

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

Злокачественная меланома кожи: поиски стандартов лечения

А.Е. Михнин, канд. мед. наук, А.С. Барчук, проф.

В силу ряда биологических особенностей, присущих меланоме кожи, разработка единых стандартов лечения этой опухоли наталкивается на объективные трудности.

Вместе с тем многие вопросы, дебатировавшиеся в предыдущие годы, в частности, в отношении объема хирургического иссечения первичной опухоли, нашли окончательное решение на основе крупных многоцентровых рандомизированных исследований и в настоящее время могут рассматриваться в качестве стандартов лечения.

В современном понимании к стандартам лечения можно отнести лишь те методы, преимущества которых доказаны. В силу ряда биологических особенностей, присущих меланоме кожи, разработка единых стандартов лечения этой опухоли наталкивается на объективные трудности. Протоколы химиотерапии и иммунотерапии, рандомизированные на основе действующей классификации, нередко дают противоречивые результаты, причиной которых является неадекватная стратификация исходного материала. Существующая международная классификация не отражает наличие таких важных прогностических факторов, как толщина и изъязвление опухоли, наличие микрометастазов в клинически не измененных лимфатических узлах, количество пораженных узлов, органную локализацию отдаленных метастазов и уровень лактат-дегидрогеназы в сыворотке крови [3]. К примеру, 5-летняя выживаемость больных меланомой стадии III колеблется от 69% при отсутствии изъязвления до 13% при изъязвленной меланоме [3]. Вместе с тем многие вопросы, дебатировавшиеся в предыдущие годы, в частности, в отношении объема хирургического иссечения первичной опухоли, нашли окончательное решение на основе крупных многоцентровых рандомизированных исследований и в настоящее время могут рассматриваться в качестве стандартов лечения.

Стадия 0 pTisNOMO

Меланома in situ (атипическая меланоцитарная гиперплазия, неинвазивная меланома – I уровень по Clark) – принципиально допустима минимальная эксцизия, при условии, что края резекции при гистологическом исследовании препарата свободны от опухоли. На практике стандартом является иссечение до 1 см от видимого края опухоли.

Стадия I pT1NOMO или pT2NOMO

Стандартом лечения меланомы pT1 (опухоль толщиной менее 0,75 мм – II уровень по Clark) является её иссечение на расстоянии 1 см от края опухоли [17].

При pT2 (опухоль толщиной 0,75–1,5 мм – III уровень по Clark) необходимо выполнять иссечение опухоли на расстоянии 2 см от видимого края.

Два рандомизированных исследования показали, что меланомы промежуточной толщины (0,75–4,0 мм) нуждаются в иссечении не более 2 см [11, 20]. Установлено, что иссечение таких опухолей на расстоянии 2 см от видимого края по сравнению с более широкой эксцизией (4–5 см) не влияет на частоту местных рецидивов, отдаленных метастазов и выживаемость при медиане наблюдения 6 лет. Сокращение объема иссечения прилежащих тканей с 4 см до 2 см сопровождается значительным снижением частоты использования свободной кожной пластики для закрытия образующихся дефектов (с 46% до 11%; $p < 0,001$) и сокращением сроков пребывания в стационаре [20].

Эффективность лимфаденэктомии при меланоме стадии I и II была изучена в протоколе меланомной группы ВОЗ. В протокол были включены 553 пациента с меланомами дистальных двух третей конечностей стадии I и II. 286 (52%) пациентов были подвергнуты широкому иссечению первичной опухоли и послеоперационному наблюдению за состоянием лимфатических узлов. 267 (48%) больным было выполнено широкое иссечение опухоли с одномоментной лимфаденэктомией. Статистически значимых различий в выживаемости при наблюдении за больными в сроки до 14 лет не получено [23–25].

Стадия II pT3NOMO

pT3 (опухоль толщиной 1,5–4 мм, IV уровень по Clark) стандартом является иссечение на расстоянии 2 см от края опухоли, что доказано результатами указанных нами

для pT2 двух рандомизированных протоколов [11, 20].

Хотя профилактическая лимфаденэктомия часто производится при pT3, в нескольких проспективных рандомизированных исследованиях не удалось показать улучшения выживаемости для пациентов, перенесших такие операции при меланоммах конечностей [5, 21, 23–25].

