
ОБЗОРЫ

УДК: 616-006.81

ДИССЕМИНИРОВАННАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.Г. Закурдяева, А.Ф. Цыб

*Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск
249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королёва, 4, e-mail: zakur60@mail.ru*

Обзор литературы посвящен иммунотерапии, биохимиотерапии, а также противоопухолевым вакцинам в терапии диссеминированной меланомы кожи. Проанализированы результаты нерандомизированных и рандомизированных исследований, в которых показана сравнительная эффективность различных лекарственных средств для лечения III–IV стадии заболевания. Обсуждается значимость ряда препаратов, применяемых в настоящее время для паллиативного лечения больных как в монорежиме, так и в схемах комбинированной терапии.

Ключевые слова: диссеминированная меланома кожи, иммунотерапия, биохимиотерапия, вакцинотерапия.

DISSEMINATED SKIN MELANOMA (REVIEW)

Zkurdyayeva I.G., Tsyb A.F.

*Medical Radiological Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, e-mail: zakur60@mail.ru*

Effectiveness of immunotherapy, biochemotherapy and vaccine therapy in treatment of disseminated skin melanoma is discussed in the review. Effectiveness of different drugs for treatment of the disease of III–IV stages used in non-randomized and randomized trials is compared and analyzed. Role of different drugs currently used alone or in combination for palliative treatment is discussed.

Key words: disseminated skin melanoma, immunotherapy, biochemotherapy, vaccine therapy.

Диссеминированная меланома кожи относится к заболеванию, при котором эффективность большинства противоопухолевых препаратов хорошо изучена. В США для лечения IV стадии меланомы зарегистрирован дакарбазин (DTIC) и интерлейкин-2 (ИЛ-2). Кроме того, часто используются темозоломид-пролекарство DTIC, интерферон-альфа как в монорежиме, так и в комбинированной терапии [26]. Предшествующие клинические исследования дакарбазина (в виде монотерапии и в составе полихимиотерапии) при распространенной меланоме показали минимальную или умеренную противоопухолевую активность [11, 15, 17, 27, 53, 63, 64].

Достаточно невысокая эффективность имеющихся лекарственных препаратов побудила к поиску новых лекарственных средств для лечения генерализованных форм меланомы кожи. Начали внедряться комбинированные методы, включающие различные режимы полихимиотерапии, химиотерапии в комбинации с иммунотерапией (интерферон-альфа {ИФ}

± интерлейкин-2 {ИЛ-2}), т.е. так называемой биохимиотерапии. Проведено несколько рандомизированных исследований, сравнивающих результаты химиотерапии и ее комбинации с иммунотерапией (ИФ ± ИЛ-2). Несмотря на противоречивость полученных данных, была отмечена большая эффективность биохимиотерапии. Рядом зарубежных ученых у больных с метастатической меланомой оценена эффективность сочетанной химиотерапии и интерферона-альфа (ИФ) ± интерлейкина-2 (ИЛ-2) [54]. Ими был выполнен метаанализ всех клинических исследований, сравнивающих эффективность биохимиотерапии и химиотерапии. Оценены следующие показатели: частота частичных (ЧР) и полных регрессий (ПР), общая эффективность, т.е. суммарная частота полных и частичных регрессий (ОЭ), длительность регрессий, продолжительность жизни без прогрессирования, общая выживаемость (ОВ) и токсичность. В зависимости от вида иммунотерапии, проводимой в группе биохимиотерапии – только ИФ

