

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

Лекарственное лечение диссеминированной меланомы

Д.А. Носов, канд. мед. наук

*... ничто не внушает
такого пессимизма и
бессилия практикующе-
му врачу-онкологу, как
диагностирование у
пациента отдаленных
метастазов меланомы.*

*Лишь у небольшого
числа больных с помо-
щью лекарственных
методов удастся
добиться стойких
ремиссий.*

Несмотря на достигнутые за последние годы успехи в области лекарственного лечения злокачественных новообразований, диссеминированная меланوما кожи по-прежнему считается практически incurable заболеванием. К сожалению, следует признать, ничто не внушает такого пессимизма и бессилия практикующему врачу-онкологу, как диагностирование у пациента отдаленных метастазов меланомы. Средняя продолжительность жизни больных, страдающих этим недугом, колеблется от 6 до 9 мес при 5-летней выживаемости менее 5% [30]. Лишь у небольшого числа больных с помощью лекарственных методов удается добиться стойких полных ремиссий, продолжительность которых в 1,4–3% случаев может превысить 5-летний рубеж [1–2]. Причем, 5-летняя выживаемость больных, леченных с эффектом, может достигать 33–47%. Именно это факт позволяет, с одной стороны, сохранить оптимизм в совершенствовании уже имеющихся терапевтических подходов, с другой – указывает на необходимость поиска новых методов лекарственного лечения.

На протяжении последних десятилетий в клинической практике накоплен значительный опыт использования различных препаратов, которые в зависимости от принадлежности к той или иной группе определяют метод системного воздействия при диссеминированной меланоме – химиотерапевтический, иммунотерапевтический и химиоиммунотерапевтический. Такое деление в некоторой степени отражает и историю развития системного лечения данного заболевания. Гормонотерапия не имеет самостоятельного значения и может рассматриваться только в качестве одного из компонентов вышеперечисленных лекарственных подходов.

ХИМИОТЕРАПИЯ

Спектр цитостатиков, применяемых как в однокомпонентных, так и комбинированных химиотерапевтических режимах, в основном представлен алкилирующими агентами (дакарбазин, цисплатин), производными нитрозомочевины (фотемустин, ломустин, кармустин) и винкаалкалоидами.

Результаты исследований, изучающих активность отдельных препаратов, продолжают разочаровывать. Эффективность монотерапии, как правило, не превышает 20% и ни один из используемых в настоящее время в онкологической практике цитостатиков пока не доказал своего превосходства над дакарбазином (DTIC), который по-прежнему считается «золотым стандартом» лекарственного лечения диссеминированной меланомы (табл. 1). Средняя продолжительность ремиссий, достигнутых с помощью однокомпонентных режимов, небольшая и, по данным разных авторов, составляет 5–7 мес [7, 18, 25].

Скромные успехи монотерапии послужили стимулом к созданию и изучению ком-

Таблица 1. Эффективность монокимиотерапии при диссеминированной меланоме [29, 31]

Цитостатик	Число больных	Эффективность, %
Дакарбазин (DTIC)	1868	20
Фотемустин	226	25
Кармустин (BCNU)	122	13
Ломустин (CCNU)	270	16
Цисплатин, карбоплатин	137	15
Винкаалкалоиды	387	12–14
Паклитаксел, доцетаксел	97	12–18

Таблица 2. Режимы комбинированной химиотерапии на основе дакарбазина

Название комбинации	Схема лечения
DBDT	Дакарбазин 220 мг/м ² в 1–3-й дни, интервал 3 нед Цисплатин 25 мг/м ² в 1–3-й дни, интервал 3 нед Кармустин 150 мг/м ² в 1-й день, интервал 6 нед Тамоксифен 20–40 мг/сут
CVD	Цисплатин 20 мг/м ² в 1–4-й дни, интервал 3 нед Винбластин 1,5 мг/м ² в 1–4-й дни, интервал 3 нед Дакарбазин 800 мг/м ² в 1-й день, интервал 3 нед
BOLD	Блеомицин 15 мг, в 1-й и 4-й дни, интервал 3 нед Винкристин 1 мг/м ² в 1-й и 5-й дни, интервал 3 нед Ломустин 80 мг/м ² в 1-й день, интервал 6 нед Дакарбазин 200 мг/м ² в 1–5-й дни, интервал 3 нед

бинированных химиотерапевтических режимов на основе дакарбазина. В результате в клиническую практику были введены комбинации DBDT, CVD и BOLD, ставшие популярными в 80-х и начале 90-х годов (табл. 2).

