



Возможности и перспективы адъювантной терапии меланомы кожи высокого риска

А.С. Вихрова, К.В. Орлова, Г.Ю. Харкевич, И.В. Самойленко, Л.В. Демидов

Адрес для переписки: Анастасия Сергеевна Вихрова, semencova_a.s@mail.ru

В настоящее время проблема адъювантной терапии меланомы кожи высокого риска приобретает особое значение. Долгое время единственным эффективным вариантом лечения оставалось использование рекомбинантного интерферона альфа-2а и альфа-2в. В октябре 2015 г. в США на основании результатов исследования EORTC 18071 для больных меланомой кожи высокого риска в качестве адъювантной терапии был зарегистрирован ипилимумаб. Однако в России и странах Евросоюза этот препарат не одобрен в качестве адъювантной терапии. Продолжаются клинические исследования эффективности таргетной терапии (ингибиторов BRAF и MEK) в адъювантном режиме у пациентов с меланомой кожи высокого риска после радикального хирургического лечения. Но результаты этих исследований пока недоступны. Поэтому поиск предикторов ответа на терапию интерфероном альфа-2в и выделение подгрупп пациентов, которые получают максимальную пользу от назначения данной терапии, остаются актуальными.

Ключевые слова: меланома кожи, интерферон альфа-2в, пегилированный рекомбинантный интерферон альфа-2в, таргетная терапия

Введение

Как известно, меланома кожи является одной из наиболее агрессивных форм злокачественных опухолей, обладающих высокой пролиферативной активностью и склонностью к метастазированию. Выживаемость больных в значительной степени коррелирует со стадией заболевания на момент постановки диагноза. Прогноз благоприятный при ранних локализованных формах заболевания, когда толщина первичной опухоли не превышает 1–2 мм. Однако с увеличением толщины первичной опухоли, появлением регионарных и отдаленных метастазов прогноз кардинально меняется – от промежуточного до неблагоприятного. При определении стадии болезни должны учитываться такие морфологические характеристики, как толщина опухоли по Бреслоу и на-

личие или отсутствие изъязвления, при поражении регионарных лимфоузлов – количество пораженных лимфоузлов, соотношение опухоли и капсулы лимфоузла. Все перечисленные характеристики указываются в гистологическом заключении. Последние десятилетия заболеваемость меланомой кожи неуклонно растет в большинстве стран, включая Россию, хотя и существенно различается в зависимости от географического региона [1, 2]. Эпидемиологическая ситуация в России характеризуется высокой частотой запущенных и местно-распространенных форм меланомы кожи. Как следствие – более высокая частота прогрессирования заболевания и более высокий показатель смертности от данного заболевания по сравнению со странами Евросоюза, США и Австралией [3].

Основной задачей адъювантного лечения является снижение риска прогрессирования заболевания и летального исхода у больных после радикального хирургического лечения. Достаточно долго адъювантная терапия меланомы кожи препаратами рекомбинантного интерферона (ИФН) альфа оставалась единственным научно обоснованным способом повышения выживаемости без прогрессирования у больных меланомой кожи высокого риска.

Интерферон альфа

Механизм действия интерферона при меланоме кожи
Механизм действия ИФН-альфа при меланоме кожи и соответственно потенциальные предикторы успеха такой терапии до конца не ясны. Считается, что ИФН обладает в основном иммуномодулирующим эффектом, но способен оказывать и антипролиферативное действие [4]. ИФН-альфа, связываясь с рецепторами на поверхности клеток, вызывает активацию ряда сигнальных путей, в первую очередь JAK-STAT-пути [5–7]. Цитостатическое действие ИФН-альфа может реализовываться через систему STAT-белков. Показано, что высокодозная иммунотерапия ИФН-альфа активирует STAT1 и подавляет STAT3 в опухолевых клетках, тем самым значительно увеличивая соотношение pSTAT1/pSTAT3. Следует отметить, что более высокий исходный показатель pSTAT1/pSTAT3 обусловлен более длительной общей выживаемостью больных меланомой кожи. Противоопухолевое действие препарата ИФН-альфа заключается в увеличении активности CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов



и NK-клеток, повышении экспрессии антигенов класса HLA1 на поверхности опухолевых клеток, что приводит к стимуляции макрофагов и дендритных клеток. Терапия ИФН способствует инфильтрации опухоли цитотоксическими Т-лимфоцитами и дендритными клетками в пропорциях, напрямую коррелирующих с противоопухолевым эффектом [8].

