

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф.
В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Кафедра клинической онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. кафедрой:
д.м.н. Зуков Р.А..

Реферат на тему:
Комплексное лечение меланомы кожи

Выполнила:
Кречетова А.В.,

Красноярск, 2018

Меланома — распространенное злокачественное заболевание меланоцитов (пигментные клетки кожи), чаще всего возникает в коже, реже слизистые оболочки. В последние годы заболеваемость меланомой растет. Меланома составляет 4% всех злокачественных новообразований у мужчин и 3% у женщин. Также надо отметить, что заболевание «молодеет», т.е. если раньше заболевание чаще встречалось у людей в возрасте после 50 лет, то сейчас границы сдвинулись к более молодому возрасту. В настоящее время это заболевание является вторым по распространенности злокачественным заболеванием среди женщин в возрасте 25-29 лет, на первом месте рак молочной железы у женщин в возрасте 30-35 лет. Заболеваемость меланомой продолжает расти быстрее, чем любой другой рак, по росту смертности это заболевание занимает 2-е место после рака легкого.

Современные эпидемиологические исследования четко установили стремительный рост заболеваемости **меланомой кожи** (МК) в разных странах, в том числе и в России, что позволяет рассматривать этот факт, как общую тенденцию в мире [8]. Одним из основных пусковых механизмов, лежащих в основе этого явления, считается произошедшее за последнее время по различным причинам увеличение суммарного времени воздействия ультрафиолетовой части спектра естественного солнечного света на **кожу** человека, не всегда генетически к этому подготовленную. Избыточная инсоляция приводит не только к повреждению кератино- и меланоцитов, но и вызывает специфическую иммуносупрессию, связанную с нарушением функции естественных клеток-киллеров, что сопровождается повышенным риском развития неходжкинских лимфом и опухолей **кожи**, включая **меланому** [4]. Среди других факторов риска **меланомы** в настоящее время выделяют: фототип **кожи** I–II (склонность к солнечным ожогам **кожи**, рыжие волосы, голубые глаза, светлая кожа), общее число доброкачественных меланоцитарных невусов на коже индивидуума, присутствие лентиго и веснушек, наличие трех и более атипичных меланоцитарных невусов, три и более эпизода тяжелых солнечных ожогов кожи в течение жизни, а также семейное накопление случаев **меланомы** у близких родственников [20].

В России, по данным Е.М. Аксель с соавторами, в 1999 году в структуре онкозаболеваемости доля МК у мужчин составила 1%, у женщин – 1,6%. По сравнению с 1990 годом эти цифры возросли на 12–16%. Темп прироста стандартизованных показателей заболеваемости МК в России с 1992 по 1999 гг. оказался равным 30%, уступая лишь раку щитовидной и предстательной желез [2]. Следует отметить, что среди всех злокачественных опухолей кожи **меланома** занимает особое место. Так, составляя структурно не более 10% от всех форм рака кожи, она ответственна за 80% смертей, приходящихся на группу злокачественных опухолей кожи. Причина этого феномена состоит в том, что в отличие от базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи меланома в значительно большей степени представляет собой модель злокачественной опухоли, для которой характерны не только местный рецидив или появление регионарных лимфогенных метастазов, но в значительно большей степени развитие отдаленных метастазов в различных тканях и внутренних органах.

Традиционно меланома кожи считается злокачественной опухолью с вариабельным и зачастую непредсказуемым клиническим течением. В то же время локальная МК не является болезнью с однозначно плохим прогнозом. Стойкое излечение после хирургического иссечения первичного очага опухоли на ранних стадиях развития может быть достигнуто у 80–90% больных. С другой стороны, стандартная операция по удалению локальной инвазивной меланомы кожи далеко не всегда гарантирует больному возможность длительного безрецидивного выживания, под которым понимается не только отсутствие местного рецидива, но также и отдаленных метастазов. Такое различие в клиническом течении локальной меланомы кожи объясняется рядом свойств этой опухоли, установленных впервые более 30 лет назад.

Научный прогресс в понимании биологических свойств МК человека был достигнут в конце 60–х годов XX века и связан с именами двух американских ученых–патологов Кларка и

Бреслоу. В 1967 году W.H. Clark внедрил в рутинную практику микроскопической **диагностики** меланомы кожи определение уровня инвазии опухоли в нижележащие слои дермы [11]. Впервые была предложена методика микростадирования локальной меланомы кожи, которая хорошо коррелировала с возможным прогнозом болезни и основывалась на анатомическом строении кожи. До этого стадия для локальной меланомы кожи выставлялась на основании значения максимального диаметра опухоли. Такая попытка оценить прогноз первичной опухоли была по сути обречена на неудачу, так как, во-первых, для меланомы кожи нехарактерны большие линейные размеры по максимальному диаметру, превышающие 2 см. Во-вторых, горизонтальное макроскопическое распространение опухоли в незначительной степени коррелирует с микроскопическим нарастанием инвазии. Автором метода было предложено выделять 5 уровней инвазии меланомы кожи в дерме (рис. 1). **I уровень** – клетки меланомы находятся в пределах эпидермиса и характер инвазии соответствует меланоме in situ; **II уровень** – опухоль разрушает базальную мембрану и инвазирует верхние отделы сосочкового слоя дермы; **III уровень** – клетки меланомы заполняют весь сосочковый слой дермы, но не проникают в подлежащий ретикулярный слой; **IV уровень** – инвазия ретикулярного слоя дермы; **V уровень** – инвазия подлежащей жировой клетчатки (рис. 1).

