

лечением, то результаты применения этих двух методов лечения могут оказаться аналогичными и доказать превосходство одного из них можно только после специально проведенного строго рандомизированного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сотников В. М., Полянская А. М., Паньшин Г. А. и др. // Тер. арх.— 1989.— № 7.— С. 20—23.
2. Bron D., Stryckmans A. // Europ. J. Cancer clin. Oncol.— 1987.— Vol. 23, N 5.— P. 459—463.
3. Cabanillas F. // Hemat. Oncol.— 1985.— N 3.— P. 25—31.
4. Coiffier B., Bryon P. A., Berger F. et al. // J. Clin. Oncol.— 1986.— N 4.— P. 147—153.
5. Landberg T. G., Hakansson L. G., Moller T. R. et al. // Cancer.— 1979.— Vol. 44.— P. 831—838.
6. Manch P., Leonard R., Skarin A. et al. // J. Clin. Oncol.— 1985.— N 3.— P. 1301—1308.
7. Miller T. P., Jones S. E. // Lancet.— 1979.— N 1.— P. 358—360.
8. Miller T. P., Jones S. E. // Blood.— 1983.— Vol. 62.— P. 413—418.
9. Monfardini S., Banfi A., Bonadonna S. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.— 1980.— Vol. 6.— P. 125—134.
10. Prestidge B. R., Horning S. J., Hoppe R. T. // Int. J. Radiat. Oncol.— 1988.— Vol. 15.— P. 633—639.
11. Wagstaff J., Todd I., Deakin D. et al. // Cancer Chemother. Pharmacol.— 1987.— Vol. 20.— P. 53—58.
12. Wasserman T. H., Tubiana M. // Int. J. Radiat. Oncol., Biol. Phys.— 1988.— Vol. 14.— P. 187—201.

Поступила 04.02.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.155.392-036.11.-085.28

А. А. Перилов, М. А. Волкова, Г. Н. Калетин

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ ВЗРОСЛЫХ АКЛАЦИНОМИЦИНОМ А И ЦИТОЗАРОМ

НИИ клинической онкологии

В течение последних 10—15 лет эффективность терапии острых нелимфобластных лейкозов (ОНЛЛ) остается неизменной — 50—70 % полных ремиссий с медианой продолжительности около 18 мес [1]. Однотипность результатов определяется однотипностью терапевтических программ. Все без исключения современные программы терапии ОНЛЛ включают цитозар и какой-либо из антрациклиновых антибиотиков, чаще всего даунорубин. Поиски путей повышения эффективности терапии привели к трем наиболее значительным достижениям. Во-первых, появился принципиально новый метод — терапия высокими дозами цитозара, которая первоначально испытывалась при резистентных и рецидивных острых лейкозах, а сейчас все чаще используется в качестве терапии первой линии [3, 11]. Во-вторых, в программы терапии стали включать новые препараты-цитостатики, в частности амсакрин [3, 7] и вепезид [12]. В-третьих, были созданы и в настоящее время широко изучаются новые антрациклиновые антибиотики, в частности идарубин [6], митоксантрон [2] и аклациномицин А.

Аклациномицин А был выделен Т. Оки и соавт. [9] в 1975 г. из *Streptomyces galilaeus*. Проведенные в 80-е годы испытания препарата по второй фазе клинического изучения показали, что аклациномицин А вызывает при резистентных и рецидивных острых лейкозах от 17 до

34 % полных ремиссий [5, 8, 13]. Более того, выяснилось, что аклациномицин А способен вызывать полные ремиссии даже у тех больных, которые стали резистентными к другим антрациклинам, по данным Р. Mitrou и соавт. [8], доля таких больных может достигать 17 %, а Д. Machover и соавт. [5] — даже 35 %. Возможно, это объясняется тем, что механизм действия этих препаратов имеет некоторые отличия [4].

В связи с испытаниями аклациномицина А, проводившимися в нашей клинике с целью его регистрации в СССР, с 1987 г. 31 пациент с различными вариантами острых лейкозов получил лечение комбинацией этого препарата с цитозаром. Аклациномицин А применялся в трех формах: аклапластин («Behring», ФРГ), аклакур («Leiras», Финляндия) или акларубин (НИИ антибиотиков Минмедбиопрома СССР). Первоначально эти препараты были испытаны у больных резистентными и рецидивными острыми лейкозами, а в дальнейшем, с 04.88, аклакур и акларубин стали использоваться у первичных больных ОНЛЛ.

