хирургического, лучевого, лекарственного. Результаты применения только хирургического лечения неудовлетворительные – у 80-90% пациентов в течение 1-1,5 лет развиваются метастазы в легких, 3-летняя выживаемость составляет 13%. Остеосаркома относительно резистентна к лучевой терапии. Чувствительность остеосаркомы к лекарственному воздействию невелика и составляет 20-30% при применении наиболее эффективных препаратов – доксорубицина, цисплатина, ифосфамида, а также метотрексата в сверхвысоких дозах.

Вместе с тем, применение химиотерапии как составной части комбинированного лечения значительно улучшило 5-летнюю выживаемость остеосаркомы (с 20 до 60%) и изменило прогноз у больных с локализованным процессом [2].

Большинство исследователей в лечении местнораспространенного заболевания используют пред- и послеоперационную (адьювантную) химиотерапию, продолжительность химиотерапии составляет от 7 до 12 мес., но до сих пор не доказано, что это улучшает результаты в сравнении с одной только адьювантной химиотерапией [11]. Предоперационная химиотерапия назначается с целью максимального уменьшения локализованных проявлений заболевания – первичного очага и мягкотканого компонента, обычно проводится 4-6 курсов химиотерапии в зависимости от местного эффекта (уменьшение болевого синдрома, мягкотканого компонента, увеличение объема движений в суставе и т. д.). В качестве индукционной химиотерапии обычно используется комбинация цисплатина и доксорубицина (как правило в виде суточной инфузии) в суммарных дозах за курс химиотерапии 100-120 и 75-90 мг/м² соответственно или различных режимов на их основе. Последующее хирургическое лечение с широким отступлением края резекции от опухоли важно для профилактики местных рецидивов вне зависимости от опухолевого ответа [29]. Принцип адьювантной химиотерапии заключается в том, что после радикального оперативного вмешательства в течение длительного времени проводится химиотерапия комбинациями химиопрепаратов, направленная на профилактику местного рецидива и микрометаста-

зов. Качественный состав адьювантной химиотерапии определяет степень лечебного патоморфоза после 4-6 курсов индукционной химиотерапии [27]. При III и IV степени лекарственного патоморфоза, когда более 90% или 100% опухолевых клеток некротизированы, показано проведение адьювантной химиотерапии теми же препаратами, что были использованы на этапе индукции. Однако в этом случае крайне важно помнить о суммарной дозе доксорубицина, равной 550 мг/м², при превышении которой существенно возрастает риск кардиотоксичности. Если же лечебный патоморфоз не превышает I и II степени (менее 90% некротизированных опухолевых клеток) в адьювантном режиме химиотерапии показана смена препаратов. Обычно используется комбинация IE (ифосфамид 1800 мг/м²/день + вепезид 100 мг/м²/день внутривенно капельно 1-5 дни) или иные сочетания на основе ее, а также метотрексат в сверхвысоких дозах – 7-12 г/м² с лейковорином. Эскалация доз до максимальных (для всех лекарственных агентов), требующая обязательной поддержки факторами роста, не улучшает результатов лечения.

Морфологическая оценка ответа опухоли после 4-6 курсов предоперационной химиотерапии дает важную прогностическую информацию. Вместе с тем, не доказано улучшение результатов при изменении послеоперационной химиотерапии у больных с недостаточным ответом на предоперационное лекарственное лечение.

Опухоли семейства саркомы Юинга

Опухоли семейства саркомы Юинга объединяют собственно саркому Юинга, примитивную нейроэктодермальную опухоль (PNET), экстраоссальную саркому Юинга и опухоль Аскина (PNET грудной стенки). Классическая саркома Юинга и PNET встречаются в 30-40% случаев всех первичных злокачественных опухолей скелета.

Факторами прогноза являются: возраст, локализация опухоли и ее размер, уровень ЛДГ, отсутствие или наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза, морфологический ответ опухоли на предоперационную химиотерапию [5]. Соответственно, негативными прогностическими факторами являются: возраст старше 15 лет, локализация опухоли в костях таза, диаметр опухоли >8-10 см, повышенный уровень ЛДГ, наличие отдаленных метастазов, слабый морфологический ответ опухоли на предоперационную химиотерапию и лучевую терапию в качестве единственного локального метода лечебного воздействия. Приблизительно у 20% больных на момент постановки диагноза выявляются метастазы, в основном в легких и/или костях/костном мозге [22]. При изолированных метастазах в легкие прогноз лучше, чем при поражении скелета (5-летняя выживаемость 30% vs. 10% соответственно).