В 1984 г. S.A. Del Prete и соавт. впервые сообщили о высокой эффективности схемы DBDT (дакарбазин, кармустин, цисплатин, тамоксифен) при лечении 20 больных метастатической меланомой. Последующие исследования, проведенные в рамках II фазы, также демонстрировали высокую активность этой комбинации, получившей название «Dartmouth»-режим (табл. 3).

По литературным данным, эффективность других многокомпонентных режимов (CVD, BOLD, дакарбазин + фотемустин) сопоставима с DBDT, хотя прямого сравнения этих комбинаций между собой не проводилось [4, 8, 47].

Вместе с тем, методика проведения этих исследований – отсутствие рандомизации и ограниченное чис-

ло пациентов, в основном с хорошими прогностическими показателями, – позволила некоторым авторам поставить под сомнение преимущество комбинированной химиотерапии над монотерапией дакарбазином. Известно, что наиболее значимыми параметрами, определяющими прогноз больных меланомой на этапе диссеминации, являются характер метастазирования, исходный соматический статус, время до развития рецидива заболевания и ряд лабораторных показателей (ЛДГ, щелочная фосфатаза и др.). При метастазах в мягкие ткани и/или отдаленные лимфатические узлы 5-летняя выживаемость пациентов может достигать 13,5%, в то время как при висцеральных поражениях – 2,5%–3,6% [5, 32]. Причем, наихудший прогноз имеют больные с метастазами в печень, головной мозг и/или кости. Возможно, что преобладание пациентов, входящих в благоприятную прогностическую группу, и объясняет высокую эффективность комбинированной химиотерапии в представленных выше исследованиях.

Результаты первого крупного рандомизированного исследования, в котором проводилось прямое сравнение эффективности комбинации DBDT и дакарбазина, только углубили имеющиеся противоречия о целесообразности использования многокомпонентных схем [9]. Частота и продолжительность объективных эффектов, а также общая выживаемость в обеих группах достоверно не отличались (табл. 4). Токсичность была существенно выше при использовании комбинации DBDT.

В ходе другого рандомизированного исследования также не удалось доказать превосходство комбинации CVD над монотерапией дакарбазином [8]. Проведенный авторами спустя 7 лет окончательный анализ лишь подтвердил вывод о равной эффективности этих двух режимов [31].

Тем не менее во многих странах мира комбинации с включением ДТЦС в качестве химиотерапии первой линии по-прежнему занимают ведущее место в лечении метастатической меланомы. В первую очередь это объясняется желанием врачей задействовать весь арсенал активных при данном заболевании цитостатиков, а также явным дефицитом масштабных рандомизированных исследований, которые убедительно демонстрировали бы отсутствие преимуществ у комбинированных режимов.

На наш взгляд, у больных с хорошим соматическим состоянием предпочтительнее использовать комбинированную химиотерапию, в то время как у ослабленных пациентов с сопутствующей патологией и/или призна-

Таблица 3. Эффективность комбинации DBDT [11, 20, 33–35, 39, 45, 46]

Автор, год	Число больных	Полные регрессии, %	Частичные регрессии, %	Общая эффективность, %
Del Prete S., 1984	20	20	35	55
Mastrangelo M., 1991	147	12	28	40
McClay E., 1992	45	11	40	51
Richards I., 1992	20	0	55	55
Saba H., 1993	48	15	23	38
Schultz M., 1997	24	13	25	38
Margolin K., 1998	69	6	10	16
Hoffmann R., 1998	69	10	29	39

Таблица 4. Сравнение эффективности монотерапии DTIC с комбинациями DBDT и CVD [8, 9]

Автор	Режимы	Число больных	Эффективность, %	Выживаемость (медиана), мес
Chapman P., 1999	DTIC	240	10	6,3
	DBDT		18*	7,7 *
Buzaid A., 1993	DTIC	150	19	5
	CVD		14*	6 *

* $p > 0.05$.

ками полиорганной недостаточности оптимальным представляется проведение монотерапии дакарбазином.

При выборе лечебной комбинации следует также руководствоваться локализацией метастатического поражения. При наличии метастазов в головной мозг, которые клинически могут выявляться у 8–46% больных диссеминированной меланомой, преимущество имеют комбинации с производными нитрозомочевинны, поскольку препараты этой группы способны преодолевать гематоэнцефалический барьер. На данный момент мы располагаем результатами нескольких исследований, в которых рассматривались возможности терапии больных меланомой с метастатическим поражением головного мозга. В одном из них монотерапия фотемустином была эффективна в 25% случаев, в другом – не уступала комбинации этого препарата с лучевой терапией (табл. 5).