Программа химиотерапии и характеристика больных. Программа химиотерапии, названная нами «5+5», включала аклациномицин А в дозе 25 мг/м²/сут в течение 5 дней 30-минутными внутривенными инфузиями или реже болюсными введениями, цитозар вводили также в течение 5 дней различными, но равноэффективными методами [1]: по 100 мг/м²/сут непрерывной внутривенной или подкожной инфузией или по 100 мг/м² каждые 12 ч внутривенно или подкожно. Первые 9 больных резистентными и рецидивными острыми лейкозами, лечившиеся аклапластином и цитозаром, получали также 6-меркаптопурин в дозе 100 мг/м²/сут 5 дней (программа ААМ); в дальнейшем, поскольку пуриновые антиметаболиты не улучшают результатов лечения ОНЛЛ [10], 6-меркаптопурин из комбинации был исключен.

Резистентные и рецидивные острые лейкозы были у 14 больных (1-я группа). Среди них было 9 мужчин и 5 женщин в возрасте от 15 до 58 лет (медиана 33 года). Распределение больных в зависимости от FAB-варианта острого лейкоза было следующим: М2 — 4, М5а — 3, М3 и М6 — по 2, L2 — 2 и L1 — 1 больной. У 2 больных этой группы острые лейкозы типа М2 и М6 развились на фоне предшествовавшего малопроцентного лейкоза (РАИБ-транс по FAB-классификации), а у 2 других (М2 и М3) в анамнезе была массивная лучевая и лекарственная терапия по поводу семиномы яичка и бластной гематосаркомы миндалины.

У 3 больных 1-й группы, страдавших острыми лейкозами, резистентными к химиотерапии, до начала лечения аклациномицином А было проведено без эффекта от 1 до 3 различных противолейкозных курсов и длительность заболевания от начала специфической терапии колебалась от 2 до 5 мес. Из 11 больных с рецидивами острых лейкозов у 9 аклациномицин А применялся в первом, а у 2 — во втором рецидиве. Длительность 1 ремиссии колебалась от 2,5 до 25 мес (медиана 8 мес), длительность 2 составила соответственно 4 и 5 мес. У 8 из 11 больных

Показатели периферической крови и костномозгового пунктата 17 первичных больных перед началом терапии по программе «5+5»

Показатель	Разброс	Медиана	Примечание
Кровь:			
гемоглобин, г/л	35—111	89	100 (у 3)
лейкоциты, 10^9 /л	1,0—255	5,5	20 (у 7)
нейтрофилы, 10^9 /л	0—13,5	0,58	0,4 (у 5)
тромбоциты, 10^9 /л	15—470	126	50 (у 3)
бластные клетки, %	0—96	62	20 (у 4)
Костный мозг:			
клеточность аспирата, 10^9 /л	10—625	250	Гипоплазия (у 2)
бластные клетки, %	7,0*—91,0	78,8	50 (у 14)

* У больной М6, кроме 7 % типичных миелобластов, в костном мозге было 82 % патологических эритробластов.

программа, включавшая аклациномицин А, была первичной терапией рецидива, а у 3 пациентов до ее применения было без эффекта проведено 1—3 курса другого противолейкозного лечения.

У 7 больных 1-й группы состояние расценивалось как удовлетворительное, у 2 — относительно удовлетворительное и у 5 — средней тяжести. У 6 больных жалоб не было, у 2 отмечались оссалгии, а остальных беспокоила только слабость: у 1 пациента имела лихорадка на уровне 38,0—38,5 °С. Кровоточивость наблюдалась нечасто: только у 2 больных была кожная петехиальная сыпь и у 1 — носовое кровотечение.

У 3 пациентов имелись экстрамедуллярные поражения: у больного М5а первым проявлением рецидива было появление сперва единичного опухолевого узла в коже, а затем ее генерализованное поражение, у больного М2 рентгенологически выявлялось поражение плевры, а у пациентки с М3 пальпировались увеличенная селезенка и узел в ткани молочной железы, при пункции которого были получены лейкозные бластные клетки.

