



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Петрова

² Санкт-
Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский
университет

Возможна ли повторная адъювантная терапия меланомы?

А.В. Новик, к.м.н.^{1,2}, А.А. Шулятева², А.И. Семенова, к.м.н.¹,
Т.Л. Нехаева, к.м.н.¹, Н.П. Пипиа, к.м.н.¹, Е.В. Яременко², Н.А. Авдонкина¹,
А.Б. Данилова, к.б.н.¹, Г.М. Телетаева, к.м.н.¹, Д.Х. Латипова¹, А.Ю. Зозуля¹,
С.А. Проценко, д.м.н., проф.¹, И.А. Балдуева, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Алексей Викторович Новик, anovik@list.ru

Для цитирования: Новик А.В., Шулятева А.А., Семенова А.И. и др. Возможна ли повторная адъювантная терапия меланомы? // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 18. С. 40–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-18-40-46

Введение. Локальное прогрессирование меланомы после адъювантной терапии (АТ) – частое событие. Мы провели наблюдательное одноцентровое исследование эффективности АТ после ранее проведенного системного лечения.

Материал и методы. В исследование включено 356 пациентов с меланомой – 173 (48,6%) мужчины и 183 (51,4%) женщины, получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова с 1988 по 2019 г. У 12,4% больных отмечалась II стадия заболевания, у 49,4% – III, у 38,2% – IV стадия. 49,2% пациентов получали хирургическое лечение, 7,9% – химиотерапию, 14,9% – дендритно-клеточную вакцину (ДКВ), 4,8% – модифицированную геном tag7 аутологичную вакцину (Tag7), 12,6% – терапию цитокинами, 10,7% больных – методы физической абляции – стереотаксическую лучевую или фотодинамическую терапию. Оценивались общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Результаты. Медиана ОВ в общей когорте больных составила 34,1 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 21,6–42,5), медиана ВБП – 5,4 месяца (95% ДИ 4,2–6,6.). Важными прогностическими факторами в многофакторном анализе служили стадия ($p = 0,011$ для ОВ и $0,115$ для ВБП), уровень лактатдегидрогеназы ($p = 0,014$ для ОВ и $> 0,1$ для ВБП), проведенное лечение ($p = 1,72 \times 10E^{-5}$ для ВБП и $1,4 \times 10E^{-10}$ для ОВ) и наличие первично-множественной опухоли ($p = 0,556$ для ВБП и $1,7 \times 10E^{-6}$ для ОВ). Наиболее эффективным подходом оказалась вакцинотерапия. Медиана ОВ для ДКВ составила 91,3 месяца, для Tag7 не достигнута. Одногодичная ОВ составила 85 и 74% соответственно. После года наблюдения у больных, получавших Tag7, наблюдалось плато ВБП на уровне 45%, при ДКВ после трех лет – на уровне 37%. Относительный риск (ОР) прогрессирования для ДКВ составил $0,372$ ($p = 2,1 \times 10E^{-4}$), для Tag7 – $0,282$ ($p = 0,004$). ОР смерти для ДКВ – $0,698$ ($p = 0,067$), для Tag7 – $0,546$ ($p = 0,176$). Проведение физической абляции при учете прочих факторов прогноза повысило ОР прогрессирования до $3,275$ ($p < 0,001$), риск смерти до $1,05$ ($p = 0,141$).

Заключение. АТ после ранее проведенной системной терапии позволяет увеличить как ОВ, так и ВБП.

Ключевые слова: меланома, адъювантная терапия, вакцина, общая выживаемость, время до прогрессирования

Введение

В последние годы существенно изменились методы адъювантной терапии меланомы. Исследования показали, что на фоне применения ингибиторов BRAF и MEK у пациентов с мутацией в гене BRAF или анти-PD1-препаратов увеличивается не только выживаемость без прогрессирования (ВБП) заболевания, но и общая выживаемость (ОВ). Все указанные препараты включены в современные клинические рекомендации. Однако в исследованиях участвовали только пациенты, ранее не получавшие системного лекарственного лечения. Вместе с тем при прогрессировании процесса локальные рецидивы или олигометастатическое поражение – явление не редкое [1–3]. Клинических исследований на эту тему проводилось мало. Мы проанализировали эффективность адъювантной терапии у больных меланомой, получавших ранее системное лекарственное лечение.

