

ИНТЕРФЕРОН В ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ



С.И. Коровин, М.Н. Кукушкина,
А.Ю. Паливец, Ф.В. Фильчаков,
Е.С. Шумилина

Адрес:

Коровин Сергей Игоревич,
03022, Киев, ул. Ломоносова 33/43,
Национальный институт рака
Тел.: (044) 257-93-64
E-mail: KorovinSergey@ukr.net

38

Ключевые слова: меланома
кожи, интерферон.

Представлена краткая история применения интерферона в лечении меланомы кожи.

ВВЕДЕНИЕ

Первое сообщение о применении интерферона (ИФН) в лечении злокачественной меланомы кожи датируется 1978 годом [1]. Таким образом, опыт интерферонотерапии меланобластомы насчитывает более 30 лет. За истекшее время ИФН стал единственным зарегистрированным средством профилактики прогрессии меланомы, однако целесообразность адъювантной терапии с использованием ИФН остается предметом дискуссий. В 2010 г. проведен метаанализ рандомизированных исследований профилактической интерферонотерапии меланомы кожи, которое включало данные лечения 8122 больных. Авторы пришли к заключению, что применение адъювантной терапии с помощью ИФН снижает риск прогрессии заболевания ($p < 0,001$) и улучшает общую выживаемость больных ($p = 0,002$) [2].

ИНТЕРФЕРОН

ИФН — белок, описанный в 1957 г. Isaacs и Lindenmann, характеризующийся способностью индуцировать резистентность клеток к широкому спектру вирусов. В настоящее время показано, что он синтезируется клетками различных органов и тканей человека, выращиваемых в культурах, при их заражении практически всеми РНК-содержащими и многими ДНК-содержащими вирусами.

Понятие ИФН объединяет семейство близкородственных белков (гликопротеинов) с молекулярной массой от 18000 до 25000 Да, характеризующихся антивирусной активностью и являющихся посредниками в межклеточных взаимоотношениях. В зависимости от клеток-продуцентов ИФН они подразделяются на 2 основных типа — I и II. ИФН I типа включает несколько его видов, в частности ИФН альфа, бета, дельта, каппа, лямбда, тау, дзета/лимитин и омега. Эти виды ИФН взаимодействуют с одним и тем же общим для них рецептором. Ко II типу ИФН относится лишь один представитель — ИФН гамма, который имеет на клетках отдельный рецептор и по многим свойствам кардинально отличается от ИФН I типа, с которыми

его объединяет лишь его антивирусная активность.

В терапии меланом преимущественно используется ИФН I типа, поэтому в дальнейшем под названием ИФН мы будем подразумевать наиболее популярный в клинической практике ИФН альфа.

По мнению большинства исследователей, в основе антивирусного действия ИФН лежит его способность ингибировать транскрипцию вирусных РНК и синтез вирусных белков в инфицированных клетках [3].

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 [4].

Впервые способность ИФН ингибировать рост быстроделющихся клеток описана на примере растущих в культуре мышинных клеток L, позднее она зарегистрирована в опытах с быстроделющимися нормальными эмбриональными и опухолевыми клетками [5, 6].

В ходе исследований установлено, что ИФН ингибирует прохождение клеток по всем фазам клеточного цикла, однако максимальный эффект белка проявляется в фазе G₀. Согласно экспериментальным данным, ИФН блокирует критические процессы метаболизма, необходимые для перехода клеток от G₀ к G₁ [7].

Первые клинические испытания противоопухолевой терапии ИФН были проведены в начале 70-х годов у больных с остеогенной саркомой. Человеческий лейкоцитарный ИФН вводили внутримышечно, ежедневно в дозе 3 млн единиц в течение месяца, а затем 3 раза в неделю в течение 17 мес. Лечение ИФН сочетали с хирургическим удалением опухоли, причем ИФН начинали вводить до операции и продолжали после нее. Исследования показали, что через 3 года у 60% больных, получавших ИФН, отсутствовали метастазы в легкие, в то время как в контрольной группе метастазы отсутствовали лишь у 35% пациентов [8]. В настоящее время рекомбинантный ИФН апробирован

практически при всех злокачественных опухолях человека.