Гематологические характеристики больных 1-й группы представлены в табл. 1.

Среди 17 первичных больных острыми лейкозами, лечившихся по программе «5+5» (2-я группа), было 6 мужчин и 11 женщин, возраст пациентов от 19 до 68 лет (медиана 41 год). У 3 пациентов был М0 FAB-вариант острого лейкоза, у 2 — М1, у 4 — М2, у 5 — М4 и у 2 — М6; программа «5+5», усиленная двумя введениями винкристина и преднизолоном, была применена также у единственного наблюдавшегося нами пожилого больного пре-В-клеточным лимфобластным лейкозом, который, как известно, характеризуется плохим прогнозом. К моменту начала лечения половина больных (8) была в удовлетворительном или относительно удовлетворительном состоянии, а состояние остальных больных было тяжелым. Лишь у 1 пациента жалоб не было, а остальных беспокоила лихорадка (7), оссалгии и боли во рту (по 3), а также слабость и головокружение. У 4 пациентов имелись массивные кожные проявления геморрагического синдрома, носовые и маточные кровотечения. Экстрамедуллярные поражения в этой группе наблюдались редко: так, увеличение лимфатических узлов отмечалось у 2 пациентов, печени и/или

селезенки также у 2 и выраженная гиперплазия десен у 3.

Гематологические характеристики больных этой группы представлены в табл. 2.

Что касается сравнения подгрупп первичных больных, которым проводилась химиотерапия аклакур (10 человек) и акларубицином (7 человек), то больные, получавшие акларубицин (медиана 35 лет, все не старше 50 лет), были несколько моложе, чем получавшие аклакур (медиана 45 лет, трое старше 60 лет). Кроме того, в этой же подгруппе распределение больных в зависимости от FAB-варианта заболевания было прогностически менее благоприятным. Так, «наилучший» FAB-вариант — М2 — был лишь у 1 больного из 10 по сравнению с 3 из 7. Таким образом, подгруппа больных, леченных алкалуром, была, во всяком случае, не более прогностически благоприятной, чем подгруппа получивших акларубицин.

Результаты. В группе рецидивных и резистентных острых лейкозов содержащие аклациномицин А программы ААМ и «5+5» индуцировали полные ремиссии в 4 (28,6 %) из 14 случаев. У всех 4 больных ремиссии наступили уже после 1 курса. Все 4 ремиссии достигнуты у больных с рецидивами болезни, в том числе у обоих больных со вторичными лейкозами. Ни у одного из трех пациентов с первично резистентными лейкозами ремиссии добиться не удалось. Длительность полных ремиссий составила 2, 5,5, 8,5 и 17 мес. В последовавшем рецидиве химиотерапию с аклациномицином А получал только 1 больной — без эффекта.

У остальных 10 больных лечение было проведено без эффекта. У 2 пациенток удалось провести 2-й курс химиотерапии с аклациномицином А, однако и он также оказался неэффективным.

В группе первичных больных полные ремиссии были достигнуты в 8 (47,1 %) случаях из 17, в том числе у 6 (60 %) из 10 больных, лечившихся аклакур с цитозаром, и у 2 (28,6 %) из 7, получавших акларубицин с цитозаром (разница статистически недостоверна). В 4 случаях из 8 для индукции полной ремиссии потребовалось 2, а в одном — даже 3 курса

Таблица 1

Некоторые показатели периферической крови и костномозгового пунктата 14 больных рецидивными и резистентными острыми лейкозами перед началом терапии по программе «5+5» или ААМ

Показатель	Разброс	Медиана	Примечание
Кровь:			
гемоглобин, г/л	65—157	114	<100 (у 5)
лейкоциты, 10^9 /л	0,7—66,6	3,8	>9,0 (у 2)
нейтрофилы, 10^9 /л	0—2,45	1,0	<0,4 (у 4)
тромбоциты, 10^9 /л	13—945	85	<50 (у 6)
бластные клетки, %	0—98	22	0 (у 5)
Костный мозг:			
клеточность аспирата, 10^9 /л	10—690	91	Гипоплазия (у 2)
бластные клетки, %	9,6—97,6	74,4	<25 (у 2)

«5+5»; лишь у 3 больных ремиссии наступили уже после 1 курса. Длительность полных ремиссий по состоянию на 15.05.90 составляет от 1+ до 10+ мес при медиане срока наблюдения в ремиссии 7+ мес. У 4 больных, несмотря на проведение 3 курсов консолидации и ежемесячных противорецидивных курсов по той же программе, в сроки от 4 до 10 мес наступили рецидивы. В рецидиве программа «5+5» была применена только у 1 больной — без эффекта.