Материал и методы

Участниками исследования стали 356 пациентов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с меланомой II–IV стадий, получавшие хирургическое лечение или адъювантную терапию после системного лечения, проведенного в условиях реальной клинической практики с 1988 по 2019 г. Характеристика больных представлена в табл. 1. Как видим,



в исследование вошло значительное количество пациентов, получавших только одну линию системного лечения. Более половины пациентов имели II или III стадию процесса, то есть стадии, при которых хирургическое лечение является основным и из-за высокого риска рекомендуется адъювантная терапия [2]. Пациентов с редкими формами меланомы (меланома глаза – один случай, акральная меланома – один случай, меланома слизистых оболочек – четыре случая) было немного, поэтому отдельный анализ результатов для них не проводился.

Мы оценивали показатели общей выживаемости (ОВ) – время от хирургического лечения до смерти по любой причине и выживаемость без прогрессирования (ВБП) – время от хирургического вмешательства до появления первых симптомов прогрессирования опухолевого процесса. Определялись как медианы, так и статические показатели выживаемости.

Медиана времени наблюдения составила 25,7 месяца (от одного до 210 месяцев). 52 (15,2%) пациента к моменту анализа были потеряны для наблюдения, 138 (38,8%) цензурированы по ОВ, 51 (14,3%) – по ВБП.

Мы использовали метод Каплана – Майера и метод пропорциональных рисков Кокса, а также таблицы дожития для анализа ОВ. Анализ выполнен в программе SPSS v19.

Результаты

Показатели ОВ и ВБП у больных меланомой, получавших адъювантную терапию, представлены в табл. 2 и на рис. 1А и 2А.

В общей когорте больных ВБП достигла 5,4 месяца, ОВ – 34,1 месяца. Эффективность адъювантной иммунотерапии, представленной в нашем исследовании вакцинами и интерфероном (ИФН) альфа, превосходила только хирургическое лечение. Физические методы воздействия на очаги, представленные только стереотаксической лучевой терапией или фотодинамической терапией при олигоме-

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
Пол:	
▪ мужской	173 (48,6)
▪ женский	183 (51,4)
Возраст: медиана (диапазон)	50 лет (от 19 до 85 лет)
Стадия заболевания:	
▪ II	44 (12,4)
▪ III	176 (49,4)
▪ IV	136 (38,2)
Мутация в гене BRAF:	
▪ есть	101 (28,4)
▪ нет	51 (14,3)
▪ не определена	204 (57,3)
Предшествующее системное лечение:	
▪ один этап	195 (2,8)
▪ два этапа	77 (97,2)
▪ три этапа и более	84
Проведенное лечение:	
▪ химиотерапия	28 (7,9)
▪ дендритно-клеточная вакцина	53 (14,9)
▪ геномодифицированная tag7 вакцина	17 (4,8)
▪ цитокины	45 (12,6)
▪ физическая абляция	38 (10,7)
▪ хирургическое лечение	175 (49,2)

тастатическом процессе, показывали наихудшие результаты, что может быть связано с применением этих методик у больных преимущественно с IV стадией заболевания. Чтобы оценить влияние других прогностических факторов и вклад того или иного метода лечения в развитие эффекта, мы построили модели прогнозирования ОВ и ВБП методом пропорциональных рисков Кокса (табл. 3, рис. 1Б и 2Б).

Лекарственное лечение было значимым фактором прогноза как ОВ, так и ВБП. Иммунотерапия с использованием противоопухолевых вакцин оказалась наиболее эффективным подходом, способствовавшим увеличению как ВБП, так и ОВ, независимо от прочих прогностических факторов. При этом статистической значимости эффект достиг только при учете ОВ, что свидетельствует о возможном взаимодействии такой иммунотерапии с последующим лечением. Наличие мутации в гене BRAF увеличило вероятность прогрессирования процесса (относительный риск (ОР) 1,84), но не оказало влияния на риск смерти.

Дальнейшее изучение роли данного фактора требует анализа пациентов, получавших анти-BRAF-терапию, которые не вошли в наше исследование.

Интересно, что уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) характеризовался прогностической значимостью только при оценке ОВ. Стадия процесса, как и ожидалось, стала важным прогностическим фактором при оценке как ВБП, так и ОВ. В ходе исследования выявлено значительное позитивное прогностическое значение первично-множественного характера опухоли. При этом данный фактор не влиял на ВБП.