Таким образом, отсутствие единого мнения о том, какой режим и/или комбинацию следует считать стандартными при лечении диссеминированной меланомы, предопределило разработку новых лекарственных подходов – иммунотерапии и иммунохимиотерапии.

ЗНАЧЕНИЕ ТАМОКСИФЕНА В ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РЕЖИМАХ

В ранних работах, в которых оценивалась эффективность монотерапии тамоксифеном у больных меланомой, была отмечена слабая (менее 5%) противоопухолевая активность этого препарата [43]. В то же время результаты отдельных исследований свидетельствовали, что добавление тамоксифена к цисплатину приво-

дит к усилению цитотоксического действия последнего *in vitro*. Данное наблюдение послужило основанием для изучения роли тамоксифена в составе химиотерапевтических схем и комбинаций. В 1993 г. E. McClay на небольшой группе больных продемонстрировал возможность преодоления резистентности опухоли к цисплатину после комбинации его с тамоксифеном в дозе 20 мг/сут. У 3 (16%) из 19 больных, не ответивших на монотерапию цисплатином, простое добавление тамоксифена в схему лечения приводило к развитию частичных ремиссий [36].

В одном из первых рандомизированных исследований комбинация дакарбазин+тамоксифен оказалась эффективнее монотерапии дакарбазином [10]. Причем, среди больных, получавших комбинированную терапию, частота ремиссий и показатели выживаемости у женщин были достоверно выше, чем у мужчин, что, вероятно, и повлияло на результаты лечения данной группы.

В последующих двух рандомизированных исследованиях результаты лечения, как мужчин, так и женщин, не зависели от присутствия тамоксифена в составе «Dartmouth»-режима, а монотерапия дакарбазином по эффективности не уступала комбинации дакарбазин+тамоксифен (табл. 6). Соответственно был сделан вывод, что химиотерапевтические схемы с включением тамоксифена не могут являться стандартными лекарственными комбинациями.

И все же некоторые исследователи допускают, что у отдельных больных тамоксифен является активным компонентом противоопухолевой терапии, хотя при этом может и не оказывать существенного влияния на результаты химиотерапии в целом.

Таблица 5. Эффективность химиотерапии с включением фотемустина при метастазах меланомы в головной мозг [3, 12, 21]

Автор	Режим терапии	Число больных	Эффект, %	Выживаемость (медиана)
Jacquillat C., 1990	Фотемустин	Всего, n=153	24	6 мес
		Метастазы в мозг, n=36	25	-
Avril M., 1992	Фотемустин +дакарбазин	Всего, n=103	27	10,5 мес
		Метастазы в мозг, n=19	26	-
Фотемустин 100 мг/м ² в 1-й и 8-й дни; дакарбазин 250 мг/м ² в 15–18-й дни; интервал 4 нед				
Delauney M., 1999*	Фотемустин	Метастазы в мозг, n=76	7	85 дней
	Фотемустин+ЛТ		10	105 дней p>0,05

*Рандомизированное исследование.

Таблица 6. Результаты рандомизированных исследований, в которых оценивалась роль тамоксифена в химиотерапевтических режимах с включением DTIC и DDP [10, 19, 44]

Автор	Режимы	Число больных	Эффективность, %	Выживаемость (медиана), мес
Cocconi G., 1992	DTIC	117	12%	7
	DTIC+Tmx		28*	11 *
Rusthoven J., 1996	DBD+Tmx	211	30	7
	DBD		21	7
Falson C., 1998 (EORTC3690)	DTIC	271	15	10
	DTIC+Inf		21	9,3
	DTIC+Tmx		18	8
	DTIC+Inf+Tmx		19	9,5

Примечание. DTIC – дакарбазин, Inf – интерферон, Tmx – тамоксифен, DBD – дакарбазин+кармустин+цисплатин.
* $p < 0,05$.

В нашем отделении мы предпочитаем использовать тамоксифен в составе первой линии комбинированной химиотерапии с включением дакарбазина, в первую очередь у женщин, а также в комбинации с цисплатином в качестве терапии второй линии у пациентов, ранее безуспешно получавших монотерапию дакарбазином. Однако при назначении тамоксифена необходимо помнить о риске развития тромбозомболических осложнений у больных с явлениями коагулопатии и возможном повышении гематологической токсичности химиотерапии.