или комбинации ИФ и ИЛ-2, – клинические исследования при анализе были разделены на две соответствующие подгруппы. Проанализировано 18 рандомизированных исследований, в 11 из которых проводилась химиотерапия ± ИФ, в 7 – химиотерапия ± ИФ и ИЛ-2. В этих исследованиях участвовали более 2600 больных, при этом зарегистрировано 555 эффектов и 2039 летальных исходов. В группе биохимиотерапии отмечалось явное превосходство по частоте ЧР (отношение шансов {ОШ} 0,66; 95 % доверительный интервал {ДИ} 0,53–0,82; $p=0,0001$); ПР (ОШ 0,50; 95 % ДИ 0,35–0,73; $p=0,0003$) и ОЭ (ОШ 0,59; 95 % ДИ 0,49–0,72; $p<0,00001$) по сравнению с группой химиотерапии. Общая эффективность оказалась высокой как для подгруппы ИФ (ОШ 0,60; 95 % ДИ 0,46–0,79; $p=0,0002$), так и для подгруппы ИФ+ИЛ-2 (ОШ 0,58; 95 % ДИ 0,44–0,77; $p=0,0001$). Однако при сравнении результатов по показателю общей выживаемости (ОВ) (ОШ 0,99; 95 % ДИ 0,91–1,08; $p=0,9$) в связи с неоднородностью лечебного эффекта в отдельных клинических группах ($p=0,006$) различия были недостоверными. Данные этого метаанализа представляют исчерпывающую сводку и свидетельствуют о том, что биохимиотерапия отчётливо увеличивает частоту регрессий, но не приводит, как оказалось, к улучшению выживаемости.

Результаты III фазы испытаний с IL2 (и IFN) с различными режимами в сравнении с химиотерапией при метастатической меланоме (таблица) наглядно демонстрируют необходимость дополнительных исследований результативности комбинированных методов лечения метастатической меланомы, поскольку многие из режимов с применением таргетных препаратов и цитостатиков демонстрируют минимальный эффект или его отсутствие. Некоторые исследователи с целью увеличения эффективности пытались сочетать дакарбазин с таргетными препаратами. В подавляющем большинстве случаев меланомой был активирован сигнальный путь Ras-Raf-MEK-ERK. Показано, что пролиферация и выживание клеток меланомы зависят от активации этого сигнального пути [19, 35, 36, 43, 66].

Сорафениб ингибирует активность киназы Raf in vitro и in vivo и обладает выраженной дозозависимой активностью в отношении опухолей человека, перевитых животным [66, 67]. Эффективность монотерапии сорафенибом при распространённой меланоме низка, однако применение комбинации сорафениба и дакарбазина в исследованиях I фазы и открытых исследованиях II фазы сопровождалось умеренными токсическими явлениями и обнадеживающим противоопухолевым эффектом [28, 29, 30, 51].

Таблица

Результаты III фазы испытаний различных режимов IL2 (и IFN) в сравнении с химиотерапией при метастатической меланоме

Авторы	Сравниваемые режимы	Число больных	Медиана выживаемости	Достоверность
Sparano J.A. et al. (1993) [60]	IL-2 ± IFN	85	10,2 мес vs 9,7 мес	Нет
Keilholz U. et al. (1997) [46]	IL2/IFN ± C	133	9 мес vs 9 мес	Нет
Johnston S.R. et al. (1998) [42]	CDBT ± IFN/IL2	65	5,5 мес vs 5,0 мес	Нет
Dorval T. et al. (1999) [22]	C/IL-2 +/- IFN	117	10,4 мес vs 10,9 мес	Нет
Rosenberg S.A. et al. (1999) [59]	CDT ± IFN/IL2	105	15,8 мес vs 10,7 мес	$p<0,06$
Hauschild A. et al. (2001) [38]	D/IFN ± IL2	290	11 мес vs 11 мес	Нет
Eton O. et al. (2002) [31]	CVD ± IFN/IL2	183	9,5 мес vs 11,8 мес	$p<0,06$
Atzpodien J. et al. (2002) [10]	D/B/C/T ± IFN/IL-2	124	13 мес vs 12 мес	Нет
Agarwalla S.A. et al. (2002) [4]	IL-2 vs Histamine ± IL-2	305	8,2 мес vs 9,1 мес	Нет
Ridolfi R. (2002) [55]	CVD ± IFN/IL-2	176	9,5 мес vs 11 мес	Нет
Del Vecchio M. et al. (2003) [20]	CVD ± IFN/IL-2	139	12 мес vs 11 мес	Нет
Atkins M.B. et al. (2003) [9]	CVD ± IFN/IL-2	416	8,7 мес vs 8,4 мес	Нет
Keilholz U. et al. (2005) [45]	CD/IFN ± IL2	363	9 мес vs 9 мес	Нет

Примечание: D – Дакарбазин; C – Цисплатин; V – Винбластин; B – BCNU; T – Тамоксифен; IFN – интерферон-альфа; IL2 – интерлейкин-2.