С целью оценки эффективности адьювантной химиотерапии в стадии II и III меланомы кожи меланомной группой ВОЗ было проведено рандомизированное проспективное исследование (протокол № 6), в котором принимал участие НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова. 192 больных в послеоперационном периоде получали ДТТС в дозе 200 мг/м² в 1–5-й день каждые 4 нед в течение 24 нед. Безрецидивная и общая выживаемость этих больных не отличались от таковых в контрольной группе, получавшей плацебо.

Большой интерес представляют данные клинических протоколов по низкодозной адьювантной иммунотерапии при меланоммах II стадии. Проведенное во Франции рандомизированное исследование включало 499 больных с толщиной опухоли более 1,5 мм и без метастазов в лимфатических узлах. 244 пациента получали интерферон-альфа-2-а в дозе 3 млн. МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 18 мес [6]. Авторы отмечают достоверное удлинение безрецидивного периода в группе леченых больных и явную тенденцию к улучшению общей выживаемости. Так, смертность после 3 лет наблюдения в основной группе составила 13%, в контрольной – 21%. Аналогичный дизайн протокола был использован Австрийской онкологической группой [19]. В проспективное рандомизированное исследование были включены 311 больных меланомой II стадии, из них 154 получали интерферон-альфа-2а в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 12 мес. 157 пациентов составили контрольную группу. Средний срок наблюдения в этом исследовании был 41 мес. Авторы зафиксировали статистически значимое по сравнению с контролем увеличение безрецидивной выживаемости у больных, получавших интерферон.

Серьезная попытка внести ясность в проблему профилактического лечения интерферонами была предпринята меланомной группой EORTC [8]. В 1996 г. ею было инициировано проспективное рандомизированное исследование (протокол № 18952). Изучалась эффективность и переносимость двух схем адьювантной иммунотерапии у 1418 больных меланомой кожи II / III стадии. Пока это самое крупное исследование по числу включенных больных. В группе А (565 больных) интерферон вводили первые 4 нед подкожно ежедневно по 10 млн. МЕ и далее 3 раза в неделю до 1 года. В группе В (567 больных) проводилась такая же индукционная схема, затем интерферон вводили по 5 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 2 лет. Контрольную группу составили 286 больных. Суммарная доза интерферона в обеих схемах лечения составила 1760 млн. МЕ. Лечение хорошо переносилось больными: токсичность III и IV степени наблюдалась только у 2% больных. Небольшой срок наблюдения не позволяет оценить общую выживаемость, однако наибольшая продолжительность безрецидивного периода зафиксирована в группе В у больных со II стадией.

Стадия III pT4N0M0 или любое pT1–2M0

Лечебным стандартом при меланоммах pT4 (толщина опухоли более 4 мм, V уровень инвазии по Clark или наличие сателлитов) является широкое иссечение первичной опухоли на 3 см и более от края. При необходимости выполняется пластическое замещение образующегося дефекта кожи. Эффективность профилактической лимфаденэктомии при отсутствии метастазов в лимфатических узлах в рандомизированных исследованиях не доказана. Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день своеобразным стандартом оценки состояния лимфатического коллектора при отсутствии клинических признаков его поражения становится выполнение биопсии лимфатического узла первого эшелона (a sentinel node biopsy).

При наличии метастазов в лимфатических узлах (N1–2) стандартом лечения является широкое иссечение первичной опухоли (3 см и более) в сочетании с регионарной лимфаденэктомией.

Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, инициированное Восточной кооперативной онкологической группой (ECOG), показало, что применение интерферона-альфа-2b в максимально переносимых дозах обеспечивает значительное удлинение безрецидивного периода и общей выживаемости по сравнению с отсутствием адьювантной терапии. [11, 12]. Этот протокол включал 280 пациентов с высоким риском рецидива после хирургического лечения (III стадия). Медиана выживаемости у больных, получавших интерферон, была 3,8 года по сравнению с 2,7 года в контроле. В последующем исследовании (протокол № 1690) проводили сравнение высокодозного режима введения интерферона-альфа-2b (20 млн. МЕ в неделю) с низкодозным режимом (9 млн. МЕ в неделю) и группой, не получавшей адьювантной терапии. В протокол вошли 642 пациента, для которых медиана наблюдения составила 52 мес. Предварительные результаты свидетельствуют о значительном удлинении безрецидивного периода при использовании высоких доз интерферона по сравнению с контролем, но не в группе пациентов, получавших интерферон в низкой дозе. Ни высокодозный режим, ни введение препарата в низкой дозе не дали существенного выигрыша в общей выживаемости по сравнению с наблюдением [13]. Отмечена чрезвычайно плохая переносимость и выраженная токсичность высокодозного режима введения: более чем у 2/3 больных имелись проявления токсичности III и IV степени. У половины больных пришлось уменьшить первоначально запланированную дозу. Наиболее частыми побочными явлениями были гриппоподобные симптомы, анорексия, симптомы нейро- и гематологической токсичности. В итоге только 60% больных были в состоянии продолжить лечение.

