

Р.В. Сенютович, Л.І. Бізер

АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ МЕЛАНОМИ

Кафедра онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. - проф. Р.В. Сенютович)
Буковинського державного медичного університету

Резюме. Представлений огляд літератури щодо післяопераційного опромінення регіонарних лімфовузлів, зони видалення пухлини, доцільності проведення хіміотерапії для профілактики системних рецидивів. Викладені результати застосування ад'ювантної інтерферонотерапії, показано переваги використання високодозної терапії.

Ключові слова: меланома, ад'ювантна інтерферонотерапія, ад'ювантна променева терапія.

Сьогодні не виникає сумнівів у тому, що ад'ювантна терапія меланоми повинна застосовуватися тільки в групах ризику місцевих та загальних рецидивів.

Ризик місцевих рецидивів збільшується із зростанням глибини інвазії пухлини. При інвазії до 1,5 мм загалом виживання оперованих хворих не відрізняється від виживання популяції [36].

Післяопераційне опромінення рубця при більшій глибині інвазії зменшує число рецидивів з 24% до 11% [13].

Небезпечним показником є ураження злоякісним ростом регіонарних лімфатичних вузлів. При ураженні шийних лімфовузлів рецидиви виникають у 46% [3].

Ризик рецидиву становить 22% при одному ураженому лімфовузлі розміром 3 см і 50% при ураженні кількох вузлів [3]. 9% рецидивів спостерігали при одному ураженому вузлі і 33% при ураженні 10 вузлів [4].

Опромінення зони лімфодисекції є в цих ситуаціях дуже корисне, що відомо вже майже 40 років [7].

Дослідження останніх років переконливо показали, що опромінення зони видалення пухлини та лімфатичних вузлів навіть без наявності факторів ризику покращує локальний контроль [10; 12; 13].

При опроміненні зон лімфовідтоку в дозі 30-36Гр за 5-7 фракцій вдалося знизити частоту рецидивів з 23% до 7% [12] з 24% до 11% [13].

Vallo et al. [2] опромінили 160 хворих із метастазами в шийні лімфовузли. Локальний і регіональний контроль становив через 10 років – 94%-91%. Десятирічне виживання – 48%. Ці дані були підтвержені роботами Fuhrmann et al [8].

Позитивні результати одержані при опроміненні уражених пахвинних лімфовузлів у дозі 30Гр за 6 фракцій. Локальний контроль через п'ять років становив 87% (після операцій тільки 50-70%) [14].

Чи слід опромінювати незбільшені і неурражені злоякісним ростом лімфатичні вузли і зону видалення пухлини? На це запитання схвальну відповідь дають роботи Ang et al. [1]. При такому підході п'ятирічний контроль за місцевим ростом він одержав у 87%, п'ятирічне виживання 62%, після проведених лімфаденектомій – 93% і 40%; після повторних операцій із приводу рецидивів – 88% і 33%. Всі хворі з товщиною пухлини менше 1,5мм пережили п'ятирічний період, при розмірах 1,5-4мм – тільки 72%, більше 4мм – 30%.

У спостереженнях Coгу et al [6] при режимах опромінення 30-60Гр по 2Гр за фракцію п'ятирічний регіонарний контроль досягнутий у 80%, п'ятирічне виживання 33%.

У дослідженнях Morris et al [9] – п'ятирічний локальний контроль визначений у хворих 95,2%; у дослідженнях Cooper et al [5] – 84%, Vallo et al. [2] – 94%.

Що стосується застосування хіміотерапії для профілактики місцевих рецидивів, тут робіт дуже мало. Koops et al [30] з профілактичною метою проводили перфузію кінцівки мелфаланом, однак жодних переваг цього складного методу не відмітили.

З другої сторони хіміотерапія в попередні роки застосовувалася широко і для профілактики системних рецидивів (метастазів меланоми).

У рандомізованих дослідженнях, проведених Karg et al [24], Kirkwood et al. [26], які стосувалися застосування дакарбазину з профілактичною метою, не було показано покращання трьох та п'ятирічного виживання. Більше того, у роботі

Таблиця

Рандомізовані проспективні дослідження ад'ювантної терапії інтерфероном-альфа та спостереження за оперованими хворими (без ад'ювантної терапії)

