

КЛИНИЧЕСКАЯ БИОТЕРАПИЯ

УДК 616.5-006.81-085.277.3:615.37.036.8

*V.M. Moiseenko, N.J. Antimonik, R.V. Orlova, S.A. Protsenko, T.D. Michaylichenko,
A.I. Semenova, N.A. Ermakova, A.V. Novik*

ASSESSMENT OF IMMUNOCHEMOTHERAPY EFFICACY OF PATIENTS WITH DISSEMINATED SKIN MELANOMA (THE RESULTS OF CLINICAL TRIAL PHASE II)

Scientific Research Institute of Oncology by N.N.Petrov, Saint – Petersburg

ABSTRACT

In the middle of the 90 s reports of highly effective combined cytostatics and cytokines application at disseminated melanoma appeared. This method of cancer treatment has received the name of biochemotherapy. The basis for such combination is the hypothesis of anticancer effect synergism, which has been proved experimentally. The purpose of the study was to estimate efficacy and toxicity of biochemotherapy at the patients with disseminated skin melanoma.

70 patients with disseminated skin melanoma were included in the study. In conditions of nonrandomized study patients were exposed to a combined biochemotherapy, the study was carried out as three direction research.

The efficacy of treatment was evaluated in the patients divided into the three groups. The objective response was achieved in 3 (15 %) patients of the first group (complete regression in 1 patient, particulate regression in 2 patients), in the second group in 9 (36 %) patients (complete regression in 1 patient and particulate regression in 8 patients), in comparison with the control group the objective where response in 4 (16 %) patients (complete regression in 1 and particulate regression in 3 patients). Metastatic process stabilization was registered in 7 (35 %) patients of the first group, in 6 (24 %) patients of the second group and in 7 (28 %) patients of the control group. The duration of objective response was from 5 to 35 months (on the average 20,3 months) in the first group, from 6 to 27 months (on the average 15,1 months) in the second group, in the control group from 6 to 18 months (on the average 12,0 months).

Median survival rate was 10,6 months (with maximum – 37,2 months and minimum – 6,3 months) in the first group, 10,5 months (with maximum lifetime – 79 months and minimum – 3,4 months) in the second group and 12,0 months (with maximum lifetime – 22 months and minimum – 4 months) in the control group ($p>0,05$).

The most widespread side effects of these combinations are myelosuppression and fever.

Immunochemotherapy of patients with a disseminated skin melanoma using standard cytostatic drugs in combinations with interleukin-2 and interferon $\pm$ is rather well tolerated by patients and allows reaching objective tumour regression of greater duration in most of the patients, but it has no effect on patients survival rate.

*В.М. Моисеенко, Н.Ю. Антимоник, Р.В. Орлова, С.А. Проценко,
Т.Д. Михайличенко, А.И. Семенова, Н.А. Ермакова, А.В. Новик*

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО II ФАЗЕ)

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В середине 90-х годов появились сообщения о высокой эффективности сочетанного применения цитостатиков и цитокинов при диссеминированной меланоме. Данный метод лечебного воздействия получил название биохимиотерапии. Лежащая в основе этого сочетания гипотеза о синергизме противоопухолевого эффекта

имеет экспериментальное обоснование. Целью исследования было оценить эффективность и токсичность биохимиотерапии у больных диссеминированной меланомой кожи.

В исследование включено 70 больных диссеминированной меланомой кожи. В условиях нерандомизированного исследования больные подвергались комбинированной биохимиотерапии, при этом исследования велись по трем направлениям.

Эффективность лечения – у всех больных. Объективный ответ достигнут в 1-й группе у 3 (15 %) больных (полный регресс у 1 больного, частичный – у 2), во 2-й группе – у 9 (36 %) больных (полный регресс у 1, частичный – у 8), в сравнении с группой контроля – объективный ответ у 4 (16 %) пациентов (полный регресс у 1 и частичный у 3 больных). Стабилизация метастатического процесса зарегистрирована у 7 (35 %) больных 1-й группы, у 6 (24 %) пациентов 2-й группы и у 7 (28 %) больных контрольной группы. Продолжительность объективных ответов составила соответственно от 5 до 35 мес (в среднем 20,3 мес) в 1-й группе, от 6 до 27 мес (в среднем 15,1 мес) во 2 группе, в группе контроля – от 6 до 18 мес (в среднем 12,0 мес).

