

терапии CRC 0510375 в период пребывания больной дома. К началу следующего курса токсические явления исчезли. Учитывая тот факт, что у этой больной отмечался нарастающий лечебный эффект (ЧР более 50 %), был проведен 4-й курс лечения CRC 0510375, доза препарата при этом снижена на 30 %. За исключением данного наблюдения, редукции доз не производилось.

Следует отметить, что первый больной получал ранее 2 профилактических курса ДТИК. Другая больная химиолучевого лечения в прошлом не получала. По-видимому, в данном случае имела место повышенная индивидуальная чувствительность к лечению CRC 0510375.

Другие проявления токсичности (см. табл. 3) были легкими или умеренными (I—II степени) и имели место лишь у отдельных больных.

Полученные данные свидетельствуют прежде всего о том, что токсичность новых производных нитрозомочевины — CRC 0510375 и CRC 680578 — является характерной для нитрозопроизводных.

Сравнительно невысокая эффективность всех 3 препаратов в данном исследовании можно объяснить тем, что большинство больных имели запущенные формы меланомы и несколько локализаций метастатического процесса. Использование химиотерапии, включая новые препараты, подчас являлось единственной возможностью лечения этих больных.

В то же время эффективность CRC 0510375 и CRC 680578 при меланоме сопоставима с активностью биокарбазина (ДТИК) и соответствует данным литературы об активности нитрозопроизводных при этом виде опухоли.

Таким образом, подтвержденная нашим исследованием активность новых производных нитрозомочевины — CRC 0510375 и CRC 680578 — в отношении злокачественной меланомы создает перспективы для более успешного лечения этих больных, имея в виду в дальнейшем создание комбинаций химиопрепаратов на их основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блохин Н. Н., Переводчикова Н. И. // Химиотерапия опухолевых заболеваний. — М., 1984. — С. 152—157.
2. Гарин А. М., Алиев Д. А. // Лечение диссеминированных форм злокачественных новообразований. — Баку, 1988. — С. 75—84.
3. Гарин А. М., Трапезников Н. Н. // Вопр. онкол. — 1978. — Т. 24, № 6. — С. 44—47.
4. Ahmann D. L., Creagan E. T., Hahn R. G. et al. // Cancer. — 1989. — Vol. 63. — P. 224—227.
5. Gutterman J. U., Scher H. I. // Cancer Medicine / Eds J. F. Holland, E. Frei III. — 2nd ed. — Philadelphia, 1982. — P. 2109—2140.
6. Hill G. J., Krentz E. T., Hill H. J. // Cancer. — 1984. — Vol. 53. — P. 1299—1305.
7. Mitchell E. P., Schein P. S. // Cancer Treat. Rep. — 1986. — Vol. 70, N 1. — P. 31—40.
8. Rumke Ph. // Cancer Chemotherapy and Biological Response Modifiers. Ann. 9 / Eds H. M. Pinedo, D. L. Longo, B. A. Chabner. Elsevier. — Amsterdam; New York; Oxford 1987. — P. 358—365.

Поступила 14.11.90

© Ю. В. БУЛАТ, 1991

УДК 616.5-006.81.04-085

Ю. В. Булат

ИНФУЗИИ БИОКАРБАЗИНА В ТЕРАПИИ ДИССЕМИНРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

НИИ клинической онкологии

Лечение диссеминированной злокачественной меланомы кожи остается одной из нерешенных проблем современной онкологии. Чрезвычайная злокачественность опухоли, быстрая диссеминация, слабая чувствительность к лечебным воздействиям создают большие трудности в борьбе с этим грозным недугом.

Диметил-триазено-имидазол-карбоксаимид (ДТИК, дакарбазин, биокарбазин) является препаратом с систематически подтверждаемой противоопухолевой активностью при диссеминированной меланоме кожи, обычно в пределах 20—30 %, длительность ремиссий при этом колеблется в пределах 3—5 мес [1, 2, 5—7]. Большинство исследователей рекомендуют введение ДТИК по 250 мг/м² струйно ежедневно 5-дневными курсами с интервалом 3—4 нед. Среди побочных эффектов ДТИК при введении в таком режиме отмечены тошнота, рвота, диарея, лейкопения, тромбоцитопения, реже алоpecia, анемия.

Большинство химиотерапевтов считают, что начинать лекарственное лечение диссеминированной меланомы кожи нужно с применения ДТИК. Это препарат первой линии терапии. При неэффективности имидазол-карбоксаимида последующая химиотерапия обычно малоперспективна [1, 6].

При многих формах рака комбинированное назначение противоопухолевых препаратов вытесняет режим монотерапии. При меланоме результаты противоречивы. Пока включение ДТИК в состав комбинаций не улучшало общей результативности [5—7].