Автор	Стадія	Схема лікування	Пацієнти (FN та спостереження)	Вживання за відсутності рецидивів	Загальне вживання
Stegan 1995	ПВ-ПВ	20 МО 3х/Тиждень 12 Тижнів	131 vs. 131	не суттєва різниця	не суттєва різниця
Kirkwood 1996	ПВ-ПВ	20/10 МО 12 Місяців	143 vs. 137	p=0,0023	p=0,0237
Grob 1998	ПА+ПВ	3 МО 3х/Тиждень 18 Місяців	244 vs. 245	p=0,035	p=0,059
Rehemberger 1998	ПА+ПВ	3 МО 3х/Тиждень 12 Місяців	154 vs. 157	p=0,02	
Kirkwood 2000	ПВ-ПВ	20/10 МО 12 Місяців 3 МО 3 МО 3х/Тиждень 24 Місяці	215 vs. 212	p=0,03	не суттєва різниця
Hancock 2004	ПВ-ПВ	3 МО 3 МО 3х/Тиждень 24 Місяці	338 vs. 336	не суттєва різниця	не суттєва різниця
Cascinelli 2001	ПВ	3 МО 3х/Тиждень 36 Місяців	218 vs. 209	не суттєва різниця	не суттєва різниця
Cameron 2001	ПВ-ПВ	3 МО 3х/Тиждень 6 Місяців	47 vs. 49	не суттєва різниця	не суттєва різниця
Garbe 2004	ПВ	3 МО 3х/Тиждень 24 Місяці	146 vs. 147	p=0,018	p=0,0045
Eggetmonth 2003	ПВ-ПВ	10 МО 5х/Тиждень 1 Місяць – 10 МО 5х/Тиждень 12 Місяць vs. 5 МО 5х/Тиждень 24 Місяці	565 569 vs. 284	не суттєва різниця p=0,02	не суттєва різниця не суттєва різниця

Hanscehild et al. [22] було виявлено, що ад'ювантна хіміотерапія погіршує прогноз. Тільки одна робота свідчить про переваги ад'ювантної хіміотерапії (АХП). Retsas et al [33] застосували у 87 хворих віндезин у дозі 3мг/м² протягом двох років. Восьмирічне виживання цих хворих становило 49% (контрольна група – історичний контроль – 28%). Однак у 2002 році група вчених з Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie перевірила цю методику і не відмітила жодних переваг ад'ювантного лікування.

Ад'ювантну імунотерапію, як неспецифічну, онкологи застосовували щеплення вакциною БЦЖ, Corynebacterium parvum. Однак ці спроби не справили надії на покращання безрецидивного періоду або загального виживання.

За даними Veronesi et al. (1982) ад'ювантна терапія, БЦЖ або БЦЖ з дакарбазином не покращили результатів порівняно тільки з одним оперативним втручанням.

Кращі результати одержані при застосуванні з ад'ювантною метою різних цитокінів.

Так, Dummer et al [18] призначали 225 хворим із глибиною інвазії більше 1,5мм без уражень регіонарних лімфовузлів інтерлейкін – 2 з інтерфероном альфа-2 протягом 11 місяців. Спостерігалася тенденція до покращання загального виживання. Однак пізніше інші вчені не підтвердили цих даних [22].

Ми знайшли одне нерандомізоване дослідження ад'ювантної терапії меланоми GM-CSF, проведене Spitler et al. [34].

Хворим протягом одного року вводили по 125 мкг/м² GM-CSF, 14 днів, кожні чотири тижні. Медіана виживання склала 37,5 місяця. У контрольній групі - 12,2 місяця.

Ад'ювантна терапія інтерфероном альфа, за даними Southwestern Oncology Group / SWOG / USA/ призводила навіть до гірших результатів, ніж без цієї терапії [31]. Аналогічні дані отримані й групою EORTC [29].

Застосування з ад'ювантною метою інтерферону-альфа виявило його переваги в цілому ряді рандомізованих досліджень.

На сьогодні загальноприйнятими є дві схеми ад'ювантної інтерферонотерапії: низькодозова і високодозна. При низькодозній терапії 3млн. од. інтерферону вводять підшкірно в дні 1, 3, 5-й, кожний тиждень, 18-24-й місяці. При високодозній терапії 20млн од/м² інтерферону-альфа вводять внутрішньовенно, швидко, з першого по п'ятий день, кожний тиждень, протягом чотирьох тижнів.

При глибині інвазії більше 1,5мм без ураження лімфатичних вузлів було проведено три рандомізованих дослідження із застосування низьких доз альфа-інтерферону [15; 32]. Показана тенденція до продовження загального виживання.

Більше застосування знаходить інтерферонотерапія при ураженні регіонарних лімфатичних вузлів (III стадія). Тут помітні переваги високодозної терапії. Були проведені теж рандомізовані дослідження. Перше – Kirkwood et al. [25] з групою ESOG в США. Перші дані начебто вселяли оптимізм, однак повторний аналіз матеріалу в 2000 році не показав переваг інтерферонотерапії. Однак у роботі Kirkwood [28] було показано переваги у виживанні хворих, які одержували високодозну інтерферонотерапію, порівняно з вакцинацією.