Медианы выживаемости составили 10,6 мес (с максимальной продолжительностью жизни до 37,2 мес и минимальной 6,3 мес) в 1-й группе, 10,5 мес (с максимальной продолжительностью жизни до 79 мес и минимальной до 3,4 мес) во 2-й группе и 12,0 мес (с максимальной продолжительностью в 22 мес и минимальной 4 мес) в контрольной группе ($p > 0,05$).

Наиболее распространенными побочными эффектами этих комбинаций оказались миелосупрессия и фебрильная нейтропения.

Иммунохимиотерапия у больных диссеминированной меланомой кожи с использованием стандартных цитостатических препаратов в комбинации с интерлейкином-2 и интерфероном- $\pm$ относительно хорошо переносится больными и позволяет у большего числа достигать объективного регресса опухоли большей продолжительности по сравнению со стандартным лечением дакарбазином, но не влияет на выживаемость пациентов.

Ключевые слова: меланома, химиоиммунотерапия, эффективность

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые за последние годы успехи в области лекарственного лечения злокачественных новообразований, диссеминированная меланома кожи по-прежнему считается инкурабельным заболеванием [1]. Средняя продолжительность жизни больных, имеющих отдаленные метастазы, колеблется от 6 до 9 мес, при 5-летней выживаемости менее 5 % [23]. Лишь у небольшого числа больных с помощью лекарственных методов удается добиться стойких полных регрессов, продолжительность которых в 1,4–3 % случаев может превысить 5-летний рубеж [1; 3], причем, 5-летняя выживаемость больных, у которых был достигнут лечебный эффект, может достигать 33–47 % [4; 5]. Именно этот факт позволяет, с одной стороны, сохранить оптимизм в отношении возможности совершенствования имеющихся терапевтических подходов, с другой указывает на необходимость поиска новых методов лекарственного лечения.

В середине 90-х г. появились сообщения о высокой эффективности сочетанного применения цитостатиков и цитокинов при диссеминированной меланоме кожи [14; 15; 16; 23]. Данный метод лечебного воздействия получил название иммунохимиотерапии или биохимиотерапии и является одним из самых перспективных направлений в лечении диссеминированной меланомы кожи. В основе его лежит представление о синергизме противоопухолевого эффекта химио- и иммунотерапии, которое получило экспериментальные подтверждения [8; 10].

Целью нашего исследования была оценка клинической эффективности ряда цитостатиков в комбинации с интерфероном- α и интерлейкином-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 1998–2002 гг. проведено исследование оценки эффективности и токсичности иммунохимиотерапии у больных диссеминированной меланомой кожи. В условиях нерандомизированного исследования больные получали комбинированную химиоиммунотерапию, при этом критериями выбора больных были: диссеминированная форма заболевания, возраст от 18 до 75 лет, с локализацией метастазов в коже у 51 (72,8 %) больного, в лимфатических узлах у 45 (64,29 %) больных, в легких у 32 (45,71 %) больных, в печени у 20 (28,57 %) больных, в костях у 13 (18,57 %) больных. Как видно из табл. 1, больные из трех групп в целом сопоставимы по важнейшим прогностическим признакам.

Первая группа – 20 больных с морфологически верифицированным диагнозом меланомы кожи в возрасте от 33 до 66 лет (средний возраст 49,1 год), имеющих диссеминированную форму заболевания. Преимущественно метастазы локализовались в лимфатических узлах (70 %), коже и мягких тканях (65 %), легких (40 %) и печени (30 %), в костях (30 %). Большей части больных (70 %) ранее не проводилось специфического противоопухолевого лечения, у 30 % больных иммунохимиотерапия проводилась в качестве второй линии терапии.

Схема лечения («трехкомпонентная схема») включала следующие препараты: цисплатин по 20 мг/м² в/в капельно на фоне пре- и постгидратации в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й дни, интерлейкин-2 (ронколейкин) по 12 млн. ЕД (1 мг) в/в капельно в 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й дни, интерферон-альфа (реаферон) по 3 млн. ЕД в/м в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й дни с интервалом между циклами 3–4 нед, 2–6 циклов. Всего было проведено 52 цикла (в среднем 2,6 каждому пациенту).