Попытки улучшить результаты лечения больных диссеминированной меланомой кожи направлены не только на поиск новых эффективных лекарственных средств, создание новых комбинаций противоопухолевых препаратов, но и на разработку новых режимов лечения [4]. В частности, имеются сведения о том, что ДТИК целесообразно применять в высокой дозе методом длительной инфузии [3, 9]. N. Thatcher и соавт. при применении 24-часовых инфузий ДТИК у 43 больных диссеминированной меланомой получили объективные ответы в 33 % случаев [8].

ДТИК относится к трудным препаратам. Включение его в комбинации в режиме 5-дневных вливаний обычно сопровождается ухудшением переносимости химиотерапии.

Задачами нашего исследования являлись изучение лечебной эффективности биокарбазина, применяемого в режиме 24-часовой внутривенной инфузии, и характеристика основных побочных явлений, возникающих в процессе лечения у больных меланомой.

Материалы и методы. Высокие дозы биокарбазина вводили 44 больным диссеминированной меланомой. Введение препарата осуществляли при помощи аппарата «Инфузомат» через катетер, установленный в периферическую вену, с предохранением от света. Биокарбазин растворяли в 400 мл физиологического раствора.

Были использованы 4 дозовых режима: 1-й — 500 мг/м²/сут (9 больных); 2-й — 750 мг/м²/сут (10 больных); 3-й — 1000 мг/м²/сут (17 больных); 4-й — 1500 мг/м²/сут (8 больных).

Курсы лечения повторяли каждые 3—4 нед. При повторных курсах дозы биокарбазина не повышали. Возраст больных

Таблица 2

Чувствительность метастазов различной локализации к проводимой химиотерапии

Локализация метастазов	Число больных	ПР	ЧР	ПР+ЧР, %
Кожа и подкожно-жировая клетчатка	18	3	4	39
Лимфатические узлы	17	1	4	29
Легкие	15	1	3	27
Печень	5	1	—	20
Молочные железы	5	1	1	40
Кости	1	—	1	100

от 17 до 70 лет. Лечили 25 мужчин и 19 женщин. Всего проведено 132 курса лечения: по 1 курсу получили 17 больных, 2 и 3 курса — по 8 больных, по 4 курса — 7 больных, 7, 10, 14 и 16 курсов получили по 1 больному.

Метастазы в кожу и подкожно-жировую клетчатку имели 18 больных. У 17 больных зарегистрировано поражение различных групп лимфатических узлов. Метастатические изменения в легких были выявлены у 15, в печени — у 5, в молочных железах — у 5 больных.

Метастазы в кости были у 1 больного.

15 (34 %) из 44 больных прежде получали лечение другими препаратами без успеха. Из них 8 больных — комбинированную химиотерапию с включением платидиама, 3 — винкристин и дактиномицин, 4 — другие цитостатики.

Эффективность лечения и побочные явления оценивали в соответствии с критериями ВОЗ. Кроме того, мы выделяли длительную стабилизацию болезни (>6 мес), связанную с проведенным лечением.

Для уменьшения тошноты, рвоты и других непосредственных побочных эффектов биокарбазина применяли церукал, преднизолон и другие средства.

Результаты. Лечебный эффект инфузий биокарбазина оценен у 44 больных. Дополнительно проанализирована эффективность лечения в группе больных, прежде не получавших цитостатические препараты.

Среди 44 больных диссеминированной меланомой кожи в результате применения 24-часовой внутривенной инфузии биокарбазина полная регрессия (ПР) проявлений болезни получена у 3 (7 %) больных. Средняя продолжительность ПР составила 7 мес. Частичная (>50 %) регрессия (ЧР) метастазов меланомы отмечена у 12 (27 %) больных, средняя продолжительность при этом составила 5 мес. Таким образом, частота ПР и ЧР составила 34 %. Помимо того, у 3 (8 %) больных зарегистрировано незначительное (<50 %) уменьшение проявлений болезни (минимальный эффект). В 2 случаях отмечена стабилизация метастатического процесса продолжительностью 7 и 11 мес с начала химиотерапии. У этих пациентов болезнь прогрессировала до начала лечения.

В табл. 1 приведены данные об эффективности суточных инфузий биокарбазина в 4 дозовых режимах.

При использовании биокарбазина в дозе 500 мг/м²/сут в 2 случаях достигнута ЧР (>50 %) метастазов меланомы в кожу, подкожно-жировую клетчатку и регионарные лимфатические узлы, а также длительная (11 мес) стабилизация проявлений болезни у больного с множественными внутрикожными диссеминатами.