Обзор имеющихся доказательств

В настоящее время для адьювантной терапии меланомы кожи зарегистрированы ИФН-альфа-2b, ИФН-альфа-2a, а также пегилированная форма ИФН-альфа-2b (Пег-ИФН-альфа-2b). Все они активно изучались в международных рандомизированных клинических исследованиях, посвященных поиску оптимальных доз, режимов, способов введения и длительности применения препаратов.

Наиболее широко исследованы режимы малых, средних и высоких доз ИФН (таблица). Высокие дозы ИФН-альфа-2b признаны стандартным режимом в США у больных меланомой кожи IIВ–III стадий. Этот режим был разработан одним из первых исходя из предположения, что цитотоксический эффект ИФН связан с использованием максимально переносимых доз, которые вследствие значительной токсичности могут применяться только ограниченный промежуток времени (от трех до 12 месяцев) у больных с высоким риском прогрессирования. Это так называемый химиотерапевтический принцип. Он включает индукционную внутривенную фазу (20 млн Ед/м² пять раз в неделю в течение четырех недель) и последующую поддерживающую фазу (10 млн Ед/м² подкожно три раза в неделю в течение 48 недель). Из-за высокой частоты нежелательных явлений этот режим использовали преимущественно у пациентов с наименее благоприятным прогнозом – при большой толщине опухоли (более 4 мм) и/или поражении регионарных лимфоузлов (N⁺).

В трех исследованиях Восточной кооперированной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) срав-

Таблица. Режимы высоких, средних и низких доз интерферона

Режим	Индукционная фаза	Поддерживающая фаза
Высокие дозы	ИФН-альфа-2b 20 млн Ед внутривенно в 1–5-й дни в течение 4 недель	ИФН-альфа-2b 10 млн Ед подкожно 3 раза в неделю в течение 11 месяцев
Средние дозы	ИФН-альфа-2b 10 млн Ед подкожно 5 дней в неделю в течение 4 недель	ИФН-альфа-2b 3–5 млн Ед подкожно 3 раза в неделю в течение 12 месяцев
Низкие дозы	ИФН-альфа-2a или ИФН-альфа-2b 3–5 млн Ед подкожно в течение 12 месяцев	ИФН-альфа-2b 3–5 млн Ед подкожно 3 раза в неделю

нивали профилактическую эффективность высоких доз ИФН. По сравнению с группой наблюдения в группе лечения зафиксировано статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости [9–11]. Причем в наиболее раннем исследовании получено статистически значимое улучшение общей выживаемости (ОВ) в группе лечения по сравнению с группой наблюдения [11].

Следует отметить, что из-за нежелательных явлений у 30–40% пациентов возникает необходимость в снижении дозы ИФН или перерывах в лечении.

Учитывая, что переносимость терапии – важный аспект профилактического лечения, с целью снижения токсичности высокодозного режима изучались модифицированные режимы, включавшие один или несколько внутривенных индукционных циклов без поддерживающего лечения.

В греческом проспективном рандомизированном исследовании сравнивали эффективность четырехнедельной индукционной фазы лечения ИФН-альфа-2b 15 млн Ед/м² внутривенно пять дней в неделю (первая группа) с эффективностью той же схемы, но с поддерживающим курсом по 10 млн Ед подкожно три раза в неделю в течение 48 недель (вторая группа) [12]. Перед исследователями стояла цель – доказать, что эффективность укороченного курса не уступает таковой при стандартной высокодозной схеме. Результаты исследования показали, что выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ практически не различались между двумя группами.

Схожий дизайн был применен в китайском исследовании, посвященном оценке эффективности адьювантного лечения акральн

меланомы [13]. Общая выживаемость статистически не различалась между двумя группами. Но в группе больных IIВ–С стадий ВБП оказалась выше у пациентов, которым был назначен годичный курс ИФН, по сравнению с теми, кто получил только высокодозный этап (7,6 против 12,0 месяца; $p = 0,02$) [13].

В итальянском межгрупповом исследовании не зафиксировано различий между двумя вариантами высокодозной иммунотерапии в отношении ВБП и ОВ. Тем не менее переносимость (качество жизни) у пациентов, получивших четыре высокодозных курса с перерывом, оказалась лучше, чем у тех, кто получал стандартный (непрерывный) курс высокодозной иммунотерапии [14]. Установлено, что именно внутривенная индукционная фаза играет решающую роль в снижении риска рецидива и характеризуется эффективностью, сопоставимой с таковой классического высокодозного режима.