Для оценки безопасности и эффективности сорафениба и дакарбазина было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в рамках II фазы, в задачу которого входила оценка эффективности и безопасности у больных с распространенной меланомой, не получавших ранее химиотерапии [18]. В многоцентровое исследование вошли больные с III (нерезектабельной) и IV стадиями меланомы, не лечившиеся ранее химиотерапевтическими препаратами. Всего был включён 101 больной, из них 50 получали плацебо + дакарбазин, а 51 – сорафениб + дакарбазин. В 1-й день каждого 21-дневного цикла больные получали дакарбазин в/в в дозе 1000 мг/м²; максимальное число циклов составляло 16. Сорафениб 400 мг или плацебо назначали внутрь 2 раза в день непрерывно. Основным изучаемым показателем служила продолжительность жизни без прогрессирования, которую оценивал независимый эксперт. Дополнительные показатели: время до прогрессирования, частота противоопухолевого эффекта и общая выживаемость. В предшествующих исследованиях эффективности дакарбазина в монорежиме медиана продолжительности жизни до прогрессирования варьировала от 1,5 до 1,6 мес [11, 53]. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования в группе сорафениб + дакарбазин – 11,7 нед (отношение рисков (ОР) 0,665; $p=0,068$). В группе сорафениб + дакарбазин отмечено статистически значимое увеличение 6- и 9-месячной выживаемости без прогрессирования и времени до прогрессирования (21,1 против 11,7 нед; ОР 0,619). Разницы в общей продолжительности жизни не выявлено (медиана этого показателя в группе сорафениб + дакарбазин составила 45,6 нед, в группе плацебо + дакарбазин – 51,3 нед; ОР 1,022). Комбинация сорафениба и дакарбазина хорошо переносилась больными с распространённой меланомой, токсические явления успешно поддавались коррекции, а ее применение вело к обнадеживающему увеличению продолжительности жизни без прогрессирования.

Зарубежными исследователями проводится исследование III фазы с целью оценки эффективности терапии первой и второй линии комбинации цитостатиков и сорафениба, ингибитора тирозинкиназы, V-gaf, обладающего важной

способностью ингибировать пути передачи сигналов в рецепторах 2-го типа фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2) [33]. Несколько клинических исследований II фазы посвящено использованию таргетных препаратов, ингибирующих действие PDGF (продуцируемый тромбоцитами фактор роста клеток эндотелия) и VEGF, гиперэкспрессия которых характерна для меланомы. Было показано, что иматиниб, ингибитор рецепторов PDGF-b, при использовании в монорежиме у больных диссеминированной меланомой не эффективен. Эффективность бевацизумаба, моноклонального антитела к VEGF-A, в этой популяции больных также была незначительна [14]. В настоящее время продолжается клиническое исследование II фазы, в котором оценивается эффективность комбинации этих препаратов. Тем не менее значение ангиогенеза в качестве цели для таргетной терапии при меланоме остаётся неясным.

Целесообразность комбинации ингибиторов ангиогенеза и ингибиторов других сигнальных каскадов с цитостатиками и иммуномодуляторами, по мнению исследователей, нуждается в дальнейшем изучении [2]. Низкой оказалась и эффективность Эрлотиниба в режиме монотерапии у больных диссеминированной меланомой кожи. Стабилизация заболевания продолжительностью до 8 нед достигнута в 4 из 14 наблюдений и у 2 больных – более 6 мес. Медиана времени до прогрессирования составила 60 (35–365) дней. Хотя в группе больных со стабилизацией заболевания медиана времени до прогрессирования составила 192,5 дня, а пациенты хорошо переносили лечение, продолжение исследований по оценке эффективности эрлотиниба в монорежиме при диссеминированной меланоме авторы сочли нецелесообразным [2, 68].