Обсуждение

При выполнении многофакторного анализа важными прогностическими факторами помимо системной терапии стали стадия заболевания, уровень ЛДГ (только для ВБП) и первично-множественный характер опухоли. Первые два фактора считаются общепризнанными для меланомы кожи [4]. Необычным оказался лишь факт меньшей значимости уровня ЛДГ, что, возможно, отражает

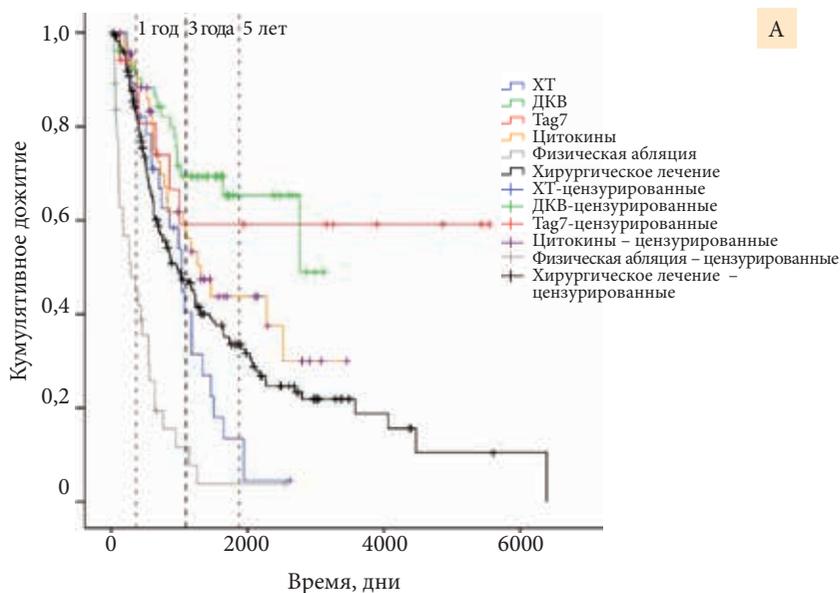


Таблица 2. Показатели выживаемости больных меланомой кожи, получавших адъювантную терапию

Группа	Показатель	Медиана, мес.	Выживаемость, %		
			одногодичная	трехлетняя	пятилетняя
Химиотерапия	ОВ	34,1	85,7	40,9	13,6
	95% ДИ	25,3–42,8	72,8–98,7	21,3–60,4	0–27,8
	ВВП	5,4	18,5	3,7	0
Дендритно-клеточная вакцина	ОВ	91,3	92,2	68,9	65,1
	95% ДИ	Невозможно рассчитать	84,4–99,5	55,8–82	50,7–79,4
	ВВП	14,7	51,5	37,5	37,5
Геномодифицированная tag7 вакцина	ОВ	Не достигнута	87,5	58,8	58,8
	95% ДИ	Не достигнута	71,3–100	33,2–84,4	33,2–84,4
	ВВП	19,5	51,5	44,6	44,6
Цитокины	ОВ	43,2	90,8	59,5	43,9
	95% ДИ	27,7–58,7	82,2–99,4	44,1–75	27,5–60,3
	ВВП	7	35,6	8,1	0
Физическая абляция	ОВ	9,5	47,2	12,1	4
	95% ДИ	1,5–17,5	30,9–65,3	0–24,3	0–11,7
	ВВП	2,2	9,6	0	Невозможно рассчитать
Полная циторедукция	ОВ	32	82,9	47,4	33,5
	95% ДИ	21,6–42,5	77,2–88,6	39,6–55,2	27,5–41,2
	ВВП	3,9	21,3	11,3	7,1
Все больные	ОВ	34,1	82	48,7	36
	95% ДИ	21,6–42,5	77,9–86	43,2–54,3	30,4–41,6
	ВВП	5,4	27,6	15,1	11,8
	95% ДИ	4,2–6,6	22,9–32,3	11,2–18,9	8,1–15,4