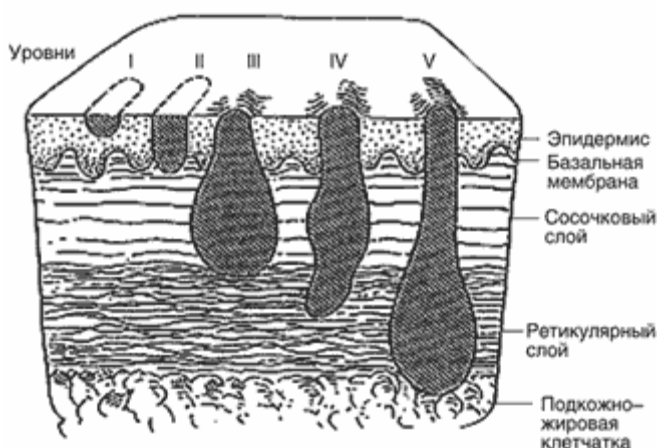


Рис. 1. Уровни инвазии по методике W.H. Clark

В 1970 году A. Breslow предложил еще одну методику установления микростадии первичной меланомы кожи [9]. Суть ее заключалась в измерении толщины опухоли или ее максимального вертикального размера в миллиметрах. На практике для этого используется микрометр, установленный в окуляре микроскопа, с помощью которого производится замер наибольшего вертикального сечения опухоли. Верхней границей этого замера служит гранулярный слой эпидермиса, а нижней – наиболее глубоко расположенные клетки меланомы в структурах дермы или подкожно-жировой клетчатки.

Проведенные многочисленные клинические исследования по изучению факторов прогноза меланомы кожи позволили выявить высокую значимость определения уровней инвазии и толщины опухоли, причем именно толщина опухоли оказалась наиболее информативным показателем в оценке прогноза, превосходя все другие клинические и морфологические признаки в однофакторном анализе.

Выживаемость больных после удаления первичной меланомы кожи и/или метастазов в регионарные лимфоузлы напрямую связана с микростадией болезни и степенью вовлеченности лимфатических коллекторов. **Правильное определение уровня инвазии и толщины опухоли, а также характера поражения регионарных лимфоузлов является**

ключевым в распознавании прогноза болезни и главным ориентиром в планировании дополнительного профилактического **лечения**. Именно поэтому современное **стадирование** меланомы кожи по системе TNM не осуществляется дооперационно, а выполняется после ее удаления и последующего гистологического исследования.

С середины XX века, когда проводились первые попытки выделения клинических стадий меланомы, использовались различные подходы к созданию научной системы **стадирования** заболевания. Так, до настоящего времени существует предложенная Clark с соавт. клинико–гистологическая классификация, которая основывается на биологических свойствах опухоли, а именно гистологическом типе и характере роста первичной опухоли (табл. 1). Согласно этой классификации выделяют следующие основные морфологические типы меланомы: 1) поверхностно распространяющаяся меланома; 2) узловая меланома; 3) меланома типа злокачественного лентиго; 4) акрально–лентигинозная меланома.

Таблица 1. Клинико–биологические особенности гистологических форм меланомы кожи

Клинико-биологические особенности	Поверхностно распространяющаяся МК	Узловая МК	МК типа злокачественного лентиго	Акрально –лентигинозная МК
Средний возраст (лет)	45	50	70	40–50
Локализация	Нижние конечности и туловище	Туловище, голова, шея	Голова, шея, кисти	Ладони, подошвы, подногтевая
Длительность фазы радиального роста	Более 5 лет	Отсутствует	Более 10 лет	Около 2 лет
Частота	65%	25%	7%	3%

МК поверхностно распространяющегося типа характеризуется относительно благоприятным прогнозом, что связано с присутствием двух фаз в ее развитии. Фаза радиального роста обладает низким потенциалом метастазирования (II уровень инвазии по Кларку) и может продолжаться в течение нескольких лет (до 10). Фаза радиального роста, тем не менее, облигатно переходит в фазу вертикального роста, которая характеризуется инвазией клеток опухоли в ретикулярный и подкожно–жировой слои и высоким потенциалом метастазирования.

Узловая меланома в своем развитии проходит только фазу вертикального роста, обычно характеризуется инвазией опухолевых клеток в глубокие слои дермы (III, IV и V уровни инвазии) и обладает значительно худшим прогнозом.

Меланома типа злокачественного лентиго, также как и поверхностно–распространяющаяся меланома, в своей эволюции претерпевает двухфазность процесса, причем фаза радиального роста при этом типе опухоли может длиться гораздо дольше – 10, 20 и более лет. При этом она имеет свои отличия от таковой при поверхностно распространяющемся типе меланомы. Условно можно выделить две стадии в фазе радиального роста при меланоме кожи типа злокачественного лентиго. Первая стадия не является инвазивной и соответствует злокачественному лентиго – облигатному предраку. Вторая стадия этого процесса знаменует собой начало инвазивного роста и переход злокачественного лентиго в меланому типа злокачественного лентиго. Степень инвазии в данном случае менее выражена, чем при меланоме поверхностно распространяющегося типа. Тот же самый феномен развития – местный рост в глубину дермы и подкожно–жирового слоя характерен и для меланомы типа злокачественного лентиго в фазе вертикального роста. Однако эта фаза здесь может развиваться в течение ряда лет, а не месяцев, как при меланоме поверхностно распространяющегося типа, что объясняет отсутствие резких скачков в биологическом течении опухоли и низкий риск развития метастазов. Прогноз при этой форме меланомы более благоприятный, чем при поверхностно распространяющемся типе.

Акрально–лентигинозная меланома чаще всего локализуется на коже ладоней и подошв, в области ногтевого ложа. По своим морфологическим особенностям она в значительной степени схожа с поверхностно распространяющейся МК и также имеет двухфазность развития: фазу горизонтального и вертикального роста. В то же время отмечено, что этот тип

опухоли отличается более агрессивным характером течения, чаще и раньше метастазирует. В определенной степени этот факт объясняется тем, что специфическая локализация затрудняет естественную визуализацию опухоли и акральная–лентигозная меланома кожи в большинстве случаев диагностируется уже на стадии инвазивного роста.