ИММУНОТЕРАПИЯ И ИММУНОХИМИОТЕРАПИЯ (БИОХИМИОТЕРАПИЯ)

Меланома кожи является иммуногенной опухолью, т.е. способной при определенных условиях стимулировать противоопухолевый иммунный ответ. Этот факт подтверждается рядом лабораторных и клинических наблюдений – клетки меланомы продуцируют ассоциированные с опухолью антигены, а также при меланоме возможны спонтанные регрессии первичного образования, сопровождающиеся выраженной лимфоцитарной инфильтрацией опухоли и развитием витилиго. Поэтому попытки внедрения неспецифических иммунотерапевтических подходов при диссеминированной меланоме выглядят вполне обоснованными. В настоящее время в лечебной практике применяются два цитокина – интерферон-альфа и интерлейкин-2 (ИЛ-2), которые в монорежиме приводят к объективным эффектам в 15–20% случаев [24, 48].

На основании данных многочисленных исследований, проведенных в 80-х годах в рамках I и II фазы, был сделан вывод, что эффективность интерферона-альфа составляет в среднем 16%, а медиана продолжительности ремиссий – 4–6 мес. Оптимальным дозовым режимом, с точки зрения эффективности и токсичности, для интерферона-альфа считается 5×10^6 МЕ/м² × 3 раза в неделю при подкожном способе введения [14].

В ходе клинических исследований изучены различные режимы терапии ИЛ-2 – болюсный, непрерывный инфузионный и подкожный. В США для практического применения рекомендован метод болюсных внутривенных инфузий, предусматривающий введение ИЛ-2

по 600–720,0 × 10³ МЕ/кг каждые 8 ч в течение 5 дней. Такой режим считается наиболее токсичным и должен проводиться в условиях отделения интенсивной терапии, поскольку часто требует дополнительных реанимационных мероприятий в связи с практически неизбежным развитием серьезных осложнений (кардиотоксичность, гипотония, отек легких, сепсис и др.). В одном из исследований данный способ ведения ИЛ-2 сопровождался 2,2% летальностью, несмотря на то, что большинство включаемых больных были соматически сохранными [42]. Проведенный в 1999 г. мета-анализ результатов лечения 270 больных метастатической меланомой, получавших ИЛ-2 болюсно в высоких дозах, показал, что этот режим эффективен у 16% пациентов (6% полных и 10% частичных ремиссий) [1]. Важно, что регрессии встречались при висцеральных локализациях метастазов и большом объеме опухолевой массы, а также у пациентов, уже получавших ранее химиотерапию. Медиана продолжительности эффектов составила 8,9 мес. Причем, в течение первых двух лет больные, леченные с эффектом, подвержены максимальному риску развития рецидива заболевания, который регистрируется у 97% пациентов с частичными регрессиями и у 41% – с полными регрессиями. Однако при ремиссиях длительностью более 30 мес вероятность развития рецидива сводится к нулю. Данное наблюдение позволило авторам говорить о возможности излечения отдельных больных. К сожалению, достигаемые с помощью болюсного способа введения ИЛ-2 ремиссии не отразились на показателях общей выживаемости пациентов диссеминированной меланомой.

В ряде небольших исследований был использован режим длительных непрерывных инфузий ИЛ-2, который оказался менее токсичным, а по эффективности сопоставим с болюсным введением [13–15, 28, 49]. Тем не менее частота фебрильной нейтропении превышала 60%.

Подкожный способ введения ИЛ-2 в режиме монотерапии также изучался в рамках I фазы клинических исследований [16]. При эскалации дозы ИЛ-2 до 12×10^6 /м² в сутки объективный эффект зарегистрирован у 9% больных при минимальной токсичности. Попытки сочетанного применения интерферона-альфа и

Таблица 7. Эффективность комбинации ИЛ-2+интерферон-а [24, 48]

Автор	Схема терапии	Число больных	Эффекты,%	Выживаемость (медиана), мес
Sparano J., 1993*	ИЛ-2	85	5	10
	ИЛ-2+Inf-а		10**	10
ИЛ-2 болюсно 6×10^6 ЕД/м ² , каждые 8 ч, в 1–5-й дни; Inf-а 3×10^6 /м ² , в 1–5-й дни, интервал 2 нед				
Keilholz U., 1997, EORTC	ИЛ-2+Inf-а	66	18	9
Inf-а: 10×10^6 /м ² в 1–5-й дни; ИЛ-2 – режим <i>descrescendo</i> 5–9-й дни.				
ИЛ-2: 18×10^6 МЕ/м ² инфузия в течение первых 6 ч, далее 18×10^6 МЕ/м ² /12 часов, 18×10^6 /м ² /24 ч и в течение последующих 3 сут по $4,5 \times 10^6$ МЕ/м ² /24 ч.				