Примечание. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

Общая выживаемость



Общая выживаемость при средних значениях прогностических факторов

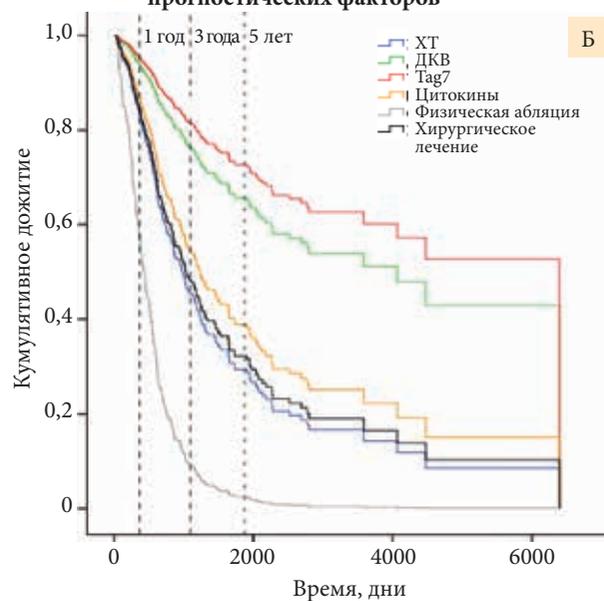


Рис. 1. Общая выживаемость больных меланомой, получавших адъювантную терапию: А – кривые выживаемости, полученные методом Каплана – Мейера, Б – кривые выживаемости с учетом основных прогностических факторов, полученных методом пропорциональных рисков Кокса (ХТ – химиотерапия, ДКВ – дендритно-клеточные вакцины, Tag7 – геномодифицированные геном tag7 вакцины)



Таблица 3. Многофакторный анализ факторов прогноза ВВП и ОВ у больных меланомой, получавших ранее системное лечение

Фактор	Время до прогрессирования			Общая выживаемость		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Стадия, всего	–	–	0,011	–	–	0,115
Стадия II	0,561	0,38–0,828	0,004	0,780	0,511–1,193	0,252
Стадия III	0,751	0,563–1,001	0,051	0,695	0,493–0,981	0,039
Стадия IV	1	–	–	1	–	–
ЛДГ, всего	Незначимо	Незначимо	Незначимо			0,014
ЛДГ < ВГН	Незначимо	Незначимо	Незначимо	0,623	0,366–1,059	0,080
ЛДГ > ВГН	Незначимо	Незначимо	Незначимо	1,775	0,967–3,258	0,064
ЛДГ не определена	Незначимо	Незначимо	Незначимо	1	–	–
Проведенное лечение, всего	–	–	$1,72 \times 10E^{-5}$	–	–	$1,4 \times 10E^{-10}$
Химиотерапия	1,649	0,966–2,814	0,004	1,080	0,685–1,705	0,740
Дендритно-клеточная вакцина	0,698	0,415–1,174	0,067	0,372	0,22–0,627	$2,1 \times 10E^{-4}$
Геномодифицированная tag7 вакцина	0,546	0,253–1,177	0,176	0,282	0,12–0,66	0,004
Цитокины	1,414	0,891–2,244	0,123	0,833	0,529–1,312	0,431
Абляция	1,050	0,67–1,646	0,141	3,275	2,052–5,227	0,000
Первично-множественная опухоль	0,94	0,765–1,156	0,558	0,337	0,215–0,528	$1,7 \times 10E^{-6}$
BRAF-статус, всего	–	–	0,000	Незначимо	Незначимо	Незначимо
Дикий тип BRAF	1,392	0,967–2,002	0,075	Незначимо	Незначимо	Незначимо
Мутированный BRAF	1,814	1,389–2,368	$1,2 \times 10E^{-5}$	Незначимо	Незначимо	Незначимо
BRAF-статус не определен	1	–	–	Незначимо	Незначимо	Незначимо

Примечание. ОР – относительный риск. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал. ЛДГ – лактатдегидрогеназа. ВГН – верхняя граница нормы.

