

Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина
РАМН,
Москва

Адьювантное лечение больных меланомой кожи

Л.В. Демидов, проф., Г.Ю. Харкевич, канд. мед. наук

Ограниченная эффективность химиотерапии меланомы кожи на этапе реализации отдаленных метастазов делает разработку принципов адьювантного лечения особенно актуальной.

Среди клиницистов-онкологов до сих пор бытует мнение, что меланома кожи (МК) отличается вариабельным, а подчас и непредсказуемым клиническим течением. На сегодняшний день, однако, хорошо установлено, что прогноз заболевания напрямую связан с клинико-гистологическими характеристиками первичной опухоли и, в первую очередь, с ее толщиной [14, 17, 18]. Так, при своевременном выявлении опухоли на ранних, начальных этапах ее развития (IA, IB стадии) хирургическое лечение может рассматриваться как адекватный метод, приводящий к тому, что 80–90 % больных переживают 10-летний рубеж без проявлений болезни [14, 57, 70]. В то же время больные с толщиной первичной опухоли, превышающей 4 мм (IIB стадия), а также в случае развития метастазов МК в регионарные лимфатические узлы (III стадия), имеют высокий риск прогрессирования заболевания и 50–80 % таких больных погибают в течение двух-трех лет с момента установления диагноза [8, 11, 12, 18, 22, 23, 69]. И хотя профилактические мероприятия по предупреждению заболевания, рекламная и образовательные кампании в средствах массовой информации ряда стран привели к значительному улучшению ранней диагностики, остается существенным число больных (30–40 %), которые обращаются за помощью на стадиях, когда болезнь приобретает системный характер [29, 31, 79]. К сожалению, следует признать, что возможности лекарственного лечения метастатической меланомы кожи очень ограничены и не могут удовлетворять клиницистов [1, 6, 7, 16, 45, 62]. 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 регионарных и отдаленных метастазов, что послужило основой для поиска других подходов к лечению заболевания [10, 21, 28]. Именно по этой причине в последнее время акцент в международных кооперированных исследованиях делается на профилактическое лечение ранних, потенциально курабельных форм заболевания, имеющих однако высокий потенциал для дальнейшего развития [27, 63, 75]. К таким формам относят, как было отмечено выше, локальную (с выраженной инвазией первичной опухоли) и локо-регионарную стадию болезни (IIB–III). Таким образом, для меланомы кожи проблема снижения риска развития рецидивов заболевания после хирургического иссечения первичной опухоли или метастазов в регионарные лимфатические узлы занимает важное место в общей системе лечения заболевания и привлекает большое внимание онкологов [36]. Профилактическая, или адьювантная, терапия это вспомогательный, дополняющий хирургический метод лечения, вид лекарственной терапии, который проводится с целью эрадикации или длительного подавления микрометастазов рака после удаления или лучевого излечения первичной опухоли [2, 3]. Принципиальными задачами адьювантной терапии являются: увеличение продолжительности безрецидивного периода; уменьшение частоты развития рецидивов болезни и, как следствие этого, – увеличение общей продолжительности жизни больных [4].

Проведенные широкомасштабные исследования позволили сформулировать четыре фундаментальных принципа для разработки общей стратегии лечения злокачественных опухолей человека: 1) эффективность любого терапевтического режима обратно пропорциональна массе опухоли; 2) клинически скрытые микрометастазы, как правило, более чувствительны к лекарственному лечению, чем первичная опухоль; 3) моно- или полихимиотерапия с использованием препаратов, активных на начальных этапах опухолевой диссеминации, обладает более высокой эффективностью в отношении остаточных метастазов после хирургического иссечения первичной опухоли; 4) для достижения наилучших результатов необходимо максимально полное удаление клеток опухоли, каждая из которых может стать источником новых метастазов и привести, таким образом, к смерти больного [9].

В то же время данные экспериментальных исследований свидетельствовали, что эффективность адьювантной химиотерапии снижается при: 1) выраженной распространенности опухолевого процесса к моменту хирургического лечения; 2) увеличении интервала между оперативным вмешательством и началом химиотерапии; 3) снижении дозы препарата [71].

При планировании адьювантного лечения в первую очередь необходимо правильно определить группу больных, нуждающихся в такого рода лечении. На основании изложенных выше принципов было сделано предположение, что наибольший эффект от профилактического лечения должен наблюдаться у больных с локальной или локо-регионарной стадиями МК, имеющих высокий риск развития отдаленных микрометастазов, размер которых не превышает 10^6 – 10^8 опухолевых клеток. На более ранних этапах развития опухоли назначение адьювантной терапии не оправдано, поскольку риск побочных эффектов лечения может превысить риск развития метастазов. С другой стороны, на этапе опухолевой диссеминации возможность для проведения профилактического лечения уже упущена, а выраженный объем опухолевой массы не позволяет рассчитывать на достижение объективного эффекта.