Анализ этих двух протоколов свидетельствует, что адьювантное использование интерферона в высоких дозах способствует улучшению результатов хирургического лечения больных меланомой II–III степени за счет удлинения безрецидивного интервала, но не влияет на выживаемость [13]. В то же время пока преждевременно рассматривать высокодозный режим в качестве стандартной адьювантной терапии для всех пациентов

ввиду его высокой токсичности.

С целью изучения эффективности адьювантной высокодозной химиотерапии в сочетании с аутологичной трансплантацией костного мозга при меланоме с множественным метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов в США было проведено проспективное рандомизированное исследование [15]. В исследовании были включены 39 пациентов с метастазами в 5 и более лимфатических узлах, 19 из которых сразу же после рандомизации в течение 4 дней получали высокодозную химиотерапию (циклофосфан 5625 мг/м², цисплатин 165 мг/м² и BCNU 600 мг/м²), через 3 дня после которой выполнялась реинфузия аутологичного костного мозга. Группа контроля состояла из 20 пациентов, находившихся под наблюдением до возникновения рецидива заболевания. Медиана безрецидивного периода в группе, получавшей химиотерапию, составляла 35 нед, в то время как в контроле лишь 16 нед. Различий в общей выживаемости не получено.

Стадия IV любое РТ, любое N, M1

Несмотря на малую чувствительность диссеминированной меланомы к химиотерапии, стандартом лечения этой опухоли является системная химиотерапия. Объективные ответы на дакарбазин (DTIC) и производные нитрозомочевины – кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), не превышают 20–25%. [14]. У большинства больных длительность ремиссий составляет от 3 до 6 мес, хотя в отдельных случаях наблюдаются и более продолжительные ремиссии.

Наряду с монотерапией находят применение многокомпонентные схемы с включением химиотерапевтических препаратов с минимальной в отношении меланомы самостоятельной активностью, таких как винкаалкалоиды, производные платины и таксаны [14, 22]. II фаза рандомизированного исследования трёхкомпонентных схем химиотерапии по сравнению с монотерапией показала повышение частоты объективных ответов с 25 до 45% [14, 22]. Рандомизированные протоколы, сравнивающие эти схемы с монотерапией дакарбазином, не постоянно демонстрируют преимущество многокомпонентных схем, хотя эти протоколы включают ограниченное число наблюдений и имеют недостаточную чувствительность для выявления небольших, но клинически значимых различий в ответах и выживаемости. Добавление тамоксифена к трехкомпонентной комбинации цисплатин, CCNU и DTIC продемонстрировало высокую частоту ответов во II фазе исследований с 20% полными ремиссиями в нескольких протоколах [1]. Однако III фаза протокола, сравнивающая эти 3 химиопрепарата в сочетании с тамоксифеном и без него, не показала эффективности добавления тамоксифена [1].

Другой протокол, сравнивающий монотерапию дакарбазином с трехкомпонентной химиотерапией плюс тамоксифен, не выявил каких-либо преимуществ комбинированного режима по сравнению с монотерапией [16].

Два рандомизированных исследования по биотерапии диссеминированной меланомы показали, что наиболее активными являются интерферон-альфа (IFN-A) и интерлейкин-2 (IL-2). Ответ на IFN-A находился в пре-

делах 8–22% и длительное его введение ежедневно или 3 раза в неделю оказалось более эффективным, чем один раз в неделю или по интермиттирующим схемам [14, 22]. Частота ответов на IL-2 примерно такая же, как при использовании интерферона и колеблется в диапазоне 10–20% [22]. Включение в протоколы лимфокин-активированных клеток-киллеров, аутологичных лимфоцитов, активированных *ex vivo* IL-2 и опухолевых культур в присутствии IL-2, также не повысила частоту положительных ответов или длительных ремиссий в такой степени, чтобы оправдать сложность и высокую стоимость этой терапии. II фаза исследования, сравнивающего комбинации IFN-A и IL-2, продемонстрировала высокую частоту ответов, но фаза III этого исследования, сравнивающая комбинацию IFN-A и IL-2 с одним IL-2, у 85 пациентов не доказала эффективность такой комбинации [22].