В целом клинико–гистологическая классификация меланомы кожи по четырем основным типам является достаточно информативной при определении предварительного прогноза. Вместе с тем, как указывалось выше, точный прогноз заболевания возможен только после проведения гистологического исследования пораженного материала. Во всем мире для этой цели используется объединенная TNM/UICC/AJCC система **стадирования** меланомы кожи, разработанная совместно Американским объединенным комитетом по раку (AJCC) и Комитетом по TNM классификации Международного противоракового союза (UICC) в 1983–1988 гг. Пройдя несколько переизданий без существенных изменений, до недавнего времени эта классификация выглядела следующим образом (табл. 2). Однако полученные за последние два десятилетия результаты исследований свидетельствовали о том, что данная система не включает многие из используемых сегодня прогностических факторов и нуждается в серьезной корректировке. Новая измененная версия системы **стадирования** меланомы кожи получила одобрение Американского объединенного комитета по раку и Международного противоракового союза и включена в 6–е издание TNM классификации 2002 года [24]. Учитывая, что эта редакция не получила пока широкого распространения в России, мы посчитали целесообразным привести ее в сокращенном виде (табл. 3). Принципиальными изменениями, включенными в новую редакцию, можно назвать следующие: при гистологическом исследовании первичной опухоли акцент делается на толщину опухоли по Бреслоу и ее изъязвление; при определении характера поражения лимфатических узлов в качестве основных факторов прогноза рассматривается количество пораженных узлов, способ выявления (клинически или при гистологическом исследовании), а также присутствие изъязвления на поверхности первичной опухоли; при характеристике отдаленных метастазов учитывается их локализация и уровень ЛДГ; присутствие изъязвления на поверхности первичной опухоли ухудшает прогноз заболевания на I, II и III стадиях; случаи транзиторных метастазов и сателлитных поражений в зоне первичной опухоли выделены в отдельную IIIС стадию.

Таблица 2. Объединенная TNM/UICC/AJCC система стадирования меланомы кожи

(5–е издание, 1997 год)

Стадия заболевания	Критерии*	Определение (толщина опухоли по Breslow, уровень инвазии по Clark)
IA	pT ₁ N ₀ M ₀	Толщина опухоли ≤ 0,75 мм, уровень инвазии – II
IB	pT ₂ N ₀ M ₀	Толщина опухоли от 0,76 до 1,5 мм и/или уровень инвазии – III
IIA	pT ₃ N ₀ M ₀	Толщина опухоли от 1,51 до 4,0 мм и/или уровень инвазии – IV
IIB:	pT ₄ N ₀ M ₀	Толщина опухоли > 4,0 мм и/или уровень инвазии – V
III	pT ₁₋₄ N ₁ M ₀	Регионарные метастазы до 3 см в диаметре
	pT ₁₋₄ N ₂ M ₀	Регионарные метастазы более 3 см в диаметре и/или транзиторные метастазы
IV	pT ₁₋₄ N ₁₋₂ M ₁	Отдаленные метастазы

* Критерий pT характеризует первичную опухоль по результатам гистологического исследования; критерий N – поражение регионарных лимфоузлов; критерий M – наличие отдаленных метастазов.

**Таблица 3. Новая редакция объединенной TNM/UICC/AJCC системы
стадирования меланомы кожи**

(6-е издание, 2002 год)

	Критерии	Определение	
T – первичная опухоль	pT ₁	≤ 1,0 мм	pT _{1a} : уровень инвазии II или III, без изъязвления pT _{1b} : уровень инвазии IV или V, или с изъязвлением
	pT ₂	1,01–2,0 мм	pT _{2a} : без изъязвления pT _{2b} : с изъязвлением
	pT ₃	2,01–4,0 мм	pT _{3a} : без изъязвления pT _{3b} : с изъязвлением
	pT ₄	> 4,0 мм	pT _{4a} : без изъязвления pT _{4b} : с изъязвлением
N – регионарные лимфоузлы	pN ₁	1 л/у с метастазом	N _{1a} : микрометастаз* N _{1b} : макрометастаз**
	pN ₂	2–3 л/у с метастазами	N _{2a} : микрометастаз* N _{2b} : макрометастаз** N _{2c} : транзиторные метастазы/сателлиты без регионарных метастазов
	pN ₃	4 и более л/у с метастазами или транзиторные метастазы/сателлиты с регионарными метастазами	
M – отдаленные метастазы	M ₁	M _{1a} : кожа, подкожно-жировая клетчатка или нерегинарные л/у M _{1b} : легкие M _{1c} : другие органы или любая локализация с подъемом уровня ЛДГ	
Микрометастаз* – выявлен при выполнении биопсии «сторожевого» л/у или профилактической лимфаденэктомии			
Макрометастаз** – выявлен клинически и подтвержден гистологическим заключением			

Группировка по стадиям

Стадия IA	pT _{1a}	N ₀	M ₀
Стадия IB	pT _{1b}	N ₀	M ₀
	pT _{2a}	N ₀	M ₀
Стадия IIA	pT _{2b}	N ₀	M ₀
	pT _{3a}	N ₀	M ₀
Стадия IIB	pT _{3b}	N ₀	M ₀
	pT _{4a}	N ₀	M ₀
Стадия IIC	pT _{4b}	N ₀	M ₀
Стадия IIIA	pT _{1a-4a}	N _{1a, 2a}	M ₀
Стадия IIIB	pT _{1a-4a}	N _{1b, 2b, 2c}	M ₀
	pT _{1b-4b}	N _{1a, 2a, 2c}	M ₀
Стадия IIIC	pT _{1b-4b}	N _{1b, 2b}	M ₀
	pT любое	N ₃	M ₀
Стадия IV	pT любое	N любое	M ₁

Таким образом, основываясь на клиничeско-патологических данных, в настоящее время выделяют следующие *прогностические группы больных МК*:

1. Больные, имеющие очень высокий риск (более 80%) умереть от прогрессирования заболевания в течение 5 лет с момента установления диагноза, – при наличии отдаленных метастазов МК (IV стадия).

1. Больные, имеющие очень высокий риск (более 80%) умереть от прогрессирования заболевания в течение 5 лет с момента установления диагноза, – при наличии отдаленных метастазов МК (IV стадия).