В качестве критериев эффективности адьювантной терапии рассматриваются медиана продолжительности жизни, процент больных, проживших 3 и 5 лет после окончания лечения, частота рецидивов болезни и длительность безрецидивного периода.

В современной онкологии считается, что профилактическое лечение должно быть растянутым по времени. Это обусловлено гетерогенностью популяции опухолевых клеток, многие из которых длительно не пролиферируют. Такие клетки слабо или совсем не по-

вреждаются химиотерапевтическими агентами. При назначении лечения необходимо учитывать токсическое действие препаратов, так как не существует средств, которые бы не вызывали побочных эффектов и обладали строгой избирательностью по отношению к злокачественным клеткам. Вследствие этого считается также необходимым соблюдение адекватных интервалов между лечебными курсами для полной регенерации поврежденных нормальных тканей.

В настоящее время разработаны основные принципы использования профилактической химиотерапии для целого ряда опухолей, включая рак молочной железы, яичников, почки и мочевого пузыря, остеогенную саркому, саркому Юинга, лимфопролиферативные заболевания. Ведется активный поиск путей химио- и иммунопрофилактики рецидивов и метастазов после радикального хирургического лечения и при меланоме кожи [15, 30, 63, 67, 75].

Как было отмечено выше, к группе высокого риска развития отдаленных метастазов относят больных МК, имеющих не только поражение регионарных лимфатических узлов (III стадия), но и выраженную инвазию первичной опухоли (IIB). Учитывая, что существующие на сегодняшний день противоопухолевые препараты и биологические модификаторы иммунного ответа не обладают высокой эффективностью по отношению к метастазам МК, они не могут быть рекомендованы в категорической форме в качестве стандартного профилактического лечения. Это обстоятельство указывает на отсутствие должного консенсуса среди специалистов по данному вопросу.

В этой ситуации проведение крупных проспективных рандомизированных клинических исследований является единственно верным способом получения

Таблица 1. Адьювантные рандомизированные клинические исследования эффективности различных схем химио-иммунотерапии у больных меланомой кожи II–III стадии, имеющих неблагоприятный прогноз

| Виды лечения | Используемые препараты | Количество исследований |
|---|---|-------------------------|
| Монохимиотерапия по сравнению с контролем | 1. Дакарбазин 2. МеCCNU | 8 2 |
| Монохимиотерапия ± иммунотерапия | 1. Дакарбазин ± БЦЖ 2. Дакарбазин ± <i>S. parvum</i> 3. Актиномицин + Дакарбазин ± БЦЖ | 10 2 1 |
| Монохимиотерапия по сравнению с полихимиотерапией и контролем | 1. МеCCNU ± Винкрестин 2. Дакарбазин / VHD (BCNU + Гидреа + Дакарбазин) 3. Дакарбазин + CPA 4. VHD | 1 1 1 3 |
| Полихимиотерапия по сравнению с иммунотерапией | 1. VHD ± БЦЖ | 1 |
| Иммунотерапия по сравнению с контролем | 1. БЦЖ 2. <i>S. parvum</i> 3. Левамизол | 8 3 3 |
| Иммунотерапия по сравнению с иммунотерапией | 1. БЦЖ / <i>S. parvum</i> | 2 |
| Иммунохимиотерапия | 1. Дакарбазин + CPA + <i>S. parvum</i> 2. Дакарбазин + БЦЖ + меланомные клетки | 1 1 |

Таблица 2. Результаты рандомизированных исследований у больных меланомой кожи неблагоприятного прогноза по оценке эффективности профилактической монотерапии дакарбазином в сочетании с иммунотерапией

| Исследовательская группа | Число больных | Стадия болезни | Вид лечения | Результаты |
|--|---------------|----------------|---|---|
| Европейская организация по исследованию и лечению рака (ЕОРТС) | 274 | II | 1. Дакарбазин 2. Левамизол 3. Плацебо | Не получено достоверных различий в показателях ОВ и БРВ |
| Меланомная группа ВОЗ (WHO) | 761 | II–III | 1. Дакарбазин 2. БЦЖ 3. Дакарбазин + БЦЖ 4. Контроль | Отмечен положительный эффект дакарбазина при поражении 1–3 лимфатических узлов у больных с МК конечностей (III стадия), а также при локализации на туловище (II стадия) |
| Центральная онкологическая группа США (COG) | 174 | II–III | 1. Дакарбазин 2. Контроль | Отмечено неблагоприятное влияние дакарбазина на выживаемость больных |
| Wood W. и соавт. | 70 | II–III | Контроль | Улучшение показателей выживаемости в лечебной группе |
| Юго-восточная онкологическая исследовательская группа США (SCSG) | 136 | II | 1. Дакарбазин + <i>S. parvum</i> 2. <i>S. parvum</i> | Отсутствие достоверной разницы в показателях выживаемости |
| Восточная онкологическая группа США (EOG) | 60 | II | 1. Дакарбазин 2. Дакарбазин + БЦЖ | Отсутствие достоверной разницы в показателях выживаемости |

правдивой информации и справедливых рекомендаций о целесообразности проведения профилактической послеоперационной химиотерапии или иммунотерапии. Последующий анализ всецело построен на результатах именно таких исследований.