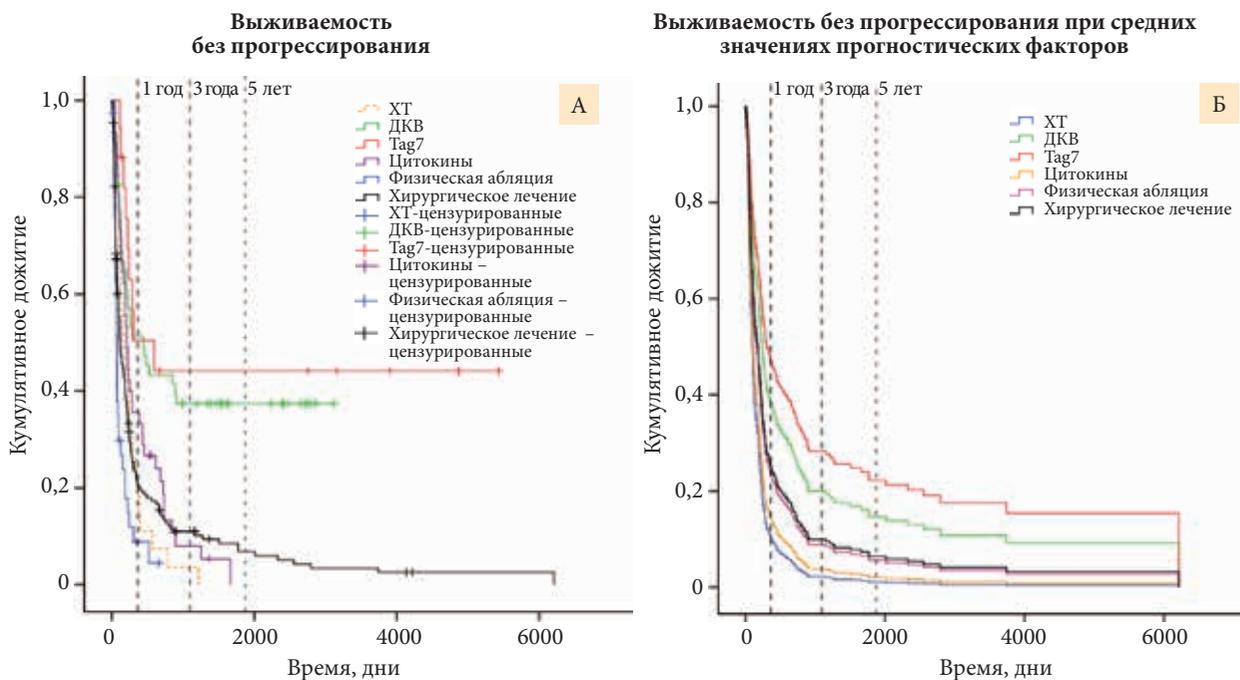


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования у больных меланомой, получавших адъювантную терапию: А – кривые выживаемости, полученные методом Каплана – Мейера, Б – кривые выживаемости с учетом основных прогностических факторов, полученных методом пропорциональных рисков Кокса (ДКВ – дендритно-клеточные вакцины, Tag7 – геномодифицированные геном tag7 вакцины)



значительную долю пациентов с II и III стадией заболевания, у которых данный показатель часто не определялся и имеет меньшее прогностическое значение. Положительная роль первично-множественного характера опухоли в исследовании, напротив, противоречит некоторым литературным данным. Так, в исследовании С. J. Rowe и соавт. [5] показана негативная роль первично-множественного характера опухоли только при отсчете от последнего выявленного первичного очага при анализе меланомы I и II стадий. Причины такого явления и значимость подобного наблюдения для дальнейших исследований требуют дополнительного изучения.

Нам не удалось выявить публикации, в которых описывалась бы эффективность адъювантной терапии после ранее проведенного системного лечения. Поэтому разделить вклад предлеченности, отсутствия строгого отбора больных и селекционное смещение, обусловленное одноцентровым характером исследования, не представляется возможным. Тем не менее мы сопоставили наши данные с результатами исследований в области адъювантной терапии меланомы.

В нашем исследовании хирургическое лечение использовалось в качестве референсного метода, поскольку больным не проводилась адъювантная терапия после полной циторедукции. Полученные нами данные оказались хуже, чем полученные в исследовании COMBI-AD [6], в котором у 56% пациентов с III стадией не наблюдалось прогрессирование в течение года, а у 46% – в течение трех лет. Аналогичные результаты продемонстрировало исследование KeyNote-054 [7]: годовичная ВБП достигла 61% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 56,5–65,1).

В более ранних исследованиях годовичная ВБП при использовании хирургического лечения или терапии ИФН в любых дозах составила около 60% [8], что также

превышает полученные нами результаты. Вероятно, такие результаты отражают снижение эффективности последующих этапов локального лечения в сочетании с методами системной терапии или без них. Включение 38,2% пациентов с IV стадией заболевания вряд ли оказывало существенный эффект на снижение показателей ОБ и ВБП. Так, в исследовании IMMUNED [9], участники которого получали адъювантную терапию по поводу меланомы кожи IV стадии, ВБП при хирургическом лечении достигла 32%, трехлетняя – 14%. Подобное снижение либо соответствует условиям реальной клинической практики, либо объясняется предлеченностью пациентов.