*Рандомизированное исследование.

** $p > 0,05$

ИЛ-2 себя не оправдали, так как не привели к ожидаемому повышению эффективности лечения (табл. 7).

Хотя отдаленные результаты лечения больных диссеминированной меланомой с помощью неспецифической иммунотерапии так и не удалось улучшить, т.е. медиана общей выживаемости не изменилась, в отдельных случаях могут регистрироваться длительные (2 года и более) ремиссии. Впрочем, продолжительные эффекты свойственны не только иммунотерапевтическому, но и химиотерапевтическому подходу. В недавнем ретроспективном анализе результатов лечения больных, получавших «Dartmouth»-режим, 5-летняя выживаемость пациентов с полной ремиссией достигла 33% [32].

Во многих лечебных учреждениях иммунотерапия интерфероном-альфа и/или ИЛ-2 является методом выбора при лечении не ответивших на химиотерапию больных или в случае рецидива заболевания у больных, леченных с эффектом.

Середина 90-х годов ознаменовалась появлением сообщений о высокой эффективности сочетанного применения цитостатиков и цитокинов при диссеминированной меланоме. Данный метод лечебного воздействия получил название иммунохимиотерапии или биохимиотерапии.

В ряде работ, выполненных на малом числе больных, изначально были продемонстрированы впечатляющие результаты, которые требовали своего подтверждения в проспективных рандомизированных исследованиях. Так, использование комбинаций CVD и DBDT в сочета-

нии с ИЛ-2+интерферон-а привели к объективному эффекту у 39–62% больных, а средняя продолжительность жизни приблизилась к 13 мес (табл. 8) [22, 26, 37]. В свою очередь, попытки усиления цитотоксичности дакарбазина и цисплатина за счет добавления интерферона не увенчались успехом [19].

К настоящему моменту уже доступны результаты некоторых международных кооперированных рандомизированных исследований, сравнивающих иммунохимиотерапевтический и химиотерапевтический подходы (табл. 9). К сожалению, они пока не смогли определить, какой из режимов предпочтительней. Разница в показателях выживаемости больных не достигла статистической значимости. Вместе с тем, достоверное увеличение частоты полных и частичных ремиссий в отдельных исследованиях, а иногда и времени до прогрессирования, оставляют надежду на перспективность иммунохимиотерапевтических режимов.

В ближайшее время будут подводиться окончательные итоги исследований EORTC №18951 и ECOG/SWOG №3695, на основании которых, вероятно, все же удастся поставить точку в споре об эффективности того или иного подхода.

На наш взгляд, было бы преждевременным рассматривать иммунохимиотерапию в качестве стандартного метода лечения больных диссеминированной меланомой. В то же время во многих клиниках мира биохимиотерапевтические режимы используются у больных с хорошим соматическим статусом при большом объеме опухолевого поражения или быстро про-

Таблица 8. Эффективность иммунохимиотерапевтических комбинаций, изученных в рамках II фазы клинических исследований [22, 26]

Автор	Схема терапии	Число больных	Эффекты, %
Legha S., 1997	CVD+ИЛ-2/Inf-а (последовательный)	61	59
CVD: цисплатин 20 мг/м ² , в 1–4-й дни; винбластин 1,5 мг/м ² в 1–5-й дни; дакарбазин 800 мг/м ² – 1-й день, ИЛ-2 9×10^6 МЕ/м ² непрерывная инфузия в 5–8-й и 17–20-й дни, Inf-а 5×10^6 /м ² МЕ подкожно в 5–9-й и 17–21-й дни. Интервал 21 день			
Legha S., 1997	CVD+ИЛ-2/Inf-а (конкурентный)	53	62
CVD, ИЛ-2 9×10^6 МЕ/м ² непрерывная инфузия в 1–4-й дни; Inf-а 5×10^6 /м ² МЕ подкожно в 1–5-й дни и 8, 10, 12, 14-й дни. Интервал 21 день			
Katanabrou D., 2000	DBD+ИЛ-2/Inf-а	109	39
DBD: цисплатин 35 мг/м ² в 8–10-й дни, дакарбазин 250 мг/м ² в 8–10-й дни, кармустин 150 мг/м ² – 8-й день; ИЛ-2 5×10^6 /м ² подкожно в 1, 3, 5-й дни; Inf 5×10^6 /м ² подкожно в 1, 3, 5-й дни. Интервал 28 дней			

Таблица 9. Сравнение эффективности иммунохимиотерапии и химиотерапии в рандомизированных исследованиях [17, 23, 24, 40, 41]