С профилактической целью при МК использовались как биологически активные вещества, обладающие иммуногенными свойствами (левамизол, вакцина БЦЖ, *Corynebacterium parvum*, интерфероны), так и химиотерапевтические препараты (производные имидазолкарбоксамидов, нитрозомочевины, платины, винкалклоиды), которые в режиме монотерапии обладают эффективностью, превышающей 10% (табл. 1) [5, 9, 25, 40, 45, 50–53, 55, 58, 59, 66, 68, 72, 74, 76, 78].

Среди указанных выше препаратов дакарбазин, представляющий собой производное имидазолкарбоксамидов, продолжает оставаться единственным, официально зарегистрированным в США средством для лечения диссеминированной меланомы кожи, а его эффективность уже в течение 30 лет считается «эталонной» [35].

Учитывая, что при планировании адъювантной терапии в первую очередь используют препараты, показавшие свою активность при лечении диссеминированных форм заболевания, и основываясь на предположении, что дакарбазин может иметь большую эффективность в профилактическом режиме, были проведены многочисленные клинические протоколы, включающие как монотерапию дакарбазином, так и использование его в сочетании с другими химиопрепаратами, с целью изучить возможности профилактики метастазов МК в группах высокого риска [26]. Следует сразу отметить, что их результаты нельзя считать однозначными, а проблему

профилактического применения дакарбазина при МК до конца решенной, поскольку в некоторых работах были получены отрицательные результаты, в то время как в других – показано положительное влияние монохимиотерапии дакарбазином на безрецидивную выживаемость больных [34, 54, 55]. На наш взгляд, стоит более подробно остановиться на результатах нескольких основных протоколов (табл. 2).

Одно из этих исследований было проведено Европейской организацией по изучению и лечению рака (ЕОРТС) с целью оценить и сопоставить эффективность дакарбазина с эффективностью левамизола или плацебо у больных после хирургического иссечения первичной опухоли [54]. Всего в протокол было включено 274 больных МК II стадии (локальный инвазивный процесс без метастазов) согласно критериям AJCC. 77 больных получили 6 курсов дакарбазина в дозе 250 мг/м² в течение 5 дней каждые 4 нед. При анализе общей и безрецидивной выживаемости в 3 группах не было выявлено достоверных различий.

В исследовании, которое проводила Меланомная группа Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), оценивалась результативность схем с использованием 6 курсов монотерапии дакарбазином (в дозе 200 мг/м² в течение 5 дней каждые 4 нед), дакарбазина совместно с вакциной БЦЖ, в качестве контроля использовалась группа наблюдения [77]. Всего в протокол был включен 761 больной, из них лечению дакарбазином подвергнуто 192 пациента, у 25 из которых была удалена первичная опухоль (стадии I и II) и у 167 – метастазы в регионарные лимфатические узлы (стадия III). При общей длительности наблюдения за больными, соста-

вившей 15 лет и более, не было зафиксировано достоверной разницы в показателях общей и безрецидивной выживаемости между больными лечебных и контрольной групп.

С другой стороны, исследователи отметили тенденцию благоприятного влияния профилактического лечения дакарбазином у больных с III стадией заболевания при локализации первичной опухоли на конечностях и наличии до 3 метастазов в регионарных лимфатических узлах, а также у больных со II стадией при локализации первичной опухоли на туловище.

Аналогичная тенденция была описана W. Wood и соавт., которые провели контролируемое рандомизированное исследование 70 больных со II и III стадиями заболевания и показали улучшение показателей выживаемости у больных, получавших профилактическое лечение препаратом DTIC [80, 81].

В то же время отрицательные результаты были получены в ходе исследования, которое проводила Центральная онкологическая группа (COG) США с использованием десятидневного режима профилактического лечения дакарбазином в 1, 2, 5, 8-й и 11-й мес после хирургического лечения. Анализ полученных результатов показал, что выживаемость в лечебной группе оказалась хуже, чем в контроле [37]. Использование дакарбазина в комбинации с другими агентами не привело к повышению эффективности профилактического лечения (см. табл. 2) [41, 42, 60].

