

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАКАРБАЗИНА В ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ



С.И. Коровин, М.Н. Кукушкина,
А.Ю. Паливец

Адрес:

Коровин Сергей Игоревич
03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43,
Национальный институт рака
Тел.: 0 (44) 257-93-64
E-mail: KorovinSergey@ukr.net

Ключевые слова: меланома
кожи, химиотерапия.

Изучены результаты химиотерапии 60 больных генерализованной формой меланомы кожи, находившихся на лечении в Национальном институте рака в период 2008–2010 гг. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа — отдаленные метастазы в кожу, подкожную клетчатку или нерегионарные лимфоузлы (14 больных), 2-я — метастазы в легкие (21 больной), 3-я — метастазы в другие висцеральные органы (25 больных). Пациенты получили 2 курса химиотерапии дакарбазином по 250 мг/м² в 1–5-й дни, интервал между курсами — 21 день. Результат оценивали через 3 нед после окончания второго курса. При получении ответа курсы химиотерапии продолжали. Эффективность лечения оценивали с помощью критериев RECIST 1.0. Частичную регрессию опухоли отмечали у 7 больных (11,7%), стабилизацию — у 19 (31,7%), прогрессию заболевания — у 34 (56,6%). Полной регрессии опухоли не отмечено ни у одного больного. При этом наибольшее число объективных ответов отмечено в 1-й группе (4), в 3-й группе выявили только стабилизацию и прогрессию заболевания. Медиана выживаемости пациентов составила 9 мес: в 1-й группе — 11 мес, во 2-й и 3-й группах — 7 мес.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Национального онкологического регистра, в Украине у 51,4% больных меланомой кожи диагностируют во II–IV стадии заболевания, когда дальнейшая прогрессия практически неизбежна [1]. Все эти пациенты рано или поздно обращаются к онкологу на этапе генерализации болезни.

Несмотря на длинный исторический путь развития вопросов тактики лечения злокачественной меланомы кожи, проблема до настоящего времени очень далека от окончательного решения. Единственным радикальным и адекватным методом лечения остается хирургический. Однако возможности операций слишком ограничены. Самые неутешительные результаты хирургии меланомы — при удалении отдаленных метастазов. Средняя продолжительность жизни этих больных после операций составляет 6 мес [2]. К сказанному следует добавить скромные возможности хирургического метода при поражении метастазами жизненно важных органов (головной мозг, печень и т.д.), а также при обширном распространении заболевания.

Лечение генерализованных форм меланомы кожи — одна из сложных и практически нерешенных задач современной онкологии. Единственным, и пока безальтернативным, методом остается системная химиотерапия. Самым востребованным химиопрепаратом при меланобластоме кожи считается DTIC (имидазол-карбоксамид). Препарат запатентован в США в 1970 г. [3]. Предполагается, что цитотоксическое свойство его связано с антиметаболитным действием в качестве ингибитора синтеза пурина и алкилирующим эффектом. Ими-

дазол-карбоксамид (DIC, DTIC, diticene, dacarbazine и др.) на сегодня входит в подавляющее большинство рекомендуемых схем химиотерапии злокачественной меланомы [4]. Если после первых исследований авторами были задекларированы относительно хорошие результаты (25–30% ответов на лечение), то вывод последнего рандомизированного исследования III фазы (2000 г.) следующий — эффективность дакарбазина не превышает 12% [5].

На протяжении истекших 40 лет велись непрерывные поиски новых медикаментозных средств и их комбинаций. Широко применяли различные схемы полихимиотерапии с цитокинами и гормональными препаратами. Одной из самых интересных разработок стал так называемый Дармутский режим (Dartmouth regimen). В пилотном исследовании комбинация четырех препаратов — цисплатин, кармустин, дакарбазин, тамоксифен (CDBT) вызывала 46% ответов опухоли. Однако в рандомизированном исследовании III фазы (1999 г.) эти данные не были воспроизведены. Количество ответов монотерапии DTIC составило 10,2%, CDBT — 18,5%. Медиана выживаемости оказалась практически одинаковой (7 мес), при этом токсичность комбинированного режима была значительно выше [6].