Меланома уже давно приковывает к себе внимание иммунологов и считается опухолью с выраженной иммуногенностью. Благодаря этим представлениям был разработан ряд препаратов для иммунотерапии: гаптенилированные аутологичные клетки [13], аллогенные клетки [39], ганглиозиды [16], раково-тестикулярные антигены [41, 65], антигены дифференцировки [21, 52], изменённые антигены дифференцировки [58] и комплексы белков теплового шока (БТШ) с пептидами [12]. Было показано, что боль-

шинство способов иммунотерапии приводит к возникновению гуморального или Т-клеточного иммунитета, а большая часть этих способов дает некоторый клинический эффект. Корреляцию между иммунным ответом и клинической активностью установить достаточно трудно, частично из-за малого числа случаев отчётливой клинической активности. В рамках исследований III фазы изучено несколько подходов к лечению IV стадии меланомы, но доказательств их эффективности не получено.

В одном из ранних нерандомизированных исследований адъювантная терапия с использованием 3 линий аллогенных меланомных клеток в комбинации с БЦЖ привела к увеличению общей выживаемости больных IV стадией меланомы, подвергшихся полному хирургическому удалению всех опухолевых очагов (49 % по сравнению с 37 % в группе наблюдения) [40]. Однако проведенное в дальнейшем исследование III фазы не показало преимуществ в выживаемости у таких пациентов по сравнению с контрольной группой, получавших только БЦЖ [32]. Предпринимались попытки использовать с целью противоопухолевой иммунизации генетически модифицированные опухолевые клетки, в геном которых интегрировались гены, ответственные за синтез цитокинов, стимулирующих иммунный ответ. Эксперименты на животных показали, что опухолевые клетки меланомы, содержащие ген, кодирующий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), обладают гораздо более выраженной способностью препятствовать последующей инокуляции меланомных клеток с неизмененным генотипом [1, 23]. Таким образом, данные предварительных исследований не противоречат предположению о возможной клинической эффективности вакцин, получаемых из опухолевых клеток (особенно аутологичных). Однако для доказательства или опровержения терапевтической эффективности подобных вакцин требуется проведение больших по объему исследований.

В настоящее время в рамках клинических исследований изучается эффективность противомеланомных вакцин, используемых как профилактически у хирургически излеченных больных для снижения риска развития метастазов, так и в случаях уже развившихся метастазов

для подавления их дальнейшего роста. В основе идеи создания вакцин лежит предположение о том, что таким образом можно стимулировать иммунный ответ против всех опухолевых клеток, присутствующих в организме. Вайтеспен – это первая и пока единственная лечебная вакцина на основе аутологичного опухолевого белка, эффективность которой была изучена в рандомизированном исследовании III фазы. Это открытое исследование проведено в 71 центре из разных стран мира. Была оценена противоопухолевая активность вайтеспена (выделенные из опухоли аутологичные комплексы белка теплового шока gp96 с пептидами) по показателю общей продолжительности жизни больных IV стадией меланомы. Анализ результатов лечения показал, что эффективность вайтеспена не имела статистически значимых отличий от результатов химиотерапии DTIC/темозоломид и/или интерлейкин-2 (ИЛ-2) и хирургического вмешательства [62]. Rosenberg S.A. et al. [56] было показано, что применение вакцин малоэффективно и не влияет на продолжительность жизни больных диссеминированной меланомой кожи. Korman A. et al. [49] высказали предположение о том, что применение анти-CTLA4 антител в монорежиме или в комбинации с цитокинами и вакцинами будет эффективно, вследствие изменений баланса между Т-хелперами и Т-супрессорами. Это может привести к изменению иммунного ответа и иммунного статуса у больных меланомой и вызывать регресс опухоли. Попытки усиления иммунного ответа при помощи дополнительного к вакцинации назначения иммуномодулирующих цитокинов (интерлейкина (ИЛ) – ИЛ-2) при лечении больных с диссеминированной меланомой привели к значительному увеличению частоты объективных ремиссий по сравнению с назначением только ИЛ-2. Однако подавляющее большинство достигнутых ремиссий было кратковременным [57]. Эффективность антител в монорежиме и в комбинациях с интерлейкином-2 и вакцинами оценивается в клинических исследованиях III фазы [5, 6, 24, 25, 34, 37, 47, 48]. Данные о результатах исследования к настоящему времени в доступной литературе отсутствуют.