Важная страница в истории вопроса профилактической терапии метастазов МК была вписана за последние годы благодаря использованию рекомбинантных интерферонов (рИФ)-альфа, которые благодаря своим уникальным биологическим свойствам в течение длительного времени находятся в центре внимания иссле-

Таблица 3. Проспективные международные рандомизированные исследования по оценке эффективности профилактической иммунотерапии рекомбинантными интерферонами (рИФ) а при меланоме кожи

| Исследовательская группа и номер проекта | Набор больных | Стадия заболевания и число больных | Схема лечения и используемый тип рИФ-а | Результаты |
|--|---------------|------------------------------------|--|--|
| Северная, центральная исследовательская группа США (NCCTG 83-7052) | 1984–1989 | 262 больных IIb–III стадии | 20 млн. рИФ-а-2а /м ² 3 раза в неделю – 12 нед | – ОВ* и БРВ** у больных III стадии (p>0,05); II стадия – без эффекта |
| Восточная кооперативная онкологическая группа США (ECOG 1684) | 1984–1990 | 280 больных IIb–III стадии | 20 млн. рИФ-а-2b /м ² 5 раз в неделю – 4 нед, 10 млн. рИФ-а-2b /м ² 3 раза в неделю – 11 мес | – ОВ и БРВ (p<0,05) |
| Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC 18871) | 1987–1996 | 830 больных IIb – III стадии | 1 млн. рИФ-а-2b 3 раза в неделю – 1 год; 0,2 мг рИФ-γ – 1 год; Искадор – 1 год | Без эффекта |
| Меланомная кооперативная группа ВОЗ (WHO 16) | 1990–1994 | 444 больных III стадия | 3 млн. рИФ-а-2а 3 раза в неделю – 36 мес | –БРВ (p>0,05), ОВ без эффекта |
| Французская кооперативная меланомная группа | 1990–1994 | 489 больных IIa и IIb стадии | 3 млн. рИФ-а-2а 3 раза в неделю – 18 мес | – БРВ (p<0,05), – ОВ (p>0,05) |
| Австрийская кооперативная меланомная группа | 1990–1994 | 311 больных IIa и IIb стадии | 3 млн. рИФ-а-2а ежедневно – 3 нед, далее – 3 раза в неделю в течение 12 мес | – БРВ (p<0,05) |
| Восточная кооперативная онкологическая группа США (ECOG 1690) | 1991–1995 | 642 больных IIb – III стадии | Высокодозная – ECOG 1684; низкодозная – 3 млн. рИФ-а-2b 3 раза в неделю – 2 года | – БРВ в группе больных, получавших высокие дозы рИФ |
| Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC 18952) | 1996–2000 | 1480 больных IIb – III стадии | 10 млн. рИФ-а-2b 5 раз в неделю – 4 недели; затем 10 млн. 3 раза в нед – 1 год или 5 млн. 3 раза в неделю – 2 года | Проводится анализ данных |

*ОВ – общая выживаемость; **БРВ – безрецидивная выживаемость.

дователей-онкологов [38]. Так, в экспериментах *in vivo* и *in vitro* было показано, что этот вид ИФ обладает прямым антипролиферативным действием на опухолевые клетки, подавляет экспрессию онкогенов и выработку опухолевых факторов роста, стимулирует клеточную дифференцировку, повышает активность естественных клеток-киллеров, макрофагов, Т-лимфоцитов, регулирует процесс восстановления структурных дефектов ДНК, а также участвует в подавлении ангиоогенеза [20, 39, 46, 65]. Результаты многочисленных клинических исследований подтвердили чрезвычайно широкий спектр действия рИФ-а и сегодня они используются в режиме монотерапии при раке почки, волосато-клеточном лейкозе, саркоме Капоши, хроническом миелолейкозе, Т- и В-клеточных лимфомах, множественной миеломе [33, 56, 61]. Говоря о меланоме кожи, следует отметить, что основанием для изучения возможностей профилактического лечения больных с неблагоприятным прогнозом послужили данные о том, что применение рИФ-а является эффективным у 15–20% больных с метастазами МК, вызывая в одной трети случаев стойкие длительные ремиссии [43]. С начала 80-х годов ушедшего столетия было проведено большое количество проспективных кооперированных протоколов, 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.

В табл. 3 приведены результаты основных исследований, из которых видно, что, как и в случае с профилактической химиотерапией, полученные данные достаточно противоречивы и не позволяют окончательно оценить роль и место адьювантной иммунотерапии рИФ-а в общей системе профилактического лечения больных МК с неблагоприятным прогнозом заболевания.

Тем не менее, проводя анализ опубликованных по теме материалов, 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 [32, 64]. Такое лечение хорошо переносится больными и должно продолжаться не менее 12–18 мес.

У больных МК с 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 [19, 24, 47–49].