У 9 первичных больных программа «5+5» к успеху не привела. 1-й курс химиотерапии и последующий период цитопении пережили все больные. У 6 больных оказалось возможным проведение 2-го курса лечения. После этого 2-го курса в период цитопении умерли 3 больных, в том числе 2 от инфекционных осложнений цитопении, а 1 пациентка 68 лет от усугубления предсуществующей сердечной недостаточности. У остальных 3 больных еще после 1-го курса была достигнута частичная ремиссия, однако ни 2-й, ни 3-й курсы «5+5» к полной ремиссии у них не привели.

Что касается эффективности программы «5+5» в различных FAB-подгруппах острых лейкозов, то небольшое число больных не позволяет сделать определенных выводов; однако нам представляется примечательным следующий факт. Из 5 наблюдавшихся нами больных М4, при котором прогноз, как известно, является относительно неблагоприятным, 3 достигли полной ремиссии.

Токсичность программы

Поскольку у больных с рецидивными и резистентными острыми лейкозами токсическое действие химиотерапевтического режима может зависеть от длительности заболевания и предшествующего лечения, оценка токсичности программы «5+5» проведена только у 17 первичных больных. Непосредственная переносимость программы была вполне удовлетворительной: так, у 11 пациентов лечение переносилось без каких-либо осложнений, 4 жаловались на тошноту и рвоту, а 2 беспокоила только умеренная тошнота.

Основным токсическим действием программы «5+5» было угнетение кроветворения. Так, критической лейкопении (под последней понимали снижение числа лейкоцитов до 1000 в 1 мкл и менее) не было только у 5 из 17 больных, а у остальных ее длительность составляла от 1 до 30 дней (медиана 10 дней). Что касается тромбоцитопении (число тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$), то она развилась у 16 из 17 больных и продолжалась от 1 до 20 дней (медиана 10 дней). Частота и выраженность септико-геморрагических осложнений в целом не отличалась от наблюдающихся после проведения других цитозар-антрациклиновых программ.

Наиболее частым видом негематологической токсичности программы было действие на печень. В период индукции ремиссии существенные отклонения печеночных биохимических показателей от нормы отмечались у 6 больных. У 5 пациентов повышение активности сывороточных трансаминаз и концентрации билирубина возникло через 10—20 дней после окончания курса индукции ремиссии. Среди них было 2 больных (из 7), по-

лучавших акларубицин, и 3 (из 10) получавших аклакур. Таким образом, частота токсического гепатита в этих подгруппах была примерно одинаковой, однако тяжесть процесса оказалась различной: у обеих пациенток, получавших акларубицин, гепатит относился к IV степени тяжести по классификации ВОЗ, требовал интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии, проведения плазмафереза и гемосорбции и в одном случае послужил непосредственной причиной смерти, наступившей через месяц после 2-го курса химиотерапии. Напротив, при применении аклакура гепатотоксическое действие программы было выражено несравненно меньше — лишь у одной пациентки потребовалось удлинение интервала между курсами лечения и снижение доз цитостатиков. У шестой больной явления токсического гепатита развились через 5 нед после окончания 1-го курса индукции ремиссии, проведенного без эффекта (в миелограмме 91 % бластных клеток), на фоне некупирующегося сепсиса; связь токсического гепатита с действием акларубина в данном случае представляется сомнительной.