В последние годы в рамках научно-технической программы «Разработка и внедрение в

медицинскую практику новых методов и средств диагностики и лечения онкологических и других заболеваний» оценена динамика цитокинов Th1 и Th2 типов иммунного ответа в сыворотке крови у больных диссеминированной меланомой кожи на фоне вакцинотерапии аутологичными дендритными клетками, «нагруженными» опухолевым лизатом *in vitro* (методика разработана в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН). Дендритные клетки вводились пациентам внутрикожно в несколько точек (от 2 до 10) в непосредственной близости от регионарных лимфатических коллекторов. Однократная доза введения клеток составляла от $1,0$ до $5,0 \times 10^6$ клеток, интервалы между вакцинациями 2–6 нед, кратность введения – до прогрессирования заболевания. В исследование было включено 53 пациента с регионарными и/или отдаленными метастазами, получающих вакцину в терапевтическом режиме в виде монотерапии. Большинству из них до начала вакцинотерапии проводилось интенсивное лекарственное лечение (химиотерапия, биохимиотерапия, иммунотерапия), на фоне которого отмечено прогрессирование заболевания, а также пациенты с той же распространенностью процесса после радикального хирургического вмешательства, после лечения в профилактическом режиме [3]. В ходе исследования отечественными исследователями было установлено нарушение продукции цитокинов у больных с диссеминированной меланомой. Достоверно низкое содержание IL-2, IL-12 и IFN- γ и, напротив, высокие уровни IL-4 и IL-10 свидетельствовали, по их мнению, о существующем дисбалансе Th1/Th2 иммунного ответа и смещению его в сторону Th2 типа у больных диссеминированной меланомой. Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем IL-10 и средним количеством дней до прогрессирования заболевания в терапевтической группе больных с аутологичной дендритной вакциной. Достоверных данных по изменению содержания IFN- γ и IL-4 при сравнительном анализе по среднему количеству дней до прогрессирования заболевания не было выявлено [3].

Таким образом, представленные в обзоре результаты анализа современного состояния лекарственного лечения диссеминированной

меланомы кожи свидетельствуют о том, что в последние годы интенсивно исследуются режимы иммунотерапии, биохимиотерапия, генно-инженерные аналоги вырабатываемых в организме человека биологически активных веществ, а также противоопухолевые вакцины, препараты генной терапии и другие. Однако многие из рандомизированных исследований слишком малы, чтобы дать клиническую оценку результативности по показателю увеличения продолжительности жизни. В настоящее время идет накопление данных, и вполне возможно, что можно надеяться на появление новых препаратов, которые улучшат результативность медикаментозного лечения больных с диссеминированной меланомой кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жуков Н.В. Вакцинотерапия в лечении солидных опухолей. Есть ли перспективы ее клинического применения? // Вместе против рака. 2008. № 3. С. 9–16.
2. Константинова М.М. Ингибиторы внутриклеточной передачи сигнала при меланоме: перспективы и разочарования таргетной терапии // Onconw. 2007. № 12. С. 1–8.
3. Парсункова К.А., Михайлова И.Н., Петенко Н.Н. и др. Цитокиновый профиль на фоне вакцинотерапии у больных с диссеминированной меланомой кожи // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Опухоли кожи и мягких тканей». СПб., 2009. С. 31–34.
4. Agarwala S.A., Glaspy J., O'Day S.J., et al. Results from a randomized phase III study comparing combined treatment with histamine dihydrochloride plus interleukin-2 versus interleukin-2 alone in patients with metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. P. 125–133.
5. Anaya D.A., Xing Y., Feng L. et al. Adjuvant high-dose interferon for cutaneous melanoma is most beneficial for patients with early stage III disease // Cancer. 2008. Vol. 112. P. 2030–2037.
6. Ascierto P.A., Kirkwood J.M. Adjuvant therapy of melanoma with interferon: Lessons of the past decade // Transl. Med. 2008. Vol. 27. P. 62.
7. Atkins M.B., Kunkel L., Szol M. et al. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: Long-term survival update // Cancer J. Sci. Am. 2000. Vol. 6. P. 11–14.
8. 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.
9. Atkins M.B., Lee S., Flaherty L.E. et al. A prospective randomized phase III trial of concurrent biochemotherapy (BCT) with cisplatin, vinblastine, dacarbazine (CVD), IL-2 and interferon alpha-2b (IFN) versus CVD alone in patients with metastatic melanoma (E3695): An ECOG-coordinated intergroup trial Proc Am Soc. // Clin. Oncol. 2003. Vol. 22. P. 708.
10. Atzpodien J., Neuber K., Kamanabro D. et al. Combination chemotherapy with or without s.c. IL-2 and IFN- α : results of a prospectively randomized trial of the Cooperative Advanced Malignant Melanoma Chemoimmunotherapy group (ACIMM) // Br. J. Cancer. 2002. Vol. 86. P. 179–184.
11. Bedikian A.Y., Millward M., Pehamberger H. et al. Bcl-2 Antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: The Oblimersen Melanoma Study Group // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 4738–4745.