И действительно, первые результаты, полученные при использовании максимально переносимых доз рИФ-а-2а (20 млн. МЕ/м²) в виде 12-недельного курса, подтвердили это предположение, продемонстрировав тенденцию к улучшению показателей выживаемости в

лечебной группе по сравнению с контролем [24]. С другой стороны, стало ясно, что длительность сдерживающего роста метастазов эффекта напрямую связана с общей длительностью лечения, так как после отмены препарата консолидирующего эффекта не наступало, и при дальнейшем наблюдении показатели в обеих группах выравнивались. Полученные данные послужили основой для модификации схемы и продолжительности лечения, что привело к статистически достоверному увеличению медианы безрецидивной выживаемости, снижению риска развития рецидивов болезни, улучшению показателей общей выживаемости [47,48]. Особую важность представлял тот факт, что достигнутый эффект сохранялся в течение 7 лет после прекращения лечения, что коренным образом отличалось от результатов, полученных при использовании малых доз интерферонов-а у больных с излеченными регионарными метастазами. В качестве негативных моментов отмечались выраженная токсичность используемых схем и высокая стоимость лечения. С другой стороны, нельзя не отметить тот факт, что представляемые авторами результаты зачастую являются спорными и далеко не всегда поддаются однозначной оценке. Все это привело к тому что, несмотря на определенные успехи, профилактическая иммунотерапия МК до сих пор не является официально утвержденным видом адьювантного лечения больных МК, имеющих неблагоприятный прогноз заболевания, во многих странах Европы и официально зарегистрирована только в США [44]. Однако 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 (PEG-Интрон). Новая технология PEG-модификация белков позволяет увеличить время циркуляции таких белков в кровяном русле, снижает их анти- и иммуногенность, уменьшает чувствительность к протеолизу. Уже первые предварительные клинические испытания PEG-Интрона показали его хорошую переносимость и безопасность 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 низкой токсичностью делают PEG-Интрон перспективным кандидатом для долгосрочного применения с целью профилактики метастазов МК. Такое исследование уже начато Меланомной группой EORTC в 2000 г., его основной задачей является оценка эффективности длительного профилактического лечения PEG-Интроном больных МК III стадии с хирургически излеченными метастазами в регионарные лимфатические узлы (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 адьювантного лечения этой категории больных.

Таким образом, данные литературы свидетельству-

ют о том, что, несмотря на длительную историю и огромное число работ, посвященных проблемам лекарственной профилактики МК в группах высокого риска, этот вопрос нельзя считать на сегодняшний день решенным и он продолжает вызывать не только научный, но и практический интерес. Ограниченная эффективность химиотерапии меланомы кожи на этапе реализации отдаленных метастазов делает разработку принципов адьювантного лечения особенно актуальной. С