2. Больные, имеющие высокий риск (50–80%) развития рецидивов меланомы кожи в течение 5 лет с момента операции, – при наличии метастазов МК в регионарные лимфоузлы (III стадия), а также при толщине первичной опухоли, превышающей 4 мм (IIb–IIc стадии).

3. Больные, имеющие промежуточный риск (15–50%) развития рецидивов заболевания, – при толщине первичной опухоли от 2,0 до 4,0 мм (IIa–IIb стадии).

4. Больные, имеющие низкий риск рецидивирования (до 15%), – при толщине первичной опухоли менее 2,0 мм (I–IIa стадии).

Несмотря на широкую рекламную кампанию в целом ряде стран мира, проводимую онкологами и врачами общей практики в средствах массовой информации и направленную на популяризацию знаний о факторах риска развития МК, ранних признаках злокачественного перерождения и возможности их выявления при самообследовании кожи, продолжает

оставаться значительным число больных с наружной локализацией опухоли, которые обращаются за помощью на стадиях, когда болезнь приобретает системный характер. Основными симптомами злокачественной трансформации новообразования кожи являются любые изменения его размеров, формы и характера пигментации, наблюдаемые в течение одного или нескольких месяцев. Настораживающими в этом смысле следует считать также зуд в области образования, изъязвление его поверхности, появление кровоточивости. При наличии выраженной клинической картины и соответствующего анамнеза диагноз меланомы кожи для специалиста не представляет трудности. Существуют, тем не менее, ситуации, когда оправдана тактика динамического наблюдения или диагностического удаления.

Дифференциальный диагноз меланомы проводится с доброкачественными пигментными образованиями, раком кожи, воспалительными или инфекционными процессами, другими заболеваниями. Из инструментальных методов исследования следует отметить **эпильюминисцентную микроскопию** – неинвазивный метод исследования образований кожи в специальной иммерсионной среде с помощью дерматоскопа, а также метод компьютерной **диагностики**, когда зафиксированное с помощью цифровой видеокамеры изображение особым способом сохраняется в памяти компьютера и по определенным признакам сравнивается с имеющейся базой данных.

Говоря о новых диагностических подходах, следует отметить **метод биопсии** «сторожевого» или «часового» лимфоузла, который уже получил широкое распространение в мире, как стандартный метод **диагностики** микрометастатического поражения регионарных лимфоузлов [21]. В России эта методика только еще начинает использоваться при меланоме кожи. Метод основан на предположении, согласно которому метастазы в регионарных л/у возникают в определенном порядке, обусловленном анатомическими особенностями лимфооттока от того или иного участка кожи. При этом, как правило, один или несколько регионарных лимфоузлов, называемых «сторожевыми», первыми стоят на пути оттока лимфы и, следовательно, первыми поражаются мигрирующими с током лимфы опухолевыми клетками. Метод позволяет выявлять микрометастазы МК в клинически неизмененных регионарных л/у и, таким образом, является мощным прогностическим фактором. Он также позволяет отказаться от выполнения профилактических лимфодиссекций – травматичных оперативных вмешательств, нарушающих естественную циркуляцию лимфы и увеличивающих риск локальной диссеминации.

Современные подходы к **лечению** МК различаются в зависимости от стадии заболевания и могут быть представлены следующим образом (табл. 4).

Таблица 4. Современные подходы к лечению меланомы кожи в зависимости от стадии заболевания

Стадия заболевания	Методы лечения
I	Хирургический
II	Хирургический, адъювантное лечение
III	Хирургический, адъювантное лечение
IV	Системное лечение, циторедуктивная хирургия

Хирургический метод лечения остается ведущим для больных МК с первичной опухолью и/или регионарными метастазами. Основные рекомендации по хирургическому иссечению первичной меланомы касаются границ отступа от опухоли. В настоящее время четко показано, что широкое иссечение (4–5 см от краев опухоли) не улучшает ни непосредственных, ни отдаленных результатов **лечения**. Общепринято, что для меланомы *in situ* адекватным является отступ 0,5–1 см, при предполагаемой толщине опухоли до 1 мм отступ составляет 1 см, при толщине опухоли 1–4 мм – 2 см. И лишь при первичных опухолях с выраженной инвазией (более 4 мм толщиной) может быть рекомендован отступ, превышающий 2 см.

Долгое время оставался нерешенным вопрос о целесообразности выполнения профилактических лимфодиссекций у больных МК без клинически определяемых метастазов в регионарные лимфоузлы. Проведенные проспективные клинические исследования не показали какого-либо позитивного эффекта профилактической лимфаденэктомии на общую выживаемость больных, в связи с чем рутинное выполнение таких операций не рекомендуется [6].

Из представленных выше данных, касающихся прогноза заболевания, становится ясно, что основными категориями больных, которым показано дополнительное профилактическое (адьювантное) **лечение**, являются больные, имеющие промежуточный и высокий риск последующего возникновения рецидивов и метастазов заболевания, после иссечения у них инвазивной меланомы кожи и/или метастазов в периферические лимфоузлы. По данным статистики, больные с толщиной первичной опухоли, превышающей 4 мм, а также в случае развития метастазов МК в регионарные лимфоузлы имеют высокий риск прогрессирования заболевания, и 50–80% таких больных погибают в течение двух лет с момента установления диагноза [7].

Очевидно, что больные с поверхностными формами опухоли (при толщине первичной опухоли до 2 мм) не нуждаются в такого вида терапии, поскольку могут быть излечены хирургическим методом, а также еще и потому, что на сегодняшний день эти виды терапии еще недостаточно совершенны. При своевременном выявлении опухоли на ранних, начальных этапах развития хирургическое лечение может рассматриваться, как адекватный метод, приводящий к тому, что 80–90% больных переживают 10-летний рубеж без проявлений болезни. В то же время у больных с отдаленными метастазами шанс на использование профилактического лечения уже упущен – они нуждаются в интенсивной полихимиотерапии, эффективность которой, к сожалению, остается неудовлетворительной. Проблема лекарственной профилактики метастазов меланомы кожи после хирургического лечения у больных с неблагоприятным прогнозом заболевания продолжает оставаться важной и актуальной, поскольку, как и 15–20 лет назад, несмотря на огромное количество проведенных исследований, сегодня в мире не существует общепринятой тактики лечения этой категории больных.