12. Belli F., Testori A., Revoltini L. et al. Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous tumor-derived heat shock protein gp96-peptide complexes: Clinical and immunologic findings // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 4169–4180.
13. Bert D. M-vax: An autologous, haptenmodified vaccine for human cancer // *Expert Rev. Vaccines.* 2004. Vol. 3. P. 521–527.
14. Carson W.E., Biber J., Shah N. et al. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 22. P. 715. Abst. 2873.
15. Chapman P.B., Einhorn L.H., Meyers M.L. et al. 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.
16. Chapman P.B., Wu D., Ragupathi G. et al. Sequential immunization of melanoma patients with GD3 ganglioside vaccine and anti-idiotypic monoclonal antibody that mimics GD3 ganglioside // *Clin. Cancer. Res.* 2004. Vol. 10. P. 4717–4723.
17. Crosby T., Fish R., Coles B. et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD001215, 2000.
18. David F. Mc Dermott, Jeffrey A. Sosman, Rene Gonzalez et al. / Double-Blind Randomized Phase II Study of the Combination of Sorafenib and Dacarbazine in Patients With Advanced Melanoma: A Report From the 11715 Study Group // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 2178–2185.
19. Davies H., Bignell G.R., Cox C., et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer // *Nature.* 2002. Vol. 417. P. 949–954.
20. Del Vecchio M., Bajetta E., Vitali M. et al. Multicenter phase III randomized trial of cisplatin, vindesine and dacarbazine (CVD) versus CVD plus subcutaneous (sc) interleukin-2 (IL-2) and interferon-alpha-2b (IFN) in metastatic melanoma patients (pts) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 22. P. 709.
21. Di Pucchio T., Pilla L., Capone I. et al. Immunization of stage IV melanoma patients with Melan-A/MART-1 and gp 100 peptides plus IFN- α results in the activation of specific CD8(+) T cells and monocyte/dendritic cell precursors // *Cancer. Res.* 2006. Vol. 66. P. 4943–4951.
22. Dorval T., Negrier S., Chevreau C. et al. Randomized trial of treatment with cisplatin and interleukin-2 either alone or in combination with interferon-alpha-2a in patients with metastatic melanoma: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Multicenter, parallel study // *Cancer.* 1999. Vol. 85. P. 1060–1066.
23. Dranoff G., Jaffe E., Lazendy A. et al. Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocytemacrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. Vol. 90 (8). P. 1537–1546.
24. Dummer R., Hauschild A., Pentheroudakis G. Cutaneous malignant melanoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. P. 129–131.
25. Eggermont A.M., Suciu S., MacKie R. et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIB/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial // *Lancet.* 2005. Vol. 366. P. 1189–1196.
26. Eggermont A.M. Randomized trials in melanoma: An update // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2006. Vol. 15. P. 439–451.
27. Eggermont A.M., Kirkwood J.M. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: What have we learned in 30 years? // *Eur. J. Cancer.* 2004. Vol. 40. P. 1825–1836.
28. Eisen T., Ahmad T., Gore M.E. et al. Phase I trial of BAY 43-9006 (sorafenib) combined with dacarbazine (DTIC) in metastatic melanoma patients // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 712.
29. Eisen T., Ahmad T., Flaherty K.T. et al. Sorafenib in advanced melanoma: A phase II randomised discontinuation trial analysis // *Br. J. Cancer.* 2006. Vol. 95. P. 581–586.