другой стороны, результаты многочисленных исследований, большинство из которых проведено за рубежом, во многом спорны и неоднозначны. Кроме того, говоря о результатах профилактической иммунотерапии РИФ, нельзя не учитывать высокую стоимость такого лечения, что делает невозможным их широкое применение в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А.М., Хлебнов А.В. Справочник практической химиотерапии злокачественных опухолей. — М., 1995. — 309 с.
2. Поддубная И.В. Лекарственная терапия злокачественных опухолей (современное состояние и перспективы)// Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, № 10. — С.621–627.
3. Противоопухолевая химиотерапия. Справочник/ Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М., 1996. — 224 с.
4. Справочник по онкологии/ Под ред. Н.Н. Трапезникова, И.В. Поддубной. — М: КАППА., 1996. — 620 с.
5. Химиотерапия опухолевых заболеваний/ Краткое руководство под ред. Н.И. Переводчиковой. — М., 2000. — 392 с.
6. Aapro M.S. Advances in systemic treatment of malignant melanoma// *Europ. J. Cancer.* — 1993. — Vol. 29A. — P. 204–211.
7. Atkins M.B. The treatment of metastatic melanoma with chemotherapy and biologics// *Curr. Opin. Oncol.* — 1997. — Vol. 9. — P. 205.
8. Balch C.M. Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide// *Semin. Surg. Oncol.* — 1992. — Vol.8. — P. 400–414.
9. Balch C.M., Reintgen D.S., Kirkwood J.M. et al. Cutaneous Melanoma// De Vita V.T. Jr., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds). *Principles & Practice of Oncology. 5th Edition.* — Philadelphia — New York: Lippincott-Raven, 1997. — P.1947–1994.
10. Balch C.M., Maddox W.A. The logic of adjunctive therapy in surgical patients with resectable cancer// *South. Med. J.* — 1978. — Vol. 71. — P. 951–957.
11. Balch C.M., Smalley R.V., Bartolucci A.A. et al. A randomized prospective trial of adjuvant C.Parvum immunotherapy in 260 patients with clinically localized melanoma (stage I): prognostic factors analysis and preliminary results of immunotherapy// *Cancer (Philad.)*. — 1982. — Vol. 49. — P.1079–1084.
12. Balch C.M., Soong S.J., Murad T.M. et al. A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II)// *Ann. Surg.* — 1981. — Vol. 193. — P. 377–388.
13. Balch C.M., Soong S.J., Milton G.W. et al. A comparison of prognostic factors and surgical results in 1 786 patients with localised (stage I) melanoma treated in Alabama, USA, and New South Wales, Australia// *Ann. Surg.* — 1981. — Vol. 193. — P. 377–388.
14. Balch C.M., Soong S.J., Shaw H.M. et al. An analysis of prognostic factors in 8.500 patients with cutaneous melanoma// Balch C.M., Houghton A.N., Milton G.W. et al., eds. *Cutaneous Melanoma, 2nd ed.* — Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992. — P.165.
15. Barth A., Morton D.L. The role of adjuvant therapy in melanoma management// *Cancer (Philad.)*. — 1995. — Vol. 75. — P. 726–734.
16. Barth A., Wanek L.A., Morton D.L. Prognostic factors in 1521 melanoma patients with distant metastases// *J. Amer. Coll. Surg.* — 1995. — Vol. 181. — P. 193–201.
17. Buttner P., Garbe C., Bertz J. et al. Primary cutaneous melanoma: optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification// *Cancer (Philad.)*. — 1995. — Vol. 75. — P. 2499–2506.
18. Buzaid A.C., Ross M.I., Balch C.M. et al. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system// *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 1039–1051.
19. Cascinelli N., Bufalino R., Morabito A. et al. Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme// *Lancet.* — 1994. — Vol. 343. — P. 913–914.
20. Chakrabarti D., Hultgren B. et al. INF- α induces autoimmune T cells through the induction of intracellular adhesion molecule-1 and B7.2// *J. Immunol.* — 1996. — Vol. 157. — P. 522–528.
21. Chowdhury S., Vaughan M.M., Gore M.E. New approaches to the systemic treatment of melanoma// *Cancer Treatment Rev.* — 1999. — Vol. 25. — P. 259–270.
22. Clark W.H.Jr., Elder D.E., Guerry D. IV et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression// *J. Nat. Cancer Inst.* — 1989. — Vol. 81. — P. 1893–1904.
23. Coit D., Rogatko A., Brennan M.F. Prognostic factors in patients with melanoma metastatic to axillary or inguinal lymph nodes. A multivariate analysis// *Ann. Surg.* — 1991. — Vol. 214. — P. 627–636.
24. Creagan E.T., Dalton R.J., Ahmann D.L. et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa 2a in selected patients with malignant melanoma// *J. Clin. Oncol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 2776–2783.
25. Czarnetzki B.M., Macher E., Susio S. et al. Long-term adjuvant immunotherapy in stage I high risk malignant melanoma, comparing two BCG preparations versus non-treatment in a randomised multicentre study (EORTC) PROTOCOL 18781// *Europ. J. Cancer.* — 1993. — Vol. 29A. — P. 1237–1242.
26. Dummer R., Gore M.E., Hancock B.W. et al. A multicenter phase II clinical trial using dacarbazine and continuous infusion interleukin-2 for metastatic melanoma: clinical data and immunomonitoring// *Cancer (Philad.)*. — 1995. — Vol. 75. — P. 1038–1044.
27. Eggermont A.M.M. Strategy of the EORTC-MCG trial programme for adjuvant treatment of moderate-risk and high-risk melanoma// *Europ. J. Cancer.* — 1998. — Vol. 34. — P. 822–826.
28. Eton O., Legha S.S., Moon T.E. et al. Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma// *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol.16. — P. 1103–1111.
29. Fidler I.J. The biology of melanoma metastasis// 2nd Int. Conf. on Melanoma. — Venice, 1989. — P.63.