С профилактической целью при МК использовались как биологически активные вещества, обладающие иммуногенными свойствами (*Corynebacterium parvum*, вакцина БЦЖ, интерфероны), так и химиотерапевтические препараты (в основном производные имидазол-карбоксамидов и нитрозомочевин). Если говорить о профилактической химиотерапии и в первую очередь об использовании **дакарбазина**, как препарата, наиболее широко применяемого в лечении МК, следует отметить, что этот вид адьювантного лечения получил активное распространение в России, причем не только у больных, перенесших лимфаденэктомию по поводу метастазов МК в регионарные лимфоузлы, но и после хирургического иссечения первичной опухоли, как наиболее доступный. Между тем многочисленные зарубежные и наши собственные данные свидетельствуют об отсутствии достоверного эффекта такого лечения на общую или безрецидивную выживаемость больных [1,15]. Аналогичные результаты получены и для других химиопрепаратов, обладающих, кроме того, более выраженной токсичностью. В то же время нами был отмечен определенный профилактический потенциал **аранозы**, нового отечественного нитрозопроизводного, разработанного в РОНЦ РАМН [1]. В ходе исследования установлено, что араноза обладает сдерживающей активностью в отношении роста скрытых микрометастазов МК у больных с высоким риском прогрессирования. Вместе с тем необходимы крупномасштабные рандомизированные исследования, направленные на накопление опыта профилактического использования препарата. В связи с вышеизложенным, считаем необоснованным рутинное назначение в послеоперационном периоде адьювантной химиотерапии больным МК II–III ст.

Другим направлением в современной системе профилактического лечения больных МК с неблагоприятным прогнозом является **иммунотерапия рекомбинантным интерфероном** (рИФ-а), который благодаря своим уникальным биологическим свойствам в течение длительного времени находится в центре внимания исследователей. Говоря о меланоме кожи, следует отметить, что основанием для изучения возможностей профилактического лечения послужили данные о том, что применение рИФ-а является эффективным у 10–15% больных с метастатической МК, вызывая в одной трети случаев стойкие длительные ремиссии. К настоящему времени проведено большое количество проспективных кооперированных исследований, выполненных ведущими исследовательскими группами США и Европы, с целью изучить эффективность различных дозовых режимов двух основных препаратов рИФ – а-2а и а-2b у больных МК II и III стадий. Как и в случае с профилактической химиотерапией, полученные результаты достаточно противоречивы и не позволяют окончательно оценить роль и место адъювантной иммунотерапии рИФ-а в общей системе профилактического лечения больных МК с неблагоприятным прогнозом заболевания. Тем не менее, проводя анализ представленных данных, можно получить представление о существующих на сегодняшний день в мире подходах к профилактическому применению рИФ и сделать определенные выводы. Так, в ходе ряда исследований было показано, что длительное использование малых доз интерферона (3–5 млн. МЕ), обладающих иммуномодулирующим потенциалом, дает определенный эффект на ранней, локальной стадии заболевания (IIa и IIb), что выражается в снижении риска метастазирования и улучшении показателей безрецидивной выживаемости [13,23]. Такое лечение хорошо переносится больными и должно продолжаться не менее 12–18 мес. По результатам этих исследований Европейским медицинским агенством по изучению эффективности лекарственных средств было одобрено назначение малых доз рИФ а-2а в качестве профилактического лечения больных МК II стадии.

У больных МК с хирургически излеченными регионарными метастазами (III стадия) сдерживающий потенциал низких доз рИФ оказался явно недостаточным, поэтому акцент в международных кооперированных исследованиях делался на схемы, включающие **высокие дозы рИФ** (10–20 млн. МЕ/м²), которые, по мнению ряда авторов, обладают выраженным антипролиферативным эффектом [17,18]. основополагающими в этом смысле явились результаты протоколов ECOG 1684, 1690, 1694, проведенных J. Kirkwood. Впервые было показано, что использование высоких доз рИФ в адъювантном режиме позволяет добиться увеличения не только безрецидивной, но и общей выживаемости. Эти результаты послужили основанием для того, чтобы в 1995 году в США высокодозная иммунотерапия рИФ-а-2b была официально разрешена Федеральной комиссией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами в качестве стандартного вида лечения больных МК, имеющих высокий риск метастазирования. Вместе с тем нельзя не отметить выраженную токсичность такого лечения. Так, около 75% больных, получавших высокие дозы рИФ, имели побочные эффекты 3–4 степени выраженности, что потребовало снижения дозы препаратов или остановки лечения. К наиболее часто встречаемым побочным эффектам терапии интерферонами относят гриппоподобные симптомы (лихорадка, озноб, миалгия, артралгия), усталость, депрессия, потеря аппетита и веса, миелосупрессия, тромбоцитопения, нарушение функции печени. Степень их выраженности зависит от дозы препарата.

В 2000 году был закончен набор больных в одно из наиболее крупных проспективных рандомизированных исследований, проводимых Меланомной группой EORTC, в ходе которого изучалась эффективность и переносимость схем адъювантного лечения с использованием средних (10 млн. МЕ 3 раза в неделю) и средне-малых (5 млн. МЕ 3 раза в неделю) доз рИФ а-2b. За 3 года в протокол было включено 1418 больных МК IIb и III стадий. Промежуточный анализ данных показал достоверное **улучшение показателей безрецидивной выживаемости при длительном использовании средне-малых доз рИФ у больных МК**

неблагоприятного прогноза, однако небольшой срок наблюдения за больными (средняя прослеженность составила 1,6 года) не позволяет делать окончательные выводы.