При лечении опухолей семейства саркомы Юинга необходим комплексный лечебный подход [14]. Саркома Юинга чувствительна к ряду противоопухолевых препаратов – доксорубицину, винкристину, ифосфамиду,

этопозиду, дактиномицину и циклофосфамиду [6]. Включение химиотерапии в программу комбинированного лечения значительно улучшило 5-летнюю выживаемость (с <10 до 60%). В настоящее время чаще всего используется чередование комбинации VAC (винкристин 1,5 мг/м² + доксорубин 75 мг/м² + циклофосфан 1200 мг/м² в/в струйно/капельно 1 день) и комбинация IE (ифосфамид 1800 мг/м²/день + вепезид 100 мг/м²/день внутривенно капельно 1-5 дни). Лечение состоит из индукционной химиотерапии (3-6 курсов), последующего локального воздействия на опухоль и консолидирующей химиотерапии (8-10 курсов). Обычно проводятся 12-15 курсов химиотерапии, продолжительность лечения составляет 8-12 мес. В некоторых протоколах интенсивность и продолжительность химиотерапии варьируют в зависимости от принадлежности к группе риска. Локальный контроль подразумевает использование хирургического подхода, лучевой терапии или их комбинации. Несмотря на то, что саркома Юинга является опухолью, высокочувствительной к облучению, оперативное лечение предпочтительно для достижения локального контроля. Необходимо выполнять широкое отступление края резекции от опухоли. Лучевая терапия применяется как второй этап локального контроля, в том числе и у пациентов после нерадикально выполненных операций. Доза облучения зависит от локализации опухоли, но должна составлять 40-45 Гр для микроскопически определяемой остаточной опухоли и 50-60 Гр для макроскопических проявлений болезни [7].

Саркомы мягких тканей

Саркомы мягких тканей объединяют более 30 морфологических типов опухолей [33, 36], наиболее часто встречаются злокачественная фиброзная гистиоцитома и липосаркома – 40 и 25% всех опухолей.

В стадировании по системе UICC/AJCC 2002 г. принципиальными критериями являются размер опухоли, определяемый как малый (≤ 5 см, T1) или большой (>5 см, T2) и дополняемый информацией о локализации – поверхностная: Та или глубокая (опухоль средостения, забрюшинного пространства, малого таза): Тб и степень дифференцировки опухоли (используется любая из систем - G1-4 или G1-3 или низкая/высокая степень злокачественности).

Факторами прогноза являются: возраст, локализация опухоли и ее размер, отсутствие или наличие отдаленных

метастазов на момент постановки диагноза. Соответственно, негативными прогностическими факторами являются: возраст старше 60 лет, диаметр опухоли >5 см, глубокая локализация опухоли, наличие отдаленных метастазов.

Лечение саркомы мягких тканей требует комплексного подхода. Хирургический метод является основным в лечении локализованных форм заболевания [23, 32]. Опухоль должна быть удалена путем широкого иссечения или блочной резекции, включающей кожный рубец и ход предыдущей биопсии. Ширина резекции может быть уменьшена в случаях твердых анатомических поверхностей - таких как мышечная фасция, надкостница, перинеуральное пространство, при отсутствии их инфильтрации [12].

После широкого иссечения саркомы мягких тканей при опухолях высокой степени злокачественности рекомендуется проведение адьювантной лучевой терапии в дозе 60-65 Гр [38].

Назначение адьювантной химиотерапии должно обсуждаться у пациентов с большими опухолями высокой степени злокачественности, так называемыми саркома-ми мягких тканей «высокого риска», то есть в случае IIВ и III клинической стадии [28].

Значение и целесообразность адьювантной химиотерапии при саркомах мягких тканей в настоящее время является предметом дискуссий [8, 24, 31]. Изучение этого вопроса дает противоречивые результаты. Мета-анализ [30], в который были включены 1568 больных из 14 крупных клинических исследований, в рамках которых больные получали адьювантную химиотерапию доксорубицином, показал абсолютное преимущество последней в 6% случаев для локального безрецидивного периода и в 10% для появления отдаленных метастазов. Вместе с тем, к 10 годам наблюдения влияния на общую выживаемость не выявлено. Итальянские исследователи Frustaci et al. [13] в качестве адьювантного лечения использовали комбинацию эпирубицина 60 мг/м² в/в капельно 1 и 2 дни + ифосфамид 1800 мг/м² капельно 1-5 дни с поддержкой филграстимом 300 мкг/сутки 8-15 дни, всего 5 курсов химиотерапии. Данное исследование продемонстрировало достоверное увеличение безрецидивной и общей выживаемости, медиана 48 и 16 мес.; p=0,04 и 75 и 46 мес.; p=0,03 соответственно. Другая группа исследователей, Petrolì and al. [26] при проведении адьювантного лечения эпирубицином в монотерапии или в комбинации с ифосфамидом, в тех же дозах, что и в предыдущем исследовании показали общую 5-летнюю вы-