В Європейських країнах високодозна інтерферонотерапія не знайшла поширення через її токсичність.

Щодо застосування низькодозної терапії при III стадії, то одержані дані суперечливі. Дослідження, спонсороване WHO [16] не показало таких переваг.

У той же час дослідження групи АДО показало подовження безрецидивного періоду та загального виживання [20].

Підсумки цих досліджень, представлені в таблиці, взяті з роботи Volkenandt et al. [36].

Висновок. Одержані в останні роки дані свідчать про доцільність застосування променевої терапії для запобігання локальним рецидивам меланоми при глибині інвазії більш ніж 1,5мм та ураженні регіонарних лімфатичних вузлів або системної терапії інтерфероном-альфа великими дозами для зменшення рівня метастазування. При інвазії менш ніж 1,5мм можна рекомендувати низькодозну ад'ювантну альфа-інтерферонотерапію.

Література. 1. Ang K.K., Peters U., Weber R.S. et al. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region//Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys. -1994. -№30. -P.795-798. 2. Ballo M.T., Bonnen M.D., Garden A.S. et al. Adjuvant Irradiation for cervical lymph node metastases from melanoma// Cancer. -2003. -№97. -P.1789-1796. 3. Byers R.M. The role of modified neck dissection in the treatment of cutane-

ous melanoma of the head and neck//Arch. Surg.-1986.-№121.-P.1338-1341. 4.*Calabro A., Singletary S.E., Balch C.M.* Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastases//Arch. Surg.-1989.- №124.-P.1051-1055. 5.*Cooper J.S., Chang W.S., Oratz R. et al.* Elective radiation therapy for high-risk malignant melanomas//Cancer. J.-2001.- №7.-P.498-502. 6.*Corry J., Smith J.G., Bishop M., Ainslie J.* Nodal radiation therapy for metastatic melanoma// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.-1999.-№44.-P.1065-1069. 7.*Creagan E.T., Cupps R.E., Ivins J.C. et al.* Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study//Cancer.-1978.-№42.-P.2206-2210. 8.*Fuhrmann D., Lippold A., Borrosch F. et al.* Should adjuvant radiotherapy be recommended following resection of regional lymph node metastases of malignant melanomas?//Br. J. Dermatol.-2001.-№144.-P.66-70. 9.*Morris K.T., Marquez C.M., Holland J.M., Vetto J.T.* Prevention of local recurrence after surgical debulking of nodal and subcutaneous melanoma deposits by hypofractionated radiation//Ann. Surg.-Oncol.-2000.-№7.-P.680-684. 10.*O'Brien C.J., Coates A.S., Petersen-Schaefer K. et al.* Experience with 998 cutaneous melanomas of the head and neck over 30 years//Am. J. Surg.-1991.-№162.-P.310-314. 11.*O'Brien G., Petersen-Schaefer K., Ruark D. et al.* Radical, modified, and selective neck dissection for cutaneous malignant melanoma//Head Neck.-1995.-№17.-P.232-241. 12.*O'Brien C.J., Petersen-Schaefer K., Stevens G.N. et al.* Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma//Head Neck.-1997.- №19.-P.589-594. 13.*Stevens G., Thompson J.F., Firth I. et al.* Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy//Cancer.-2000.-№88.-P.88-94. 14.*Strom E.A., Ross M.I.* Adjuvant radiation therapy after axillary lymphadenectomy for metastatic melanoma: toxicity and local control//Ann. Surg. Oncol.-1995.-№2.-P.445-449. 15.*Cameron D.A., Cornbleet M.C., MacKie R.M. et al.* Adjuvant Interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study//Br. J. Cancer.-2001.-№84.-P.1146-1149. 16.*Cascinelli N., Belli F., MacKie R.M. et al.* Effect of long-term adjuvant therapy with Interferon-alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomized trial//Lancet.-2001.-№358.-P.866-869. 17.*Czarnecki B.M., Macher E., Suci S. et al.* Long-term adjuvant immunotherapy in stage I high risk malignant melanoma, comparing two BCG preparations versus non-treatment in a randomized multicenter study (EORTC protocol 18781)//Eur. J. Cancer.-1993.-№29A.-P.1237-1242. 18.*Dummer R., Hauschild A., Henseler T., Burg G.* Combined interferon-alpha and interleukin-2 adjuvant treatment for melanoma//Lancet.-1998.-№352.-P.908-909. 19.*Garbe C., Kapp A., Hauschild A., Djawari D., Reinhold D., Eisner P.* Adjuvant treatment of patients with cutaneous melanoma and completely resected metastasis with vindesine versus observation alone. Preliminary evaluation of a randomised multicenter DeCOG Trial//Melanoma Res.