

С.И. Коровин, д.м.н., А.Ю. Паливец, к.м.н., М.Н. Кукушкина, В.В. Остафейчук, Национальный институт рака, г. Киев

Рекомбинантный интерферон в терапии больных меланомой кожи

Интерферон (ИФН) можно назвать первым таргетным препаратом, примененным в онкологии. В начале 1970-х гг. исследователями были четко обозначены предполагаемый механизм действия и мишень. Самое раннее сообщение о применении ИФН в лечении злокачественной меланомы датируется 1978 г. Таким образом, опыт интерферонотерапии меланобластомы насчитывает более 30 лет. За истекшее время ИФН стал единственным зарегистрированным средством профилактики прогрессии меланомы, однако целесообразность профилактического лечения с его использованием остается предметом дискуссий. В 2010 г. проведен метаанализ рандомизированных исследований профилактической интерферонотерапии меланомы, которое включало данные лечения 8122 больных. Ученые пришли к заключению, что применение адьювантной терапии с помощью ИФН снижает риск прогрессирования заболевания ($p < 0,001$) и улучшает общую выживаемость (ОВ) больных ($p = 0,002$).

ИФН в медицинской практике

ИФН – белок, описанный в 1957 г. Isaacs и Lindenmann, характеризующийся способностью индуцировать резистентность клеток к широкому спектру вирусов. В настоящее время показано, что он синтезируется клетками различных органов и тканей человека, выращиваемых в культурах при их заражении практически всеми РНК-содержащими и многими ДНК-содержащими вирусами.

Понятие ИФН объединяет семейство близкородственных белков (гликопротеинов) с молекулярной массой от 18 000 до 25 000 дальтон, характеризующихся антивирусной активностью и являющихся посредниками в межклеточных взаимоотношениях. В зависимости от клеток – продуцентов ИФН они подразделяются на два основных типа. ИФН I типа включает несколько его видов, в частности, альфа, бета, дельта, каппа, лямбда, тау, дзета/лимитин и омега, которые взаимодействуют с одним и тем же рецептором. К ИФН II типа относятся лишь один представитель – ИФН гамма, который имеет на клетках отдельный рецептор и по многим свойствам кардинально отличается от ИФН I типа, с которыми его объединяет лишь его антивирусная активность.

В терапии меланом используется преимущественно ИФН I типа, в частности наиболее популярный в клинической практике ИФН- α , поэтому в дальнейшем под ИФН мы будем подразумевать его.

По мнению большинства ученых, в основе антивирусного действия ИФН лежит его способность ингибировать транскрипцию вирусных РНК и синтез

вирусных белков в инфицированных клетках.

Дальнейшее исследование ИФН продемонстрировало, что его роль в организме не ограничивается участием в противовирусной защите, а распространяется на ряд регуляторных систем, связанных, в частности, с ингибированием клеточного деления, иммуномодулирующим воздействием.

Впервые способность ИФН сдерживать рост быстроделющихся клеток описана на примере растущих в культуре мышинных L-клеток, позднее она зарегистрирована в опытах с быстроделющимися нормальными эмбриональными и опухолевыми клетками.

В ходе исследований установлено, что ИФН ингибирует прохождение клеток по всем фазам клеточного цикла, однако максимальный эффект белка проявляется в фазе G0. Согласно экспериментальным данным, ИФН блокирует критические процессы метаболизма, необходимые для перехода клеток от G0 к G1.

Первые клинические испытания противоопухолевой терапии ИФН были проведены в начале 1970-х гг. у больных с остеогенной саркомой. Человеческий лейкоцитарный ИФН вводили внутримышечно ежедневно в дозе 3 млн ед. в течение 1 мес, а затем 3 р/нед в течение 17 мес. Лечение ИФН сочетали с хирургическим удалением опухоли, причем его начинали вводить до операции и продолжали после нее. Исследования показали, что через 3 года метастазы в легких отсутствовали у 60% больных, получавших ИФН, в то время как в контрольной группе – лишь у 35% пациентов. Клинические результаты мотивировали создание рекомбинантного аналога, который был успешно получен в 1980-х гг. с помощью генно-инженерных технологий. В настоящее время рекомбинантный ИФН апробирован практически при всех злокачественных опухолях человека.