При лечении биокарбазином в дозе 750 мг/м²/сут получена 1 ПР метастазов в подкожно-жировую клетчатку, регионарные лимфати-

ческие узлы и молочные железы, 3 ЧР (>50 %) метастазов в подкожно-жировую клетчатку, легкие и кости. В этой группе также наблюдали 1 незначительную (<50 %) регрессию метастазов меланомы в кожу.

При использовании суточной дозы биокарбазина 1000 мг/м²/сут получено 2 ПР метастазов меланомы в подкожно-жировую клетчатку, легкие и печень, 4 ЧР (>50 %) метастазов в подкожно-жировую клетчатку, и регионарные лимфатические узлы и легкие, а также 1 незначительная (<50 %) регрессия метастазов в лимфатические узлы и 1 длительная стабилизация размеров легочных метастазов.

Из 8 больных, получивших биокарбазин в суточной дозе 1500 мг/м², у 3 зарегистрирована ЧР (>50 %) метастазов в подкожно-жировую клетчатку, регионарные лимфатические узлы и молочные железы, а у 1 больного — незначительная (<50 %) регрессия метастазов в подкожно-жировую клетчатку.

Частота ПР и ЧР (>50 %) со стороны метастазов различной локализации при применении биокарбазина в 4 режимах представлена в табл. 2. Наиболее чувствительными к проводимой химиотерапии были метастазы в кожу и подкожно-жировую клетчатку (39 %). Количество объективных ответов со стороны метастазов в лимфатические узлы и легкие было меньшим; частота ПР и ЧР составила 29 и 27 % соответственно. В 1 случае получена ПР метастазов в печень. У данного больного зарегистрирована также ПР метастазов в подкожно-жировую клетчатку, регионарные лимфатические узлы и легкие. У 5 больных с метастазами в молочные железы получены 1 ПР и 1 ЧР.

Как указывалось выше, нами проведен анализ эффективности лечения в группе больных, ранее не получавших цитостатики. Среди 29 больных вошедших в эту группу, зарегистрированы 3 ПР и 10 ЧР. Общая частота ПР и ЧР (>50 %) составила 45 %. Помимо того, у 2 ранее не леченных больных отмечена незначительная (<50 %) регрессия проявлений болезни.

У 15 больных, ранее безуспешно получавших химиотерапию, получены 2 ЧР (>50 %) метастазов меланомы, что составило 13 %.

Побочные явления при применении суточных инфузий биокарбазина носят умеренный характер (табл. 3). Тошнота и рвота были отмечены у 41 (93 %) больного; они обычно появлялись через 2—4 ч от начала введения препарата, хорошо купировались введением антиэметиков. Более выраженной рвота была у больных

Таблица 1

Эффективность суточных инфузий биокарбазина в разных дозовых режимах

Суточная доза, мг/м ²	Число больных	Длительность стабилизации	Минимальный эффект	ЧР	ПР	ПР+ЧР, %
500	9	1	—	2	—	22
750	10	—	1	3	1	40
1000	17	1	1	4	2	35
1500	8	—	1	3	0	37
Всего...	44	2	3	12	3	34

Таблица 3

Побочные явления при использовании инфузий биокарбазина

Вид токсичности	Степень				Всего	
	I	II	III	IV	абс.	%
Гастроинтестинальная:						
тошнота и рвота	3	7	27	4	41	93
диарея	—	4	—	—	4	9
Гематологическая:						
лейкопения	11	4	2	—	17	38
тромбоцитопения	4	2	1	—	7	16
анемия	7	—	—	—	7	16
Боли по ходу вены	17	12	3	1	33	75
Флебиты	—	—	—	—	5	11
«Гриппоподобный синдром»	—	—	—	—	6	14

получивших биокарбазин в суточной дозе 1000 и, особенно, 1500 мг/м². У 4 больных, получавших лечение в 4-м режиме при проведении повторных курсов, рвота была непрерывной и требовала введения наркотических средств. Лишь в одном случае инфузия была прервана в связи с неукротимой рвотой. У 4 больных отмечена преходящая диарея в течение суток после окончания введения биокарбазина.

Гематологическая токсичность также была умеренной. Лейкопения была зарегистрирована у 17 (38 %) больных. Снижение числа лейкоцитов обычно отмечалось на 8—10-е сутки после окончания инфузии и длилось 7—9 дней. У 2 больных, получивших суточную дозу препарата 1500 мг/м², отмечено снижение числа лейкоцитов III степени, в связи с чем при следующих курсах дозу биокарбазина редуцировали до 1000 мг/м²/сут.