Очень интересным этапом развития интерферонотерапии в онкологии является применение этого белка у больных меланомой кожи. Позитивные результаты лечения меланобластомы впервые были получены в 1978 г. Авторы применили высокоочищенный фибробластный ИФН у двух больных. Исследователи показали, что 2–4-недельные инъекции препарата непосредственно во внутрикожные или подкожные узлы меланомы приводили либо к их полному исчезновению, либо к уменьшению размера опухоли [1].

Обнадеживающие клинические результаты мотивировали получение рекомбинантного аналога белка, который сделал возможным крупномасштабное промышленное производство ИФН.

ИНТЕРФЕРОН В ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ

Первые пилотные исследования применения рекомбинантного ИФН при злокачественной меланоме кожи были проведены в начале 80-х годов. Клинические испытания проводились у больных с генерализованными формами заболевания. Монорежимы интерферонотерапии показали относительно хорошие результаты (до 27% ответов). Однако это были локальные исследования с небольшим количеством пациентов, и утверждать, что такое лечение может конкурировать с химиотерапией первой линии, — некорректно (dacarbazine до 12% ответов, исследование 2000 г.) [10]. Протоколы некоторых примененных схем представлены в табл. 1.

Результаты моноинтерферонотерапии стали основанием включения ИФН в схемы биохимиотерапии генерализованной меланомы. При сочетанном применении удалось достигнуть более значительных успехов — до 48% объективных ответов (основные примененные схемы представлены в табл. 2). Однако четких критериев заслуг ИФН в полученных результатах нет, а самое главное — все предложенные комбинации не изменили показатели выживаемости больных.

АДЬЮВАНТНАЯ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ

Следующим этапом клинических исследований стали работы, посвященные применению ИФН в адьювантном режиме. В результате многолетних исследований именно благодаря ИФН удалось добиться эффекта в профилактике прогрессии меланомы кожи. Как мы уже отметили, оценки ретроспективного анализа протоколов неоднозначны, некоторые исследователи сомневаются в целесообразности использования ИФН у больных меланомой кожи [20].

Ситуация с дозами и режимами адьювантной интерферонотерапии

достаточно сложна и является предметом дискуссий в настоящее время. В табл. 3 и 4 представлены оценки результатов основных протоколов рандомизированных исследований.

Первыми, и достаточно показательными, работами в этой череде попыток стали 2 протокола, которые проводились параллельно в период с 1984 по 1989 г. В исследования были включены пациенты с высоким риском рецидива заболевания II–III стадии. В протоколе NCCTG-7050 применен Роферон-А (Хоффманн-Ля Рош Лтд). Препарат вводили внутримышечно в дозе

20 млн МЕ/м² 3 раза в неделю на протяжении 12 нед. Второй протокол (ECOG 1684) был гораздо жестче. Интрон-А (Шеринг-Плау) вводили вначале в такой же дозе (20 млн МЕ/м²), но ежедневно в течение 4 нед, а затем по 10 млн МЕ/м² 3 раза в неделю в течение 48 нед. По суммарной дозе второй протокол превышал первый более чем в 3 раза, что приводило к серьезным побочным эффектам, и заставило исследователей прекратить лечение у 40% пациентов.

Резюмирующий статистический анализ исследований был проведен в 1996 г.

Таблица 1 Моноинтерферонотерапия у больных с генерализованной формой меланомы кожи

Авторы	Доза, млн МЕ ИФН	Схема	Количество наблюдений, n	Частота ответов, %
Kirkwood et al., 1985 [9]	10/м ²	в/в ежедневно (28 дней)	23	22
Dorval et al., 1986 [11]	30/м ²	п/к 3 раза в неделю	22	27
Robinson et al., 1986 [12]	10/м ²	п/к 3 раза в неделю (12 недель)	40	25
Sertoli et al., 1989 [13]	10/м ²	п/к 3 раза в неделю	21	14

Таблица 2 Результаты применения протоколов биохимиотерапии у больных с генерализованными формами меланомы кожи