Интересным этапом развития интерферонотерапии в онкологии является применение этого белка у больных меланомой кожи. Позитивные результаты лечения меланобластомы впервые были получены в 1978 г. Авторы применили высокоочищенный фибробластный ИФН у 2 больных. Исследователи показали, что 2-4-недельные инъекции препарата непосредственно во внутрикожные или подкожные узлы меланомы приводили либо к их полному исчезновению, либо к уменьшению размера опухоли.

Обнадеживающие клинические результаты мотивировали получение рекомбинантного аналога белка, который сделал возможным крупномасштабное промышленное производство ИФН.

ИФН в лечении генерализованной меланомы

Первые пилотные исследования применения рекомбинантного ИФН при злокачественной меланоме кожи были проведены в начале 1980-х гг. Клинические испытания проводились у больных с генерализованными формами заболевания. Монорежимы интерферонотерапии показали относительно хорошие результаты (до 27% ответов). Однако это были локальные исследования с небольшим количеством пациентов, и утверждать, что такое лечение может конкурировать с химиотерапией первой линии, некорректно (дакарбазин до 12% ответов, исследование 2000 г.). Протоколы некоторых примененных схем представлены в таблице 1.

Результаты моноинтерферонотерапии стали основанием включения ИФН в схемы биохимиотерапии генерализованной меланомы. При сочетанном применении удалось достигнуть более значительных успехов – до 48% объективных ответов (основные примененные схемы представлены в таблице 2). Однако четких критериев заслуг ИФН в полученных результатах нет, а самое главное, все предложенные комбинации не изменили показателей выживаемости больных.

Адьювантная интерферонотерапия

Следующим этапом клинических исследований стали работы, посвященные применению ИФН в адьювантном режиме. В результате многолетних испытаний именно благодаря этим препаратам удалось добиться эффекта в профилактике прогрессии меланомы. Как мы уже отметили, оценки ретроспективного анализа протоколов неоднозначны, некоторые исследователи сомневаются в целесообразности использования ИФН у больных меланомой.

Что касается доз и режимов адьювантной интерферонотерапии, это остается предметом дискуссий до настоящего времени. В таблицах 3 и 4 представлены



С.И. Коровин

М.Н. Кукушкина



оценки результатов основных протоколов рандомизированных исследований.

Первыми и достаточно показательными работами стали два протокола, которые проводились параллельно в период с 1984 по 1989 год. В исследования были включены пациенты с высоким риском рецидива заболевания II-III стадии. В протоколе NCCTG-7050 применен ИФН- $\alpha 2a$. Препарат вводили внутримышечно в дозе 20 млн МЕ/м², 3 р/нед на протяжении 12 нед. Второй протокол (ECOG 1684) был гораздо жестче. ИФН- $\alpha 2b$ вводили вначале в такой же дозе 20 млн МЕ/м², но ежедневно в течение 4 нед, а затем по 10 млн МЕ/м² 3 р/нед в течение 48 нед. По суммарной дозе второй протокол превышал первый более чем в 3 раза, это приводило

Таблица 1. Моноинтерферонотерапия у больных с генерализованной формой меланомы кожи

Авторы	Доза ИФН, млн МЕ	Схема	Количество наблюдений, n	Частота ответов, %
Kirkwood et al., 1985	10/м ²	в/в ежедневно (28 дней)	23	22
Dorval et al., 1986	30/м ²	п/к 3 р/нед	22	27
Robinson et al., 1986	10/м ²	п/к 3 р/нед (12 нед)	40	25
Sertoli et al., 1989	10/м ²	п/к 3 р/нед	21	14

Таблица 2. Результаты применения протоколов биохимиотерапии у больных с генерализованными формами меланомы

Авторы	Схема лечения	Количество наблюдений, n	Частота ответов, %
Kielholz et al., 1997	ИФН + ИЛ-2 + CDDP	138	33,0
Dorval et al., 1999	CDDP + ИЛ-2 + ИФН	101	24,0
Ridolfi et al., 2002	CDDP + DTIC + BCNU + ИЛ-2 + ИФН	176	25,3
Eton et al., 2002	CVD + ИЛ-2 + ИФН	183	48
Atkins et al., 2003	CVD + ИЛ-2 + ИФН	482	16,6
Kielholz et al., 2005	DTIC + CDDP + ИФН + ИЛ-2	363	20,8

Примечание: BCNU – кармустин; CDDP – цисплатин; CVD – цисплатин, винбластин, дакарбазин; DTIC – дакарбазин; ИЛ-2 – интерлейкин-2

