

мой кожи III и IV стадий с успешно удаленными метастазами, адьювантная терапия гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором увеличивала безрецидивный период, но не влияла на общую выживаемость [41]. Ни по одному из показаний для лечения меланомы препарат не зарегистрирован.

## ■ АДЬЮВАНТНАЯ БИОХИМИОТЕРАПИЯ

Сочетание иммунотерапии (обычно интерферона или ИЛ-2) и химиотерапии изучалось при метастатической меланоме и в качестве адьювантной терапии. SWOG провела исследование S0008, сравнившее адьювантную биохимиотерапию и годичный курс высоких доз интерферона при III стадии меланомы (кроме N1a). Биохимиотерапия включала дакарбазин, 800 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, цисплатин, 20 мг/м<sup>2</sup>/сут с 1-го по 4-й день, винбластин, 1,2 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 4-й день, альдеслейкин, 9 млн МЕ/м<sup>2</sup>/сут, в/в инфузия с 1-го по 4-й день, интерферон α-2b, 5 МЕ/м<sup>2</sup>/сут п/к с 1-го по 4-й, в 8-й, 10-й и 12-й дни, и Г-КСФ, 5 мкг/кг/сут с 7-го по 16-й день. Курс повторяли каждые 3 нед, всего 3 курса. При медиане времени наблюдения 6 лет биохимиотерапия улучшала 5-летнюю безрецидивную выживаемость (47% и 39%; отношение рисков 0,77; 95% доверительный интервал 0,58—0,98;  $P = 0,02$ ), но не влияла на общую (56% в обеих группах, отношение рисков 1,02; 0,76—1,37) [42]. Лечение было сопряжено с выраженной токсичностью, включая угнетение кроветворения, тошноту, рвоту, арте-

риальную гипотонию и сыпь. Эти данные позволяют рассматривать биохимиотерапию как вариант лечения у тщательно подобранных больных и в клиниках, имеющих опыт работы со столь сложными схемами.

## ■ НОВЫЕ ПОДХОДЫ

Недавнее одобрение FDA вемурафениба, ингибитора B-Raf, и ипилимумаба, моноклонального антитела к CTLA-4, привело к изучению этих препаратов в качестве адьювантной терапии (табл. 5.1, 5.2).

При меланоме изучались два антитела к CTLA-4 — ипилимумаб (Бристол-Майерс Сквибб) и тремелимумаб (Пфайзер), и ипилимумаб получил одобрение FDA при IV стадии и неоперабельной III стадии\*. Хорошие результаты, показанные ипилимумабом при диссеминированной меланоме, побудили начать его исследование в качестве адьювантной терапии. Исследование EORTC 18071 посвящено сравнению ипилимумаба с плацебо в адьювантной терапии меланомы III стадии. Набор больных завершен, первые результаты ожидаются в 2014 г. Исследование E1609 сравнивает ипилимумаб и высокодозную терапию интерфероном, планируется набрать 1500 больных. Изучаются также две различных дозы ипилимумаба и роль поддерживающей терапии. С учетом стоимости и спектра побочных эффектов ипилимумаба продолжается поиск клинически значимых маркеров, которые позволили бы предсказать его эффективность.

Начато исследование адьювантной терапии ингибиторами B-Raf. В од-

\* Ипилимумаб зарегистрирован также в ЕС, и в ближайшее время ожидается его регистрация в Российской Федерации. — Прим. науч. редактора перевода.

**Таблица 5.1.** Клинические исследования адъювантной терапии

Исследование, спонсор	Группы	Стадии	Основной критерий	Число больных	Состояние
EORTC 18071, Бристол-Майерс Сквибб	Ипилимумаб и плацебо	III стадия	Безрецидивная выживаемость	950	Набор завершен
EORTC 18081, Бристол-Майерс Сквибб	Пэгинтерферон (2 года) и наблюдение	Опухоли с изъязвлением T(2–4)bN0M0	Безрецидивная выживаемость	1200	Начато в 2012 г.
DERMA, Глаксо-СмитКляйн	Вакцина MAGE-A3 и плацебо	III стадия, кроме N1a	Безрецидивная выживаемость	1349	Набор завершен
ECOG 1609	Ипилимумаб и интерферон	III стадия	Безрецидивная выживаемость	1500	Идет набор
Генентех/Рош	Вемурафениб (1 год) и плацебо	IIС и III стадии	Безрецидивная выживаемость	725	Идет набор
ГлаксоСмит-Кляйн	Дабрафениб + траметиниб и плацебо	III стадия	Безрецидивная выживаемость	852	Начато в 2012 г.

