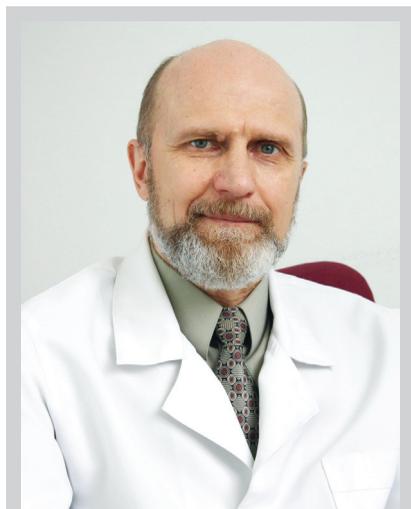


# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАКАРБАЗИНА В ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ



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/м<sup>2</sup> 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; нерегистральные 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 нерегистральные 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/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup>, 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 нерегіонарні 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/м<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.