Исследования в этой области продолжаются, и рекомбинантные интерфероны остаются одними из наиболее широко изучаемых препаратов. Так, в конце 90-х годов XX века была разработана полусинтетическая форма рИФ-а-2b, дополнительно включающая молекулу полиэтиленгликоля. Новая технология PEG-модификации белков позволяет увеличить время циркуляции таких белков в кровяном русле, снижает их анти- и иммуногенность, уменьшает чувствительность к протеолизу. Уже первые предварительные клинические испытания показали хорошую переносимость и безопасность этих форм даже при использовании высоких доз. Важными особенностями фармакокинетики нового препарата являются его высокая биодоступность, длительное поддержание оптимальной терапевтической концентрации, отсроченная элиминация. Эти характеристики наряду с общими для интерферонов свойствами и низкая токсичность делают PEG-модификацию перспективным кандидатом для долгосрочного применения с целью профилактики метастазов МК. Такое исследование уже начато Меланомной группой EORTC в 2000 году, его основной задачей является оценка эффективности длительного профилактического лечения PEG-модификацией интерферона больных МК III стадии с хирургически излеченными метастазами в регионарные лимфоузлы (EORTC 18991). Предполагается, что новые данные позволят более объективно оценить возможности, которые дает профилактическая иммунотерапия рИФ-а больным МК с неблагоприятным прогнозом, и помогут в разработке стандартных методов адъювантного лечения этой категории больных.

Говоря о лечении метастатической МК, следует признать, что возможности лекарственной терапии очень ограничены и не могут удовлетворять клиницистов [22]. Несмотря на появление новых противоопухолевых препаратов и их многочисленных комбинаций, в том числе с различными биологически активными веществами, за последние 30 лет так и не было достигнуто значительного улучшения выживаемости больных на этапе реализации отдаленных метастазов. Медиана выживаемости больных с IV стадией заболевания составляет около 6–8 месяцев, а 5-летняя выживаемость не превышает 5%. Основную причину неудач исследователи видят в высокой устойчивости опухоли к основным группам химиотерапевтических препаратов, применяемых в онкологии. В результате только производные имидазолкарбоксамида, мочевины, платины, винкаалкалоиды и таксаны, оказывающие регистрируемый клинический эффект на рост метастазов в 10–20% случаев, продолжают оставаться препаратами выбора при лечении диссеминированных форм заболевания.

Дакарбазин, диметил-триазено-имидазол карбоксамид (DTIC), продолжает оставаться единственным официально зарегистрированным в США средством для лечения диссеминированной меланомы кожи, а его эффективность уже в течение 30 лет считается «эталонной» [14]. Частота объективных ответов, регистрируемых при использовании монотерапии DTIC, составляет 15–20%, а полные регрессии наблюдаются у 5% больных с диссеминированной формой заболевания. Наиболее чувствительными к препарату оказались метастазы МК в мягкие ткани, кожу, подкожно-жировую клетчатку, лимфоузлы, легкие. Средняя продолжительность ремиссий не превышает 3–6 месяцев. В целом терапия DTIC хорошо переносится больными, а его основные побочные эффекты ограничены тошнотой/рвотой и умеренной миелосупрессией. **Наиболее часто используются следующие режимы монотерапии DTIC:** 1) внутривенное (в/в) введение препарата в дозе 200–250 мг/м²/день – 5 дней каждые 3–4 недели и 2) однократная 1-часовая в/в инфузия в дозе 850–1000 мг/м² с интервалом 3–4 недели.

Темозоламид – новый алкилирующий препарат второго поколения, производное имидазотетразинов. В отличие от DTIC препарат не требует активации в печени и при физиологической pH спонтанно превращается в свой активный метаболит. Его

преимуществом является 100%–ная биодоступность при пероральном приеме и хорошая проникающая способность в ткани, включая пенетрацию через гематоэнцефалический барьер. Результаты Европейского многоцентрового исследования по сравнению клинической эффективности темозоламида (200 мг/м² – 5 дней) и DTIC (250 мг/м² – 5 дней) у нелеченных больных метастатической меланомой оказались практически одинаковыми. В настоящее время активно изучается активность препарата при метастазах МК в головной мозг. Производные нитрозометилмочевины также широко используются в лечении диссеминированной МК, давая объективный ответ в 13–18% случаях. Их применение сопровождается длительной кумулятивной миелосупрессией с максимальной выраженностью на 4–5 неделе после завершения курса. Особый интерес представляют два новых перспективных отечественных противоопухолевых препарата из группы производных нитрозомочевины – **араноза** и **нитруллин**. Их эффективность в режиме монотерапии при диссеминированной меланоме кожи составляет 20% для аранозы и 18% для нитруллина, что не уступает эффективности стандартной х/т дакарбазином [3]. Оба препарата характеризуются умеренной токсичностью, связанной с миелосупрессией. Их эффективность повышается при использовании в сочетании с цисплатином, винкристином, дактиномицином. **Фотемустин** является наиболее активным производным нитрозомочевины при метастатической меланоме кожи, обладая значительной проникающей способностью через гематоэнцефалический барьер. Эффективность монотерапии фотемустинном изучена в нескольких исследованиях, по результатам которых частота объективных ответов составила 20–25%, в том числе 5–8% полных эффектов [5]. Отличительной особенностью препарата является его значительная активность при метастазах МК в головной мозг – 21% объективных ответов. Медиана длительности ответа составляла от 18 до 26 недель. У пациентов с первым рецидивом заболевания фотемустин давал эффект в 30,7% случаев. Стандартная схема лечения включает в/в 60–минутные инфузии препарата в дозе 100 мг/м² в 1, 8 и 15 дни, далее следует 4–5 недель перерыва, затем введения проводятся каждые 3 недели в той же дозе. Следует отметить, что гематологическая токсичность 3–4 степени, включающая тромбоцитопению у 35% больных и нейтропению у 45% больных, является основным дозозависимым и дозолимитирующим осложнением. Однако она предсказуема, отсрочена, обратима и менее выражена при использовании препарата в качестве 1 линии химиотерапии. Особый интерес представляют недавно опубликованные результаты кооперированного рандомизированного исследования по сравнительному изучению эффективности монотерапии DTIC и фотемустинном, используемых в качестве 1 линии у больных с церебральными и нецеребральными метастазами МК в головной мозг [16]. Частота объективных ответов при использовании фотемустина оказалась в 2 раза выше, чем в группе DTIC – 15,5 и 7,2% соответственно. Медиана выживаемости в первом случае составила 7,4 мес., во втором – 5,8 мес. Среди пациентов, не имевших до начала лечения метастатического поражения головного мозга, время до появления таких метастазов оказалось равным 22,7 мес. в группе больных, получавших фотемустин, и 7,2 мес. – в группе больных, получавших DTIC. Таким образом, подтвержден адьювантный эффект фотемустина в отношении развития метастазов МК в головной мозг.