Таблица 1

Характеристика больных

Группа больных	1-я группа (трехкомпонентная) n=20	2-я группа (многокомпонентная) n=25	Монохимиотерапия (дакарбазин) n=25
Распределение по полу:			
М	5 (25) *	9 (36)	10 (40)
Ж	15 (75)	16 (64)	15 (60)
Возрастной состав			
До 50	12 (60)	16 (64)	18 (72)
После 50	8 (40)	9 (36)	7 (28)
Среднее	49,1	48,6	48,6
Локализация метастазов:			
- лимфатические узлы	14 (70)	17 (68)	20 (80)
- кожа и подкожная клетчатка	13 (65)	19 (76)	13 (52)
- легкие и плевра	8 (40)	11 (44)	13 (52)
- печень	6 (30)	7 (28)	7 (28)
- кости	6 (30)	4 (16)	3 (7,9)
- другие (селезенка, молочная железа, надпочечники)	4 (20)	10 (40)	3 (7,9)
Предшествующая терапия:			
- одна линия химио- и иммунотерапии	6 (30)	7 (28)	6 (24)
- две линии химио- и иммунотерапии	0	4 (16)	0
* в скобках %			

Вторая группа включала 25 больных в возрасте от 22 до 66 лет (в среднем 48,5 лет) с верифицированным диагнозом меланомы кожи. Диссеминация метастатического процесса наиболее часто наблюдалась в лимфатических узлах (68 %), коже и подкожной клетчатке (76 %), в легких и плевре (44 %), печени (28 %), костях (16 %). Большинству больных ранее не проводилась специфическая противоопухолевая терапия (56 %), в 7 (28 %) случаях иммунохимиотерапия применялась в качестве 2-й линии, а в 4 (16 %) как 3 линия.

Схема лечения («многокомпонентная схема») во второй группе включала следующие препараты: дакарбазин по 200 мг/м² в/в со 2-го по 6-й дни, блеомицин по 15 мг в/в в 3-й и 6-й дни, винкристин 1 мг/м² в/в во 2-й день, цисплатин по 20 мг /м² в/в капельно на фоне пре- и постгидратации со 2-го по 5-й дни, интерлейкин-2 (ронколейкин) по 12 млн. ЕД (1 мг) в/в капельно в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й дни, интерферон-альфа (реаферон) по 6 млн. ЕД в/м в 2-й, 4-й, 6-й, 13-й дни, с интервалом между циклами 3-4 нед, 4-6 циклов. Всего было проведено 67 циклов (в среднем 2,7 цикла одному больному).

Третья группа – 25 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом диссеминированной меланомы кожи в возрасте от 26 лет до 71 года (средний возраст 48,6 лет). Группа «контроля» была однородной по составу с 1-й и 2-й группой пациентов (по полу, возрасту, локализации метастазов). Всем пациентам «контрольной» группы проводилась монохимиотерапия дакарбазином в одном из стандартных режимов – 250 мг/м² в/в с 1-го по 5-й дни, ин-

тервал между циклами 3-4 нед, всего 4-6 циклов. Всего было проведено 68 циклов (в среднем 2,7 цикла одному пациенту).

Для оценки эффекта и токсичности использовались стандартные критерии ВОЗ [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность лечения оценена в трех группах у всех больных (табл. 2). Объективный ответ достигнут в 1-й группе у 3 (15 %) больных (полный регресс у 1 больной, частичный регресс у 2 больных), во 2-й группе – у 9 (36 %) больных (полный регресс у 1 больного и частичный регресс у 8), в сравнении с группой контроля – объективный ответ у 4 (16 %) пациентов (полный регресс у 1 и частичный – у 3 больных). Стабилизация метастатического процесса зарегистрирована у 7 (35 %) больных 1-й группы, у 6 (24 %) пациентов 2-й и у 7 (28 %) больных контрольной группы. Продолжительность объективных ответов составила соответственно от 5 до 35 мес (в среднем 20,3 мес) в 1-й группе, от 6 до 27 мес (в среднем 15,1 мес) во 2-й группе, в группе контроля – от 6 до 18 мес (в среднем 12,0 мес).

Медианы выживаемости составили 10,6 мес (с максимальной продолжительностью жизни до 37,2 мес и минимальной 6,3 мес) в 1-й группе, 10,5 мес (с максимальной продолжительностью жизни до 79 мес и минимальной 3,4 мес) во 2-й и 12,0 мес (с максимальной в 22 мес и минимальной 4 мес) в контрольной группе (рис. 1) ($p > 0,05$) (различия статистически недостоверны).