Сочетания химио- и биотерапии (химиоиммунотерапия) также были тестированы в сравнении только с химиотерапией в 4 небольших исследованиях фазы III. Комбинации DTIC с IFN-A против монотерапии препаратом DTIC в различных группах показали противоречивые результаты [1]. Начат аналогичный более крупный протокол, результаты которого еще не опубликованы. Отмечено, что токсические эффекты возрастали в группах, получавших IFN-A [9].

В нескольких исследованиях фазы II испытывали комбинацию IL-2 с цисплатином с обнадеживающими результатами, но данные, свидетельствующие об улучшении выживаемости, пока отсутствуют [2, 7]. Два проводящихся в настоящее время протокола III фазы ставят целью сравнить эффективность химиоиммунотерапии (IFN-A, IL-2 и химиотерапия) с химиотерапией. Предварительные результаты этого протокола не подтверждают каких-либо преимуществ химиоиммунотерапии.

Хирургическое лечение меланомы IV стадии может проводиться при наличии изолированных метастазов в легких, желудочно-кишечном тракте, костях или в головном мозге. Выполняются паллиативные резекции, которые в отдельных случаях весьма эффективны и значительно удлиняют жизнь.

С циторедуктивной целью может выполняться паллиативная лимфаденэктомия.

Хотя меланома является относительно радиорезистентной опухолью, паллиативная лучевая терапия может облегчать состояние больных. Ретроспективные исследования свидетельствуют, что у больных с множественными метастазами в головной мозг, кости скелета и компрессией спинного мозга удается достигнуть значительного смягчения симптоматики и уменьшения размеров опухоли в результате облучения [18]. Не установлено, какой режим фракционирования является наиболее эффективным при облучении метастазов в кости и спинной мозг.

Местные рецидивы

В недалеком прошлом к местным рецидивам относили все повторно возникающие опухоли, локализующиеся в послеоперационном рубце или в кожном лоскуте, а также в коже или подкожной клетчатке на расстоянии до 5 см от рубца или лоскута. В настоящее

время местными рецидивами принято считать повторные опухоли в зоне 2 см от послеоперационного рубца [4]. Стандартом лечения местных рецидивов является иссечение в пределах здоровых тканей (1–3 см, в зависимости от анатомической локализации).

Альтернативным методом лечения местных рецидивов меланом конечностей является регионарная гипертермическая перфузия. Частота полных ремиссий при

