

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АДЬЮВАНТНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С РЕГИОНАРНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Е.А. Иванов, А.В. Важенин, И.Р. Ахметов

*Челябинский областной онкологический центр
Челябинская государственная медицинская академия*

В настоящее время во всем мире, в том числе в России, наблюдается значительный рост заболеваемости меланомой кожи [1, 4, 5]. К сожалению, эта опухоль обладает выраженной склонностью к диссеминации, и даже своевременное радикальное лечение не всегда может предупредить развитие метастазов. Рецидивы и/или метастазы меланомы после ранее проведенного радикального лечения называют вторичной меланомой [4]. Группа таких пациентов отнюдь не малочисленна, и основную ее часть составляют больные с метастазами, развившимися в регионарных лимфатических узлах. Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов - фактор высокого риска развития отдаленных метастазов [2]. Стандартом лечения в этой ситуации является регионарная лимфаденэктомия [4]. Однако и она не всегда способна решить проблему: в организме могут остаться диссеминированные клетки, которые дадут начало новым метастазам. Химио- и радиорезистентность меланомы общеизвестна, таким образом, единственным на сегодняшний день адекватным системным воздействием, способным если не уничтожить клетки меланомы, то существенно затормозить их развитие, представляется иммунотерапия. Перспективность этого метода лечения обусловлена тем фактом, что меланома относится к иммунозависимым новообразованиям [1, 4]. Из всех опухолевых клеток, клетки меланомы наиболее чувствительны к антипролиферативному действию интерферона-альфа *in vitro* [3].

Механизмы действия интерферона-альфа (ИФН-ОС) включают два основных пути: прямое влияние на опухолевые клетки и опосредованное, с помощью активации иммунной системы. Прямое воздействие ИФН-СС на клетки меланомы выражается в угнетении пролиферации [1—4], а также повышении экспрессии меланома-ас-

социированных антигенов [1, 4, 5], что облегчает их распознавание иммунocyтaми. Иммунотропный эффект ИФН-а заключается в усилении активности естественных киллеров, макрофагов и Т-лимфоцитов [1, 2, 4, 5]. Противоопухолевое действие ИФН-а также связывают с его способностью подавлять ангиогенез [1, 2, 5].

В Челябинском областном онкологическом центре при лечении пациентов с регионарными метастазами меланомы кожи, развившимися после иссечения первичной опухоли, уже около десяти лет используется иммунотерапия. После радикального удаления пораженных лимфатических узлов проводится введение реаферона (рекомбинантного интерферона-альфа) по следующей схеме: по 3 млн МЕ внутримышечно, 1 раз в сут в течение 10 дней. Количество курсов определяется индивидуально, интервал между курсами — 3—4 нед. В этой работе мы попытались оценить эффективность данного варианта лечения.

Были проанализированы результаты лечения 59 больных с гистологически подтвержденными регионарными метастазами меланомы кожи, 25 из которых после лимфаденэктомии (ЛАЭ) получали реаферон по вышеприведенной схеме (исследуемая группа), а 34 было проведено только хирургическое лечение (группа контроля). Средний возраст существенно не отличался, составив 48 лет в группе пациентов, получавших реаферон, и 52 года в контрольной. Соотношение по полу было одинаковым: в обеих группах преобладали женщины — 14/11 и 19/15. В качестве критериев эффективности лечения мы использовали показатели безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ), которые оценивались по методу Каплана — Мейера. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы

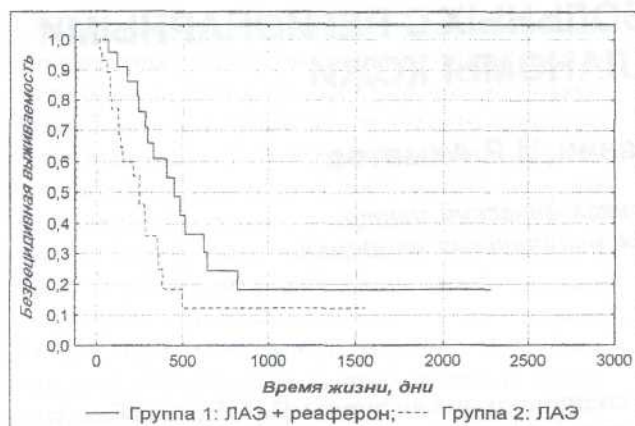


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных сравнимых групп

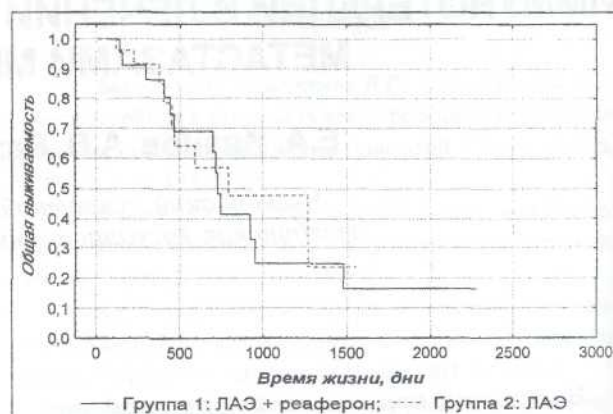


Рис. 2. Показатели общей выживаемости больных сравнимых групп

STATISTICA 6.0.0 достоверности различий в группах судили на основании критериев Пето — Вилкоксона, Гехана — Вилкоксона, Кокса — Ментела, а также логарифмического рангового критерия.

По результатам проведенного анализа, безрецидивная выживаемость оказалась выше в группе пациентов, получавших реаферон (рис. 1). Медиана БРВ при использовании иммунотерапии составила 330 дней, тогда как в контрольной группе — 125 дней. Вместе с тем о высокой степени достоверности отличия безрецидивной выживаемости свидетельствуют только два теста из четырех: $p=0,014$ согласно критериям Пето — Вилкоксона и Гехана — Вилкоксона; тест Кокса — Ментела и лог-ранговый критерий демонстрируют меньшую значимость увеличения БРВ в группе больных, подвергавшихся адъювантной иммунотерапии ($p=0,041$ и $p=0,044$ соответственно).

Общая выживаемость в этих группах существенно не отличалась (рис. 2), хотя медиана ОВ при использовании реаферона составила 465 дней, без него — 310 дней.

Таким образом, протестированная нами схема введения реаферона увеличивает безрецидивную выживаемость пациентов с хирургически излеченными метастазами меланомы кожи в регионарные лимфоузлы. Этот факт свидетельствует

в пользу проведения адъювантной иммунотерапии реафероном у пациентов данной группы. В то же время невысокая степень статистической достоверности различий показателей безрецидивной выживаемости и их отсутствие в общей выживаемости убеждают в необходимости поиска новых режимов использования интерферона-альфа с целью повышения эффективности лечения данной категории онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булат Ю.В. Современные возможности лекарственного лечения диссеминированной меланомы кожи. М., 2001. 80 с.
2. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Адъювантное лечение больных меланомой кожи // Практическая онкология, 2001. № 4 (8). С. 42-49.
3. Малчанов О.Е., Попов И.А., Козлов В.К., Карелин М.И. Современные тенденции иммунотерапии злокачественных опухолей. СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2001. 88 с.
4. Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи: Практическое пособие для врачей. Минск: Беларусь, 2000. 221 с.
5. Bajetta E., Del Vecchio M., Bernard-Marty C. et al. Терапия метастатической меланомы // Современная онкология. 2003. Т. 5, № 1. С. 29-35.

Поступила 27.07.04