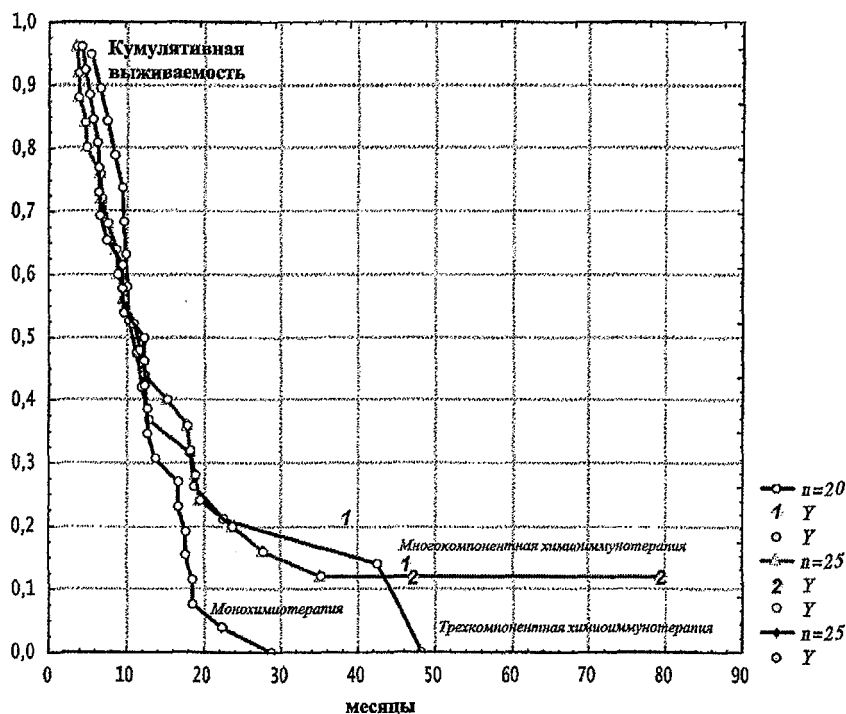
Таблица 2

Сравнение эффективности химиоиммунотерапии и химиотерапии

Группа больных	1-я группа (трехкомпонентная) n=20	2-я группа (многокомпонентная) n=25	Монохимиотерапия (дакарбазин) n=25
Общее количество циклов	52	67	68
В среднем	2,6	2,7	2,7
Эффективность:			
- полный регресс (ПР)	1 (5) *	1 (4)	1 (4)
- частичный регресс (ЧР)	2 (10)	8 (32)	3 (12)
ПР+ЧР	3 (15)	9 (36)	4 (16)
- стабилизация	7 (35)	6 (24)	7 (28)
- прогрессирование	10 (50)	10 (40)	14 (56)
Продолжительность объективных ответов, мес:			
- полного регресса	35 +	16 +	11 +
- частичного регресса	5- 21 +	6- 27 +	6-18 +
- в среднем	20,3 +	15,1 +	12 +.
Продолжительность стабилизации, мес			
В среднем	3-18 +	2- 6 +	3-8 +
	7,3 +	4,2 +	5,3
Время до прогрессирования, мес			
В среднем	6-37 +	4-29 +	3-20 +
	13,3 +	12,5 +	9,04
Выживаемость, мес			
Медиана**	4-46 +	3-79 +	4-22
	10,6	10,5	12,0

* в скобках – %

** p>0,05



*) достоверность

группы	1-2	1-3	2-3
p(log-rank)	0,74	0,74	0,2
p(Gehan's-Wilcoxon)	0,46	0,46	0,73

Рис. 1. Выживаемость больных, получавших химиоиммунотерапию и химиотерапию

Таблица 3

Оценка токсичности химиоиммунотерапии/химиотерапии

Проявления токсичности	Лихорадка	Тошнота, рвота	Астения	Анорексия	Лейкопения	Нейтропения		Фебрильная нейтропения
Степень	1-2	1-2	1-2	1-2	1-2	1-2	3-4	
1 группа (трехкомпл.)	22 (42,3)*	22 (42,3)	18 (34,6)	13 (25)	10 (19,2)	5 (9,6)	2 (3,8)	0
2 группа (многокомпл.)	49 (73,1)	26 (38,8)	19 (28,3)	18 (26,8)	24 (35,8)	16 (23,8)	6 (8,9)	2 (3)
Моно-химиотерапия (дакарбазин)	9 (13,2)	43 (63,2)	22 (32,4)	25 (36,7)	22 (32,4)	8 (11,7)	0	0
* в скобках %								

* в скобках %

Обращает на себя внимание тот факт, что при меньшей частоте объективных ответов в 1-й группе (цисплатин, ронколейкин, реаферон) наблюдаются более длительные, полные и частичные ответы. Возможно, причиной этому послужило применение «трехкомпонентной схемы» в качестве первой линии терапии у большего числа больных в сравнении с применением «многокомпонентной схемы».