30. Fisher R.I., Terry W.D., Hodes R.J. et al. Adjuvant immynotherapy or chemotherapy for malignant melanoma: Preliminary report of the National Cancer Institute randomized clinical trial// *Surg. Clin. North. Amer.* – 1981. – Vol. 61. – P. 1267–1277.
31. Friedman R.J., Riegel D.S., Kopf A.W. Early detection of malignant melanoma: The role of physician examination and self-examination of the skin// *C.A. Cancer J. Clin.* – 1985. – Vol. 35. – P.130–151.
32. Grob J.J., Dreno B., de la Salmoniere P. et al. Randomised trial of interferon a-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases// *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P.1905–1910.
33. Guttermann J.U. Biologic therapy of human cancer// *Cancer (Philad.)*. – 1992. – Vol.58 (Suppl). – P. 906–908.
34. Hansson J., Ringborg U., Lagerlof B. et al. Adjuvant chemotherapy of malignant melanoma. A pilot study// *Amer. J. Clin. Oncol.* – 1985. – Vol.8. – P.47.
35. Haskel C.M. *Cancer treatment*, 3rd edition. – Philadelphia: W.B. Saunders Company. Harcourt Brace Jovanovich, Inc., 1990. – Vol. 44. – P. 500–512.
36. Hersey P., Coates P., Tyndall L. Is adjuvant therapy worthwhile?// *Melanoma Res.* – 1997. – Vol. 7 (Suppl). – Abstr. 78.
37. Hill G.J. II, Kremenz E.T., Hill H.Z. DTIC and combination therapy for melanoma// *Cancer (Philad.)*. – 1984. – Vol. 53. – P.1299–1305.
38. Isaacs A., Lindenmann J. et al. Virus interference. I. The interferon// *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B.* – 1975. – Vol. 147. – P.258–267.
39. Kalvakolanu D.V., Borden E.C. An overview of the interferon system: signal transduction and mechanisms of action// *Cancer Investig.* – 1996. – Vol.14. – P. 25–53.
40. Karakousis C.P., Didolkar M.S., Lopez R. et al. Chemoimmunotherapy (DTIC and *Corynebacterium parvum*) as adjuvant treatment in malignant melanoma// *Cancer Treat. Rep.* – 1979. – Vol.63. – P.1739–1743.
41. Karakousis C.P., Emrich L.J. Adjuvant treatment of malignant melanoma with DTIC + Estracyt or BCG// *J. Surg. Oncol.* – 1987. – Vol.36. – P.235.
42. Kerin M.J., Gillen P., Monson J.R. et al. Results of a prospective randomized trial using DTIC and interferon as adjuvant therapy for stage I malignant melanoma// *Europ. J. Surg. Oncol.* – 1995. – Vol.21. – P.548.
43. Kirkwood J.M. Biologic therapy with interferon a and b: Clinical application - melanoma// De Vita V.T.Jr., Hellman S., Rosenberg S.A., eds. *Biologic Therapy of Cancer: Principles and Practice.* – Philadelphia: J.B. Lippincott, 1995. – P.388.
44. Kirkwood J.M. Systemic adjuvant treatment of high-risk melanoma: the role of Interferon alfa-2b and other immunotherapies // *Europ. J. of Cancer.* – 1998. – Vol. 34. – P.12–17.
45. Kirkwood J.M. Systemic therapy of melanoma// *Current Opinion Oncol.* – 1994. – Vol.6. – P.204–211.
46. Kirkwood J.M., Ernstoff M.S. Role of interferons in the therapy of melanoma// *J. Invest. Dermatol.* – 1990. – Vol.95. – P.180s–184s.
47. Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sondak V.K. et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190// *J. Clin. Oncology.* – 2000. – Vol.18. – P.2444–2459.
48. 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. Oncology.* – 1996. – Vol.14. – P.7–17.
49. Kleeberg U.R., Brocker E.B. et al. Adjuvant trial in melanoma patients comparing rIFN-g to Iscador to a control group after curative resection of high risk primary (>3 mm) or regional lymphnode metastasis (EORTC 18871)// *Europ. J. Cancer.* – 1999. – Vol.35. – 82.
50. Lakhani S., Selby P., Bliss J.M. et al. Chemotherapy for malignant melanoma: combinations and high doses produce more responses without survival benefit// *Brit. J. Cancer.* – 1990. – Vol. 61. – P.330–334.
51. Lee S.M., Betticher D.C., Thatcher N. Melanoma: chemotherapy// *Brit. Med. Bull.* – 1995. – Vol. 51. – P.609–630.
52. Legha S.S. Current therapy for malignant melanoma// *Semin. Oncol.* – 1989. – Vol.16. – P.34–44.
53. Legha S.S., Ring S., Eton O. et al. Development and results of biochemotherapy in metastatic melanoma: The University of Texas M.D.Anderson Cancer Center experience// *The Cancer J. Scientific Amer.* – 1997. – Vol.3. – P.9–15.
54. Lejeune F.J., Macher E., Kleeberg U. et al. An assessment of DTIC versus levamisole or placebo in the treatment of high risk stage I patients after surgical removal of a primary melanoma of the skin. A phase III adjuvant study (EORTC protocol 18761)// *Europ. J. Cancer Oral. Oncol.* – 1988. – Vol.24. – P.881–890.
55. Loutfi A., Shagr A., Jerry M., et al. Double blind randomized prospective trial of levamisole/placebo in stage cutaneous malignant melanoma// *Clin. Invest. Med.* – 1987. – Vol.10. – P. 325–328.
56. Ludwig H., Cohen A.M., Polliack A. et al. Interferon-alpha for induction and maintenance in multiple myeloma: results of two multicenter randomized trials and summary of other studies// *Ann. Oncol.* – 1995. – Vol.6. – P.467–476.
57. McCarthy W.H., Shaw H.M., Thompson J.F. et al. Time and frequency of recurrence of cutaneous stage I malignant melanoma with guidelines for follow-up study// *Surg. Gyn. Obst.* – 1988. – Vol.166. – P.497–502.
58. Meyskens F.L., Kopecky K.L., Taylor C.W. et al. Randomized trial of adjuvant human interferon-gamma versus observation in high risk cutaneous melanoma: a Southwest Oncology Group Study// *J. Nat. Cancer Inst.* – 1995. – Vol.87. – P.1710–1713.
59. Meyskens F.L., Liu P.Y., Tuthill R.L. et al. Randomised trial of vitamin A versus observation as adjuvant therapy in high-risk primary malignant melanoma: a Southwest Oncology Group Study// *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol.12. – P. 2060–2065.
60. Mustafa A.S., Gogal T. BCG induced CD4+ cytotoxic T cells from BCG vaccinated healthy subjects: Relation between cytotoxicity and suppression in vitro// *Clin. Exp. Immunol.* – 1987. – Vol.65. – P.255.
61. Nagabhushan T.L., Giaquinto A. Interferon-a-2b: an overview from a regulatory perspective// Lubiniecki A.S. and Vargo S.A. (eds.). *Regulatory Practice for Biopharmaceutical Production.* – New York: Wiley-Liss. – 1994. – P.221–234.
62. Nathan F.E., Mastrangelo M.J. Systemic therapy in melanoma// *Semin. Surg. Oncol.* – 1998. – Vol.14. – P.319.
63. Oettgen H.F., Livingston P.O., Old L.J. Melanoma// De Vita V.T.Jr., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds.). *Biologic Therapy of Cancer.* – Philadelphia: P.A. – Lippincott, 1991. – P.682–701.
64. Pehamberger H., Soyer H.P., Steiner A. et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma/