Авторы	Схема лечения	Количество наблюдений, n	Частота ответов, %
Kielholz et al., 1997 [14]	ИФН + ИЛ-2 + CDDP	138	33,0
Dorval et al., 1999 [15]	CDDP + ИЛ-2 + ИФН	101	24,0
Ridolfi et al., 2002 [16]	CDDP + DTIC + BCNU + ИЛ-2 + ИФН	176	25,3
Eton et al., 2002 [17]	CVD + ИЛ-2 + ИФН	183	48
Atkins et al., 2003 [18]	CVD + ИЛ-2 + ИФН	482	16,6
Kielholz et al., 2005 [19]	DTIC + CDDP + ИФН + ИЛ-2	363	20,8

BCNU — кармустин; CDDP — цисплатин; CVD — цисплатин, винбластин, дакарбазин; DTIC — дакарбазин; ИЛ-2 — интерлейкин-2.

Таблица 3 Рандомизированные исследования при II стадии заболевания

Протокол	Количество наблюдений, n	Б.В.	О.В.	Схема лечения
ECOG 1684 Kirkwood, 1984–1990 [21]	31	-	-	20 млн МЕ/м ² в/в 5 дней, 4 нед, затем 10 млн МЕ/м ² п/к 3 раза в неделю (48 нед)
NCCTG 7052 Creagen, 1984–1989 [22]	102	+/-	-	20 млн МЕ/м ² в/в 3 раза в неделю (3 мес)
ECOG 1690 Kirkwood, 1991–1995 [23]	112	-	-	20 млн МЕ/м ² в/в 5 дней, 4 нед, затем 3 млн МЕ/м ² п/к 3 раза в неделю (2 года)
Франция Grob, 1990–1994 [24]	499	+	+/-	3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю (18 мес)
Австрия Pechamberger, 1990–1994 [25]	311	+	+/-	3 млн МЕ п/к ежедневно 3 нед, далее 3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю (12 мес)
EORTC 18871 Eggermont, 1987–1996 [26]	340	-	-	1 млн МЕ п/к 3 раза в неделю (12 мес)
EORTC 18952 Eggermont, 1996–2000 [27]	1388	+/-	-	10 млн МЕ/м ² п/к 5 дней, 4 нед, затем: а) 10 млн МЕ/м ² п/к 3 раза в неделю (11 мес); б) 5 млн МЕ/м ² п/к 3 раза в неделю (2 года)

Б.В. — безрецидивная выживаемость; О.В. — общая выживаемость; «+» достоверное улучшение по сравнению с группой наблюдения; «-» различие не достоверно; «+/-» значительная тенденция улучшения.

К этому времени продолжительность наблюдений за всеми больными превышала 6 лет. Оказалось, что статистически значимые различия с группами наблюдения как общей, так и безрецидивной выживаемости были зарегистрированы у больных с III стадией протокола ECOG 1684. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) исследуемой группы составила 1,7 года, контрольной — 0,9 года. Медиана общей выживаемости исследуемой группы — 3,8 года, тогда как группы наблюдения — 2,8 года. Применение щадящего режима NCCTG-7050 не привело к изменениям показателей как общей, так и безрецидивной выживаемости.

Принимая во внимание убедительность полученных данных, в 1996 г. Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (FDA) схема ECOG 1684 была утверждена в качестве адъювантной терапии для пациентов с резектабельной меланомой с высоким риском возникновения рецидива заболевания. Однако дальнейшие мультицентровые рандомизированные исследования не подтвердили улучшения общей выживаемости (ECOG 1690). Учитывая высокую токсичность и, как следствие, плохую переносимость (лечение полностью заканчивают 60% пациентов) во многих странах Европы протокол ECOG 1684 не включен в перечень страховых обязательств.

Осуществлялись попытки модифицировать протоколы интерферонотерапии вакцинами. Такое исследование было начато в 1996 г., в нем приняли участие 880 пациентов. В 1999 г. исследование было досрочно прекращено на основании промежуточного анализа. Оказалось, что ганглиозидная гранулоцитарно-макрофагальная алловакцина на основе гемоцианина (ГМК) значительно уступает высокодозной интерферонотерапии (ВДИ) и даже ухудшает результаты по итоговым показателям БРВ и смертности. Результаты данного исследования были опубликованы в 2001 г. На основании анализа с медианой наблюдения 16 мес установлено статистически достоверное повышение БРВ в группе применения ВДИ (коэффициент риска возникновения рецидива составляет 1,47; $P=0,0015$) по сравнению с ГМК [29].