Автор	Режим терапии	Число больных	Эффект, %	Время до прогрессирования	Выживаемость (медиана), мес
Keilholz U., 1997, EORTC	IL-2/Inf-a	138	18	53 дня	9 мес
	IL-2/Inf-a+DDP		35*	92 дня*	9 мес
Rosenberg S., 1999	DTIC/DDP/Tmx	102	27	–	15,8 мес
	DTIC/DDP+IL-2/Inf		44	–	10,7 мес
Eton O., 2000	CVD	190	25	2,4 мес	9,5
	CVD+IL-2/Inf (последовательный)		48*	4,6 мес*	11,8
Ridolfi R., 2001	DBD	176	20	3 мес	9,5
	DBD+IL-2/Inf (подкожно)		25	4 мес	11,0
Keilholz U., 1999, EORTC №18951	DDP/DTIC/Inf-a	118	28	Предварительные результаты	
	DDP/DTIC/Inf+IL-2		22		
Atkins M., ECOG/SWOG	CVD			Исследование продолжается	
	CVD+IL-2/Inf (конкурентный)				

Примечание: DDP – цисплатин; DTIC – дакарбазин; BCNU – кармустин; CVD – режим, DBD – режим.
.* p<0,05.

грессирующим течением заболевания.

Какой должна быть тактика дальнейшего лечения в случае достижения объективного эффекта?

Принимая во внимание, что именно больные с полной регрессией опухолевого процесса имеют значительное преимущество в прогностическом отношении, проводя химиотерапию (иммунохимиотерапию), прежде всего, необходимо стремиться к полной элиминации всех проявлений заболевания.

При отсутствии признаков прогрессирования желательно продолжать лечение до достижения максимального объективного эффекта. Далее, целесообразно рассмотреть возможность хирургического удаления резидуальных единичных метастазов или перевести больного на поддерживающую иммунотерапию. В литературе имеются данные о том, что у пациентов с частичной ремиссией или стабилизацией, достигнутой с помощью иммунохимиотерапии, в 17% случаев может

регистрироваться полный эффект на фоне последующей биотерапии ИЛ-2+ГМ-КСФ (GM-CSF) [38, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К сожалению, тяжело признавать, что с момента внедрения дакарбазина в клиническую практику, мы не смогли достигнуть выразительных успехов в лечении диссеминированной меланомы. И все же, возможность добиться продолжительных эффектов у отдельных больных с помощью имеющихся терапевтических подходов вполне реальна. Это, в свою очередь, говорит о необходимости более глубокого изучения биологических особенностей данного заболевания и понимания тонких механизмов регуляции противоопухолевого иммунного ответа. В настоящее время в этом направлении проводятся исследования, основной задачей которых является разработка более специфических методов иммунотерапевтического воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atkins M.B., Lotze M.T., Dutcher J.P. et al. High-dose recombinant interleukin-2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993 // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 2105–2116.
2. Atkins M.B. Interleukin-2 in metastatic melanoma: establishing a role// *Cancer J. Sci. Amer.* – 1997. – Vol. 3 (suppl. 1). – P. 7–8.
3. Avril M.F., Bonnetterre J., Cupissol D. et al. Fotemustine plus dacarbazine for malignant melanoma// *Europ. J. Cancer.* – 1992. – Vol. 11. – P. 1807–1811.
4. Balch C.M., Houghton A.N., Peters L.J. Cutaneous melanoma// *Cancer: Principles & Practice of Oncology, 4th ed.* De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds). – Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1993. – P. 1636–1644.
5. Barth A., Wanek L., Morton D. Analysis of prognostic factors in 1521 patients with metastatic melanoma// *Proc. ASCO.* – 1995. – *Abstr.* 1299.
6. Bedikian A., Weiss G., Legha S. et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced cutaneous malignant melanoma previously untreated with chemotherapy// *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 13. – P. 2895–2899.
7. Bleehen N.M., Newlands E.S., Lee S.M. et al. Cancer research campaign phase II trial of temozolomide in metastatic melanoma// *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol 13. – P. 910–913.