J. C. Mozer и соавт. [10] сравнивали результаты применения современных методов терапии в клинических исследованиях с результатами лечения пациентов вне клинических исследований. Показано снижение медианы ОБ на десять месяцев на фоне применения ингибиторов BRAF в первой линии терапии по сравнению с данными регистрационного исследования. Каждый из этих факторов должен учитываться при интерпретации результатов нашего исследования.

При оценке относительных рисков наступления прогрессирования или смерти в нашем исследовании установлено, что адъювантная химиотерапия статистически значимо увеличивает риск наступления этого события. При анализе данных литературы нами не выявлено исследований, в которых были бы получены подобные результаты. Напротив, в исследованиях Н. Н. Трапезникова и соавт. [11] увеличение ОБ наблюдалось у больных, получавших химиотерапию.

В исследовании Е. Ф. McClay и соавт. [12] отмечалось увеличение ВБП, но не ОБ на фоне адъювантной терапии меланомы.

В более поздних исследованиях [13, 14] преимущества применения химиотерапии в адъювантном режиме не зафиксированы.

Сегодня проведение адъювантной химиотерапии, в соответствии с утвержденными Минздравом России клиническими рекомендациями, запрещено [2]. Таким образом, наше исследование подтверждает возможное ухудшение результатов лечения больных меланомой с применением адъювантной химиотерапии и обеспечивает дополнительную доказательную базу для существующих клинических рекомендаций.

Адъювантная терапия с применением цитокинов, прежде всего ИФН-альфа, не влияла на показатели ОБ и ВБП. В настоящее время роль ИФН как средства адъювантной терапии все чаще подвергается сомнению. В крупном метаанализе рандомизированных исследований с использованием ИФН-альфа эффект наблюдался лишь у больных с изъязвлением первичной опухоли [15]. ОР прогрессирования при этом снижался на 14%, ОР смерти – на 10%. При выполнении многофакторного анализа мы наблюдали тренд к повышению риска смерти на фоне снижения риска прогрессирования заболевания, которые, однако, были статистически незначимы. Подобные результаты позволяют предположить, что адъювантная терапия ИФН-альфа, назначаемая после ранее проведенного системного лечения, неэффективна.

При выполнении многофакторного анализа в нашем исследовании выявлено увеличение ВБП и снижение риска прогрессирования при применении геномодифицированной tag7 вакцины (Tag7) (ОР 0,282; 95% ДИ 0,12–0,627) и дендритно-клеточной вакцины (ДКВ) (ОР 0,372; 95% ДИ 0,22–0,627). Полученные результаты не транслировались в статистически значимое снижение ОБ, хотя очевидный тренд в этом направлении наблюдался. Возможной причиной стал небольшой объем выборки, отражающий post-hoc-характер данного анализа. Необходимо отметить, что ОР прогрессирования процесса в случае Tag7 и ДКВ был менее 0,77. Согласно данным, по-



лученным S.C. Suci и соавт. [16], подобный уровень эффекта при адъювантной терапии позволяет рассчитывать на увеличение ОВ. Еще одним важным фактором подобного результата является отсроченный характер эффекта. Так, от 37 до 45% пациентов в нашем исследовании, получавших вакцины, не нуждались в продолжении лекарственного лечения, у них не отмечалось прогрессирования заболевания после трех лет наблюдения. Результаты такого плато после трех лет отмечались и в более ранних исследованиях интерлейкина 2 [17] и ипилиумаба [18]. Таким образом, можно предположить наличие стойкого и отсроченного эффекта терапии вакцин, что делает рациональным их дальнейшее изучение с поиском биомаркеров эффективности и разработкой комбинированных подходов. Последнее подтверждается данными ряда исследований [19, 20], в которых предшествующая терапия ДКВ значительно влияла на эффективность последующего лечения. Мы сравнили результаты нашего исследования с данными исследо-

вания CheckMate 238 [21], в котором изучали эффективность адъювантной терапии ниволумабом и ипилиумабом, и результатами упоминавшегося исследования IMMUNED [9]. Одногодичная ВБП при использовании вакцин была сопоставима с таковой при монотерапии ипилиумабом или ниволумабом. Результаты, полученные при комбинированной терапии анти-PD1 и анти-CTLA-4, выходили за пределы доверительных интервалов статических показателей ВБП в нашем исследовании и превышали результаты применения вакцин. Полученные в нашем исследовании низкие показатели ОВ и ВБП при использовании методов физической абляции обусловлены прежде всего значительной долей стереотаксической лучевой терапии, проводимой при наиболее неблагоприятном прогнозе – стадии заболевания M1d. Кроме того, применение стереотаксической радиохирургии без последующего системного лечения является менее эффективным подходом к терапии, что показал метаанализ рандомизированных исследований [22].