/ *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol.16. – P.1425–1429.

65. Pfeffer L.M., Dinarello C.A., Herberman R.B. et al. Biologic properties of recombinant alfa interferons: 40th anniversary of the discovery of inetrferons// *Cancer Res.* – 1998. – Vol.58. – P.2489–2499.

66. Philip P.A., Carmichael J., Topkin K. et al. A phase II study of high-dose hydroxyurea and dacarbazine (DTIC) in the treatment of metastatic malignant melanoma// *Europ. J. Cancer.* – 1994. – Vol. 30A (7). – P.1027–1029.

67. Pinsky C.M., Oettgen H.F. Surgical adjuvant for malignant melanoma// *Surg. Clin. North Amer.* – 1981. – Vol.61. – P.1259–1266.

68. Quirt I.C., Shelley W.E., Pater J.L. et al. Improved survival in patients with poor prognosis malignant melanoma treated with adjuvant levamisole: a phase III study by the national cancer institute of Canada clinical trials group// *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol.9. – P. 729–735.

69. Rivers J.K. Melanoma// *Lancet.* – 1996. – Vol.347. – P.803–807.

70. Rogers G.S., Kopf A.W., Rigel D.S. et al. Hazard rate analysis in stage I malignant melanoma// *Arch. Dermatol.* – 1986. – Vol.122. – P.999–1002.

71. Schabel F.M. Jr. Concepts for systemic treatment of micrometastases// *Cancer (Philad.)*. – 1977. – Vol.39. – P.2875–2880.

72. Seigler H.F., Lucas V.S., Pickett N.J. et al. DTIC, CCNU, Bleomycin and vincristine (BOLD) in metastatic melanoma// *Cancer (Philad.)*. – 1980. – Vol.46. – P.2346–2348.

73. Slingluff C.L., Dodge R.K., Stanley W.E. et al. The annual risk of melanoma progression. Implications for the concept of cure// *Cancer (Philad.)*. – 1992. – Vol.70. – P.1917–1927.

74. Spittler L.E. A randomised trial of levamisole versus placebo as adjuvant therapy in malignant melanoma// *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol.9. – P.736–740.

75. Steffens T.A., Livingston P.O. The status of adjuvant therapy of melanoma// *Surg. Oncol. Clin. North. Amer.* – 1992. – Vol.1. – P.307–333.

76. Thatcher N., Mene A., Banerjee S.S., et al. Randomised stude of *Corynebacterium parvum* adjuvant therapy following surgery for (stage II) malignant melanoma// *Brit. J. Surg.* – 1986. – Vol.73. – P.111–115.

77. Veronesi U., Adamus J., Aubert C. et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma// *New. Engl. J. Med.* – 1982. – Vol.307. – P.913–916.

78. Wallack M.K., Sivanandham M., Balch C.M. et al. A phase III randomized, double-blind, multiinstitutional trial of vaccinia melanoma oncolysate-active specific immunotherapy for patients with stage II melanoma// *Cancer (Philad.)*. – 1995. – Vol. 75. – P.34–42.

79. Whited J.D., Grichnik J.M. Does this patient have a mole or a melanoma? // *JAMA.* – 1998. – Vol.279. – P.696–701.

80. Wood W.C., Cosimi A.B., Carey R.W. et al. Randomized trial of adjuvant therapy for high risk primary malignant melanoma// *Surgery.* – 1978. – Vol.83. – P.677–681.

81. Wood W.C., Cosimi A.B., Carey R.W. et al. Adjuvant chemotherapy in stage I and II melanoma. In: Terry W.D. and Rosenberg S.A. (eds.) *Immunotherapy of human cancer.* – New York: Excerpta Medica, 1982. – P.265–270.