8. Buzaid A.C., Legha S., Winn R. et al. Cisplatin, Vinblastin and Dacarbazine versus Dacarbazine alone in metastatic melanoma: preliminary results of a phase III Cancer Community Oncology Program (CCOP) trial// *Proc. ASCO*. – 1993. – Abstr. 1328.
9. Chapman P., Einhorn L.H., Meyers M. et al. A Phase III Multicenter Randomized Trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma// *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 2745-2751.
10. Cocconi G., Bella M., Calabresi F. et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen// *New Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 516–523.
11. Del Prete S.A., Maurer L.H., O'Donnell J. et al. Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine and tamoxifen in metastatic melanoma// *Cancer Treat. Rep.* – 1993. – Vol. 68. – P. 1403–1405.
12. Delaunay M., Mohr P., Mornex F. et al. A randomized phase III trial of fotemustine versus fotemustine combined with whole brain radiation for brain metastases of melanoma. Ninth international congress on anti-cancer treatment, 1999. – Abstr. 96.
13. Dillman R.O., Oldham R.K., Bart N.M. et al. Continuous interleukin-2 and tumor infiltrating lymphocytes as treatment of advanced melanoma: A national biotherapy study group trial// *Cancer (Philad.)*. – 1991. – Vol. 68. – P. 1–8.
14. Dorval T., Palangie T., Jouve M. et al. Clinical phase II trial of recombinant DNA interferon (interferon alpha 2b) in patients with metastatic malignant melanoma// *Cancer (Philad.)*. – 1986. – Vol. 58. – P. 215–218.
15. Dutcher J.P., Gaynor E.R., Boldt D.H. et al. A phase II study of high-dose continuous infusion interleukin-2 with lymphokine-activated killer cells in patients with metastatic melanoma// *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9. – P. 641–648.
16. Eton O., East M. et al. Phase I trial of subcutaneous recombinant human IL-2 in patients with metastatic melanoma// *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 1999. – Abstr. 2053.
17. Eton O., Legha S., Bedikian A. et al. Phase II randomized trial of cisplatin, vinblastine and dacarbazine plus IL-2 and INF versus CVD in patients with metastatic melanoma // *Proc. ASCO*. – 2000. – Vol. 19. – Abstr. 2174.
18. Falkson C.I., Falkson G., Falkson H.C. Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma// *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9. – P. 1403–1408.
19. Falkson C.I., Ibrahim J., Kirkwood J. et al. A randomized phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine + interferon alfa-2b versus dacarbazine + tamoxifen versus dacarbazine + interferon alfa-2b + tamoxifen in metastatic malignant melanoma: an ECOG trial// *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 1743–1751.
20. Hoffman R., Muller I. et al. Risk and outcome in metastatic malignant melanoma patients receiving DTIC, cisplatin, BCNU and tamoxifen followed by immunotherapy with interleukin-2 and interferon alpha-2a// *Brit. J. Cancer*. – 1998. – Vol. 78. – P. 1076–1080.
21. Jacquillat C., Khayat D., Banzet P. et al. Final report on a french multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases// *Cancer (Philad.)*. – 1990. – Vol. 66. – P. 1873–1878.
22. Kamanabrou D., Lippold A., Lee C., et al. Combination of chemotherapy with IL-2 and interferon alfa for the treatment of metastatic melanoma; results of a monocenter phase II study in 109 patients// *Proc. ASCO*. – 2000. – Vol. 19. – Abstr. 2248.
23. Keilholz U., Cornelis J., Gore M. et al. Dacarbazine, cisplatin and interferon alpha with or without IL-2 in advanced melanoma: interim analysis of EORTC trial 18951// *Proc. ASCO*. – 1999. – Vol. 18. – Abstr. 2043.
24. Keilholz U., Goey S., Punt C. et al. Interferon alfa-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: A randomized trial of the EORTC-MCG// *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 2579–2588.
25. Lattanzi S.C., Tosteson T., Chertoff J. et al. Dacarbazine, cisplatin and carmustine, with or without tamoxifen, for metastatic melanoma: 5-year follow-up // *Melanoma Res.* – 1995. – Vol. 5. – P. 365–369.
26. Legha 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// *Cancer J. Sci. Amer.* – 1997. – Vol. 3 (suppl. 1). – P. 9–15.
27. Legha S.S. Role of Interferon Alfa in the Treatment of Metastatic Melanoma// *Semin. Oncol.* – 1997. – Vol. 24, No. 1 (suppl. 4). – P. 24–31.
28. Legha S.S., Gianan M.A., Plager C. et al. Evaluation of interleukin-2 administered by continuous infusion in patients with metastatic melanoma// *Cancer (Philad.)*. – 1996. – Vol. 77. – P. 89–96.
29. Legha S.S., Ring S., Papadopoulos N. et al. A phase II trial of Taxol in metastatic melanoma// *Cancer (Philad.)*. – 1990. – Vol. 65. – P. 2478–2481
30. Lotze M.T., Kirkwood J.M. *Current Cancer Therapeutics*; 2-nd Edit. – C. Livingstone. – 1996. – P. 178–184.
31. Lotze M., Kirkwood J. et al. Cutaneous melanoma in DeVita V.T., Hellman S.A., Rosenberg S.A. (6th eds.): *Principles and Practice of Oncology*. – Philadelphia: Lippincott Co., 2001. – P. 2012–2069.
32. Manola J., Ibrahim J., Atkins M. et al. Prognostic factors in metastatic melanoma: A pooled analysis of ECOG trials// *Proc. ASCO*. – 2000. – Vol. 19. – Abstr. 2171.
33. Margolin K., Liu P-Y., Flaherty L. et al. Phase II stud of carmustine, DTIC, cisplatin and tamoxifen in advanced melanoma: a Southwest Oncology Group study// *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 664-669.
34. Mastrangelo M.J., Bellet R.E., Berd D. *Agressive chemotherapy for melanoma*, in DeVita V.T., Hellman S.A., Rosenberg S.A. (eds): *Principles and Practice of Oncology*, Vol. 5(5). – Philadelphia: Lippincott Co., 1991. – P. 1–11.
35. McClay E.F., Mastrangelo M.J., Berd D. et al. Effective combination chemo/hormonal therapy for malignant melanoma: Experience with three consecutive trials// *Int. J. Cancer*. – 1992. – Vol. 50. – P. 553–556.
36. McClay E.F., McClay M.E., Albright K.A. et al. Tamoxifen modulation of cisplatin resistance in patients with metastatic melanoma: A biologically important observation// *Cancer (Philad.)*. – 1993. – Vol. 72. – P. 1914–1918.
37. McDermott D., Mier J., Lawrence D. et al. A phase II pilot trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2 and interferon alpha-2b in patients with metastatic melanoma// *Proc. ASCO*. – 1997. – Vol. 16. – Abstr. 1766.