30. Eisen T., Marais R., Affolter A. et al. An open label phase II study of sorafenib and dacarbazine as first-line therapy in patients with advanced melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 479.
31. Eton O., Legha S.S., Bedikian A.Y. et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: Results from a phase III randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 2045–2052.
32. Faries M.B., Morton D.L. Therapeutic vaccines for melanoma: current status // *Bio Drugs.* 2005. Vol. 19 (4). P. 247–460.
33. Flaherty K.T. New molecular targets in melanoma // *Curr. Opin. Oncol.* 2004. Vol. 16. P. 150–154.
34. Garbe C., Radny P., Linse R. et al. Adjuvant low-dose interferon alpha-2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. P. 1195–1201.
35. Gollob J.A., Wilhelm S., Carter C. et al. Role of Raf kinase in cancer: Therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction Pathway // *Semin. Oncol.* 2006. Vol. 33. P. 392–406.
36. Haluska F.G., Ibrahim N. Therapeutic targets in melanoma: Map kinase Pathway // 2006. *Curr. Oncol. Rep.* Vol. 8. P. 400–405.
37. Hancock B.W., Wheatley K., Harris S. et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH study – United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 53–61.
38. Hauschild A., Garbe C., Stolz W. et al. Dacarbazine and interferon alpha with or without interleukin 2 in metastatic melanoma: A randomized phase III multicentre trial of the Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG) // *Br. J. Cancer.* 2001. Vol. 84. P. 1036–1042.
39. Hsueh E.C., Morton D.L. Antigen-based immunotherapy of melanoma: Canvaxin therapeutic polyvalent cancer vaccine // *Semin. Cancer. Biol.* 2003. Vol. 13. P. 401–407.
40. Hsueh E.C., Essner R., Foshag L.J. et al. Prolonged survival after complete resection of disseminated melanoma and active immunotherapy with a therapeutic cancer vaccine // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20, № 23. P. 4549–4554.
41. Jager E., Karbach J., Gnjatich S. et al. Recombinant vaccine/fowlpox NY-ESO-1 vaccines induce both humoral and cellular NY-ESO-1-specific immune responses in cancer patients // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. Vol. 103. P. 14453–14458.
42. Johnston S.R., Constenla D.O., Moore J. et al. Randomized phase II trial of BCDT [carmustine (BCNU), cisplatin, dacarbazine (DTIC) and tamoxifen] with or without interferon alpha (IFN-alpha) and interleukin (IL-2) in patients with metastatic melanoma // *Br. J. Cancer.* 1998. Vol. 77. P. 1280–1286.
43. Karasarides M., Chiloeches A., Hayward R. et al. B-RAF is a therapeutic target in melanoma // *Oncogene.* 2004. Vol. 23. P. 6292–6298.
44. Keilholz U., Conradt C., Legha S.S. et al. Results of interleukin-2-based treatment in advanced melanoma: A case record-based analysis of 631 patients // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. P. 2921–2929.
45. Keilholz U., Punt C.J., Gore M. et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon-alfa-2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: A randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 6747–6755.
46. Keilholz U., Goey S.H., Punt C.J. et al. Interferon alfa-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 7. P. 2579–2588.
47. Kirkwood J.M., Manola J., Ibrahim J. et al. Eastern Cooperative Oncology Group. A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma // *Clin. Cancer. Res.* 2004. Vol. 10. P. 1670–1677.
48. Kleeberg U.R., Suciu S., Bröcker E.B. et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomized phase III trial: rIFN-a2b vs rIFN- γ versus ISCADOR M® versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis // *Eur. J. Cancer.* 2004. Vol. 40. P. 390–402.