Таблица 3. Рандомизированные исследования при меланоме II стадии

Протокол	Количество наблюдений, n	БВ	ОВ	Схема лечения
ECOG 1684 Kirkwood, 1984-1990	31	–	–	20 млн МЕ/м ² в/в 5 дней, 4 нед, затем 10 млн МЕ/м ² п/к 3 р/нед (48 нед)
NCCTG 7052 Creagen, 1984-1989	102	±	–	20 млн МЕ/м ² в/в 3 р/нед (3 мес)
ECOG 1690 Kirkwood, 1991-1995	112	–	–	20 млн МЕ/м ² в/в 5 дней, 4 нед, затем 3 млн МЕ/м ² п/к 3 р/нед (2 года)
Франция Groh, 1990-1994	499	+	±	3 млн МЕ п/к 3 р/нед (18 мес)
Австрия Pechamberger, 1990-1994	311	+	±	3 млн МЕ п/к ежедневно 3 нед, далее 3 млн МЕ п/к 3 р/нед (12 мес)
EORTC 18871 Eggermont, 1987-1996	340	–	–	1 млн МЕ п/к 3 р/нед (12 мес)
EORTC 18952 Eggermont, 1996-2000	1388	±	–	10 млн МЕ/м ² п/к 5 дней, 4 нед, затем: а) 10 млн МЕ/м ² п/к 3 р/нед (11 мес); б) 5 млн МЕ/м ² п/к 3 р/нед (2 года)

Примечания: (+) достоверное улучшение по сравнению с группой наблюдения, (–) различие недостоверно, (±) тенденция к улучшению

к серьезным побочным эффектам, что в результате заставило исследователей прекратить лечение у 40% пациентов.

Резюмирующий статистический анализ исследований был проведен в 1996 г. К тому времени продолжительность наблюдений за всеми больными превышала 6 лет. Оказалось, что статистически значимые различия с группами наблюдения как ОБ, так и безрецидивной выживаемости (БРВ) были зарегистрированы у пациентов с III стадией протокола ECOG 1684. Медиана БРВ исследуемой группы составила 1,7 года, контрольной – 0,9 года. Медиана ОБ исследуемой группы – 3,8 года по сравнению с группой наблюдения – 2,8 года. Применение щадящего режима NCCTG-7050 не привело к изменениям показателей как ОБ, так и БРВ.

Принимая во внимание убедительность полученных данных, в 1996 г. Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA) схема ECOG 1684 была утверждена в качестве адъювантной терапии для

пациентов с резектабельной меланомой с высоким риском возникновения рецидива заболевания. Однако дальнейшие мультицентровые рандомизированные исследования не подтвердили улучшения ОБ (ECOG 1690). Беря во внимание высокую токсичность и, как следствие, плохую переносимость схемы ECOG 1684 (лечение полностью заканчивают 60% пациентов), во многих странах Европы этот протокол не включен в перечень страховых обязательств.

Осуществлялись попытки модифицировать протоколы интерферонотерапии вакцинами. В 1996 г. было начато такое исследование (n=880), которое было досрочно прекращено в 1999 г. на основании промежуточного анализа. Оказалось, что ганглиозидная гранулоцитарно-макрофагальная алловакцина на основе гемоцианина (ГМК) значительно уступает высокодозной интерферонотерапии (ВДИ) и даже ухудшает результаты по итоговым показателям БРВ и смертности. Данные этого исследования были опубликованы

в 2001 г. На основании анализа с медианой наблюдения 16 мес установлено статистически достоверное повышение БРВ в группе применения ВДИ (коэффициент риска возникновения рецидива 1,47; p=0,0015) по сравнению с ГМК.

Логическим продолжением начатого исследования стал протокол E2696. Он представлял собой II фазу испытания, в котором было задействовано 107 пациентов с меланомой в стадии IIB, III и IV (в том числе с резектабельными транзитными метастазами и экстракапсулярными метастазами в лимфатических узлах). Основным условием включения больных в это исследование была возможность выполнения радикальных операций. Пациенты рандомизированы на группы: ГМК одновременно с ВДИ (группа А); ГМК последовательно с ВДИ (группа В); только ГМК (группа С). В ходе анализа БРВ с медианой наблюдения 24 мес было выявлено, что при использовании ГМК в комбинации с ВДИ в сравнении с применением только ГМК снижается риск рецидива заболевания. Но превзойти результаты адъювантной интерферонотерапии авторам не удалось.