**Таблица 5.2.** Рекомендации по адъювантной терапии

Больных в группе повышенного риска привлекать к участию в клинических исследованиях.

Для продления безрецидивного периода в группе повышенного риска может быть предложена высокодозная терапия интерфероном в течение 1 года.

Вместо интерферона может использоваться пэгинтерферон.

Оснований для использования месячного курса интерферона недостаточно

ном исследовании у больных в группе высокого риска (включая стадию IIС) с мутацией гена *BRAF* годичный курс вемурафениба сравнивается с плацебо. Другое исследование сравнивает сочетание дабрафениба и траметиниба (ингибитора протеинкиназы MEK) с плацебо у 852 больных. Целесообразность сочетания этих препаратов с адъювантной иммунотерапией остается неясной.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

За последние 30 лет для изучения различных препаратов в качестве адъювантной терапии меланомы было проведено множество исследований (ран-

домизированных и нет). Зачастую они имели методологические изъяны: недостаточное число больных, неподходящая контрольная группа, отсутствие стратификации по прогностическим факторам. Но основным препятствием на пути к успеху было отсутствие активных препаратов. Сейчас появились более эффективные средства для лечения распространенной меланомы, включая ингибиторы протеинкиназ и новые иммунотерапевтические подходы. Ингибиторы V-Raf и KIT, антитела к CTLA-4 смогли повысить общую выживаемость при метастатической и сейчас изучаются в качестве адъювантной терапии. В этой связи возникают два важных вопроса. Во-первых, какой должна быть контрольная группа? Во

многих исследованиях она наблюдается без лечения, что совершенно оправдано, учитывая невысокую эффективность интерферона и его побочные действия. Во-вторых, какой должна быть конечная точка, то есть критерий эффективности? Большинство исследований оценивает безрецидивную выживаемость, но многие считают наиболее подходящим критерием продление общей выживаемости. С появлением более активных препаратов для лечения метастатической меланомы, которые смогут продлить выживаемость при рецидиве, адекватность этого критерия должна быть пересмотрена, и в качестве показателя эффективности в рандомизированных исследованиях адьювантной терапии должна рассматриваться именно безрецидивная выживаемость.

Некоторым больным вполне подходит интерферон. Он увеличивает безрецидивную выживаемость на 20—30% и, по данным метаанализа, может на 3—10% продлевать и общую выживаемость. Оптимальная схема использования интерферона все еще не определена. Высокодозная схема, одобренная FDA, подходит при IIB, IIC и III стадиях; более удобная альтернатива — пэгинтерферон, разрешенный FDA при III стадии.

Оптимальный подход к лечению меланомы в группе высокого риска должен опираться на данные клинических исследований, учитывать индивидуальную оценку риска рецидива, сопутствующие заболевания, мнение опытных онкологов и самого больного. Все большее значение будет приобретать раннее определение молекулярных параметров опухоли с помощью методов, требующих небольшого объема ткани. Врачи и больные должны по-прежнему принимать уча-

стие в тщательно спланированных клинических исследованиях, чтобы обеспечить дальнейший прогресс в лечении меланомы.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009; 27(36):6199–6206.
2. Hill GJ 2<sup>nd</sup>, Moss SE, Golomb FM, et al. DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) Surgical Adjuvant Study COG PROTOCOL 7040. *Cancer.* 1981; 47(11):2556–62.
3. Tranum BL, Dixon D, Quagliana J, et al. Lack of benefit of adjunctive chemotherapy in stage I malignant melanoma: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep.* 1987; 71(6):643–4.
4. Veronesi U, Adamus J, Aubert C, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med.* 1982; 307(15):913–6.
5. Meyskens FL Jr, Kopecky K, Samson M, et al. Recombinant human interferon gamma: adverse effects in high-risk stage I and II cutaneous malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 1990; 82(12):1071.
6. Meisenberg BR, Ross M, Vredenburgh JJ, 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 Natl Cancer Inst.* 1993; 85(13):1080–85.
7. Markovic S, Suman VJ, Dalton RJ, et al. Randomized, placebo-controlled, phase III surgical adjuvant clinical trial of megestrol acetate (Megace) in selected patients with malignant melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2002; 25(6):552–6.
8. Borden EC, Sen GC, Uze G, et al. Interferons at age 50: past, current and future impact on biomedicine. *Nat Rev Drug Discov.* 2007; 6(12):975–90.
9. Havell EA, Berman B, Ogburn CA, Berg K, Paucker K, Vilcek J. Two antigenically distinct species of human interferon. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975; 72(6):2185–7.