Другие виды негематологической токсичности программы отмечались редко. Так, у 1 пожилого больного в перерыве после лечения развилась выраженная диарея. Поскольку одновременно у больного была двусторонняя пневмония, требовавшая интенсивной антибиотической терапии, нельзя исключить, что причиной диареи был дисбактериоз, а не прямое цитостатическое повреждение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. Еще одна больная (уже упоминавшаяся) умерла в перерыве после 2-го курса «5+5» от усугубления предсуществовавшей сердечной недостаточности. У этой пациентки в течение многих лет существовала тахикардическая форма мерцания предсердий на фоне изменений щитовидной железы. Применение сердечных гликозидов позволило добиться урежения числа сердечных сокращений и компенсации недостаточности кровообращения, однако самостоятельная (без назначения лечащего врача) отмена дигоксина привела к возобновлению тахикардии и отеку легких. По нашему мнению, в данном случае убедительных оснований для констатации кардиотоксического действия аклакура не имеется.

В заключение следует отметить, что программа «5+5», включающая аклациномицин А и цитозар, является сравнительно малотоксичной и достаточно эффективной в терапии ОНЛЛ взрослых. Полученные нами данные не позволяют исключить, что акларубицин (СССР) может оказаться менее эффективным и более токсичным препаратом, чем аклакур («Leiras», Финляндия). Представляется целесообразным проведение прямых сравнительных испытаний этих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Периллов А. А. // Мед. реф. журн. XVIII. — 1986. — № 10. — С. 4—9.
2. Arlin Z. A., Case D., Wiernik P. et al. // Fifth NCI-EORTC Symposium on New Drugs in Cancer Therapy. — Amsterdam, October 22—24, 1986. — Abstr. 9.37.
3. Arlin Z. A. // J. Clin. Oncol. — 1987. — Vol. 5, N 3. — P. 371—375.
4. Crooks S. T., Duvernay V. H., Galvan L. et al. // Mol. Pharmacol. — 1978. — Vol. 14. — P. 290—298.

5. Machover D., Gastiburu J., Delgado M. et al. // Biomed. Pharmacother.— 1984.— Vol. 38.— P. 328—331.
6. Mandelli F., Testi A. M., Aloe Spiriti M. A. et al. // Haematologica.— 1986.— Vol. 71.— P. 34—38.
7. McCredie K. B. // Europ. J. Cancer Clin. Oncol.— 1985.— Vol. 21, N 1.— P. 1—3.
8. Mitrou P. S., Kuse R., Anger H. et al. // Ibid.— Vol. 21, N 8.— P. 919—923.
9. Oki T., Matsuzawa Y., Yoshimoto A. et al. // J. Antibiot.— 1975.— Vol. 28, N 10.— P. 830—834.
10. Preisler H., Davis R. B., Krishner J. et al. // Blood.— 1987.— Vol. 69, N 5.— P. 1441—1449.
11. Rydnick S. A., Cadman E. C., Capizzi R. L. // Cancer.— 1979.— Vol. 44.— P. 1189—1193.
12. Sauter C., Fehr J., Frick P. et al. // Europ. J. Cancer Clin. Oncol.— 1982.— Vol. 18, N 8.— P. 733—737.
13. Yamada K., Nakamura T., Tsuruo T. et al. // Cancer Treat. Rev.— 1980.— Vol. 7.— P. 177—182.

Поступила 12.07.90

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616-006.81-085.2/3

**И. Н. Петухова, Н. И. Переводчикова, В. А. Горбунова,
В. Д. Соколова, Л. В. Платинский**

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОЗОМОЧЕВИНЫ (CRC 0510375 и CRC 680578) В СРАВНЕНИИ С ДТИК У БОЛЬНЫХ ДИСSEМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ

НИИ клинической онкологии

Эффективность химиотерапии при меланоме низка и для большинства цитостатиков не превышает 20 % [1, 4, 5]. Наилучшие результаты получены при применении диметилтриазеноимидазолкарбоксамида (ДТИК), который активен у 24 % больных [2]. В то же время частота полных ремиссий (ПР) обычно не превышает 5 % [6]. Комбинированная химиотерапия несомненно превосходит ДТИК [8]. Все вышесказанное обуславливает актуальность изучения новых противоопухолевых препаратов у больных меланомой.