В целом лечение больными переносилось относительно удовлетворительно. Среди побочных эффектов доминировали осложнения 1-й и 2-й степени выраженности. В 1-й и 2-й группах наиболее часто наблюдались осложнения 1-2-й степени, такие, как лихорадка в 22 (42,3 %) и 49 (73 %) случаях соответственно, тошнота и рвота в 22 (42,3 %) и 26 (38,8 %) случаях, лейкопения 1-2-й степени отмечена в 1-й группе в 10 (19,2 %) случаях и в 24 (35,8 %) случаях во 2-й. Выраженные токсические реакции – нейтропения 3-4-й степени – были зарегистрированы в 2 (3,8 %) случаях (группа 1) и в 6 (8,9 %) случаях (группа 2). Кроме того, в 2 (3 %) случаях была зарегистрирована фебрильная нейтропения (группа 2). В группе «контроля» отмечены негематологические осложнения – тошнота и рвота 1-2-й степени в 43 (63,2 %) случаях, астения и анорексия 1-2-й степени в 22 (32,4 %) и 25 (36,7 %) случаях соответственно (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Спектр цитостатиков, применяемых у больных диссеминированной меланомой как в однокомпонентных, так и комбинированных химиотерапевтических режимах, в основном представлен алкилирующими агентами (дакарбазин, производными нитрозомочевины: фотемустин, ломустин, кармустин), производными платины и винкалкалоидами [3].

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 дакарбазин (DTIC), который по-прежнему считается «золотым» стандартом лекарственного лечения диссеминированной меланомы. Средняя продолжительность регрессов,

достигнутых с помощью однокомпонентных режимов небольшая и, по данным разных авторов, составляет 5 – 7 мес [2; 3].

Скромные успехи монотерапии послужили стимулом к созданию и изучению комбинированных химиотерапевтических режимов на основе дакарбазина. В результате, в клиническую практику были введены комбинации DBDT, CVD, BOLD, ставшие популярными в 80-х и начале 90-х гг. [9; 12].

Отсутствие единого мнения о том, какой режим или комбинацию следует считать стандартными при лечении диссеминированной меланомы, предопределило разработку новых лекарственных подходов – иммунотерапию и иммунохимиотерапию.

В настоящее время именно меланома кожи представляет наибольший интерес в плане использования биологических методов терапии, так как может при определенных условиях стимулировать противоопухолевый иммунный ответ [13]. Это подтверждается рядом лабораторных и клинических наблюдений: клетки меланомы продуцируют опухолеассоциированные антигены, а также в 1-2 % случаев наблюдается феномен спонтанной регрессии первичной опухоли, сопровождающийся выраженной лимфоидной инфильтрацией опухоли и развитием витилиго [14]. Поэтому попытки внедрения неспецифических иммунотерапевтических подходов при диссеминированной меланоме выглядят вполне обоснованными. В настоящее время в лечебной практике применяются 2 цитокина – интерферон-альфа и интерлейкин-2, которые в монорежиме приводят к объективным эффектам у 15-20 % больных [5; 6; 13]. Кроме того, указанные препараты обладают синергизмом с рядом цитостатических препаратов. В основе последнего лежит их способность модулировать фармакокинетику некоторых противоопухолевых препаратов [22]. Кроме того, интерлейкин-2 индуцирует образование интерлейкина-1 и опухоленекротизирующего фактора – воспалительных цитокинов, обладающих синергизмом с препаратами платины [10]. Повышая проницаемость капилляров для дакарбазина, интерлейкин-2 способствует росту его

эффективности. Интерлейкин-2 стимулирует образование моноцитами окиси азота, которая усиливает цитотоксический эффект химиотерапии [7; 11].

В ряде работ, выполненных на малом числе больных, изначально были продемонстрированы впечатляющие результаты [17]. Так, использование комбинаций CVD и DBDT в сочетании с интерлейкином-2 + интерферон – альфа позволило получить объективный эффект у 39–62 % больных, а средняя продолжительность их жизни приблизилась к 13 мес [18; 19; 24]. В целом результаты проведенного нами исследования подтвердили большую эффективность иммунохимиотерапии по сравнению с монокимиотерапией дакарбазином с точки зрения как увеличения частоты лечебных эффектов («многокомпонентная схема»), так и их продолжительности. Ценой этого было увеличение токсичности, которая в группе иммунохимиотерапии оказалась значительно выше, чем в группе монокимиотерапии дакарбазином. Очевидно, что представленного анализа недостаточно, чтобы рекомендовать в широкую клиническую практику иммунохимиотерапию для всех больных диссеминированной меланомой кожи. Необходимы рандомизированные проспективные исследования, которые исключат возможность дисбаланса исследуемых групп по важнейшим прогностическим факторам. Вместе с тем нельзя закрывать глаза на то, что у 36 % больных 2-й группы удалось добиться полного и частичного регресса опухоли продолжительностью около полугода. Эти показатели даже при условии возможного подбора пациентов свидетельствуют о принципиальной эффективности иммунотерапии по крайней мере у некоторых больных диссеминированной меланомой кожи. По этой причине, на наш взгляд, у больных с хорошим соматическим статусом при большом объеме опухолевого поражения или быстро прогрессирующем течении заболевания режимы химиоиммунотерапии уже сейчас могут использоваться в качестве первой линии, в то время как у ослабленных пациентов с сопутствующей патологией и/или признаками полиорганной недостаточности наиболее разумным представляется проведение монотерапии дакарбазином или иммунотерапии интерфероном-α.

Возможность добиться положительных эффектов у отдельных пациентов с помощью имеющихся терапевтических средств вполне реальна. Это, в свою очередь, говорит о необходимости более глубокого изучения биологических особенностей данного заболевания и тонких механизмов регуляции противоопухолевого иммунного ответа для разработки более эффективных методов лечения этой опухоли.

ВЫВОДЫ

Иммунохимиотерапия у больных диссеминированной меланомой кожи с использованием стандартных цитостатических препаратов в комбинации с интерлейкином-2 и интерфероном-α относительно хорошо переносится и позволяет у большего числа больных достигать объективного регресса опухоли большей продолжительности, но не влияет на выживаемость пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.В., Вагнер Р.И., Барчук А.С. Меланома кожи, часть 1. – 1995. – С. 7–13, 30–36.
2. Булат Ю.В. Современные возможности лекарственного лечения диссеминированной меланомы кожи. – 2001. – С. 7–9, 36.
3. Гершианович М.Л., Филов В.А., Акимов М.А., Акимов А.А. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей. – 1999. – С. 9–15.
4. Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. – 2000. – С. 9–10.
5. Atkins M.B. Interleukin 2 in metastatic melanoma: establishing a role // *Cancer J. Sci. Amer.* – 1997. – Vol. 3 (suppl. 1). – P. 7–8.
6. 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.
7. Buzaid A.C. Biological interaction between cytotoxic drugs and IL-2 in melanoma. – 10th International Congress on Anti-Cancer Treatment. – 2000. – ELO27.
8. Buzaid A., Ali-Osman F., et al. Biochemotherapy in the treatment of advanced melanoma. In: Khayat D, Hortobagyi G, eds. *Progress in Anti-Cancer Chemotherapy*. Malden, MA: Blackwell Science, 1997. – P. 68–87.
9. 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.
10. Braunschweiger P.G., Basrur V.S., Santos O. et al. Synergistic antitumor activity of cisplatin and interleukin 1 in sensitive and resistant solid tumors // *Cancer Res.* – 1993. – Vol. 53. P. 1091–1097.
11. Braunschweiger P., Cameron D., Sharp L. et al. Cisplatin and nitric oxide have synergistic cytotoxicity in cP resistant human melanoma cells // *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res.* – 1996. – Vol. 37. – P. 404.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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 EOC trial // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 1743–1751.
17. 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.
18. 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.
19. 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. 9–8.
20. Lotze M. T., Kirkwood J. M. *Current Cancer Therapeutics*; 2nd Edit. – C. Livingstone. – 1996. – P. 178–184.
21. 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.
22. Rosenberg B. Possible mechanisms for the antitumor activity of platinum coordination complexes // *Cancer Chemother Rep.* – 1975. – Vol. 59. – P. 589–598.
23. 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. – 968–975.
24. Sparano J. A., Micetich K. C., Sunderlind 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.