В результате монотерапия DTIC остается стандартом химиотерапии меланомы кожи. Единственным позитивным моментом многочисленных исследований стал новый химиопрепарат temozolomid (темодал, темонал). Этот химиотерапевтический агент, родственник DTIC по химической структуре и механизму действия, применяется перорально, а по результатам

проведенных исследований эффективность его приблизилась к стандарту. Благодаря этим данным препарат рекомендуется в качестве химиотерапии первой линии меланомы кожи [5].

В представленной работе проведен анализ нашего опыта применения монохимиотерапии дакарбазином у больных с генерализованной меланомой кожи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании было включено 60 больных меланомой кожи с распространенными неоперабельными формами заболевания. У всех больных генерализация наступила после предыдущего радикального хирургического лечения. Первичный очаг у 5 (8,3%) больных располагался на коже головы, у 21 (35,0%) — на коже туловища и у 34 (56,7%) на коже конечностей. Исследуемую группу составили 19 (31,6%) мужчин и 41 (68,4%) женщина. Самому старшему пациенту исполнилось 78 лет, самому младшему — 25, средний возраст больных составил 51,9 года. Возраст одного больного (1,6%) не превышал 30 лет, возраст 24 пациентов (40,0%) находился в диапазоне 31–50 лет, остальные 35 (58,4%) больных были старше 50 лет.

После осмотра и проведения компьютерной томографии (головной мозг, органы грудной полости, органы брюшной полости и малого таза) установлено метастатическое поражение следующих органов: легкие — у 36 (60,0%) больных; нерезионарные лимфоузлы (средостение, забрюшинные, контрлатеральные) — у 34 (56,6%); кожа и подкожная клетчатка — у 16 (26,6%); печень — у 16 (26,6%); головной мозг — у 6 (10,0%); надпочечники — у 4 (6,6%); кости — у 2 (3,3%). У 21 (35,0%) пациента поражение локализовалось в одном органе, а у остальных 39 (65,0%) метастазы выявлены в двух и более органах.

Условно все пациенты были разделены на три группы. 1-я группа — больные, у которых диагностированы метастазы в кожу, подкожную клетчатку или нерезионарные лимфоузлы (14 больных), 2-я группа — пациенты, у которых метастазами были поражены легкие (21 больной) и 3-я группа

больных с метастазами в другие органы, наряду с сочетанным поражением кожи и легких (25 больных).

Всем больным проведено два курса стандартной монохимиотерапии с применением дакарбазина. Препарат вводили внутривенно капельно дозой 250 мг/м² в 1–5-й дни. Интервал между курсами лечения составлял 3 нед. Результат оценивали спустя 21 день после окончания второго курса (контрольная тотальная компьютерная томография).

В случае стабилизации лечение прекращалось. У больных, у которых получен ответ опухоли проводили повторные курсы химиотерапии дакарбазином (от 3 до 6 в зависимости от результата лечения и его переносимости). Пациентам, у которых регистрировали прогрессию, предлагалась терапия второй линии — химиотерапия (ломустин, проспидин, мустефоран), радиотерапия. Самая многочисленная и отслеженная группа среди них — это 10 больных, которым в качестве химиотерапии второй линии был применен ломустин. Ломустин назначали в капсулах *per os* однократно в дозе 150 мг/м², интервалы между курсами составляли 6 нед.

В данную группу вошло 7 (70,0%) женщин и 3 (30,0%) мужчин. Самому старшему пациенту исследуемой группы исполнилось 78 лет, самому младшему — 32 года. Количество курсов — от 1 до 5. В случае прогрессии лечение ограничивалось одним курсом, у больных, у которых зарегистрирована стабилизация, проведено два курса, а у одного с регрессией опухоли проведено 5 курсов монохимиотерапии ломустином.

Эффективность лечения оценивали с помощью критериев RECIST 1.0. Для статистической обработки материалов использовали программы Excel 2007 и Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки результатов лечения нами были изучены следующие показатели: ответ опухоли на химиотерапию — частичная (более 30% уменьшения объема) или полная регрессия, стабилизация, прогрессия заболевания; медиана выживаемости.