Логическим продолжением начатого исследования стал протокол E2696. Он представлял собой II фазу исследования, в котором было задействовано 107 пациентов с меланомой кожи в стадиях IIВ, III и IV (в том числе с резектабельными транзиторными метастазами и экстракапсулярными метастазами в лимфатические узлы). Основным условием включения больных в это исследование была возможность выполнения радикальных операций. Пациенты

рандомизированно разделены на группы: ГМК одновременно с ВДИ (группа А); ГМК последовательно с ВДИ (группа В); только ГМК (группа С). В ходе анализа БРВ с медианой наблюдения 24 мес было выявлено, что при применении ГМК в комбинации с ВДИ, в сравнении с применением только ГМК, снижается риск рецидива заболевания. Но превзойти результаты адъювантной интерферонотерапии авторам не удалось [30].

Заслуживает внимания схема применения низкодозной интерферонотерапии у больных со II стадией меланомы кожи. Два параллельных исследования были проведены французской и австрийской кооперативными группами (набор больных 1990–1994 гг.). Режимы и результаты этого исследования представлены в табл. 5 [24, 25].

Как видим, длительное применение относительно малых доз ИФН достоверно улучшает показатели БРВ больных с первично-локализованной меланомой.

Благодаря относительно хорошей переносимости ИФН, отсутствию существенных побочных эффектов и сравнительно узкому кругу противопоказаний, препарат используют непрерывно на протяжении многих месяцев. В то же время

постоянное присутствие ИФН индуцирует относительную резистентность меланомы к нему [31], а длительное его применение приводит к выработке специфических антител (от 17% до 28% больных) [32].

Несомненно, перспективы применения ИФН в лечении меланомы достаточно значительны, но решить проблему в целом только этим путем не представляется возможным.

Подтверждением стали работы, посвященные применению пегинтрона — рекомбинантного ИФН пролонгированного действия. Пегинтрон представляет собой ИФН альфа-2b (интрон А), конъюгированный с полиэтиленгликолем. Такая модифицированная форма ИФН обеспечивает увеличение длительности действия препарата за счет значительного замедления его почечного клиренса и соответственно повышения длительности периода полувыведения с 4 до 40 ч [33].

Эта особенность фармакодинамики позволяет применять препарат 1 раз в неделю, но главным его достоинством является возможность поддержания более или менее стабильного плато концентрации ИФН в крови. Именно эта особенность породила большие надежды.

Таблица 4 Рандомизированные исследования при III стадии заболевания

Протокол	Количество наблюдений, n	Б.В.	О.В.	Схема лечения
NCCTG 7052 Creagen, 1984–1989 [22]	160	-	-	20 млн МЕ/м ² в/в 3 раза в неделю (3 мес)
ECOG 1684 Kirkwood, 1984–1990 [21]	287	+	+	20 млн МЕ/м ² в/в 5 дней, 4 нед, затем 10 млн МЕ/м ² п/к 3 раза в неделю (48 нед)
ECOG 1690 Kirkwood, 1991–1995 [23]	314	+	-	20 млн МЕ/м ² в/в 5 дней, 4 нед, затем 3 млн МЕ/м ² п/к 3 раза в неделю (2 года)
WHO16 Cascinelli, 1994 [28]	427	-	-	3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю (3 года)
EORTC 18871 Eggermont, 1987–1996 [26]	490	-	-	1 млн МЕ/м ² 3 раза в неделю (12 мес)
EORTC 18952 Eggermont, 1996–2000 [27]	1388	+/-	-	10 млн МЕ/м ² п/к 5 дней, 4 нед, затем: а) 10 млн МЕ/м ² п/к 3 раза в неделю (11 мес); б) 5 млн МЕ/м ² п/к 3 раза в неделю (2 года)

Б.В. — безрецидивная выживаемость; О.В. — общая выживаемость; «+» достоверное улучшение по сравнению с группой наблюдения; «-» различие не достоверно; «+/-» значительная тенденция улучшения.