38. O'Day S., Boasberg P., Kristedja T. et al. Updated results of maintenance biotherapy with IL-2 and GM-CSF for patients with metastatic melanoma// *Proc. ASCO.* – 2001. – Vol. 20. – Abstr. 1405.
39. Richards J.M., Gilewski T.A., Ramming et al. Effective chemotherapy for melanoma after treatment with interleukin-2// *Cancer (Philad.)*. – 1992. – Vol. 69. – P. 427–429.
40. Ridolfi R., Romanini A., Labianca R. et al. Chemotherapy vs. Biochemotherapy: Phase III trial in outpatients with advanced melanoma // *Proc. ASCO.* – 2001. – Vol. 20. – Abstr. 1392.
41. Rosenberg S., Yang J., Schawartzentruber D. et al. Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with IL-2 and interferon alfa-2b// *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 968–975.
42. Rosenberg S.A., Yang J.C., Topalian S.L. et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cancer using high-dose bolus interleukin-2// *JAMA.* – 1994. – Vol. 271. – P. 907–913.
43. Rumke P., Kleeberg U.R., MacKie R.M. et al. Tamoxifen as a single agent for advanced melanoma in postmenopausal women. A phase II study of the EORTC malignant melanoma cooperative group// *Melanoma Res.* – 1992. – Vol. 2. – P. 153–155.
44. Rusthoven J.J., Quirt I.C., Iscoe N.A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma// *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 2083–2090.
45. Saba H.I., Klein C., Reintgen D. Management of advanced stage IV metastatic melanoma with a platinol based combination chemotherapy regimen: A University of South Florida and H. Lee Moffitt Melanoma Center study// *Proc. ASCO.* – 1993. – Abstr. 397.
46. Schultz M., Buzaid A.C., Poo W.J. A Phase II study of cisplatin, dacarbazine, carmustine, tamoxifen, and interferon-alpha 2B in metastatic melanoma// *Melanoma Res.* – 1997. – Vol. 7. – P. 147–151.
47. Seigler S.A., Lucas V.S., Pickett N.J. et al. DTIC, CCNU, Bleomycin and Vincristine in metastatic melanoma// *Cancer (Philad.)*. – 1980. – Vol. 46. – P. 2346–2348.
48. Sparano J.A., Micetich K.C., Sunderlend M. et al. A randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon-alpha-2A in patients with advanced melanoma// *Proc. ASCO.* – 1993. – Abstr. 1332.
49. Tsioulas G., Boasberg P., O'Day S. et al. Salvage metastasectomy improve survival in stage IV melanoma patients treated with concurrent biochemotherapy// *Proc. ASCO.* – 2001. – Vol. 20. – Abstr. 1440.