-2002.- №12.-P.A12-A13. 20.*Garbe C., Hauschild A., Linse R. et al.* Adjuvant treatment of patients with cutaneous melanoma and regional node metastasis with low dose interferon- or interferon- plus DTIC versus observation alone. Preliminary evaluation of a randomised multicenter DeCOG trial//Melanoma Res.-2002.-№12.-P.A13-A14. 21.*Grob J.J., Dreno B., de la Salmoniere P. et al.* Randomised trial of interferon alpha-2b as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases//Lancet.-1998.-№351.-P.1905-1910. 22.*Hauschild A., Weichenthal M., Balda B.R. et al.* Prospective randomized trial of interferon alpha-2b and interleukin-2 as adjuvant treatment for resected intermediate- and high-risk primary melanoma without clinically detectable node metastasis//J. Clin. Oncol.-2003.-№21.-P.2883-2888. 23.*Hill J.M., Moss S.E., Golomb F.M. et al.* DTIC and combination therapy for melanoma. III: DTIC Surgical Adjuvant Study COG protocol 7040//Cancer.-1981.-№47.-P.2556-2562. 24.*Karg C., Garbe C., Orfanos C.E.* Chemotherapeutic des malignen Melanoms - aktueller Stand//Hautarzt.-1990.-№41.-P.56-65. 25.*Kirkwood J.M., Strawderman M.H., Ernstoff M.S. et al.* Interferon alpha-2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma. The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684//J. Clin. Oncol.-1996.-№14.-P.7-17. 26.*Kirkwood J., Agarwala S.S.* Adjuvant systemic therapy. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S (eds) Cutaneous melanoma// Quality Medical Publishing, St. Louis.-1998.-P. 451-459. 27.*Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sondak V.K. et al.* High- and low-dose interferon alpha-2b in high risk melanoma: first analysis of intergroup trial F1690//J. Clin. Onco.-2000.-№18.-P.2444-2458. 28.*Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sosman J.A. et al.* High-dose interferon alpha-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//J. Clin. Oncol.-2001.-№19.-P.2370-2380. 29.*Kleeberg U.R., Suci S., Brocker E.B. et al.* Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomized phase III trial. RIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus IS-CADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3mm) or regional lymph node metastasis//Eur. J. Cancer.-2004.-№40.-P.390-402. 30.*Koops H.S., Vaglini M., Suci S. et al.* Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: Results of a multicenter randomized phase III trial//J. Clin. Oncol.-1998.-№16.-P.2906-2912. 31.*Meyskens F.L., 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.-P.1071. 32.*Pehamberger H., Soyer H.P., Steiner A. et al.* Adjuvant interferon-alpha2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group//J. Clin. Oncol.-1998.-№16.-P.1425-1429. 33.*Retsas S., Quigley M., Pectasides D. et al.* Clinical and histologic involvement of regional lymph nodes in malignant melanoma. Adjuvant vindesine improves survival//Cancer.-1994.-№73.-P.2119-2130. 34.*Spitler L.E., Grossbard M.L., Ernstoff M.S. et al.* Adjuvant therapy of stage III and IV malignant melanoma using granulocyte-macrophage colony stimulating factor//J. Clin. Oncol.-1994.-№18.-P.1614-162. 35.*Veronesi U., Adamus J., Aubert C.* A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma//N. Engl. J. Med.-1982.-№307.-P. 913-916. 36.*Volkenandt M., Schmidt M., Konz B. et al.* Klinischepidemiologische Daten von Patienten mit malignen Melanomen aus dem Bereich des Tumorzentrums München von 1977-1997// Hautarzt.-1999.-№50.-P. 470-478.

ADJUVANT TREATMENT OF MELANOM

R. V. Seniutovych, L. I. Bizer

Abstract. The authors have presented a bibliographical review pertaining to postoperative irradiation of the regional lymph nodes, the zone of tumor removal, expediency of conducting chemotherapy for the purpose of preventing systemic relapses. The results of using adjuvant interferon – alfa therapy are presented, the advantages of using high dosage therapy are shown

Key words: melanoma, adjuvant interferon – alfa therapy, adjuvant radiation therapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2005. – Vol. 9, №1. – P. 133–137.

Надійшла до редакції 05.10.2004 року