использовании тумор-некротического фактора и мелфалана достигает 90% [10]. При отсутствии полного регресса остаточные изменения должны быть иссечены. Поскольку регионарные рецидивы более чем у половины больных сопровождаются транзитными метастазами, проведение регионарной химиотерапии приобретает особую актуальность. Влияние регионарной перфузии на выживаемость больных не доказано.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson C.M., Buzaid A.C., Legha S.S. Systemic treatment for advanced cutaneous melanoma// *Oncol.* – 1995. – Vol.9. (11). – P. 1149–1158.
2. Atkins M.B., O'Boyle K.R., Sosman J.A. et al. Multiinstitutional phase II trial of intensive combination chemoimmunotherapy for metastatic melanoma// *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol.12. – P. 1553–1560.
3. Balch C.M. The revised melanoma staging system: its use in the design and interpretation of melanoma clinical trials. Adjuvant therapy for melanoma// *Proc.ASCO.* – 2001. – P.82–87.
4. Balch C.M., Houghton A.N., Sober A.J., Soong S.J. Cutaneous melanoma. – St.Louis, Missury: Quality Medical Publishing, Inc., 1998. – P.156.
5. Balch C.M., Soong S.J., Bartolucci A.A. et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger// *Ann. Surg.* – 1996. – Vol. 224. – P. 255–266.
6. Crob J. et al. Randomized trial of interferon alpha-2a in resected primary melanoma thicker than 1,5 mm without clinically detectable node metastases: French cooperative group on melanoma// *Lancet.* – 1999. – Vol. 23. – P.328–353.
7. Demchak P.A., Mier J.V., Robert N.J. et al. Phase III Randomized Study of CDDP/DTIC/BCNU/TMX vs DTIC Alone in Patients with Advanced Melanoma// (Summary Last Modified 05/98), MSKCC-91140, clinical trial, closed 12/29/1997.
8. Eggermont A. EORTC melanoma group trial experience with more than 2000 patients, evaluating adjuvant treatment with low or intermediate doses of interferon alpha-2b// *ASCO.* – San Francisco: Education Book, 2001. – P. 95–101.
9. Falkson C.I., Ibrahim J., Kirkwood J.M. et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alfa-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study// *J. Clin. Oncol.* – 1991: – Vol.9. – P.1821–1830.
10. Hafstrom L., Jonsson P.E. Hyperthermic perfusion of recurrent malignant melanoma of the extremities// *Acta Chir. Scand.* – 1980. – Vol.146. – P.313.
11. Karakousis C.P., Balch C.M., Urist M.M. et al. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multi-institutional randomized surgical trial // *Ann. Surg. Oncol.* – 1996. – Vol. 3. – P.446–452.
12. Kirkwood J.M., Strawderman M.H., Ernstoff M.S. et al. 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.
13. 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 E 1690/S9111/C9190 // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 244–2458.
14. Legha S.S. Current therapy for malignant melanoma// *Semin. Oncol.* – 1989. – Vol 16, Suppl. 1. – P. 34–44.
15. Meisenberg B.R., Ross M., Vredenburg J.J. et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy with autologous bone marrow support as adjuvant therapy for high-risk, multi-node-positive malignant melanoma // *J. Nat. Cancer Inst.* – 1993. – Vol.85. – P.1080–1085.
16. Meyers M.L. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center: Phase III Randomized Study of CDDP/DTIC/BCNU/TMX vs DTIC Alone in patients with Advanced Melanoma// (Summary Last Modified 05/98), MSKCC-91140, clinical trial, closed 12/29/1997.
17. VIII Consensus Development Panel on Early Melanoma: Diagnosis and treatment of early melanoma// *JAMA.* – 1992. – Vol. 268. – P. 1314–1319.
18. Rate W.R., Solin L.J., Turrisi A.T. Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression// *Int. J. Rad. Oncol., Biol., Phys.* – 1988. – Vol.15. – P.859–864.
19. Rehamberger H. et al. Adjuvant interferon alpha-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma // *J.Clin.Oncol.* – 1998. – Vol.16. – P.1425–1429.
20. Rinborg U., Andersson R., Eldh J. et al. Resection margins of 2 versus 5cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm // *Cancer (Philad.)*. – 1996. – Vol. 77. – P. 1809–1814.
21. Sim F.H., Taylor W.F., Ivins J.C. et al. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma: preliminary results. // *Cancer (Philad.)*. – 1978. – Vol. 41. – P.948–956.
22. Sparano J.A., Fisher R.I., Sunderland M. et al. Randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2a in patients with advanced melanoma// *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P.1969–1977.
23. Veronesi U., Adamus J., Bandiera D.S. et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs// *N. Engl. J. Med.* – 1977. – Vol.297. – P.627–634.
24. Veronesi U., Adamus J., Bandiera D.S. et al. Stage I melanoma of the limbs: Immediate versus delayed node dissection // *Tumori.* – 1980. – Vol.66. – P.373–379.
25. Veronesi U., Adamus J., Bandiera D.C. et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities// *Cancer (Philad.)*. – 1982. – Vol. 49 – P.2420–2430.

Извещение

Уважаемые коллеги!

Оргкомитет Отечественной Школы Онкологов и редакция журнала «Практическая онкология» выражают вам свое почтение и просят обратить внимание на представленную анкету. Вы можете заполнить ее, предложить копии своим коллегам и послать по адресу, указанному на обороте.

Информация, содержащаяся в анкетах, даст нам возможность в своей работе исходить из интересов читающей аудитории. А также позволит охватить вниманием более широкий круг онкологов из всех регионов страны.

А н к е т а

<input type="text"/>	• Почтовый индекс
<input type="text"/>	• Область/край
<input type="text"/>	• Населенный пункт
<input type="text"/>	• Улица
<input type="text"/>	• Дом
<input type="text"/>	• Квартира
<input type="text"/>	• Фамилия
<input type="text"/>	• Имя
<input type="text"/>	• Отчество
<input type="text"/>	• Учреждение здравоохранения
<input type="text"/>	
<input type="text"/>	• Подразделение
<input type="text"/>	• Должность
<input type="text"/>	• Специализация
<input type="text"/>	• Контактный телефон (код города)
<input type="text"/>	
<input type="text"/>	• Адрес электронной почты
<input type="text"/>	
<input type="text"/>	• Ваши пожелания
<input type="text"/>	

*189646, Санкт-Петербург, Пос. Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68
НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава РФ, В.М. Моисеенко
E-mail: fedor@home.ru.*