Тромбоцитопения наблюдалась у 7 (16 %) больных. Лишь в одном случае при дозе 1500 мг/м² отмечено уменьшение числа тромбоцитов ниже 50 000 /мм³. К моменту начала очередного курса лечения число тромбоцитов восстанавливалось до нормы. К сожалению, мы не располагаем достаточными данными для полной характеристики сроков наступления и длительности тромбоцитопении при применении суточных инфузий биокарбазина.

У 7 (16 %) больных в процессе лечения отмечено снижение гемоглобина I степени. Все эти больные ранее получали комбинированную химиотерапию с включением платидиама.

Другим побочным явлением, зарегистрированным нами при проведении инфузий, являются боли по ходу вены, в которую вводили препарат. Мы наблюдали это осложнение у 33 (75 %) больных. При дозе препарата 1000—1500 мг/м² боли по ходу вены отмечались чаще и были интенсивнее, что связано с более высокой концентрацией биокарбазина в инфузируемом растворе. Болевые ощущения самостоятельно проходили после прекращения инфузии и извлечения периферического катетера. У 5 (11 %) больных после окончания лечения отмечено развитие флебита.

При использовании имидазол-карбоксамидов возможно появление гипотермии, головной боли, миалгии. Такое состояние часто называют «гриппоподобным синдромом». В нашем исследовании мы наблюдали развитие этого симпто-

комплекса у 6 (14 %) больных в конце суточной инфузии биокарбазина. Симптоматическое лечение улучшало состояние больных.

Заключение. Изучены эффективность и побочные явления биокарбазина, вводимого в повышенной дозе 500—1500 мг/м² методом 24-часовой внутривенной инфузии с интервалом между курсами 3—4 нед. Общая частота полных и частичных регрессий при диссеминированной меланоме кожи составила 34 %, а в группе больных, ранее не получавших химиотерапию, — 45 %.

Лечебный эффект получен при метастазах в мягкие ткани, лимфатические узлы, легкие, печень и молочные железы в основном при введении биокарбазина в суточной дозе 750—1500 мг/м².

Основные побочные явления — тошнота и рвота, их интенсивность возрастает вместе с повышением суточной дозы препарата.

Гематологическая токсичность режима умеренная: лейкопения II—III степени отмечена у 6 (14 %), тромбоцитопения II—III степени — у 3 (7 %) больных.

В сопоставлении с 5-дневным «стандартным» режимом применения биокарбазина суточная инфузия в дозе 750—1000 мг/м² рекомендуется как менее токсичный и равноэффективный метод лечения больных с диссеминированной меланомой кожи.

Представляется целесообразным дальнейшее изучение при меланоме суточных инфузий биокарбазина в составе лекарственных комбинаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bellet R. E., Mastrangelo M. J., Berd D., Lustbader E. Chemotherapy of metastatic malignant melanoma / Eds Clark W. H., Goldman L. I., Mastrangelo M. J. // Human Malignant melanoma.— New York, 1979.
2. Coates A. S., Durant J. R. Chemotherapy for metastatic melanoma / Eds Balch C. M., Milton G. W., Shaw H. M. // Cutaneous Melanoma Clinical Management and Treatment Results Worldwide.— Philadelphia, 1985.
3. Chabner B. A., Myers C. E. Clinical pharmacology of cancer chemotherapy / Eds De Vita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A. // Cancer Principles and Practice of Oncology.— Philadelphia, 1982.
4. Comis R. L., Carter S. K. // Cancer Treat. Rev.— 1974.— Vol. 1.— P. 285—304.
5. Costanzi J. J. The chemotherapy of human malignant melanoma / Ed. Costanzi J. J. // Cancer Treatment and Research. Vol. 9. Malignant melanoma I.— Hague, 1983.
6. Pritchard K. I., Quirt I. C., Cowan D. H., Osoba D. // Cancer Treat. Rep.— 1980.— Vol. 64.— P. 1123—1125.
7. Rumke P. The use of chemotherapy in the management of patients with malignant melanoma / Ed. Mackie R. // Clinics in Oncology: Melanoma.— London, 1984.
8. Thatcher N., James R., Davenport P. // Cancer (Philad.)— 1986.— Vol. 57.— P. 2103—2107.
9. Vogelzang N. J. // J. Clin. Oncol.— 1984.— Vol. 2.— P. 1289—1304.

Послупила 31.01.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991
УДК 618.19-006.04-085.28:573.6

С. А. Тюлядин, М. Р. Личиницер, Д. Глапи, М. Б. Стенина,
Е. А. Соловьева, Е. В. Артемова, З. Рахманкулова, Н. Ю. Сидорова,
Н. В. Любимова, Р. Стекел, А. М. Гарин

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ КОЛОНИЕ-
СТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