Заслуживает внимания схема использования низкодозной интерферонотерапии у больных меланомой II стадии. Два параллельных исследования были проведены французской и австрийской кооперативными группами (набор больных 1990-1994 гг.). Режимы и результаты этого исследования представлены в таблице 5.

Как видим, длительное применение относительно малых доз ИФН достоверно улучшает показатели БРВ больных с первично-локализованной меланомой.

Благодаря относительно хорошей переносимости ИФН, отсутствию существенных побочных эффектов и сравнительно узкому кругу противопоказаний препарат используется непрерывно на протяжении многих месяцев. В то же время постоянное присутствие ИФН индуцирует относительную резистентность меланомы к нему, а длительное его применение приводит к выработке специфических антител (у 17-28% больных).

Применение ИФН в лечении меланомы достаточно перспективно, но решить проблему в целом только этим путем не представляется возможным.

Подтверждением стали работы, посвященные применению пегинтерферона – рекомбинантного ИФН пролонгированного действия. Пегинтерферон представляет собой ИФН, конъюгированный с полиэтиленгликолем. Такая модифицированная форма препарата обеспечивает увеличение длительности его действия за счет значительного замедления его почечного клиренса и, соответственно, повышения длительности периода полувыведения с 4 до 40 ч.

Эта особенность фармакодинамики позволяет применять препарат 1 р/нед, но главным его достоинством является возможность поддержания более или менее стабильного плато концентрации ИФН в крови. Именно эта особенность породила большие надежды.

В 2000 г. группой EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) по изучению меланомы было начато исследование эффективности пегинтерферона в качестве средства адъювантной терапии больных с III стадией этого заболевания. С октября 2000 г. по август 2003 г. рандомизацию прошли 1256 пациентов из 99 исследовательских центров в 17 странах. 627 больным исследуемой группы протокола EORTC 18991 после операции началась интерферонотерапия в следующем режиме: индукционная фаза – 6 мкг/кг 1 р/нед (8 нед), поддерживающая терапия – 3 мкг/кг 1 р/нед на протяжении 5 лет; при необходимости дозу поддерживающей терапии снижали до 2 и 1 мкг.

Ретроспективный статистический анализ установил достоверное преимущество показателя БРВ пациентов исследуемой группы. При медиане наблюдения 3,8 года

разница между показателями продолжительности жизни без прогрессирования в исследуемой группе по сравнению с таковыми в группе наблюдения составила 18% (p=0,01). Показатели ОБ в исследуемой группе и группе контроля не отличались.

При более детальном анализе результатов протокола EORTC 18991 был обнаружен еще один интересный факт. У больных с морфологическими признаками изъязвления меланомы пегинтерферон достоверно увеличивал показатели как ОБ, так и БРВ.

В марте 2011 г. FDA была одобрена адъювантная терапия пегилированным ИФН- α 2b (протокол EORTC 18991) у больных после хирургического лечения меланомы с метастазами в лимфатических узлах (III стадия).

История интерферонотерапии меланобластомы продолжается. Близится к завершению исследование Европейской ассоциации дерматоонкологов (European Association of Dermato-Oncology – EADO) под руководством С. Garbe (Германия) по адъювантному назначению пегилированного ИФН- α 2b в дозе 100 мкг/нед в течение 3 лет по сравнению с применением традиционного ИФН- α 2b (3 раза по 3 млн ЕД/нед) в течение 18 мес. В этом испытании примут участие 890 пациентов с меланомой на стадиях IIA-C и IIIA. Исследование должно показать, как влияет на увеличение БРВ и ОБ более длительное назначение относительно низких доз пегинтерферона по сравнению с низкими дозами обычного ИФН.

Завершен набор исследования другой европейской рабочей группы под руководством С. Garbe (Германия). Пегилированный ИФН в дозе 180 мкг сравнивали с традиционной терапией низкими дозами ИФН- α 2a (3 раза по 3 млн МЕ/нед). В отличие от вышеназванного исследования EADO длительность лечения в обоих вариантах терапии одинакова (2 года). Обследовано 880 пациентов с опухолями в стадии IIA-C и IIIA/B.