Для окончательной оценки роли индукционной фазы группа американских экспертов использовала иной дизайн рандомизированного исследования. Эффективность индукционной фазы сравнивали не с классическим высокодозным режимом, а с наблюдением (протокол E1697) [15]. Это исследование не подтвердило ранее представленные данные, поскольку различий ни в ОВ, ни в ВБП между группами не было получено. Таким образом, одной вводной фазы недостаточно для снижения риска прогрессирования заболевания.

В Европе большее распространение получили схемы, в которых ИФН применяется в более низких дозах: 10 млн МЕ пять дней в неделю в течение четырех недель, затем три раза в неделю в течение одного-двух лет и 3 млн МЕ три раза в неделю в течение 6–18 месяцев. Разработка этих

ОНКОЛОГИЯ



режимов подразумевала использование иммуномодулирующего эффекта средних и низких доз рекомбинантного ИФН, которого может быть достаточно на ранних этапах развития опухоли до возникновения регионарных метастазов (принцип лечения ранних стадий). Третий принцип максимально длительного лечения основывался на предположении, что низкие дозы рекомбинантного ИФН с учетом хорошей переносимости могут быть эффективны на более поздней стадии – при поражении регионарных лимфоузлов на фоне увеличения продолжительности лечения свыше года.

Изложенные принципы легли в основу ряда исследований, проведенных в европейских странах меланомными группами Всемирной организации здравоохранения, Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC), Объединенной онкологической группы по дерматологии (Dermatologic Cooperative Oncology Group – DeCOG) и др. Результаты исследований подтвердили улучшение показателей безрецидивной выживаемости на фоне ИФН преимущественно у пациентов с первичной меланомой, не имевших метастазов в регионарных лимфоузлах.

Одним из наиболее крупных по количеству включенных пациентов считается протокол EORTC 18952 [16]. В рамках этого исследования 1388 пациентов с IВ–III стадиями меланомы кожи получали профилактическую терапию ИФН, которую сравнивали с наблюдением. Лечение включало индукционную фазу (10 млн МЕ подкожно пять дней в неделю в течение четырех недель) и поддерживающую фазу (10 или 5 млн МЕ три раза в неделю в течение одного или двух лет соответственно). Как показали результаты, прирост выживаемости без отдаленных метастазов и ОВ по сравнению с наблюдением составил 7 и 5% соответственно. То есть уровень статистической значимости не был достигнут. Увеличение ОВ отмечалось только в группе пациентов, получавших двухлетний курс иммунотерапии.

В исследовании Nordic Melanoma Cooperative Group сравнивали средние и низкие дозы ИФН-альфа с наблюдением. Не получено каких-либо сведений об улучшении ОВ по сравнению с наблюдением. Авторы связывают это с недостаточной мощностью исследования [17]. В то же время выявлено статистически значимое увеличение ВВП у больных, получавших лечение в течение года [17].

Исследовательская группа DeCOG опубликовала результаты изучения роли высокодозной фазы в адъювантной терапии меланомы кожи. Авторы пришли к выводу, что присоединение высокодозной фазы к стандартному низкодозному режиму не дает преимуществ в увеличении ОВ и безрецидивной выживаемости [18].

В другом исследовании по определению оптимальной длительности терапии та же исследовательская группа пришла к заключению, что терапия ИФН в режиме 3 млн МЕ три раза в неделю в течение 60 месяцев не имеет преимуществ перед 18-месячным курсом [19].

В США и Швейцарии в качестве адъювантной терапии меланомы кожи III стадии недавно была одобрена новая пегилированная форма рекомбинантного ИФН-альфа-2b. В крупном рандомизированном исследовании EORTC 18991 оценивали эффективность Пег-ИФН в дозе 6 мкг/кг/нед подкожно в течение восьми недель, затем 3 мкг/кг/нед подкожно до пяти лет. Показано значительное улучшение безрецидивной выживаемости по сравнению с наблюдением (отношение рисков (ОР) 0,82; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,71–0,96; $p = 0,01$). Эффект сохранялся и спустя 7,6 года наблюдения (ОР 0,87; 95% ДИ 0,76–1,00; $p = 0,05$), что свидетельствовало о стойком эффекте Пег-ИФН-альфа-2b [20]. Сравнение эффективности Пег-ИФН-альфа-2b в дозе 100 мкг подкожно один раз в неделю в течение 36 месяцев с таковой низких доз ИФН-альфа (ИФН-альфа-2b 3 млн МЕ подкожно три раза в неделю в течение 18 месяцев) у пациентов с промежуточным риском не выявило преимуществ пегилированной

формы. При этом нежелательные явления чаще наблюдались в группе Пег-ИФН-альфа-2b [21].