Заключение

Повторное адъювантное лечение после ранее проведенной системной терапии позволяет влиять как на показатели ОВ, так и на показатели ВБП. Показатели эффективности лечения при этом могут быть снижены.

Для оценки возможностей отдельных видов лекарственной терапии на втором и последующем этапах системного лечения необходимо проведение клинических исследований. При их планировании можно ориентироваться на обобщенные результаты лечения пациентов: медиану ВБП 6,6 месяца, одногодичную ВБП 23,3%, трехлетнюю ВБП 17,3% и пятилетнюю ВБП 14,9%. В нашем исследовании оцененные иммунотерапевтические режимы оказались наиболее перспективными методами при необходимости повторного проведения адъювантной терапии у больных, ранее получавших системное лечение. Целесообразным представляется использование данного подхода совместно с другими современными методами иммунотерапии. ☺

Литература

1. Семилетова Ю.В., Анисимов В.В., Лемехов В.Г. и др. Факторы риска рецидивов после радикального лечения меланомы кожи // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 2. С. 22–24.
2. Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2019. Т. 9. № 3s2. С. 243–258.
3. Angeles C.V., Kang R., Shirai K. et al. Meta-analysis of completion lymph node dissection in sentinel lymph node-positive melanoma // Br. J. Surg. 2019. Vol. 106. № 6. P. 672–681.
4. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R. et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual // CA Cancer J. Clin. 2017. Vol. 67. № 6. P. 472–492.
5. Rowe C.J., Law M.H., Palmer J.M. et al. Survival outcomes in patients with multiple primary melanomas // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015. Vol. 29. № 11. P. 2120–2127.
6. Hauschild A., Dummer R., Schadendorf D. et al. Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma // J. Clin. Oncol. 2018.
7. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandala M. et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 19. P. 1789–1801.
8. Kirkwood J.M., Richards T., Zarour H.M. et al. Immunomodulatory effects of high-dose and low-dose interferon alpha2b in patients with high-risk resected melanoma: the E2690 laboratory corollary of intergroup adjuvant trial E1690 // Cancer. 2002. Vol. 95. № 5. P. 1101–1112.
9. Schadendorf D., Hassel J.C., Fluck M. et al. Adjuvant immunotherapy with nivolumab (Nivo) alone or in combination with ipilimumab (Ipi) versus placebo in stage IV melanoma patients with no evidence of disease (NED): a randomized, double-blind phase 2 trial (IMMUNED) // Ann. Oncol. 2019. Vol. 30. Suppl. 5. P. v851–v934.
10. Moser J.C., Chen D., Hu-Lieskovan S. et al. Real-world survival of patients with advanced BRAF V600 mutated melanoma treated with front-line BRAF/MEK inhibitors, anti-PD-1 antibodies, or nivolumab/ipilimumab // Cancer Med. 2019. Vol. 8. № 18. P. 7637–7643.