49. Korman A., Yellin M., Keler T. Tumor immunotherapy: pre-clinical and clinical activity of anti-CTLA4 antibodies // *Curr. Opin. Invest. Drugs*. 2005. Vol. 6. P. 582–591.
50. Lens M.B., Dawes M. Interferon alfa therapy for malignant melanoma: A systematic review of randomized controlled trials // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 1818–1825.
51. Lorigan P., Corrie P., Chao D. *et al.* Phase II trial of sorafenib combined with dacarbazine in metastatic melanoma patients // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 456.
52. Markovic S.N., Suman V.J., Ingle J.N. *et al.* Peptide vaccination of patients with metastatic melanoma: Improved clinical outcome in patients demonstrating effective immunization // *Am. J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 29. P. 352–360.
53. Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N. *et al.* Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 158–166.
54. Natalie J. Ives., Rebecca L. Stowe, Paul Lorigan, Keith Wheatley: Chemotherapy Compared With Biochemotherapy for the Treatment of Metastatic Melanoma: A Meta-Analysis of 18 Trials Involving 2,621 Patients // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25 (34). P. 5426–5434.
55. Ridolfi R., Chiarion-Sileni V., Guida M. *et al.* Cisplatin, Dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 1600–1607.
56. Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P. Cancer-immunotherapy: moving beyond current vaccines // *Nat. Med.* 2004. Vol. 10. P. 909–915.
57. Rosenberg S.A., Yang J.C., Schwartzentruber D.J. *et al.* Immunologic and therapeutic evaluation of synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma // *Nat. Med.* 1998. Vol. 4 (3). P. 321–327.
58. Rosenberg S.A., Yang J.C., Schwartzentruber D.J. *et al.* Recombinant fowlpox viruses encoding the anchor-modified gp 100 melanoma antigen can generate antitumor immune responses in patients with metastatic melanoma // *Clin. Cancer. Res.* 2003. Vol. 9. P. 2973–2980.
59. Rosenberg S.A., Yang J.C., Schwartzentruber D.J. *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 interleukin-2 and interferon alfa-2b // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 968–975.
60. Sparano J.A., Fisher R.L., Sunderland M. *et al.* Randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2a in patients with advanced melanoma // *J. Clin. Oncol.* 1993. Vol. 11. P. 1969–1977.
61. Tarhini A.A., Agarwala S.S. Interleukin-2 for the treatment of melanoma // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. 2005. Vol. 6. P. 1234–1239.
62. Testori A., Richards J., Whitman E. *et al.* Phase III Comparison of Vitespen, an Autologous Tumor-Derived Heat Shock Protein gp96 Peptide Complex Vaccine, With Physician's Choice of Treatment for Stage IV Melanoma: The C-100-21 Study Group // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (6). P. 955–962.
63. Thompson J.F., Scolyer R.A., Kefford R.F. Cutaneous melanoma // *Lancet*. 2005. Vol. 365. P. 687–701.
64. Tigel D.S., Carucci J.A. Malignant melanoma: Prevention, early detection, and treatment in the 21st century CA // *Cancer. J. Clin.* 2000. Vol. 50. P. 215–236.
65. van Baren N., Bonnet M.C., Dreno B. *et al.* Tumoral and immunologic response after vaccination of melanoma patients with an ALVAC virus encoding MAGE antigens recognized by T cells // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 9008–9021.
66. Wilhelm S., Carter C., Lynch M. *et al.* Discovery and development of sorafenib: A multikinase inhibitor for treating cancer // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2006. Vol. 5. P. 835–844.
67. Wilhelm S.M., Carter C., Tang L. *et al.* BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis // *Cancer. Res.* 2004. Vol. 64. P. 7099–7109.
68. Wyman K., Spigel D., Puzanov I. *et al.* Phase II study of erlotinib given daily for patients with metastatic Melanoma // *ASCO*. 2006. Abstr. 18002.

Поступила 7.09.10