Таблица 5 Результаты лечения больных

Исследование	Grob и соавторы (Франция), 1998 г. (количество наблюдений — 499, исследуемая группа — 244, контрольная — 255)	Rehemberger и соавторы (Австрия), 1998 г. (количество наблюдений — 311, исследуемая группа — 154, контрольная — 157)
	Режим лечения	Режим лечения
	3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю в течение 18 мес	3 млн МЕ п/к ежедневно в течение 3 нед, затем 3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю до 12 мес
Безрецидивная выживаемость		
Частота рецидивов	исследуемая группа — 40,9%, контрольная — 48,9% за 3 года	исследуемая группа — 24,0%, контрольная — 36,3% за 3,5 года
Достоверность	$p=0,035$	$p=0,02$
Общая выживаемость		
Летальность	исследуемая группа — 24,1%, контрольная — 31,0 % за 3 года	исследуемая группа — 11,1%, контрольная — 14,5% за 3,5 года
Достоверность	нет	нет
Безопасность		
Выбыло вследствие побочных эффектов	35 (14%)	5 (3%)

В 2000 г. группой EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) по изучению меланомы было начато исследование эффективности пегинтрона в качестве средства адъювантной терапии больных III стадии. С октября 2000 г. по август 2003 г. рандомизацию прошли 1256 пациентов из 99 исследовательских центров в 17 странах. 627 больным исследуемой группы протокола EORTC 18991 после операции применяли интерферонотерапию в следующем режиме: индукционная фаза — пегинтрон 6 мкг/кг 1 раз в неделю (8 нед) и поддерживающая терапия — пегинтрон 3 мкг/кг 1 раз в неделю на протяжении 5 лет; при необходимости дозу поддерживающей терапии снижали до 2 и 1 мкг.

Ретроспективный статистический анализ установил достоверное преимущество показателя БРВ пациентов исследуемой группы. При медиане наблюдения 3,8 года разница показателей продолжительности жизни без прогрессирования в исследуемой группе в сравнении с группой наблюдения составила 18% ($p=0,01$). Показатели общей выживаемости в исследуемой и группе наблюдения не отличались.

При более детальном анализе результатов протокола EORTC 18991 был обнаружен еще один интересный факт. У больных с морфологическими признаками изъязвления меланомы пегинтрон достоверно увеличивал показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости [34].

В марте 2011 г. FDA была одобрена адъювантная терапия пегилированным ИФН альфа-2b (протокол EORTC 18991) у больных после хирургического лечения меланомы с метастазами в лимфатических узлы (III стадия).

История интерферонотерапии меланобластомы кожи продолжается. Ближится к завершению исследование Европейской ассоциации дерматоонкологов (European Association of Dermato-Oncology; руководитель клинических испытаний (РКИ) в Германии — проф. С. Garbe) по адъювантному назначению пегилированного ИФН альфа-2b в дозе 100 мкг/нед в течение 3 лет по сравнению с применением традиционного ИФН альфа-2b (3 раза по 3 млн ЕД/нед) в течение 18 мес. В этом исследовании примут участие 890 пациентов с меланомой в стадиях IIA—C и IIIA. Исследование должно показать, как влияет на увеличение безрецидивного периода и общую выживаемость более длительное назначение относительно низких доз пегинтрона по сравнению с низкими дозами обычного ИФН.

Завершен набор исследования другой европейской рабочей группы (РКИ — проф. С. Garbe). Пегилированный ИФН в дозе 180 мкг сравнивали с традиционной терапией низкими дозами ИФН альфа-2a (3 раза по 3 млн МЕ/нед). В отличие от вышеописанного исследования

EADO длительность лечения в обоих вариантах терапии одинакова (2 года). Обследовано 880 пациентов с опухолями в стадиях IIA—C и IIIA/B [35].