По данным литературы, активность производных нитрозомочевина при меланоме составляет 12—26 % [7]. В настоящее время проводится клиническое изучение двух новых отечественных нитрозопроизводных — CRC 0510375 и CRC 680578. На основании I—II фаз клинических испытаний можно думать об их активности при злокачественной меланоме. Для более основательного суждения необходимо сравнительное исследование CRC 0510375 и CRC 680578 с монохимиотерапией ДТИК.

Ввиду того что к началу наших исследований CRC 680578 находился на I фазе клинических испытаний, нами было предпринято 2 последовательных рандомизированных исследования с целью сравнения эффективности двух новых производных нитрозомочевина между собой и CRC 0510375 с ДТИК.

Больные, включенные в исследование, в подавляющем большинстве ранее не получали нитрозопроизводных. Исключение составили 3 больных, леченных препаратами НММ и CRC 0510375. Кроме того, 7 больных не менее чем за 12 мес до включения в рандомизированное исследование получали профилактическое лечение ДТИК.

Рандомизацию проводили слепым способом по методу конвертов. CRC 0510375 вводили с уче-

том расфасовки (по 500 мг) в дозе 667 мг/м² 3 дня (суммарно 2,0 г/м² на курс) с интервалом 4 нед. CRC 680578 применяли однократно по 550 мг/м² с интервалом 6 нед. Режимы введения были выбраны исходя из данных клинических испытаний этих препаратов. ДТИК («Биокарбазин», Болгария) вводили в стандартном режиме по 400 мг (250—300 мг/м²) 5 дней подряд. Курс повторяли через 4 нед. Все 3 препарата вводили внутривенно струйно.

Рандомизированное клиническое изучение CRC 0510375 и ДТИК проведено у 32 больных, CRC 680578 и CRC 0510375 — у 40 больных. В связи с тем что терапевтические режимы применения CRC 0510375 и контингенты больных, получавших этот препарат, были идентичными, мы сочли возможным объединить полученные результаты и провести сравнительную оценку всех 3 изучаемых препаратов.

Оценены результаты лечения 70 больных, в том числе 17 больных, получавших биокарбазин, 20 больных, леченных CRC 680578, и 33 больных, получавших лечение CRC 0510375 (суммарно в двух исследованиях). 2 больных, леченных CRC 0510375, исключены из оценки ввиду потери из-под наблюдения.

Характеристика всех трех групп больных по полу, возрасту, локализации метастазов, предшествующему лечению и другим параметрам представлена в табл. 1.

Эффективность оценивали после 2 курсов химиотерапии. При отсутствии прогрессирования лечение продолжали. Прогрессирование процесса (в том числе после 1-го курса) вызывало видоизменение лечения, однако оно не являлось перекрестным, так как это не входило в задачи исследования.

Оценка эффективности и токсичности проводилась в соответствии с критериями ВОЗ [3].

Данные об активности CRC 0510375 и CRC 680578 и биокарбазина представлены в табл. 2.

ПР достигнуто не было.

Частичные ремиссии (ЧР) отмечены у 18,2, 15,0 и 11,8 % больных, получавших CRC 0510375, CRC 680578 и биокарбазин соответственно ($p > 0,2$).

Длительность ЧР составила при применении биокарбазина 3 и 6,5 мес, при лечении CRC 0510375 — 2,5, 2,5, 3, 5,5⁺, 7⁺, 8 и 8⁺ мес, при химиотерапии CRC 680578 — 4, 4,5 и 7,5⁺ мес.

Основные побочные действия и осложнения, возникшие в ходе химиотерапии биокарбазином, CRC 0510375 и CRC 680578, отражены в табл. 3. Следует отметить, что число больных с осложнениями превышает общее количество больных в связи с тем, что у одного и того же больного наблюдалось несколько побочных явлений.

Наиболее частыми осложнениями были желудочно-кишечные расстройства и угнетение кроветворения.

Гастроинтестинальная токсичность проявлялась в основном в виде тошноты и рвоты и отмечалась у 30,0, 58,8 и 66,7 % больных при применении CRC 680578, биокарбазина и CRC 0510375 соответственно. Причем частота возникновения желудочно-кишечной токсичности при лечении CRC 0510375 была достоверно выше, чем при применении CRC 680578 ($p < 0,01$).