С целью обобщения результатов, полученных в ходе клинических испытаний, рядом авторов было выполнено несколько метаанализов. Первый метаанализ, проведенный К. Wheatley в 2007 г., был посвящен результатам адъювантной иммунотерапии меланомы кожи высокого риска. Несмотря на то что показатели безрецидивной выживаемости у больных в группе лечения улучшились на 17% ($p = 0,0001$), это не привело к достоверному увеличению общей выживаемости – 7% ($p = 0,06$). Полученные данные обозначили тенденцию к увеличению безрецидивной выживаемости при повышении дозы ИФН. Но этих сведений недостаточно, чтобы сделать однозначные выводы об оптимальной дозе препарата и длительности лечения. Метаанализ, проведенный S. Mocellin и соавт., показал, что адъювантная терапия сопровождается статистически достоверным улучшением показателей как безрецидивной, так и общей выживаемости (уменьшение рисков на 18 и 11% соответственно) у больных меланомой кожи с высоким риском рецидива. Однако оптимальную дозу препарата и длительности лечения также определить не удалось [22]. Перспективным направлением следует считать поиск прогностических маркеров эффективности ИФН, что позволит выделить из общей популяции тех пациентов с меланомой кожи, которым профилактическое назначение рекомбинантного ИФН принесет реальную пользу. Согласно данным, полученным Н. Gogas и соавт. в 2006 г., в качестве одного из таких маркеров может рассматриваться развитие аутоиммунитетности у пациентов, получающих высокие дозы ИФН-альфа [23].

Другим потенциальным прогностическим маркером является изъязвление первичной опухоли. Впервые значение этой характеристики было показано в метаанализе К. Wheatley и соавт. [24]. Пациенты с изъязвленной первичной опухолью имели больше шансов ответить на терапию ИФН.



ОНКОЛОГИЯ

Аналогичный вывод был сделан при ретроспективном анализе данных двух последних исследований EORTC (18952 и 18991) [25]. Наибольший статистически значимый прирост показателей общей и безрецидивной выживаемости имели пациенты с изъязвленной первичной опухолью и микрометастазами в регионарные лимфоузлы.

Таким образом, сегодня имеются основания считать изъязвление первичной опухоли важной биологической характеристикой, определяющей не только прогноз заболевания, причем как при локальной, так и при регионарной стадии болезни, но и вероятность ответа на терапию рекомбинантным ИФН. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В целом клинические исследования убедительно показывают, что профилактическое назначение ИФН-альфа сопровождается явными преимуществами в отношении безрецидивной выживаемости и может положительно влиять на ОВ. Оптимальная доза препарата и длительность лечения до сих пор окончательно не определены. В такой ситуации целесообразно придерживаться рекомендаций врачей по адъювантной терапии для пациентов с высоким риском прогрессирования меланомы.

Новые данные говорят о том, что определенные подгруппы пациентов могут получить существенное преимущество от адъювантной терапии ИФН. Отсутствие ясности в отношении дозы и длительности терапии вполне ожидаемо, если допустить, что ключевым фактором успеха является индивидуальная восприимчивость пациента к терапии, а не общая доза препарата, полученная им. Это предположение подкрепляется результатами небольшого исследования, опубликованными в 2000 г. Показано, что последующее назначение более высоких доз препарата пациентам, у которых возник рецидив болезни на фоне иммунотерапии ИФН, не приводит к улучшению клинических результатов лечения [26]. Эти выводы позволяют предположить, что эффект ИФН скорее зависит от индивидуальных особенностей пациента, а не от дозы или продолжительности лечения.

Российские рекомендации

В нашей стране были разработаны и утверждены рекомендации по адъювантному лечению меланомы кожи [27]. Так, больным меланомой кожи промежуточного и высокого риска прогрессирования заболевания (IIB–III стадии) показано адъювантное лечение.