Для достижения лучших результатов лечения были проведены попытки комбинации фотемустина с другими используемыми при МК препаратами. В исследованиях, где фотемустин комбинировался с дакарбазином, виндезином, тамоксифеном и цисплатином, ни в одном случае не было получено преимуществ ни по частоте объективных ответов, ни по времени до прогрессирования. Таким образом, **в настоящее время признано целесообразным проводить монокимиотерапию фотемустинном**. В то же время его комбинация с лучевой терапией при одинаковой частоте объективных ответов дает увеличение длительности ответа и времени до последующего прогрессирования.

Цисплатин и винкаалкалоиды в режиме монотерапии обладают умеренной эффективностью, не превышающей 14%, и используются преимущественно в комбинированных химио- и биохимиотерапевтических режимах. Известными токсическими эффектами цисплатина являются нефро-, нейро-, ототоксичность, рвота и миелосупрессия. К побочным эффектам винкаалкалоидов относят периферическую нейропатию и миелосупрессию.

В последнее время при метастатической МК широко изучается активность таксанов, которые в режиме монотерапии дают 16–17% объективного эффекта и используются в качестве 2–3 линии химиотерапии.

Роль полихимиотерапии в лечении диссеминированной МК остается неясной. На сегодняшний день предпочтение отдается нескольким х/т режимам (табл. 5), которые в исследованиях II фазы показали наиболее высокую эффективность – до 30–50% [19]. Следует подчеркнуть, что большинство клинических ответов, достигнутых с помощью комбинированных режимов, были кратковременными и не отличались от эффектов, наблюдаемых при использовании монорежимов. Вопрос о роли тамоксифена, как препарата, потенцирующего действие цитотоксических агентов, также пока не решен окончательно [12]. Таким образом, как показывает накопленный международный опыт рандомизированных исследований, применение полихимиотерапии может приводить к более выраженному по сравнению с монокимиотерапией сдерживающему эффекту на рост метастазов, однако при этом достоверно не влияет на увеличение продолжительности жизни больных.

Таблица 5. Полихимиотерапевтические режимы в лечении диссеминированной меланомы кожи

Режим	Схема лечения
CVD	Цисплатин 20 мг/м ² 1–4 дни, интервал 3 недели Винбластин 1,6 мг/м ² 1–5 дни, интервал 3 недели Дакарбазин 800 мг/м ² 1 день, интервал 3 недели
CDBT (Dartmouth режим)	Цисплатин 25 мг/м ² 1–3 дни, интервал 3 недели Кармустин 150 мг/м ² 1 день, интервал 6 недель Дакарбазин 220 мг/м ² 1–3 дни, интервал 3 недели Тамоксифен 20–40 мг/сутки
BOLD	Блеомицин 15 мг, 1 и 4 дни, интервал 3 недели Винкристин 1 мг/м ² , 1 и 5 дни, интервал 3 недели Ломустин 80 мг/м ² 1 день, интервал 6 недель Дакарбазин 200 мг/м ² 1–5 дни, интервал 3 недели

Остается еще не до конца изученным вопрос комбинирования полихимиотерапии с биопрепаратами, в первую очередь, такими как рекомбинантный интерферон-α и интерлейкин-2. Эффективность обоих препаратов в режиме монотерапии составляет 5–20% при средней продолжительности ответа 4–8 месяцев. В основе идеи комбинации химио- и иммунотерапии (био/иммунохимиотерапии) лежит концепция о возможном синергизме действия цитотоксических и биологически активных агентов [10]. Несмотря на то, что первые данные по биохимиотерапии появились в 1991 году, рандомизированных исследований было проведено сравнительно немного, причем полученные результаты довольно противоречивы. Для подтверждения превосходства биохимиотерапии над химиотерапией необходимы дальнейшие хорошо спланированные и качественно проводимые крупные рандомизированные исследования. Даже с учетом отдельных оптимистичных данных, свидетельствующих о более высокой эффективности комбинированных режимов, в настоящее время преждевременно рассматривать биохимиотерапию в качестве стандартного лечения больных диссеминированной МК.

В заключение следует отметить, что новые познания в биологии опухоли приводят к разработке новых подходов к лечению метастатической меланомы. На сегодняшний день проводятся широкомасштабные исследования возможностей генной терапии,

вакцинотерапии, антиангиогенной терапии, моноклональных антител и др., однако пока получены лишь предварительные результаты.

При первичной опухоли основным методом лечения является хирургический, удаление регионарных лимфоузлов показано только в случае их отчетливого поражения.

При толщине опухоли более 0,76 мм многими авторами рекомендуется профилактическое лечение, которое обычно проводится дакарбазином в монорежиме (3-4 курса), вакцинацией и ИФН-?, хотя исследования последних лет показали, что одинаково неэффективно как применение высоких доз ИФН в течение короткого времени, так и лечение в невысоких дозах (порядка 3 МЕ п/к 3 раза в неделю) даже в течение года. Статистически достоверное улучшение результатов было получено только при использовании следующего режима: ИФН-2 по 20 МЕ/м² 5 раз в неделю в течение 8 недель, далее по 20 МЕ/м² 3 раза в неделю в течение 48 недель.

При генерализованных формах меланомы основным методом лечения является лекарственный.