11. Трапезников Н.Н., Демидов Л.В., Халыстов И.Н. и др. Эффективность профилактической химиотерапии препаратами ДТИС и араноза у больных с регионарными метастазами меланомы кожи // Вестник Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук. 1998. Т. 9. № 1. С. 77–80.
12. McClay E.F., McClay M.E., Monroe L. et al. The effect of tamoxifen and cisplatin on the disease-free and overall survival of patients with high risk malignant melanoma // Br. J. Cancer. 2000. Vol. 83. № 1. P. 16–21.
13. Garbe C., Radny P., Linse R. et al. Adjuvant low-dose interferon [alpha]2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19. № 6. P. 1195–1201.
14. Agarwala S.S., Neuberger D., Park Y. et al. Mature results of a phase III randomized trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) versus observation and BCG plus dacarbazine versus BCG in the adjuvant therapy of American Joint Committee on Cancer Stage I–III melanoma (E1673): a trial of the Eastern Oncology Group // Cancer. 2004. Vol. 100. № 8. P. 1692–1698.
15. Ives N.J., Suci S., Eggermont A.M.M. et al. Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis // Eur. J. Cancer. 2017. Vol. 82. P. 171–183.
16. Suci S., Eggermont A.M.M., Lorigan P. et al. Relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the evaluation of stage II–III melanoma adjuvant therapy // J. Natl. Cancer Inst. 2018. Vol. 110. № 1.
17. Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2015.
18. Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C. et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 17. P. 1889–1894.
19. Анохина Е.М., Новик А.В., Проценко С.А. и др. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой в рамках программы расширенного доступа: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. И.И. Петрова» Минздрава России // Вопросы онкологии. 2018. Т. 64. № 3. С. 388–393.
20. Lotem M., Merims S., Frank S. et al. Adjuvant autologous melanoma vaccine for macroscopic stage III disease: survival, biomarkers, and improved response to CTLA-4 blockade // J. Immunol. Res. 2016.
21. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M. et al. Adjuvant nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) in resected stage III/IV melanoma: 3-year efficacy and biomarker results from the phase 3 CheckMate 238 trial // Ann. Oncol. 2019. Vol. 5. № 19. P. v533–v563.
22. Khan M., Lin J., Liao G. et al. SRS in combination with ipilimumab: a promising new dimension for treating melanoma brain metastases // Technol. Cancer Res. Treat. 2018.

Is Repeated Adjuvant Therapy in Patients with Melanoma Possible?

A.V. Novik, PhD^{1, 2}, A.A. Shulyateva², A.I. Semyonova, PhD¹, T.L. Nekhayeva, PhD¹, N.P. Pipia, PhD¹, Ye.V. Yaremenko², N.A. Avdonkina¹, A.B. Danilova, PhD¹, G.M. Teletayeva, PhD¹, D.Kh. Latipova¹, A.Yu. Zozulya¹, S.A. Protsenko, PhD, Prof.¹, I.A. Baldueva, PhD¹

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

Contact person: Alexey V. Novik, anovik@list.ru

Introduction. Local progression is a frequent clinical case in melanoma. We conducted an observational single-center study to assess the efficacy of the adjuvant therapy in melanoma patients previously treated with systemic drug therapy.

Material and methods. We have included 356 patients (48.6% – men, 51.4% – women) treated in N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology from 1988 to 2019. Among them, 12.4% had stage II, 49.4% – stage III, 38.2% – stage IV. Patient received surgery (49.2%), chemotherapy (7.9%), dendritic cell vaccine (DCV, 14.9%), modified with tag-7 gene autologous tumor cells vaccine (Tag7, 4.8%), cytokines (12.6%), and physical ablation methods (PA: stereotactic radiosurgery or photodynamic therapy – 10.7%). Overall survival (OS) and time to progression (TTP) were assessed.

Results. Median OS in overall population was 34.1 months (95% CI 21.6–42.5), median TTP – 5.4 months (95% CI 4.2–6.6). Significant prognostic factors included stage ($p = 0.11$ for OS, $p = 0.115$ for TTP), LDH level ($p = 0.014$ for OS, > 0.1 for TTP), presence of primary multiple tumor ($p = 1.72 \times 10E^{-5}$ for TTP, $1.4 \times 10E^{-10}$ for OS), and treatment given ($p = 1.72 \times 10E^{-5}$ for TTP, $1.4 \times 10E^{-10}$ for OS). Vaccines were the most effective approach. Median OS for DCV was 91.3 months, Tag7 – not reached; 1-year OS – 85 u 74%, respectively. The plateau was reached after one year for patients receiving Tag7 at 45% level and after 3 years at 37% for DCV. HR for disease progression in DCV group was 0.372 (95% CI 0.22–0.627), in Tag7 HR 0.282 (95% CI 0.12–0.66). HR for death was 0,698 ($p = 0.067$) in DCV patients, HR 0.546 ($p = 0.176$) in Tag7 group. PA approach was less effective and increased HR for progression to 3.275 ($p < 0.001$), and risk of death to 1.05 ($p = 0.141$).

Conclusion. Adjuvant therapy can improve OS and TTP in melanoma patients previously treated with systemic drug therapy.

Key words: melanoma, adjuvant therapy, vaccines, overall survival, time to progression