В рутинной практике (вне рамок клинических исследований) в адъювантном режиме не следует назначать иные препараты, кроме препаратов ИФН-альфа.

Необходимо информировать пациента о преимуществах данного вида лечения и потенциальных побочных эффектах. При невозможности назначения ИФН-альфа (противопоказания, непереносимость, отказ пациента и др.) необходимо проводить динамическое наблюдение или предлагать участие в клинических исследованиях (если таковые имеются).

Поскольку иммунотерапия ИФН-альфа сопряжена с риском нежелательных явлений, следует особо выделить группу пациентов, которым она противопоказана.

Проанализировав данные литературы, эксперты пришли к выводу, что риск назначения ИФН-альфа превосходит пользу в следующих случаях [15, 28]:

- ✓ тяжелая депрессия;
- ✓ цирроз печени любой этиологии;
- ✓ аутоиммунные болезни, за исключением аутоиммунного тиреоидита с исходом в первичный гипотиреоз и полной лекарственной компенсацией;
- ✓ выраженная 3–4-й степени по СТСАЕ v. 3.0 недостаточность функции отдельных органов (сердечная, почечная, печеночная недостаточность и др.);
- ✓ псориаз;
- ✓ текущая беременность или планируемая беременность;
- ✓ неспособность пациента выполнять назначения врача.

Кроме того, не рекомендуется проводить адъювантную иммунотерапию ИФН-альфа больным меланомой кожи с благоприятным прогнозом (IA, IB, IIA стадии). Эксперты считают нецелесообразным назначение ИФН-альфа лицам моложе 18 лет.

Перспективы адъювантной терапии меланомы кожи

С 2011 г. арсенал лекарственных препаратов, используемых для лечения метастатической меланомы кожи, значительно расширился. Это стало возможно благодаря активному развитию двух направлений – таргетной (при наличии BRAFV600-мутации) и иммуноонкологической терапии (независимо от мутации BRAFV600). Высокая эффективность таргетной терапии у пациентов с метастатической меланомой кожи и мутацией BRAFV600 сомнений не вызывает. Вместе с тем данных об использовании таргетной терапии в адъювантном режиме у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания и мутацией BRAFV600 на сегодняшний день нет.

Завершен набор участников в рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование III фазы (NCT01667419, BRIM-8). Данное исследование посвящено сравнительной оценке эффективности вемурафениба и плацебо в адъювантном режиме у пациентов с меланомой кожи высокого риска после радикального хирургического лечения (III стадия). Представление первых результатов данного исследования ожидается в конце 2016 – начале 2017 г. В другом рандомизированном исследовании III фазы (NCT01682083, COMBI-AD) сравнивают комбинацию ингибитора BRAF и ингибитора MEK (дабрафениб + траметиниб) с монотерапией ингибитором BRAF (дабрафениб). Представление первых результатов данного исследования ожидается также в конце 2016 – начале 2017 г. Другое важное направление лекарственной терапии, уже нашедшее отражение в рекомендациях NCCN по лечению меланомы, – иммуноонкологическая терапия. Препарат ипилимумаб (анти-CTLA4) стал первым представителем нового направления в иммуноонкологии – преодоления с помощью лекарственных препаратов толерантности иммунной системы и восстановления противоопухолевого иммунного ответа. Возможность использования ипилимумаба в адъювантной терапии у пациентов с меланомой



кожи III стадии вызывает особый интерес, поскольку известна его способность увеличивать ОВ при метастатической меланоме кожи.

В исследование EORTC 18071 был включен 951 пациент с меланомой кожи III стадии после хирургического удаления метастазов в регионарные лимфоузлы (NCT00636168). В исследовании эффективность и переносимость ипилимумаба сравнивали с таковыми плацебо, выбранным в связи с тем, что динамическое наблюдение также считается стандартом для пациентов с III стадией меланомы кожи после радикального хирургического лечения. При медиане наблюдения за больными 2,74 года трехлетняя безрецидивная выживаемость на фоне ипилимумаба составила 46,5%, в группе плацебо – 34,8%. То есть прирост выживаемости достиг 12% ($p = 0,0013$). Медиана ВВП в группе ипилимумаба составила 26,1 месяца (95% ДИ 19,3–39,3), в группе плацебо – 17,1 месяца (95% ДИ 13,4–21,6) [29]. Последующий анализ покажет, удастся ли ипилимумабу улучшить показатели ОВ.