В июне 2008 г. было представлено еще одно исследование (РКИ — проф. А. Hauschild) по вопросу оптимальной длительности терапии низкими дозами ИФН. В исследовании сравнивается терапия ИФН альфа-2a в течение 18 и 60 мес. Вопрос состоит в том, оказывает ли увеличение срока терапии эффективное воздействие на безрецидивную и общую выживаемость. В протокол внесено 850 пациентов с толщиной опухоли минимум 1,5 мм по Бреслоу и положительным или отрицательным статусом сторожевых лимфоузлов. Условием включения в исследование явилось отсутствие клинических изменений в регионарных лимфоузлах [36].

Сегодня в США проводится крупное исследование с участием 1420 больных с меланомой в стадиях IIA/B (ECONO 1697; РКИ — д-р S. Aragwal, Bethlehem). Интрон А вводится внутривенно однократно 5 раз в неделю на протяжении 4 недель по 20 млн МЕ/м². В группе сравнения ведется только наблюдение за больными. Исследование должно показать, является ли адъювантная 4-недельная ВДИ достаточной для пациентов с низким риском метастазирования [37].

Мы проанализировали хронологию одного из самых интересных разделов клинического применения ИФН и еще раз убедились, какой сложный, затратный и длительный путь от открытия лекарственного средства до получения реальных клинических результатов.

ЛИТЕРАТУРА

- Horoszewicz J.S., Leong S.S., Carter W.A. (1979) Noncycling tumor cells are sensitive targets for the antiproliferative activity of human interferon. *Science*, 206: 1091–1093.
- Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R. et al. (2010) Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high risk melanoma: a systematic review and metaanalysis. *J. Natl. Cancer Inst.*, 102(7): 493–501.
- Ершов Ф.И. (1996) Система интерферонов в норме и при патологии. Медицина: 239 с.
- Кузнецов В.П. (1998) Интерферон в каскаде цитокинов: исторические и современные аспекты. *Антибиотики и химиотерапия*, 5: 28–40.
- Paunker K., Cantell K., Henle W. (1962) Quantitative studies on viral interference in suspended L cells: III. Effect of interfering viruses and interferon on the growth rate of cells. *Virology*, 17: 324–334.
- Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И., Фадеев В.А., и др. (1983) Антиметастатическое действие ИФНа при хирургическом удалении экспериментальных опухолей. *Эксперим. онкол.*, 5: 45–49.
- Sreevalsan T., Lee E., Butt T.R. et al. (1982) Effect of interferon on cellular enzymes. *Interferons*. New York: 103–122.
- Strander H., Cantell K., Jakobson P.A. et al. (1974) Exogenous interferon therapy of osteogenic sarcoma. *Acta Orthop. Scand.*, 45: 958–964.
- Kirkwood J.M., Ernstoff M.S., Davis C.A. et al. (1985) Comparison of intramuscular and intravenous recombinant alpha-2 interferon in melanoma and other cancers. *Ann Intern. Med.*, 103: 32–36.
- Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N. et al. (2000) Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 18: 158–166.
- Dorval T., Palangie T., Jouve M. et al. (1986) Clinical phase II trial of recombinant DNA interferon (interferon alpha 2b) in patient with metastatic malignant melanoma. *Cancer*, 2: 215–218.