Таблица 1
Стадирование по системе UICC/AJCC 2002

Стадия	Первичная опухоль	Лимфоузлы	Метастазы	Классификация G1-4 или G1-3 Или низкая/высокая степень злокачественности
IA	T1a или b	No или x	Mo	G1-2 (или G1 или низкая)
IB	T2a или b	No или x	Mo	G1-2 (или G1 или низкая)
IIA	T1a или b	No или x	Mo	G3-4 (или G2-3 или высокая)
IIB	T2a	No или x	Mo	G3-4 (или G2-3 или высокая)
III	T2b	No или x	Mo	G3-4 (или G2-3 или высокая)
IV	Любая T	N1	Mo	Любая G
	Любая T	Любая N	M1	Любая G

живаемость 72 и 47% при медиане наблюдения в 94 мес. в когортах пациентов, получивших адьювантную терапию и находившихся под наблюдением соответственно. Однако, наблюдения Gortzak and al. [16] демонстрируют при адьювантной химиотерапии доксорубицином 50 мг/м² в/в капельно 1 день + ифосфамид 5000 мг/м² в/в капельно 24 часа 1 день равную общую 5-летнюю выживаемость, 65 и 64% при медиане наблюдения 88 мес. в группах леченых и наблюдаемых пациентов.

Таким образом, ввиду противоречивости результатов современных исследований адьювантный лекарственный подход при саркомах мягких тканей не может быть безусловной рекомендацией, равно как не может быть определен приоритет каких-либо конкретных химиопрепаратов или их сочетаний.

Адьювантная терапия не является стандартом для пациентов с местно-распространенным процессом, отягощенным неблагоприятными прогностическими факторами. Вместе с тем, она может рассматриваться как опция у пациентов молодого возраста с большими (без учета локализации – поверхностная или глубокая) опухолями высокой степени злокачественности. Назначаемая адьювантная химиотерапия должна основываться на доксорубицине или ифосфамиде и вряд ли на их сочетании, так как использование комбинации наиболее эффективных препаратов лишает пациента возможности получения адекватного лечения при диссеминации основного заболевания.

Меланома кожи

При локализованных стадиях заболевания (I-III стадия по системе AJCC, 2002) хирургический метод является стандартным лечебным подходом. При ранних стадиях меланомы кожи (IA-IIb) с помощью радикального хирургического удаления первичного образования удастся излечить 60-90% больных меланомой кожи. При стадиях IIC-III успехи хирургического подхода с точки

зрения отдаленных результатов выглядят более скромными, о чем свидетельствуют показатели 10-летней выживаемости - всего лишь 18-40% (табл. 2).

Эти больные принадлежат к группе высокого риска развития рецидива заболевания. Поэтому в отношении данной категории больных проблема повышения эффективности хирургического лечения приобретает особую актуальность, особенно если принять во внимание отсутствие эффективных методов системного лекарственного лечения на этапе диссеминации процесса. В течение последних десятилетий в клинических исследованиях активно изучались и продолжают изучаться различные адьювантные лекарственные режимы, основной задачей которых является уменьшение частоты рецидивов заболевания, увеличение продолжительности безрецидивного периода и, соответственно, улучшение показателей общей выживаемости больных с высоким риском рецидивирования после хирургического лечения. Каковы же результаты проведенных клинических исследований, как мы можем их интерпретировать и, самое главное, как их использовать в клинической практике? Авторы остановятся только на опубликованных результатах рандомизированных исследований 3 фазы, поскольку именно эти данные обладают наиболее высоким уровнем доказательности с точки зрения их практического использования.

Адьювантная химиотерапия с включением дакарбазина, производных нитрозомочевины и других цитотоксических препаратов интенсивно изучалась в 80-х годах прошлого века. К сожалению, ни в одном из 10 рандомизированных клинических исследований не было продемонстрировано преимуществ адьювантной химиотерапии над динамическим наблюдением пациентов. В наиболее крупном исследовании, в которое было включено 930 больных, все пациенты после радикального иссечения первичной опухоли были рандомизированы в 4 группы [34]. В первой группе проводилась

Таблица 2

Стадирование меланомы кожи по системе AJCC 2002 (American Joint Committee on Cancer), TNM и прогноз больных [1]