В июне 2008 г. представлено исследование под руководством А. Hauschild по вопросу оптимальной длительности терапии низкими дозами ИФН. В нем сравнивалась терапия ИФН- α 2a в течение 18 и 60 мес. Вопрос состоял в том, оказывает ли увеличение срока лечения эффективное воздействие на ОБ и БРВ. В протокол внесены данные 850 пациентов с толщиной опухоли минимум 1,5 мм по Breslow и положительным или отрицательным статусом сторожевых лимфоузлов. Условием включения больных в исследование являлось отсутствие у них клинических изменений в регионарных лимфоузлах.

Сегодня в США проводится крупное исследование с участием 1420 больных меланомой на стадии IIA/B (ECOG 1697; под руководством S. Agarwala, Bethlehem). ИФН- α 2b вводится внутривенно однократно 5 р/нед на протяжении 4 нед по 20 млн МЕ/м². В группе сравнения ведется только наблюдение за пациентами. Исследование должно показать, является ли адъювантная 4-недельная высокодозная интерферонотерапия достаточной для больных с низким риском метастазирования.

Комбинированная интерферонотерапия при первично-локализованной меланоме

В начале нашей статьи мы оговаривали наличие нескольких типов ИФН. Данных о применении ИФН- γ меньше по сравнению с таковыми ИФН- α , однако высокая иммуномодулирующая активность ИФН- γ послужила основанием для клинических испытаний. В 1990-х гг. Eastern Cooperative Group (ECOG) было проведено исследование, в котором 98 больных метастатической меланомой получали ИФН- γ в дозе от 0,01 мг/м² до 0,9 мг/м² в виде внутривенной

Продолжение на стр. 40.

Протокол	Количество наблюдений, n	БРВ	ОБ	Схема лечения
NCCTG 7052 Creagen, 1984-1989	160	-	-	20 млн МЕ/м ² в/в 3 р/нед (3 мес)
ECOG 1684 Kirkwood, 1984-1990	287	+	+	20 млн МЕ/м ² в/в 5 дней, 4 нед, затем 10 млн МЕ/м ² п/к 3 р/нед (48 нед)
ECOG 1690 Kirkwood, 1991-1995	314	+	-	20 млн МЕ/м ² в/в 5 дней, 4 нед, затем 3 млн МЕ/м ² п/к 3 раза в нед (2 года)
WHO16 Cascinelli, 1994	427	-	-	3 млн МЕ п/к 3 р/нед (3 года)
EORTC 18871 Eggermont, 1987-1996	490	-	-	1 млн МЕ/ м ² 3 р/нед (12 мес)
EORTC 18952 Eggermont, 1996-2000	1388	±	-	10 млн МЕ/м ² п/к 5 дней, 4 нед, затем: а) 10 млн МЕ/м ² п/к 3 р/нед (11 мес); б) 5 млн МЕ/м ² п/к 3 р/нед (2 года)

Исследование	Grob и соавт. (Франция, 1998); n=499; из них: исследуемая группа – 244 чел., контрольная – 255 чел.	Rehambberger и соавт. (Австрия, 1998); n=311; из них: исследуемая группа – 154 чел., контрольная – 157 чел.
Режим лечения	3 млн МЕ 3 р/нед п/к в течение 18 мес	3 млн МЕ п/к ежедневно в течение 3 нед, затем 3 млн МЕ п/к 3 р/нед до 12 мес
БРВ		
Частота рецидивов	Исследуемая группа – 40,9%, контрольная – 48,9% за 3 года	Исследуемая группа – 24,0%, контрольная – 36,3% за 3,5 года
Достоверность	p=0,035	p=0,02
ОБ		
Летальность	Исследуемая группа – 24,1%, контрольная – 31,0% за 3 года	Исследуемая группа – 11,1%, контрольная – 14,5% за 3,5 года
Достоверность	Нет	Нет
Безопасность		
Выбыло пациентов вследствие побочных эффектов	35 (14%)	5 (3%)

Характеристика	Основная группа (ИФН- α и ИФН- γ)		Контрольная группа (ИФН- α)
	ИФН- α	ИФН- γ	
Пол	мужчины	9 (27,3%)	11 (28,9%)
	женщины	24 (72,7%)	27 (71,1%)
Возраст	18-30 лет	2 (6,1%)	0 (0%)
	31-50 лет	11 (33,3%)	10 (26,3%)
	>50 лет	20 (60,6%)	28 (73,7%)
Локализация опухоли	конечности	16 (48,5%)	21 (55,3%)
	туловище	17 (51,5%)	17 (44,7%)
Средняя толщина опухоли по Breslow, мм		3,0	3,0
Стадия заболевания	IВ	6 (18,2%)	14 (36,8%)
	IIA	14 (42,4%)	7 (18,4%)
	IIB	9 (27,3%)	10 (26,4%)
	IIC	4 (12,1%)	7 (18,4%)

С.И. Коровин, д.м.н., А.Ю. Паливец, к.м.н., М.Н. Кукушкина, В.В. Остафейчук, Национальный институт рака, г. Киев

Рекомбинантный интерферон в терапии больных меланомой кожи

Продолжение. Начало на стр. 38.