- Robinson J.M., Mughal T.I., Thomas M.R. et al. (1986) Treatment of metastatic malignant melanoma with recombinant interferon alpha-2. *Immunobiol.*, 172: 275–278.
- Sertoli M.R., Bernengo M.G., Ardizzone A. et al. (1989) Phase II trial of recombinant alpha-2b interferon in the treatment of metastatic skin melanoma. *Oncology*, 2: 96–98.
- Keilholz U., Goey S.H., Punt C.A. et al. (1997) Interferon alpha-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.*, 15: 2579–2588.
- Dorval T., Negrier S., Chevreau C. et al. (1999) Randomized trial of treatment with cisplatin and interleukin-2 either alone or in combination with interferon- α -2a in patients with metastatic melanoma: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer multicenter, parallel study. *Cancer*, 85: 1060–1066.
- Ridolfi R., Chiarion-Sileni V., Guida M. et al. (2002) 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.*, 20: 1600–1607.
- Eton O., Legha S.S., Bedikian A.Y. et al. (2002) Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a Phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 20: 2045–2052.
- Atkins M.B., Lee S., Flaherty L.E. et al. (2003) 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.*, 22: 708.
- Keilholz U., Punt C.J., Gore M. et al. (2005) Dacarbazine, cisplatin and interferon- α -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.*, 23: 6747–6755.
- Maillard Ch. (1999) Traitement de la maladie résiduelle du melanoma. Les hautes doses d'interferon sont-elles justifiées? *Concours med.*, 31: 2381–2390.
- Kirkwood J.M., Stawderman M.H., Ernstoff M.S. et al. (1996) Interferon alpha-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma — the Eastern Cooperative Oncology trial EST 1684. *J. Clin. Oncol.*, 14: 7–17.
- Cregan E.T., Dalton R.J., Ahmann D.L. et al. (1995) Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alpha 2a in selected patients with malignant melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 13: 2776–2783.
- Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sondak V.K. et al. (2000) High- and low-dose interferon alpha-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S911/C9190. *J. Clin. Oncol.*, 18: 2444–2459.
- Grob J.J., Dreno B., Salmoniere P. et al. (1998) Randomized trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically node metastases. *Lancet*, 27: 1905–1910.
- Pehamberg H., Soer P., Steiner A. et al. (1998) Adjuvant Interferon Alfa-2a Treatment in Resected Primary Stage II Cutaneous Melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 16: 1425–1429.
- Eggermont A. (2001) EORTC melanoma group trial experience with more than 2000 patients, evaluating adjuvant treatment with low or intermediate doses of interferon alpha-2b. *ASCO*: 88–94.
- Eggermont A., Suciu S., MacKie R. et al. (2005) Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alpha 2b versus observation in patients with stage IIB/III melanoma (EORTC 18952): randomized controlled trial. *Lancet*, 369: 1189–1196.
- Cascinelli N., Bufalino R., Morabito A. et al. (1994) Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme. *Lancet*, 343: 913–914.
- Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sosman J.A. et al. (2001) 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.*, 19: 2370–2380.
- Kirkwood J.M., Ibrahim J., Lawson D.H. et al. (2001) 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.*, 19: 1430–1436.
- Wussow P.V., Jakschies D., Schone B. et al. (1991) Continuous presence of IFN induces relative INF-resistance in malignant melanoma. *Oncology*, 14: 167–168.
- Ludwig C.U., Ludwig-Hagemann R., Obrist R. et al. (1990) Improved tolerance of interferon alpha-2a by continuous subcutaneous infusion. *Oncology*, 13: 117–122.
- Lohr H.F., Schmitz D., Arenz M., Weyer S. et al. (1999) The viral clearance in interferon-treated chronic hepatitis C is associated with increased cytotoxic T-cell frequencies. *J. Hepatol.*, 31: 407–415.
- Eggermont A.M., Suciu S., Santinami M. et al. (2008) Adjuvant therapy with pegylated interferon alpha-2b

versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomized phase III trial. *Lancet*, 372: 117–126.

35. Hauschild A., Rass K., Tilgen W. (2008) Systemic therapy of melanoma. *Hautarzt.*, 59:484–492.

36. Hauschild A., Weichenthal M., Rass K. (2010) Efficacy of low-dose interferon (alpha)2a 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of ≥ 1.5 mm tumor thickness: results of a randomized phase III DeCOG trial. *J. Clin. Oncol.*, 28:841–846

37. Pectasides D., Dafni U., Bafaloukos D. et al. (2009) Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 27: 939–944

Інтерферон у лікуванні меланоми шкіри

С.І. Коровін, М.М. Кукушкіна, А.Ю. Палівець, Ф.В. Фільчаков, К.С. Шуміліна

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Представлено стислу історію використання інтерферону в лікуванні меланоми шкіри.

Ключові слова: меланома шкіри, інтерферон.

Interferon in the treatment of skin melanoma

S.I. Korovin, M.N. Kukushkina, A.Y. Palivets, F.V. Filchakov, E.S. Shumilina

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. A brief history of interferon application in the treatment of cutaneous melanoma is represented.

Key words: skin melanoma, interferon.