Частичная регрессия опухоли отмечена у 7 больных (11,7%), стабилизация — у 19 (31,7%), прогрессия заболевания — у 34 (56,6%). Ни у одного больного не выявлено полной регрессии опухоли. Медиана выживаемости пациентов составила 9 мес.

Наибольшее число объективных ответов отмечено в 1-й группе (4 наблюдения — 28,5%), во 2-й группе — 3 случая ответа опухоли на терапию (14,2%) и в 3-й группе выявлены только стабилизация и прогрессия заболевания. Медиана выживаемости в 1-й группе составила 11 мес, во 2-й и 3-й группах — 7 мес.

Среди 10 пациентов, которым в качестве терапии второй линии проводили монохимиотерапию ломустином, частичная регрессия опухоли была зафиксирована только у одного пациента (10,0%) и у 3 больных — кратковременная стабилизация. Медиана выживаемости этой группы составила 3 мес.

ВЫВОДЫ

Монохимиотерапия с использованием препарата дакарбазин обладает низкой эффективностью. В нашем исследовании мы отметили только частичные ответы в 11,7% случаев.

Медиана выживаемости больных генерализованной меланомой кожи на фоне проводимой монохимиотерапии препаратом дакарбазин составила 9 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2008–2009 (2010) Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Україна. За ред. І.Б. Щепотіна. Бюл. Нац. канцер-реєстру. Київ, 11: 104.
2. Tagawa S.T., Cheung E., Banta W. et al. (2006) Survival analysis after resection of metastatic disease followed by peptide vaccines in patients with stage IV melanoma. *Cancer*; 106: 1353–1359.
3. Luce J.K. (1970) Clinical trials with the antitumor agent 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide (NSC-45388). *Cancer. Chemother. Rep.*, 54: 119–124.
4. Eigentler T.K., Caroli U.M., Radny P. et al. (2003) Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol.*, 4: 748–59.
5. 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; erratum; 18: 158–166.
6. Eggemont A.M., Kirkwood J.M. (2004) Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur. J. Cancer.*, 40: 1825–1836.

Досвід застосування дакарбазину в лікуванні генералізованої меланоми шкіри

С.І. Коровін, М.М. Кукушкіна, А.Ю. Палівець

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Вивчені результати хіміотерапії 60 хворих на генералізовану форму меланому шкіри, що знаходилися на лікуванні в Національному інституті раку в період 2008–2010 рр. Пацієнти розподілені на 3 групи: 1-ша група — видалені метастази в шкіру, підшкірну клітковину або нерезионарні лімфовузлы (14 хворих), 2-га — метастази в легені (21 хворий), 3-тя — метастази в інші вісцеральні органи (25 хворих). Пацієнти отримали 2 курси хіміотерапії дакарбазином по 250 мг/м² у 1–5-й дні; інтервал між курсами — 21 день. Результат оцінювали через 3 тиж після закінчення другого курсу. При отриманні відповіді курси хіміотерапії продовжувалися. Ефективність лікування оцінювали за допомогою критеріїв RECIST 1.0.

Ключові слова: меланома шкіри, хіміотерапія.

Application of dacarbazine in the treatment of generalized skin melanoma

S.I. Korovin, M.N. Kukushkina, A.Y. Palivets

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The results of chemotherapy of 60 patients with generalized skin melanoma were analyzed. The patients were treated in National Cancer Institute from 2008 to 2010. Patients were divided in 3 groups; 1 — distant metastasis in skin, hypodermic tissue or non-regional lymph nodes (14 patients), 2 — lung metastasis (21), 3 — metastasis in other visceral organs (25 patients). Patients received 2 courses of chemotherapy with dacarbazine 250 mg/m² per 1–5 days of course; interval between courses 21 days. The results were evaluated in a 3 weeks after termination of second course of therapy. In positive cases the courses of chemotherapy were continued. The efficacy of treatment was estimated using criteria RECIST 1.0.

Key words: skin melanoma, chemotherapy.