Наиболее эффективными при меланоме являются дакарбазин (ДТИК) (эффективность в монорежиме 20-22%), производные нитрозомочевины (эффективность 15-24%) и платины (15-20%). На основе этих препаратов создаются схемы комбинированной химиотерапии, которые на современном этапе используются для лечения диссеминированной меланомы. Наиболее чувствительными в порядке убывания являются метастазы в кожу и подкожную клетчатку, лимфатические узлы, легкие, наименее чувствительными — метастазы в печень, головной мозг и, особенно, в кости.

При наличии висцеральных поражений предпочтительным является включение нитрозопроизводных, особенно фотемустина, эффективность которого при метастазах в головной мозг превышает 30%, а внутриартериальное введение при метастазах в печень позволяет достичь 50% эффекта. Кроме того. Ремиссии после использования нитрозопроизводных и препаратов платины, как правило, продолжительнее таковых после лечения дакарбазином (ДТИК). Эффективность комбинированных режимов химиотерапии при лечении диссеминированной меланомы составляет от 25 до 45%. При изолированной перфузии конечности по поводу транзиторных метастазов эффективность также превышает 50%.

Продолжается изучение возможностей применения иммуномодуляторов для лечения диссеминированной меланомы. Наибольшее применение среди них ввиду достаточно высокой эффективности и простоты применения нашли ИФН-?. Эффективность их составляет от 15 до 25%. Однако при сочетании с цитостатиками, особенно дакарбазином (ДТИК), и цисплатином отмечается улучшение показателей до 50% и выше. Синергизм наблюдается также при сочетании ИФН-? и ИЛ-2 (эффективность достигает 45%, особенно при использовании также ЛАК-клеток и цитостатиков. Однако ввиду высокой стоимости и сложности этого лечения проводится только в нескольких научных центрах в Мире), тогда как активность ИЛ-2 в монорежиме обычно не превышает 20-30%. Несмотря на противоположность данных о целесообразности использования тамоксифена, добавление его в схемы лечения, а также с целью удержания достигнутой ремиссии в дозе 30-40 мг/сут представляется оправданным.

Монохимиотерапию можно рекомендовать при поражении кожи, подкожной клетчатки, лимфоузлов (за исключением фотемустина, который показал неплохие результаты и при висцеральных метастазах). В случае наличия большого массива опухоли, поражения висцеральных органов предпочтительно применение комбинированных и комплексных

режимов (однако, по данным рандомизированных исследований, несмотря на заметное увеличение частоты непосредственных эффектов, улучшения общей выживаемости достичь не удастся). При поражении головного мозга целесообразно использование нитрозопроизводных, в первую очередь фотемустина. Предварительно неплохие результаты получены при сочетанном использовании темозоламида и облучения головного мозга.

МОНОХИМИОТЕРАПИЯ

Дакарбазин (ДТИК) — 250 мг/м² внутривенно во 2, 3, 4, 5 день. Интервал между курсами 3-4 недели.

Фотемустин (FCNU) — 100 мг/м² внутривенно в 1, 8, 15 день. Интервал между курсами 5 недель.

Араноза — 800 мг/м² внутривенно в 1, 2, 3 день. Интервал между курсами 3 недели.

Темозоламид — 150-200 мг/м² внутривенно в 1, 2, 3, 4, 5 день. Каждые 28 дней.

КОМБИНИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Дакарбазин (ДТИК) — 800 мг/м² внутривенно в 1 день.

Винбластин — 1,6 мг/м² внутривенно в 1, 2, 3, 4, 5 день.

Цисплатин — 20 мг/м² внутривенно во 2, 3, 4, 5 день.

Интервал между курсами 3 недели.

Ломустин (CCNU) — 80 мг/м² внутрь в 1 день.

Винкристин — 1,4 мг/м² внутривенно в 1, 8 день.

Цисплатин — 30 мг/м² внутривенно на фоне гидратации в 3, 4, 5 день.

Интервал между курсами 6 недель.

Ломустин (CCNU) — 80 мг/м² внутрь в 1 день.

Винкристин — 1,4 мг/м² внутривенно в 1, 8 день.

Дактиномицин — 0,5 мг внутривенно в 1, 3, 5, 8, 10, 12 день.

Интервал между курсами 6 недель.

Винбластин — 6 мг/м² внутривенно в 1, 2 день.

Блеомицин — 15 мг/м² внутривенно или внутримышечно в 1, 2, 3, 4, 5 день.

Цисплатин — 50 мг/м² внутривенно на фоне гидратации в 5 день.

Интервал между курсами 3 недели.

Ломустин (CCNU) — 80 мг/м² внутрь в 1 день.

Блеомицин — 15 мг/м², длительная внутривенная инфузия с 1 по 5 день.

Цисплатин — 40-50 мг/м² внутривенно на фоне гидратации в 8 день.

Интервал между курсами 6 недель.

Нимустин (ACNU, Нидран) — 1 мг/м² внутривенно в 1 день.

Дакарбазин (ДТИК) — 100 мг/м² внутривенно в 1, 2, 3 день.

Цисплатин — 80 мг/м² внутривенно на фоне гидратации в 3 день.

Интервал между курсами 4 недели.

Араноза — 1000 мг внутривенно в 1 и 2 день.

Винкристин — 2 мг внутривенно в 1 день.

Цисплатин — 80 мг/м² внутривенно на фоне гидратации в 4 день.

Интервал между курсами 3-4 недели.

Араноза — 600-700 мг/м² внутривенно в 1, 2, 3 день.

Винкристин — 2 мг внутривенно в 1, 8 день.

Дактиномицин — 0,5 мг внутривенно в 1, 3, 5, 8 день.

Интервал между курсами 3-4 недели.

Фотемустин (Мюстофоран) — 100 мг/м² внутривенно в 1 день.

Дакарбазин — 300 мг/м² внутривенно в 2, 3, 4 день.

Цисплатин — 25 мг/м² внутривенно в 3, 4 день

Каждые 4 недели.

ИФН-2b — 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю.