

Ключевые слова: меланома кожи, интерферон, интерлейкин-2, фактор некроза опухоли.

Современная онкология располагает четырьмя основными методами борьбы со злокачественными новообразованиями человека: хирургическим, химиотерапевтическим, радиологическим и биологическим. Биотерапия в настоящее время — наиболее динамично развивающийся метод лечения онкологических больных, при котором используются вещества, синтезируемые в организме человека, или их аналоги для активации иммунной системы, направленные на борьбу с опухолью, а также другие компоненты, подавляющие пролиферацию и распространение опухолевых клеток.

Началом создания этого направления послужила предложенная в 70-е годы прошлого столетия концепция иммунологического надзора Ф. Бернета, основанная на клонально-селекционной теории, согласно которой злокачественная опухоль — источник чужеродной генетической информации, являющийся объектом защитной реакции со стороны иммунной системы [1]. В настоящее время существует большое количество методов биотерапии при онкологических заболеваниях, каждый из которых становится целым вектором научных изысканий [2].

Наиболее перспективными биологическими средствами воздействия на опухоль сегодня признаны цитокины. Цитокины — белки, которые продуцируются клетками макроорганизма в ответ на какую-либо агрессию и способны активно влиять на противоопухолевую резистентность. К этой группе препаратов относятся, в частности, интерлейкины, фактор некроза опухоли, фактор переноса. Особое место в названном разряде противоопухолевых средств занимает интерферон [3].

Интерферон (ИФН) — белок, описанный в 1957 г. Isaacs и Lindenmann, характеризующийся способностью индуцировать резистентность клеток к широкому спектру вирусов. Он синтезируется в организме человека и животных, а также в клетках различных органов и тканей, выращиваемых в культурах, при заражении их практически всеми РНК-содержащими и многими ДНК-содержащими вирусами. В зависимости от клеток-продуцентов ИФН, его подразделяют на несколько типов, наиболее изученными из которых являются: альфа — лейкоцитарный, бета — фибробластный и гамма — иммунный (продуцируемый иммунокомпетентными и др. регуляторными клетками) [4].

По мнению большинства исследователей, в основе антивирусного действия ИФН лежит его

ЦИТОКИНЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Резюме. На основании данных литературы проанализированы результаты клинических исследований по применению цитокинов у больных с меланомой кожи.

способность ингибировать транскрипцию вирусных РНК в инфицированных клетках [5]. Дальнейшее исследование ИФН продемонстрировало, что его роль в организме не ограничивается участием в противовирусной защите, а распространяется на целый ряд регуляторных систем, связанных, в частности, с ингибированием клеточного деления, иммуномодулирующим воздействием [6].

Многочисленными исследованиями установлено, что ИФН ингибирует прохождение клеток по всем фазам клеточного цикла, однако максимальный эффект белка проявляется в фазе G₀ [7]. Согласно экспериментальным данным ИФН блокирует критические процессы метаболизма, необходимые для перехода клеток от G₀ до G₁. Известна также способность ИФН блокировать экспрессию клеточных онкогенов. Оба предыдущих механизма способствуют процессу дифференцировки опухолевой клетки, что приводит к фенотипической реверсии. Исследователями установлено также, что ИФН инициирует образование иммунных эффекторных клеток, модулирует высвобождение клеточных продуктов — иммуноглобулинов, лимфокинов, что имеет чрезвычайно важное значение для становления противоопухолевого иммунитета [6].

Первые клинические испытания противоопухолевой терапии ИФН были проведены в 1974 г. при остеогенной саркоме [8]. В настоящее время рекомбинантный ИФН апробирован практически при всех злокачественных опухолях. Пожалуй самым интригующим направлением в развитии интерферонотерапии является применение этого цитокина у больных с меланомой кожи. Позитивные результаты лечения меланобластомы впервые были получены в 1978 г.: авторы применили высокоочищенный фибробластный ИФН у 2 больных. Исследователями было показано, что 2–4-недельные инъекции препарата непосредственно во внутрикожные или подкожные узлы меланомы приводило либо к их полному исчезновению, либо к уменьшению размера [9].

Исследования эффективности ИФН при злокачественной меланоме кожи были продолжены. При монорегиме и сочетанном с химиотерапией применении ИФН удалось достигнуть эффекта в 16–48% случаев у больных с генерализованной формой меланомы кожи (табл. 1). Напомним, что стандартом частоты ответов метастатической меланомы на системное воздействие остается дакарбазин (25–30%) [18].

Таблица 1
Рандомизированные исследования протоколов биотерапии и биохимиотерапии у больных с генерализованными формами меланомы кожи

Исследование	Режим терапии	Количество наблюдений, n	Частота ответов, %
Kirkwood et al., 1985 [10]	ИФН	23	22,0
Dorval et al., 1986 [11]	ИФН	22	27,0
Kielholz et al., 1997 [12]	ИФН + ИЛ-2 + CDDP	138	33,0
Kielholz et al., 2005 [13]	DTIC + CDDP + ИФН + ИЛ-2	363	20,8
Ridolfi et al., 2002 [14]	CDDP + DTIC + BCNU + ИЛ-2 + ИФН	176	25,3
Dorval et al., 1999 [15]	CDDP + ИЛ-2 + ИФН	101	24,0
Eton et al., 2002 [16]	CVD + ИЛ-2 + ИФН	183	48,0
Atkins et al., 2003 [17]	CVD + ИЛ-2 + ИФН	482	16,6

BCNU – кармустин; CDDP – цисплатин; CVD – цисплатин, винбластин и дакарбазин; DTIC – дакарбазин; ИФН – интерферон; ИЛ-2 – интерлейкин-2.

Дальнейшим развитием интерферонотерапии меланомы кожи стали работы, посвященные ее применению в адьювантном режиме. В результате многолетних исследований именно благодаря ИФН удалось добиться эффекта в профилактике прогрессии меланомы. Следует оговориться, что выводы по ретроспективному анализу протоколов неоднозначны, некоторые исследователи сомневаются в целесообразности использования ИФН у больных с меланомой кожи [19].

Ситуация с дозами и режимами адьювантной интерферонотерапии достаточно сложна и является не устоявшейся до настоящего времени. В табл. 2 и 3 представлены оценки результатов основных протоколов рандомизированных исследований.

Благодаря относительно хорошей переносимости ИФН, отсутствию существенных побочных действий и сравнительно узкому кругу противопоказаний, препарат используют непрерывно на про-

Таблица 2

Рандомизированные исследования при II стадии заболевания

Протокол, публикация	Количество больных, n	Выживаемость*		Схема применения ИФН
		безрецидивная	общая	
ECOG 1684 (1984–1990), Kirkwood et al., 1996 [20]	31	–	–	20 млн МЕ/м ² в/в по 5 дней на протяжении 4 нед, затем 10 млн МЕ/м ² п/к 3 раза в неделю 48 нед
ECOG 1690, (1991–1995), Kirkwood et al., 2000 [22]	112	–	–	20 млн МЕ/м ² в/в по 5 дней на протяжении 4 нед, затем 3 млн МЕ/м ² п/к 3 раза в неделю 2 года
NCCTG 837052 (1984–1989), Creagen et al., 1995 [21]	102	+/-	–	20 млн МЕ/м ² в/в 3 раза в неделю 3 мес
Франция (1990–1994), Grob et al., 1998 [23]	499	+	+/-	3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю 18 мес
Австрия (1990–1994), Pechamberger et al., 1998 [24]	311	+	+/-	3 млн МЕ п/к ежедневно 3 нед, далее 3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю 12 мес
EORTC 18871 (1987–1996), Eggermont et al., 2001 [25]	340	–	–	1 млн МЕ п/к 3 раза в неделю 12 мес
EORTC 18952 (1996–2000), Eggermont et al., 2001 [25]	380	+/-	–	10 млн МЕ/м ² п/к по 5 дней на протяжении 4 нед, затем 10 млн МЕ/м ² п/к 3 раза в неделю 11 мес, далее 3 млн МЕ/м ² п/к 3 раза в неделю 2 года

Таблица 3

Рандомизированные исследования при III стадии заболевания

Протокол, публикация	Количество больных, n	Выживаемость*		Схема применения ИФН
		безрецидивная	общая	
NCCTG 837052 (1984–1989), Creagen et al., 1995 [22]	160	–	–	20 млн МЕ/м ² в/в 3 раза в неделю 3 мес
ECOG 1684 (1984–1990), Kirkwood et al., 1996 [20]	299	+	+	20 млн МЕ/м ² в/в по 5 дней на протяжении 4 нед, затем 10 млн МЕ/м ² п/к 3 раза в неделю 48 нед
ECOG 1690 (1991–1995), Kirkwood et al., 2000 [21]	314	+	–	20 млн МЕ/м ² в/в по 5 дней на протяжении 4 нед, затем 3 млн МЕ/м ² п/к 3 раза в неделю 2 года
WHO16, Cascinelli et al., 1994 [26]	427	–	–	3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю 3 года
EORTC 18871 (1987–1996), Eggermont et al., 2001 [25]	490	–	–	1 млн МЕ/м ² 3 раза в неделю 12 мес
EORTC 18952 (1996–2000), Eggermont et al., 2001 [25]	1038	+/-	–	10 млн МЕ/м ² п/к по 5 дней на протяжении 4 нед, затем 10 млн МЕ/м ² п/к 3 раза в неделю 11 мес, далее 3 млн МЕ/м ² п/к 3 раза в неделю 2 года

*В табл. 2 и 3: «+» достоверное преимущество, «+/-» тенденция к улучшению, «-» отсутствие различия результатов по сравнению с контрольной группой.

тяжении многих месяцев. Однако оказалось, что постоянное присутствие ИФН индуцирует относительную резистентность меланомы к нему [27], а длительное его применение в определенном проценте случаев приводит к выработке специфических антител [28]. Без сомнения, перспективы ИФН в лечении больных с меланомой достаточно значительны, но решить проблему в целом только этим путем не представляется возможным.

Подтверждением этой точки зрения стали работы, посвященные применению пегинтрона — рекомбинантного ИФН пролонгированного действия. Этот депонированный ИФН вводится всего 1 раз в неделю, но главным его достоинством является возможность поддержания более или менее стабильного плато концентрации ИФН в крови. Именно это отличие и породило большие надежды, которые, к сожалению, не оправдались. Предварительные результаты (4-летнее наблюдение), которые были сообщены А. Eggermont в 2007 г. свидетельствуют об отсутствии каких-либо позитивных сдвигов [29].

Осуществлялись попытки модифицировать протоколы интерферонотерапии вакцинами. Такое исследование было начато в 1996 г., в нем приняло участие 880 пациентов. Оно было досрочно закрыто в 1999 г. на основании промежуточного анализа, который показал, что ганглиозидная гранулоцитарно-макрофагальная алловакцина на основе гемоцианина (ГМК) значительно уступает высокодозной интерферонотерапии (ВДИФН) и даже ухудшает результаты по конечным показателям как уровня безрецидивной выживаемости (БРВ), так и смертности. Результаты данного исследования были опубликованы в 2001 г. на основании анализа с медианой наблюдения 16 мес. Среди пациентов, соответствующих критериям отбора исследования, применение ВДИФН показало статистически достоверное повышение БРВ ($p = 0,0015$) по сравнению с применением алловакцины [30].

Логическим продолжением начатого исследования стал протокол E2696. Он представлял собой II фазу исследования, в которую было включено 107 пациентов с меланомой в стадии IIВ, III и IV (в том числе пациенты с заболеванием на стадии резектабельных транзитных метастазов или экстракапсулярного метастазирования в лимфатические узлы). Основным условием включения больных в исследование была возможность выполнения радикальных операций. Пациенты были рандомизированно разделены на группы: ГМК одновременно с ВДИФН (группа А); ГМК последовательно с ВДИФН (группа В); только ГМК (группа С). В ходе анализа БРВ с медианой наблюдения 24 мес было выявлено, что при применении ГМК в комбинации с ВДИФН в сравнении с применением только ГМК снижается риск рецидива заболевания. Но превзойти результаты адьювантной интерферонотерапии авторам не удалось [31].

Со второй половины 90-х годов прошлого столетия активно исследуются возможности применения

комбинации двух цитокинов у больных с генерализованными формами злокачественной меланомы — это рекомбинантные ИФН α -2b и интерлейкин-2 (ИЛ-2) [32].

Эндогенный ИЛ-2 был впервые идентифицирован как биоактивная субстанция в 1976 г. D.A. Morgan и соавторами [33]. Как оказалось в дальнейшем, главной функцией ИЛ-2 в организме человека является стимуляция пролиферации и дифференцировки клеток, задействованных в развитии адаптивного иммунитета. ИЛ-2 является фактором роста и дифференцировки естественных клеток киллеров; клеточными мишенями названного цитокина являются также активированные Т- и В-лимфоциты. Наконец, ИЛ-2 усиливает процесс образования эозинофилов и тромбоцитов, одновременно подавляя эритроидный и миелоидный ростки кроветворения [3]. В 1982 г. группой исследователей, возглавляемой М.А. Cheever, был доказан противоопухолевый эффект названного цитокина, а уже с 1983 г. налажено производство рекомбинантного ИЛ-2 [34]. Первые клинические результаты применения ИЛ-2, опубликованные в 1994 г. S. Rosenberg и соавторами, выявили способность ИЛ-2 обуславливать объективный эффект при лечении метастазов почечно-клеточного рака и меланомы. В исследовании было включено 255 больных, использовалась следующая схема введения: 2 млн МЕ/м² препарата в/в капельно каждые 8 ч на протяжении 5 дней. Эффективность такого метода лечения диссеминированных форм находилась в пределах 10–15% [35]. В 2000 г. O. Eton и соавторы сообщили о преимуществах биохимиотерапии в сравнении со стандартными схемами комбинированной химиотерапии [36]. В рандомизированном исследовании сравнивали эффективность химиотерапии CVD (цисплатина, винкристин, дакарбазин) с биохимиотерапией (CVD + ИЛ-2 + ИФН). Параллельно с большой частотой полных ремиссий, которые регистрировали на фоне биохимиотерапии, медиана общей выживаемости основной группы больных оказалась больше на 2,3 мес. В 2001 г. опубликованы результаты проведенного в Европе многоцентрового рандомизированного исследования, в которое было включено 176 пациентов [37]. При использовании биохимиотерапии (BCNU, DTIC, DDP + ИЛ-2 + ИФН) исследователям не удалось зафиксировать убедительного преимущества такой схемы относительно комбинированной химиотерапии. При медиане наблюдения 20 мес медиана общей выживаемости больных в группе биохимиотерапии составила 11 мес, а в группе химиотерапии — 9,5 мес.

Опубликованы обнадеживающие данные в пользу целесообразности поддерживающей терапии низкими дозами ИЛ-2 и ИФН при достижении ремиссии или стабилизации применением биохимиотерапии [38]. Медиана выживаемости этой категории больных достигла 18 мес, в группе контроля — 10,5 мес.

Все сказанное касается лечения при генерализованных формах меланомы. В конце 90-х годов появились публикации, посвященные использованию ИЛ-2 в адьювантном и неоадьювантном режимах при лечении опухолей толстой кишки, почек и меланомы кожи [39]. Большое мультицентровое рандомизированное исследование европейской кооперативной группы, посвященное адьювантной цитокиноtherпии при меланоме кожи, было завершено в 2003 г. Результаты основывались на 225 наблюдениях пациентов с IV стадией меланомы кожи [40]. Дизайн исследования представлен на рисунке. Указанные циклы повторялись 6 раз. При статистической обработке не выявлено преимуществ исследуемой группы по основным критериям оценки результатов — общей и безрецидивной выживаемости.

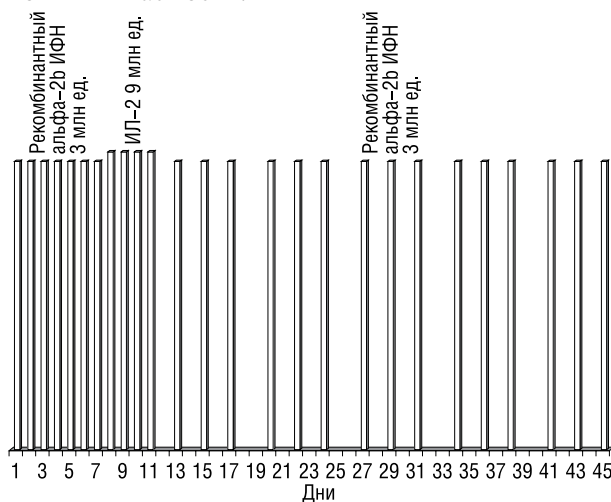


Рисунок. Схема адьювантной терапии с использованием рекомбинантных ИФН альфа-2b и ИЛ-2

Последним более или менее изученным в клинической практике лечения при злокачественной меланоме цитокином является фактор некроза опухоли (ФНО альфа). Этот белок впервые идентифицирован в 1984 г. и является как ингибитором развития некоторых видов новообразований, так и физиологическим регулятором роста, дифференцировки и метаболизма широкого круга клеток различного типа. Опыт применения ФНО альфа при меланоме кожи относительно небольшой и связан с регионарной изолированной перфузионной химиотерапией мелфаланом местно-распространенных форм меланомы конечностей [41]. Авторы добились высоких показателей частоты ответов на проводимое лечение (табл. 4), однако достичь длительных сроков стабильной ремиссии пока не удалось.

Таблица 4
Объективный эффект регионарной изолированной перфузии при местно-распространенных формах меланомы кожи нижних конечностей мелфаланом с применением ФНО альфа

Исследование	Число больных, n	Регрессия, %		Общий ответ, %
		полная	частичная	
Lejeune et al., 1993 [42]	44	90	10	100
Eggermont et al., 1995 [43]	58	88	12	100
Fraker et al., 1996 [44]	26	76	16	92
Lienard et al., 1999 [45]	32	69	22	91
Gunhagen et al., 2004 [46]	100	69	26	95

Таким образом, на основании вышеизложенного можно заключить, что цитокиноtherпия — одно из перспективных направлений лечения при злокачественной меланоме кожи. Безусловно, проблема очень далека от окончательного решения, но на сегодня это единственный доказанный эффективный способ профилактики прогрессии меланобластомы после радикальных операций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rosenberg SA. A new era for cancer immunotherapy based on the genes that encode cancer antigens. *Immunity* 1999; (10): 281–7.
2. Молчанов ОЕ, Попова ИА, Козлов ВК и др. Современные тенденции иммуноtherпии злокачественных опухолей. Санкт-Петербург, 2001. 88 с.
3. Возианов АФ, Бутенко АК, Зак КП. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. Киев: Наук думка, 1998. 317 с.
4. Ершов ФИ. Система интерферонов в норме и при патологии. Москва: Медицина, 1996. 239 с.
5. Кузнецов ВП. Интерферон в каскаде цитокинов: исторические и современные аспекты. *Антибиотики химиотерапия* 1998; (5): 28–40.
6. Воронцова АЛ. Роль интерферона в противоопухолевой резистентности. *Эксперим онкол* 1989; (11): 49–54.
7. Leandersson T, Lundgren E. Antiproliferative effect of interferon on a Burkitt's lymphoma cell line. *Exp Cell Res* 1980; **130**: 421–6.
8. Strander H, Cantell K, Jakobson P, et al. Exogenous interferon therapy of osteogenic sarcoma. *Acta Orthop Scand* 1974; **45**: 958–64.
9. Horoszewicz JS, Leong SS, Carter WA. Noncycling tumor cells are sensitive targets for the antiproliferative activity of human interferon. *Science* 1979; **206**: 1091–3.
10. Kirkwood JM, Ernstoff MS, Davis CA, et al. Comparison of intramuscular and intravenous recombinant alpha-2 interferon in melanoma and other cancers. *Ann Intern Med* 1985; (1): 32–6.
11. Dorval T, Palangie T, Jouve M, et al. Clinalical phase II trial of recombinant DNA interferon (interferon alfa 2b) in patient with metastatic malignant melanoma. *Cancer* 1986; (2): 215–8.
12. Keilholz U, Goey SH, Punt CA, 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; (15): 2579–88.
13. Keilholz U, Punt CJ, 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 Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005; (23): 6747–55.
14. Ridolfi R, Chiarion-Silenti V, Guida M, et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter Phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; (20): 1600–7.
15. Dorval T, Negrier S, Chevreau C, et al. Randomized trial of treatment with cisplatin and interleukin-2 either alone or in combination with interferon-a-2a in patients with metastatic melanoma: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer multicenter, parallel study. *Cancer* 1999; **85**: 1060–6.
16. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a Phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; (20): 2045–52.
17. Atkins MB, Lee S, Flaherty LE, 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; (22): 708.

18. **Gogas HJ, Kirkwood JM, Sondak VK.** Chemotherapy for metastatic melanoma. Cancer 2007; (3): 210–9.

19. **Maillard Ch.** Traitement de la maladie résiduelle du melanoma. Les hautes doses d'interferon sont-elles justifiées? Concours med 1999; (31): 2381–90.

20. **Kirkwood JM, Stawderman MH, Ernstoff MS, et al.** Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma – the Eastern Cooperative Oncology trial EST 1684. J Clin Oncol 1996; **14** (1): 7–17.

21. **Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al.** High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. J Clin Oncol 2000; **18**: 2444–59.

22. **Cregan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, et al.** Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa 2a in selected patients with malignant melanoma. J Clin Oncol 1995; **13**: 2776–83.

23. **Grob JJ, Dreno B, Salmoniere P, et al.** Randomised trial of interferon alfa-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1,5 mm without clinically detectable node metastases. Lancet 1998; (27): 1905–10.

24. **Pehamberg H, Soer P, Steiner A, et al.** Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. J Clin Oncol 1998; **16**: 1425–9.

25. **Eggermont A.** EORTC melanoma group trial experience with more than 2000 patients, evaluating adjuvant treatment with low or intermediate doses of interferon alpha-2b. ASCO, 2001. San Francisco: Ed Book, 2001: 88–94.

26. **Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, et al.** Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme. Lancet 1994; **343**: 913–4.

27. **Wussow PV, Jakschies D, Schone B, et al.** Continuous presence of IFN induces relative INF-resistance in malignant melanoma. Oncologie 1991; **14** (2): 167–8.

28. **Ludwig CU, Ludvig-Hagemann R, Obrist R, et al.** Improved tolerance of interferon alpha-2a by continuous subcutaneous infusion. Oncologie 1990; **13** (2): 117–22.

29. **Eggermont A.** New developments in adjuvant therapy in melanoma. European J Cancer Suppl 2007; **5** (4): 45.

30. **Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al.** High-dose interferon α -2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of Intergroup Trial E1694/S9512/C509801. J Clin Oncol 2001; **19**: 2370–80.

31. **Kirkwood JM, Ibrahim J, Lawson DH, et al.** High-dose interferon-2b does not diminish antibody response to GM2 vaccination in patients with resected melanoma: results of the Multicenter Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial E2696. J Clin Oncol 2001; **19**: 1430–6.

32. **Eton O, Talpaz M, Lee KH, et al.** Phase II trial of recombinant human interleukin-2 and interferon-alpha-2a. Cancer 1996; **77** (5): 893–9.

33. **Morgan DA, Ruscetti FW, Galo R.** Selective in vitro growth of T-lymphocytes from normal bone marrow. Science 1976; **193**: 1007–8.

34. **Гринев МВ, Цибин ЮН, Тарелкина МН и др.** Первый опыт использования человеческого рекомбинантного интерлейкина-2 у пациентов с опухолевыми заболеваниями. Вестн хирургии 1995; (2): 57–60.

35. **Rosenberg S, Yang J, Topalian S, et al.** Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin-2. JAMA 1994; **271**: 907–12.

36. **Eton O, Legha S, Buzaid A, et al.** Phase 3 randomized trial of Cisplatin, Vinblastin and Dacarbazine (CDV) plus IL-2 and INF vs CVD in patients with metastatic melanoma. Prot ASCO 2000; **19**: Abstr 2174.

37. **Ridolf R, Romanini A, Labianca R, et al.** Chemotherapy (CT) vs biochemotherapy (BioCT) phase III trial in outpatients with advanced melanoma. 37th Annual Meeting of the American Society of the American Society of Clinical Oncology: Program and abstracts. San Francisco, 2001: Abstr 1392.

38. **O'Day SJ, Boasberg PD, Kristedja TS, et al.** Updated results of maintenance biotherapy with interleukin-2 (IL-2) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for patients with metastatic melanoma. 37th Annual Meeting of the American Society of the American Society of Clinical Oncology: Program and abstracts. San Francisco, 2001: Abstr 1405.

39. **Nichols PH, Romsden CW, Ward U, et al.** Preoperative immunotherapy with recombinant interleukin-2 in patients undergoing surgery for colorectal cancer. Cancer Res 1992; **52**: 5765–9.

40. **Hauschild A, Weichenthal M, Balda B-R, et al.** Prospective Randomized trial of interferon alfa-2b and interleukin-2 as adjuvant treatment for resected intermediate – and high-risk primary melanoma without clinically detectable node metastasis. J Clin Oncol 2003; **21**: 2883–8.

41. **Grunhagen D, Wilt J, Hagen T, et al.** Technology Insight: utility of TNF- α -based isolated limb perfusion to avoid amputation of irresectable tumors of the extremities. Nature Clin Pract Oncol 2006; **3** (2): 94–103.

42. **Lejeune F, Lienard D, Leyvraz S, et al.** Regional therapy of melanoma. Eur J Cancer 1993; (29A): 606–12.

43. **Eggermont A, Lienard D, Schraffordt Koops H, et al.** High dose TNF α in isolated perfusion of the limb: highly effective treatment for melanoma in transit metastases or unresectable sarcoma. Reg Cancer Treat 1995; (7): 32–6.

44. **Fraker D, Alexander H, Andrich M, et al.** Treatment of patients with melanoma of the extremity using hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan, tumor necrosis factor, and interferon gamma: results of a tumor necrosis factor dose-escalation study. J Clin Oncol 1996; (14): 479–89.

45. **Lienard D, Eggermont A, Koops H, et al.** Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study. Melanoma Res 1999; (9): 491–502.

46. **Grunhagen D, Brunstein F, Graveland W, et al.** One hundred consecutive isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan in melanoma patient with multiple in-transit metastases. Ann Surg 2004; **240**: 939–47.

CYTOKINES IN THERAPY OF SKIN MELANOMA PATIENTS

S.I. Korovin

Summary. *The paper reviews the published data of clinical studies of cytokines applied in skin melanoma.*

Key Words: skin melanoma, interferon, interleukin 2, tumor necrosis factor.

Адрес для переписки:

Коровин С.И.

03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43

ГУ «Национальный институт рака»