Между тем этих данных было достаточно, чтобы 28 октября 2015 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарствен-

ных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) зарегистрировало новое показание для ипилимумаба – адъювантная терапия пациентов с меланомой кожи высокого риска после радикального хирургического лечения (III стадия). Страны Евросоюза воздержались от регистрации данного показания до получения результатов влияния ипилимумаба на ОВ.

Препарат Эрвой (ипилимумаб) изначально был одобрен в 2011 г. для лечения неоперабельной меланомы на поздних стадиях. Согласно новому одобрению данное средство смогут применять пациенты из группы высокого риска рецидива меланомы после хирургического вмешательства.

Еще одним исследованием ипилимумаба в качестве адъювантной терапии является исследование III фазы (NCT01274338) с участием пациентов с III и IV стадией заболевания, которые хирургически полностью излечены. Ипилимумаб сравнивают с высокими дозами ИФН-альфа. В США набор в исследование продолжается.

Заключение

Несмотря на достижения в лекарственном лечении распространен-

ных форм меланомы кожи, адъювантная терапия с использованием препаратов ИФН-альфа на сегодняшний день остается перспективным способом улучшения показателя ВВП у больных меланомой кожи неблагоприятного прогноза. Пациентам с меланомой кожи, имеющим высокий риск прогрессирования болезни после радикального хирургического лечения и не имеющим противопоказаний, следует предлагать иммунотерапию интерфероном. Режим лечения целесообразно подбирать на основании клинических рекомендаций, разработанных для российских врачей-онкологов [27, 28].

Не исключено, что в ближайшем будущем возможности адъювантной терапии расширятся за счет новых лекарственных препаратов – иммуноонкологической или таргетной терапии. Однако этот вопрос пока остается предметом клинических исследований. Окончательную точку в вопросе, станет ли иммуноонкологическая и/или таргетная терапия новым стандартом лечения пациентов с меланомой кожи высокого риска, мы сможем поставить, лишь дождавшись окончательных результатов исследований. ☺

Литература

1. Almazán-Fernández F.M., Serrano-Ortega S., Moreno-Villalonga J.J. Descriptive study of the costs of diagnosis and treatment of cutaneous melanoma // *Actas Dermosifiliogr.* 2009. Vol. 100. № 9. P. 785–791.
2. Guy G.P.Jr., Ekwueme D.U., Tangka F.K., Richardson L.C. Melanoma treatment costs: a systematic review of the literature, 1990–2011 // *Am. J. Prev. Med.* 2012. Vol. 43. № 5. P. 537–545.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. и др. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012.
4. Ascierto P.A., Kirkwood J.M. Adjuvant therapy of melanoma with interferon: lessons of the past decade // *J. Transl. Med.* 2008. Vol. 6. ID 62.
5. Dummer R., Mangana J. Long-term pegylated interferon-alpha and its potential in the treatment of melanoma // *Bio-logs.* 2009. Vol. 3. P. 169–182.
6. Wang W., Edington H.D., Rao U.N. et al. Modulation of signal transducers and activators of transcription 1 and 3 signaling in melanoma by high-dose IFNalpha2b // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. № 5. P. 1523–1531.
7. Hervas-Stubbs S., Perez-Gracia J.L., Rouzaut A. et al. Direct effects of type I interferons on cells of the immune system // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17. № 9. P. 2619–2627.
8. Moschos S.J., Edington H.D., Land S.R. et al. Neoadjuvant treatment of regional stage IIIB melanoma with high-dose interferon alfa-2b induces objective tumor regression in association with modulation of tumor infiltrating host cellular immune responses // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 19. P. 3164–3171.
9. Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sosman J.A. et al. High-dose interferon alfa-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/S9512/C509801 // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. № 9. P. 2370–2380.
10. 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. № 1. P. 7–17.
11. Eggermont A.M., Suciu S., Santinami M. et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial // *Lancet.* 2008. Vol. 372. № 9633. P. 117–126.
12. Pectasides D., Dafni U., Bafaloukos D. et al. Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-



- dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 6. P. 939–944.
13. Mao L., Si L., Chi Z. et al. A randomised phase II trial of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon α -2b in high-risk acral melanoma patients // Eur. J. Cancer. 2011. Vol. 47. № 10. P. 1498–1503.
 14. Chiarion-Sileni V., Del Bianco P., Romanini A. et al. Tolerability of intensified intravenous interferon alfa-2b versus the ECOG 1684 schedule as adjuvant therapy for stage III melanoma: a randomized phase III Italian Melanoma Inter-group trial (IMI – Mel.A.) [ISRCTN75125874] // BMC Cancer. 2006. Vol. 6. ID 44.
 15. Agarwala S.S., Lee S.J., Flaherty L.E. et al. Randomized phase III trial of high-dose interferon alfa-2b (HDI) for 4 weeks induction only in patients with intermediate- and high-risk melanoma (Inter-group trial E 1697) // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. Abstr. 8505.
 16. Eggermont A.M., Suci S., MacKie R. et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9492. P. 1189–1196.
 17. Hansson J., Aamdal S., Bastholt L. et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2011. Vol. 12. № 2. P. 144–152.
 18. Hauschild A., Weichenthal M., Rass K. et al. Prospective randomized multicenter adjuvant dermatologic cooperative oncology group trial of low-dose interferon alfa-2b with or without a modified high-dose interferon alfa-2b induction phase in patients with lymph node-negative melanoma // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 21. P. 3496–3502.
 19. Hauschild A., Weichenthal M., Rass K. et al. Efficacy of low-dose interferon α 2a 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of ≥ 1.5 mm tumor thickness: results of a randomized phase III DeCOG trial // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 5. P. 841–846.
 20. Eggermont A.M., Suci S., Santinami M. et al. EORTC 18991 phase III trial: long-term adjuvant pegylated interferon- α 2b (PEG-IFN) versus observation in resected stage III melanoma: long-term results at 7.6-years follow-up // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. Abstr. 8506b.
 21. Grob J.J., Jouary T., Dréno B. et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b (36 months) versus low-dose interferon alfa-2b (18 months) in melanoma patients without macrometastatic nodes: an open-label, randomised, phase 3 European Association for Dermato-Oncology (EADO) study // Eur. J. Cancer. 2013. Vol. 49. № 1. P. 166–174.
 22. Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R., Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis // J. Natl. Cancer Inst. 2010. Vol. 102. № 7. P. 493–501.
 23. Gogas H., Ioannovich J., Dafni U. et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 7. P. 709–718.
 24. Wheatley K., Ives N., Eggermont A. et al. Interferon alpha as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomized trials on behalf of International Malignant Melanoma Collaborative Group // ASCO Meeting Abstracts. 2007. Vol. 25. Abstr. 8526.
 25. Eggermont A.M., Suci S., MacKie R. et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9492. P. 1189–1196.
 26. Ascierto P.A., Daponte A., Parosole R. et al. Intermediate dose recombinant interferon-alpha as second-line treatment for patients with recurrent cutaneous melanoma who were pretreated with low dose interferon // Cancer. 2000. Vol. 89. № 7. P. 1490–1494.
 27. Демидов Л.В. Лечение первичной меланомы кожи. М.: Монарх, 2010.
 28. Демидов Л.В., Поддубная И.В., Харкевич Г.Ю. и др. Адъювантное лечение меланомы кожи: российские клинические рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины и мнении экспертов // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22. № 2. С. 3–11.
 29. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J. et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 5. P. 522–530.

Opportunities and Perspectives of Adjuvant Therapy of High-Risk Skin Melanoma

A.S. Vikhrova, K.V. Orlova, G.Yu. Kharkevich, I.V. Samoylenko, L.V. Demidov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Contact person: Anastasiya Sergeevna Vikhrova, semencova_a.s@mail.ru

At present, adjuvant therapy of high-risk skin melanoma is of special importance. For a long time, use of recombinant interferon alpha-2a, alpha-2b was considered as the only efficient therapeutic approach. In October 2015, ipilimumab was registered in the USA for adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma based on the results from the EORTC 18071 study. However, in Russia and EU countries, ipilimumab was not approved for adjuvant therapy. In addition, clinical trials investigating efficacy of target therapy with BRAF and MEK inhibitors in adjuvant regimen in patients with high-risk skin melanoma after radical surgical intervention are still going on. At the moment, data from these studies are not yet available. Hence, a search for predictors of response to therapy with interferon alpha as well as determining patient subgroups with the highest therapeutic efficacy still remain to be a promising approach.

Key words: skin melanoma, interferon alpha-2b, pegylated recombinant interferon alpha-2b, target therapy

ОНКОЛОГИЯ