1-часовой инфузии 3 р/нед на протяжении 8 нед. Объективный ответ был отмечен у 4 больных (5%): у 2 лиц при введении ИФН-γ в дозе 0,01 мг/м², у 1 пациента в дозе 0,5 мг/м² и у 1 больного в дозе 0,9 мг/м². Продолжительность ответа составила от 5 до 58 мес. По данным других исследований, объективный ответ при лечении метастатической меланомы составляет от 4 до 10%, что свидетельствует о невысокой эффективности ИФН-γ при генерализованной форме меланомы.

В 1986-1989 гг. проведено исследование Southwest Oncology Group (SWOG 8642) по изучению эффективности ИФН-γ в адьювантном режиме у больных с первично локализованной меланомой высокого риска. В ходе испытания пациентов после широкого иссечения первичной опухоли рандомизировали на 2 группы: одна (n=58) получала ИФН-γ по 0,2 мг/день подкожно на протяжении 12 мес, вторая (n=66) – контрольная. Исследование было досрочно прекращено, так как в исследуемой группе прогрессия заболевания имела место у 34 пациентов при медиане до прогрессирования 9,5 мес, а в контрольной группе у 25 больных при медиане до прогрессирования 15,3 мес.

Учитывая потенциальный синергический эффект, возникающий в результате взаимодействия ИФН-α и ИФН-γ с рецепторами разных классов, вызывает интерес их сочетанное применение (рис. 1).

Обнадешивающие результаты были получены при внутриочаговом использовании комбинации ИФН-α и ИФН-γ в лечении больных раком кожи. В пилотном исследовании, в которое вошли 16 пациентов с рецидивным местнораспространенным базальноклеточным плоскоклеточным раком кожи, у 47% лиц наблюдалась полная регрессия опухоли, у 40% больных – частичная регрессия и у 13% пациентов – стабилизация заболевания. Медиана продолжительности объективного ответа составила 38 мес. Среди больных, у которых отмечена полная регрессия опухоли, рецидив

заболевания при последующем наблюдении отмечен только в одном случае.

Клинические исследования эффективности комбинации ИФН-α и ИФН-γ проводились также при почечноклеточном раке с использованием двух режимов введения – одновременного и последовательного. При одновременном применении ИФН двух типов отмечено повышение токсичности без очевидного терапевтического преимущества. В то же время последовательное применение этих препаратов у больных почечноклеточным раком продемонстрировало более высокий терапевтический и иммуномодулирующий эффекты.

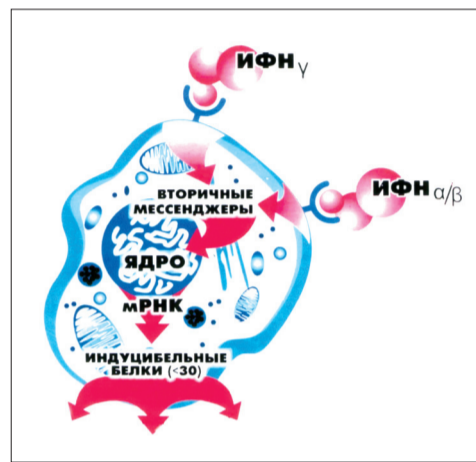


Рис. 1. Схема взаимодействия ИФН

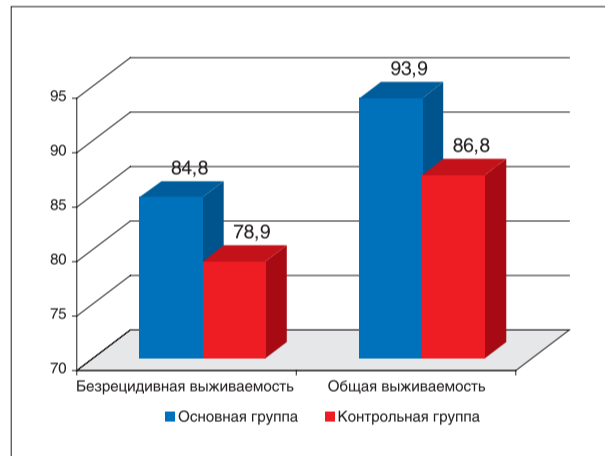


Рис. 2. 2-летняя ОБ и БРВ

С учетом результатов вышеизложенных исследований мы сочли целесообразным провести изучение комбинированной адьювантной интерферонотерапии в последовательном режиме у больных первично-локализованной меланомой с высоким риском прогрессирования заболевания.

Целью исследования является сравнение эффективности и токсичности комбинированной терапии ИФН-α и ИФН-γ и монотерапии ИФН-α у больных первично-локализованной меланомой кожи, а также изучение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (ЛПК), их активационного фенотипа и функциональной активности в процессе интерферонотерапии.

В исследование включен 71 больной с первично-локализованной меланомой (ПМ) кожи туловища и конечностей (стадия IB-IC (T1b-4bN0M0) согласно классификации AJCC 2002 года), находившийся на лечении в отделении опухолей кожи и мягких тканей Национального института рака в 2008-2009 гг.

Лечение начиналось с широкого иссечения первичной опухоли кожи (без выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла). После гистологического подтверждения диагноза меланомы кожи и при толщине опухоли по Breslow более 1 мм и/или ее изъязвлении либо IV-V уровне инвазии по Кларку больных рандомизировали методом конвертов на основную и контрольную группы. Характеристика пациентов по полу, возрасту, локализации первичной опухоли и стадии заболевания представлена в таблице 6.

Больным основной группы (n=33) через 8-10 дней после операции начинали терапию ИФН-γ, который вводили в 1, 3, 5, 7-й и 9-й дни лечения подкожно вокруг послеоперационного рубца по 500 тыс. ЕД. С 11-го дня назначали ИФН-α2b подкожно по 3 млн МЕ 3 р/нед в течение 12 мес.

Пациентам контрольной группы (n=38) через 8-10 дней после операции назначали ИФН-α2b подкожно по 3 млн МЕ 3 р/нед в течение 12 мес. Была изучена токсичность лечения в основной и контрольной группах, а также 2-летняя ОБ и БРВ.

Показатели выживаемости оценивали по Каплану-Мейеру. Различия считали достоверными при p<0,05.

В обеих группах имели место типичные для интерферонотерапии осложнения: гриппоподобный синдром (повышение температуры тела, озноб, головная боль, миалгия), местная эритематозная реакция и общая слабость.

Наиболее частым осложнением в обеих группах была гипертермия, возникающая через несколько часов после введения препарата и в большинстве случаев купирующаяся в течение 2 нед. В основной группе гипертермия и озноб имели место у 24 больных (72,7%) и не превышали 1 степени как во время терапии ИФН-γ, так и при последующем назначении ИФН-α2b. В контрольной группе гипертермия достигала 2-3 степени в 100% случаев и требовала применения жаропонижающих средств.

Гематологическая токсичность встречалась в обеих группах у небольшого количества пациентов в возрасте старше 60 лет, не превышала 1-2 степени и не требовала прерывания лечения.

В обеих группах изучалась 2-летняя ОБ и БРВ (рис. 2). БРВ больных основной группы составила 84,8±6,2%, контрольной – 78,9±6,6%. ОБ в основной группе составила 93,9±4,1%, в контрольной 86,8±5,4%. Однако эти результаты не являются достоверными (p>0,05).

Мы проанализировали хронологию одного из самых интересных разделов клинического применения ИФН и еще раз убедились, какой сложный, затратный и длительный путь проходит лекарственное средство от открытия до получения реальных клинических результатов.

Список литературы находится в редакции.

Анкета читателя

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

«Медична газета «Здоров'я України»,
ул. Народного ополчения, 1, г. Киев, 03151

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Онкология»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

Нам важно знать Ваше мнение!

Понравился ли Вам тематический номер «Онкология»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на Ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов Вам хотелось бы видеть?

Хотели бы Вы стать автором статьи для тематического номера «Онкология»?

На какую тему?

Является ли для Вас наше издание эффективным для повышения
врачебной квалификации?

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины». Я даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на внесение моих персональных данных в базу данных компании с неограниченным во времени хранением этих данных.

Подпись