AJCC	TNM	10-летняя выживаемость	Критерии стадирования
IA	T1aN0M0	87,9%	T1a=Breslow <1мм, отсутствует ульцерация (U-) и уровень инвазии по Clark <III
IB	T1bN0M0	83,1%	T1b=Breslow <1мм с ульцерацией (U+) или уровень инвазии по Clark >IV
	T2aN0M0	79,2%	T2a=Breslow 1,01-2,0 мм, U-
IIA	T2b/T3aN0M0	64,4/63,8%	T2b=Breslow 1,01-2,0 мм, U+/ T3=2,01-4,0мм, U-
IIB	T3b/T4aN0M0	53,9/50,8%	T3b=Breslow 2,01-4,0 мм, U+/ T4a=>4,0 мм, U-
IIC	T4bN0M0	32,3%	T4b=Breslow >4,0 мм, U+
IIIA	Любая TaN1a/ N2a M0	63,0/56,9%	U-, N1a=микрометастазы в 1 л/у/ N2=2-3 л/у микрометастазы
IIIB	Любая TbN1a/ N2aM0	47,7/35,9%	U+,N1a=микрометастазы в 1 л/у/ N2=2-3 л/у
IIIC	Любая TbN1b/ N2bM0	24,4/15,0%	U+, N1b=макротастаз в 1 л/у/ N2=2-3 л/у макротастазы
	Любая TN3M0	18,4%	U- или U+, N3=>4 л/у, сателлитные или транзиторные метастазы
IV	Любая T любая N M1a	15,7%	M1a=кожные, подкожные метастазы при нормальном уровне ЛДГ в сыворотке крови
	Любая T любая NM1b	2,5%	M1b=метастазы в легкие при нормальном уровне ЛДГ
	Любая T любая NM1c	6,0%	M1c=повышенный уровень ЛДГ и/или внелегочные висцеральные метастазы

монотерапия дакарбазином, во второй – иммунотерапия БЦЖ, в третьей использовалась комбинация дакарбазина и БЦЖ, а в четвертой за пациентами осуществлялось динамическое наблюдение. Показатели безрецидивной и общей выживаемости между группами существенно не отличались. Так, 3-летняя выживаемость у пациентов контрольной группы и в группе, получавшей монотерапию дакарбазином, составила 42 и 47% соответственно ($p=0,64$). В недавно представленном мета-анализе результатов лечения более 1000 больных, включенных в 7 рандомизированных исследований, оценивались показатели выживаемости больных в группе динамического наблюдения и в лечебной группе, в которой пациенты получали адьювантную химиотерапию дакарбазином [35]. Достоверных различий в выживаемости больных выявлено не было. Таким образом, в настоящее время не существует эффективных адьювантных химиотерапевтических режимов, способных улучшить отдаленные результаты хирургического лечения больных меланомой кожи.

Адьювантной иммунотерапии также посвящено значительное число клинических исследований. Предпосылками для изучения данного подхода послужили данные об иммуногенности опухоли, на которую указывали редко возникающие спонтанные регрессии первичного образования, экспрессия клетками меланомы дифференцирующих антигенов (MART-1, тирозиназа - ключевой фермент в синтезе меланина, gp-100, gp-75), раково-тестикулярных антигенов (MAGE, GAGE и др.), специфических мутированных антигенов.

Особое место среди адьювантных иммунотерапевтических подходов при меланоме кожи занимает неспецифическая иммунотерапия интерфероном- $\alpha 2$ (ИНФ), в первую очередь, потому, что эффективность ИНФ оценивалась во многих крупных международных клинических исследованиях, инициированных еще в конце 1980-х гг. и период наблюдения достаточен для того, чтобы сделать выводы. Во-вторых, выводы о целесообразности назначения адьювантной терапии ИНФ были очень противоречивы, по крайней мере, до недавнего времени, а точки зрения клиницистов на эту проблему диаметрально противоположны. Все режимы интерферонотерапии, представленные в клинических исследованиях, в зависимости от используемой дозы условно можно разделить на 3 вида: высокие дозы (≥ 20 млн. Ед), средние (10-20 млн. Ед) и низкие дозы (1-3-10 млн. Ед) ИНФ.

Первоначальный вывод об эффективности адьювантной терапии ИНФ основывался на результатах рандомизированного клинического исследования ECOG1684* (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group). В данное исследование включались больные IIВ-III ст. после радикального хирургического лечения [18]. Всем больным, помимо удаления первичного образования выполнялась регионарная лимфодиссекция с целью стадирования или с лечебной целью в случае клинически измененных л/узлов. В исследовании преобладали больные с III стадией заболевания (87% пациентов). Больным, которые

были рандомизированы в лечебную группу, в течение 4-х недель ИНФ вводился в индукционном режиме в дозе 20 млн. Ед/м² в/в 1-5 дни с последующей поддерживающей терапией 10 млн. Ед/м² подкожно 3 раза в неделю в течение 48 недель. С помощью индукционного высокодозного режима предполагалось минимизировать влияние антител, образующихся в ответ на введение интерферона, и добиться высокого сывороточного уровня препарата, необходимого для реализации его прямого антипролиферативного действия. Лечение было сопряжено с выраженной токсичностью. Частота развития побочных явлений 3-4 степени составила 74% (астения, депрессия, гепатотоксичность). При медиане времени наблюдения 6,9 лет отмечено достоверное увеличение медианы времени до прогрессирования (до рецидива) с 1 до 1,7 года, а выживаемости с 2,8 до 3,8 лет ($p=0,002$). Абсолютная разница в показателях 5-летней общей выживаемости составила 9% (37% vs. 46%). На основании этого данный режим ИНФ в 1995 г. был одобрен в США для стандартного использования в качестве адьювантного у больных меланомой кожи с высоким риском рецидивирования.

Но при последующем анализе с увеличением медианы времени наблюдения за больными различия в показателях общей выживаемости утратили статистическую значимость [19]. Авторы связывают это с тем, что смерть многих больных в процессе наблюдения, возможно, связана не только с прогрессированием болезни, но и с другими причинами. Хотя это объяснение является всего лишь неподтвержденной гипотезой. Интересно, что разница в риске развития рецидива в группах была максимальной в течение первых 2 лет с момента начала терапии, а в последующем она постепенно уменьшалась. Данное наблюдение впоследствии послужило основанием для пролонгированного назначения ИНФ в исследованиях EORTC18952 и EORTC18991.

В идентичном по дизайну исследовании ECOG1690 (642 пациента IIВ-III стадии) также не было получено убедительных доказательств того, что проведение терапии ИНФ в высоких дозах снижает риск рецидива заболевания и увеличивает общую выживаемость [20]. При медиане времени наблюдения 6,6 лет отмечена лишь слабая тенденция к увеличению времени до прогрессирования процесса в группе больных, получавших терапию ИНФ в высоких дозах в сравнении с контрольной группой наблюдения.

Только в одном исследовании E1694 (880 больных IIВ-III ст.), в котором использовался идентичный режим введения ИНФ, было выявлено достоверное преимущество в безрецидивной и общей выживаемости больных, получавших интерферонотерапию [21]. Но сравнение проводилось с группой больных, которым назначалась ганглиозидная вакцина, а группа наблюдения отсутствовала. При медиане наблюдения 16 мес. показатели 2-летней безрецидивной выживаемости увеличились с 49% до 62%, а общей выживаемости - с 73 до 78%. Результаты данного исследования не позволяют говорить о том, что

назначение ИНФ в адьювантном режиме целесообразно, поскольку нельзя исключить негативного влияния вакцинотерапии на течение заболевания. Попытка объединения результатов всех трех представленных выше исследований, учитывая схожесть их дизайна, также не привела к появлению достоверных различий в общей выживаемости больных за счет увеличения их популяции (HR =0,85; p=0,06). Подгрупповой анализ не продемонстрировал улучшения общей выживаемости даже среди больных с изъязвленной первичной опухолью, составляющих, как известно, группу крайне высокого риска рецидивирования [19].

В рандомизированном исследовании EORTC18952 изучалась эффективность двух режимов ИНФ в средних дозах в сравнении с группой наблюдения [9]. Пожалуй, это одно из самых крупных рандомизированных исследований, посвященных данной проблеме. В первой группе больные получали терапию ИНФ в дозе 10 млн. Ед подкожно в 1-5 дни в течение 1 мес. (индукционная фаза) и далее по 10 млн. Ед подкожно 3 раза в неделю (поддерживающая фаза) в течение последующих 12 мес. Во второй группе индукционный режим был идентичен с предыдущей группой, но на этапе поддерживающего лечения доза ИНФ была уменьшена до 5 млн. Ед., а продолжительность терапии увеличена до 24 мес. В итоге, суммарная доза ИНФ была одинаковой в обеих группах. В третьей группе осуществлялось динамическое наблюдение. Всего в исследование после удаления первичного образования и регионарной лимфодиссекции были включены 1418 больных с IIВ-III стадией меланомы кожи. Токсичность терапии оказалась существенно меньше, чем при высокодозных режимах. Несмотря на то, что достоверных различий в показателях безрецидивной и общей выживаемости зарегистрировано не было, отчетливо просматривалась тенденция к уменьшению частоты развития отдаленных метастазов в группе пациентов, получавших ИНФ в пролонгированном режиме на протяжении 2-х лет в сравнении с группой наблюдения. Причем, в лечебной группе максимальное снижение риска рецидивирования было отмечено у больных IIВ и N1 (микрочастицы в регионарные л/узлы) стадиями. При стадии N2 риск рецидива в обеих группах практически не различался. На основании полученных результатов подгруппового анализа была выдвинута гипотеза о необходимости более длительного (>2 лет) назначения ИНФ в последующих исследованиях и о его возможной эффективности у больных с ограниченным объемом поражения (IIВ и N1 стадии). Медиана времени наблюдения за пациентами на момент публикации составила 4,6 года.

Назначение ИНФ в низких дозах в 6 рандомизированных исследованиях не сопровождалось увеличением общей выживаемости больных. Только в 2-х исследованиях, в которые включались больные с клинической IIА-IIВ стадией (без выполнения лимфодиссекции с целью стадирования) при медиане наблюдения за больными 3,5 и 5 лет зафиксировано достоверное увеличение

времени до прогрессирования заболевания при использовании ИНФ в дозе 3 млн.Ед. подкожно 3 р/неделю в течение 1 и 1,5 лет [3, 4, 15, 17, 20, 25].

Предположение о целесообразности пролонгированного назначения ИНФ в высоких дозах послужило предпосылкой для проведения исследования EORTC 18991, результаты которого были доложены в 2007 г. на конгрессе ASCO [10]. Всего 1256 больных только III стадией меланомы после удаления первичного образования и регионарной лимфодиссекции были рандомизированы в лечебную группу или группу наблюдения. Включение однородной с точки зрения стадии популяции больных и общее число больных являются безусловным преимуществом этого исследования. При этом для лечения использовалась «пегилированная» форма ИНФа2 (ПЕГ-ИНФ), в которой имеется дополнительная молекула метоксиполиэтиленгликоля, увеличивающая время полужизни активного вещества. Соответственно, назначение препарата один раз в неделю является фармакокинетически обоснованным и удобным с практической точки зрения, поскольку позволяет избежать некоторых побочных эффектов, наблюдаемых при назначении обычной формы ИНФ. В данном исследовании в лечебной группе ПЕГ-ИНФ назначался на этапе индукции в дозе 6 мкг/кг в неделю в течение 8 недель, с последующей поддерживающей терапией 3 мкг/кг в неделю в течение 5 лет. Дизайн данного исследования предполагал, что основными целями являются как увеличение времени до развития отдаленных метастазов, так и удлинение безрецидивного (любой рецидив) интервала в лечебной группе. Анализировалась также общая выживаемость больных. Несмотря на то, что лечение было прекращено досрочно в разные сроки у 40% больных вследствие токсичности, доза введенного ПЕГ-ИНФ составила 83% от запланированной. При короткой медиане времени наблюдения за больными – 3,8 лет, в лечебной группе было отмечено достоверное увеличение безрецидивной выживаемости с 2,1 года до 2,9 лет (p=0,01), тенденция к увеличению времени до развития отдаленных метастазов с 3,0 до 3,8 лет (p=0,1) и одинаковые показатели общей выживаемости. Максимальное снижение относительного риска развития любого рецидива или развития отдаленных метастазов зафиксировано в подгруппе больных с N1 стадией. Эти результаты соответствуют результатам предыдущего исследования EORTC 18952, в котором отмечена такая же закономерность.

Особый интерес представляет мета-анализ результатов 11 рандомизированных исследований, представленный в 2003 г. [37]. Все исследования, в том числе уже упомянутые авторами выше, были разделены на подгруппы в зависимости от используемых дозовых режимов ИНФ (высокие, средние, низкие и очень низкие дозы) (табл. 3). При анализе динамики относительного риска развития рецидива в подгруппах была отмечена интересная тенденция – риск снижался пропорционально увеличению используемых в клинических исследованиях разовых и суммарных доз ИНФ. Но данная тенденция не наблюдалась

Таблица 3

Результаты мета-анализа 11 рандомизированных клинических исследований [37]

Исследование	Число больных	Относительный риск рецидива, ↓снижение; ↑увеличение в %
Высокие дозы ИНФ		
E1684	1076	↓ 26%; p=0.00009
E1690		
NCCTG83-7052		
E2696		
Средние дозы		
EORTC18952	1418	↓ 17%; p=0.046
Низкие дозы		
WHO16	1418	↓ 17%; p=0.001
E1690		
UKCCCR		
French CGM		
Austrian MCG		
Scottish MG		
Очень низкие дозы		
EORTC18871	481	↑ 5%; p=0.7
DCG-80		
Все исследования	4393	↓ 17%; p<0.00001

при оценке общей выживаемости больных. Несмотря на то, что при суммарном анализе снижение относительного риска рецидивирования выглядит внушительным (17%), абсолютная разница в показателях безрецидивной выживаемости составила всего 7%, а разница в показателях общей выживаемости отличалась на 3% (статистически не значимо). Конечно же, основным недостатком многих исследований и мета-анализа является гетерогенность популяции больных. В соответствии с современной классификацией AJCC 2002 г. прогноз больных даже в рамках II стадии может существенно варьировать (10-летняя выживаемость от 30 до 60%) в зависимости от наличия изъязвления на поверхности опухоли.

В данной работе авторы сознательно не останавливались на тех исследованиях, в которых изучалась эффективность специфических иммунотерапевтических подходов (вакцинотерапия и др.). Во-первых, вакцинотерапия – это достаточно объемный, разнородный и отдельный раздел в клинических исследованиях, требующий более подробного анализа. Во-вторых, этот подход в настоящее время является недоступным в широкой практике и, самое главное, пока отсутствуют четкие данные относительно его эффективности.

Какие же выводы можно сделать практикующему врачу на основании вышеизложенного? Прежде всего, необходимо понять, что в настоящее время не существует убедительных доказательств того, что адьювантная терапия ИНФ приводит к улучшению общей выживаемос-

ти больных. Ни в одном из исследований, включающих группу наблюдения в качестве контроля, не удалось улучшить данный показатель. Лишь в 5 из 12 рандомизированных исследований, в основном при использовании средних/высоких доз ИНФ на протяжении длительного времени (от 1 до 5 лет), было продемонстрировано незначительное увеличение безрецидивной выживаемости больных, которое достигается ценой достаточно высокой токсичности и снижения качества жизни больных. Обсуждая вопрос о проведении адьювантной терапии ИНФ с конкретным больным необходимо четко разъяснять больному все плюсы и минусы данного лечения. Пока у нас нет надежного инструмента, с помощью которого мы можем выделить тех немногих больных, у которых целесообразно проведение адьювантной иммунотерапии ИНФ. Субпопуляционный анализ указывает, что максимальную выгоду от длительного использования ИНФ или ПЕГ-ИНФ могут получить больные ПВ или N1 (микрометастазы) стадиями. Но данная гипотеза до сих пор требует своего клинического подтверждения. Пока только проводятся исследования, в которых анализируется влияние различных биомаркеров (S-100 протеин, различные показатели аутоиммунитета и др.) и их динамики на результаты адьювантной терапии ИНФ. Таким образом, по-прежнему адьювантная иммунотерапия считается экспериментальным подходом, который продолжает изучаться в рамках клинических исследований.

Литература

1. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Hand-book: TNM Classification of Malignant Tumors, sixth edition. New York: Springer-Verlag 2002.
2. *Bramwell V.H.* The role of chemotherapy in the management of nonmetastatic operable extremity osteosarcoma // *Semin. Oncol.* – 1997. – Vol.24. – P.561-571.
3. *Cameron D.A., Cornbleet M.C., Mackie R.M. et al.* Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma – the Scottish study // *Brit. J. Cancer.* – 2001. – Vol.84. – P.1146-1149.
4. *Cascinelli N., Bufalino R., Morabito A., MacKie R.* Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme // *Lancet.* – 1994. – Vol.343. – P.913-914.

5. Cotterill S.J., Abrens S., Paulussen M. et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol.18. – P.3108-3114.
6. Craft A., Cotterill S., Malcolm A. et al. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical research Council Ewing's Tumor Study // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol.16. – P.3628-3633.
7. Dunst J., Jurgens H., Sauer R. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: An update of the CESS 86 trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol.32. – P.919-930.
8. Eggermont A.M.M., Schraffordt Koops H., Liernard D. et al. Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor- α in combination with interferon- γ and melphalan for non resectable extremity soft tissue sarcomas: a multicentric trial // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol.14. – P.2653-2665.
9. Eggermont A., Suciuc S., MacKie R., Ruka W. 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 A., Suciuc S., Santinami M. et al. EORTC Melanoma Group EORTC 18991: Long-term adjuvant pegylated interferon- α 2b (PEG-IFN) compared to observation in resected stage III melanoma, final results of a randomized phase III trial. 2007 // *ASCO Annual Meeting Proceedings Part I.* – Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement). – 2007. – P.8504.
11. Ferrari S., Palmerini E. Adjuvant and neoadjuvant combination chemotherapy for osteogenic sarcoma // *Curr. Opin. Oncol.* – 2007. – Vol.19. – P.341-346.
12. Flugstad D.L., Wilke C.P., McNutt M.A. et al. Importance of surgical resection in the successful management of soft tissue sarcoma // *Arch. Surg.* – 1999. – Vol.134. – P.856-861.
13. Frustaci S., Gherlinzoni F., De Paoli A. et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian Randomized Cooperative Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.19. – P.1238-1247.
14. Grier H.E. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 1997. – Vol.44. – P.991-1004.
15. Grob J.J., Dreno B., de la Salmoniere P. et al. Randomized 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. – Vol.351. – P.1905-1910.
16. Gortzak E., Azarelli A., Buesa J. et al. A randomized study II on neo-adjuvant chemotherapy for «high-risk» soft-tissue sarcoma // *Eur. J. Cancer.* – 2001. – Vol.37. – P.1096-1103.
17. Hancock B.W., Wheatley K., Harrison G., Gore M. Aim high adjuvant interferon in melanoma (high risk), a United Kingdom Co-ordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) randomised study of observation vs. adjuvant low dose extended duration interferon alfa-2a in high risk resected malignant melanoma // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.20: 349a, abstr 1393.
18. 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 EST 1684 // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol.14. – P.7-17.
19. Kirkwood J., Manola J., Ibrahim J., Sondak V.K., 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. – Vol.10. – P.1670-1677.
20. Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sondak V.K. 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.
21. Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sosman J.A. et al. 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. – Vol.19. – P.2370-2380.
22. Kushner B.H., Meyers P.A. How effective is dose-intensive/myeloablative therapy against Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor metastatic to bone or bone marrow? The Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.19. – P.870-880.
23. Lewis J.J., Leung D., Espot J. et al. Effect of resection in extremity soft tissue sarcoma // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol.231. – P.655-663.
24. O'Byrne K., Steward W.P. The role of chemotherapy in the treatment of adult soft tissue sarcomas // *Oncology.* – 1999. – Vol.56. – P.13-23.
25. Pezamberger H., Soyer H.P., Steiner A. et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary Stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol.16. – P.1425-1429.
26. Petrioli R., Coratti A., Correale R. et al. Adjuvant epirubicin with or without ifosfamide for adult soft-tissue sarcoma // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol.25. – P.468-473.
27. Picci P., Sangiorgi L., Rougraff B.T. et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol.12. – P.2699-2705.

28. *Pisters P.W.T., O'Sullivan B and Maki RG.* Evidence-Based Recommendations for Local Therapy for Soft Tissue Sarcomas // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P.1003-1008.
29. *Sæter G., Bruland O.S., Follera's G. et al.* Extremity and non-extremity high-grade osteosarcoma // *Acta. Oncol.* – 1996. – Vol.35(Suppl 8). – P.129-134.
30. Sarcoma meta-analysis collaboration. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma: a meta-analysis of individual data // *Lancet.* – 1997. – Vol.350. – P.1647-1654.
31. *Tierney J.F., Mosseri V., Stewart L.A. et al.* Adjuvant chemotherapy for soft-tissue sarcoma: Review and meta-analysis of the published results of randomized clinical trials // *Brit. J. Cancer.* – 1995. – Vol.72. – P.469-457.
32. *Van Geel A.N., Pastorino V., Jauch K.W. et al.* Surgical treatment of lung metastases. The EORTC-STBSG study of 255 patients // *Cancer.* – 1996. – Vol.77. – P.675-682.
33. *Van Unnik J.A., Coindre J.M., Contesso C. et al.* Grading of soft tissue sarcomas: experience of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group // *Eur. J. Cancer.* – 1993. – Vol.29 A. – P.2089-2093.
34. *Veronesi U., Adamus J., Aubert C. et al.* A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – Vol.307. – P.913-916.
35. *Verma S., Quirt I., McCreedy D., Bake K. et al.* Systematic Review of Systemic Adjuvant Therapy for patients at High Risk for Recurrent Melanoma // *Cancer.* – 2006. – Vol.10, N7. – P.1431-1442.
36. *Weiss S.W.* Histological typing of soft tissue tumors. Heidelberg: Springer-Verlag/World Health Organization. – 1994.
37. *Wheatley K., Ives N., Hancock B. et al.* Does adjuvant interferon-a for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomized trial // *Cancer. Treatment. Reviews.* – 2003. – Vol.29. – P.241-252.
38. *Wylie J.P., O'Sullivan B., Catton C., Gutierrez E.* Contemporary radiotherapy for soft tissue sarcoma // *Semin. Surg. Oncol.* – 1999. – Vol.17. – P.33-46.

Поступила в редакцию 07.09.2007 г.