

4. Ларионов Л. Ф. // Химиотерапия злокачественных опухолей. — М., 1962. — С. 250—254.
5. Росс У. // Биологические алкилирующие вещества. — М., 1964. — С. 30—68.
6. Хайдуков Э. Я., Оборотова Н. А., Сыркин А. Б. и др. // Пат. № 2060031, 1996 Россия.
7. Alexanian R., Haut A., Khan A. // Cancer. — 1984. — Vol. 53. — P. 583—588.

8. Berge I. F., Butnup V. C. T., Stock Y. A. // J. chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 1223—1230.
9. Gregory W. M., Richards M. A., Malpas Y. S. // J. clin. Oncol. — 1992. — Vol. 10. — P. 334—342.
10. Woodruff R. K., Wadsworth Y. et al. // Br. J. Haemat. — 1979. — Vol. 42. — P. 199—205.

Поступила 19.03.01 / Submitted 19.03.01

© Коллектив авторов, 2001
УДК 615.277.3:038

В. А. Горбунова, Н. А. Оборотова, П. А. Чельцов,
А. Ю. Барышников, Б. П. Матвеев, Б. В. Бухаркин,
С. Г. Багрова, Н. Ф. Орел, М. Ю. Бяхов, Н. Н. Грицун

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ПЛАТИНЫ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ —ЦИКЛОПЛАТАМ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЙ

НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, НИИ клинической онкологии, Институт общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова РАН, Москва, Центральная клиническая больница № 4 им. Н. А. Семашко МПС, Москва

В настоящее время комплексные соединения платины наряду с антрациклинами составляют основу в схемах полихимиотерапии, в медицинской практике широко используются инъекционные лекарственные формы препарата первого поколения цисплатина и второго — карбоплатина [12] в жидком и лиофилизированном виде.

Противоопухолевый препарат платины второго поколения циклоплатам — S-малато(аммин)циклопентиламинплатина (II) синтезирован в Институте общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова РАН в 1982 г. П. А. Чельцовым и соавт. [6] и отобран в отделе экспериментальной химиотерапии НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН [5, 6, 8, 9, 10, 14, 15].

В плоскоквадратной структуре циклоплатам присутствует несимметричный цис-диаминовый фрагмент (аммиак и циклопентиламин) и несимметричный анион природной S-яблочной кислоты, образующий 7-членный лабильный (легко размыкающийся при акватации) хелатный цикл. В результате как в растворах циклоплатам, так и в твердом виде существуют два геометрических изомерных хелатных комплекса и очень большое число моно- и биядерных аквакомплексов, способных в растворе к легкому взаимопревращению. По этой причине ставший рутинным метод высокоэффективной жидкостной хроматографии неприемлем для контроля качества препарата. Тем не менее использование традиционных интегральных характеристик (спектрофотометрия, поляриметрия и др.) позволяет обеспечить стандартность препарата.

Необходимо подчеркнуть, что образование аквакомплексов, обычно рассматриваемое в литературе как «деградация», является необходимой и зачастую скоростным лимитирующей

V.A.Gorbunova, N.A.Oborotova, P.A.Cheltsov, A.Yu.Baryshnikov,
B.P.Matveyev, B.V.Bukharkin, S.G.Bagrova, N.F.Orel,
M.Yu.Byakhov, N.N.Grytsun

LYOPHILIZED CYCLOPLATAM - A NEW SECOND GENERATION PLATINUM COMPLEX

Institute of Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors, Institute of Clinical Oncology; N.S.Kurnakov Institute of General and Non-Organic Chemistry, RAS, Moscow; N.A.Semashko Central Clinical Hospital No.4.

Platinum complexes together with anthracyclines are principal components of polychemotherapy for cancer. First and second generation injection drugs cisplatin and carboplatin [12] in liquid and lyophilized forms are widely used in the treatment for cancer.

An antitumor, second generation platinum complex, cycloplata (S-malato(amine)cyclopentylaminoplatinum(II) was synthesized at the Institute of General and Non-Organic Chemistry, RAS, in 1982 by P.A.Cheltsov et al. [6] and screened at the Experimental Chemotherapy Department, Institute of Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors, N.N.Blokhin CRC RAMS [5, 8, 9, 10, 14, 15].

The cycloplata flat square structure contains a non-symmetrical cis-diamine fragment (ammonia and cyclopentyl amine) and a non-symmetrical anion of natural S-malic acid that produces a 7-member labile chelate cycle. As a result there are two isomeric chelate complexes of cycloplata in solutions and in solid state and a large number of mono- and binuclear aqueous complexes that can readily turn one into another. By this reason the routine HPLC cannot be used to control the drug quality. However, the use of traditional integral characteristics (spectrophotometry, polarimetry etc.) ensures the drug standard condition.

It should be emphasized that the production of aqueous complexes generally considered as degradation in the literature is a necessary and often velocity-limiting stage in the interaction of antitumor diamine platinum complexes(II) with the target DNA molecule. This means that all the numerous aqueous complexes existing in cycloplata water solutions are the reactive particles that directly act on DNA molecules and generate N⁷ intrastrand bridges of neighbor guanines and therefore the

стадий при взаимодействии противоопухолевых комплексов платины (II) диаминового типа с молекулой-мишенью ДНК. Следовательно, все многочисленные аквакомплексы, существующие в водных растворах циклоплатам, являются именно теми реакционными частицами, которые непосредственно реагируют с ДНК, образуя внутринитевые сшивки по N⁷ смежных гуанинов, и, таким образом, препарат не содержит баластных, не взаимодействующих с ДНК соединений.

К достоинству препарата относится очень высокая его растворимость в воде (более 1 г/мл), что необычно для комплексов платины (II) диаминового типа.

По противоопухолевой активности циклоплатам значительно превосходил цисплатин при лечении мышей с гепатомой 22а и плазмоцитомой МОРС-406 (асцитный и солидный варианты) [5]. В отличие от цисплатина, который только увеличивал продолжительность жизни, циклоплатам излечивал 80—90% животных. При гемобластозах препарат вызывал увеличение продолжительности жизни (УПЖ) мышей с лейкозом L-1210 на 131 %, P-388 — на 104% и гемобластомом La — на 119 %, в то время как для цисплатина УПЖ на этих же штаммах — 71, 115 и 31% соответственно. Карбоплатин при лечении гемобластомов проявил пограничную активность, УПЖ — 20—35 %. Кроме того, препарат активен *in vivo* на опухолях с приобретенной лекарственной устойчивостью к цисплатину и широко используемым в клинике препаратам других классов (НММ, БХНМ, сарколизину, винкристину).

Сравнительное изучение с цисплатином на 15 клеточных линиях опухолей *in vitro* по методу с сульфородамин-В показало отсутствие перекрестной резистентности на некоторых моделях и неполную перекрестную резистентность на других [13].

Преимуществом препарата является его более высокий по сравнению с цисплатином терапевтический индекс. При однократном введении мышам с плазмоцитомой МОРС-406 соотношение ЛД₅₀/ЕД₅₀ составило 17,6 для циклоплатам по сравнению с 6,25 для цисплатина, на L-1210 — соответственно 4,7 и 1,94 [5].

Однако как препарат цитотоксического действия в экспериментальных исследованиях циклоплатам вызывал гастроинтестинальную и гематологическую токсичность (лейкопения и тромбоцитопения), но при хроническом его применении отсутствовала нефро- и кардиотоксичность. Кроме того, в результате исследования установлено отсутствие кумулятивных свойств, а токсические проявления у животных при применении циклоплатам имеют обратимый характер и дозовую зависимость [8].

Таким образом, очень высокая растворимость субстанции в воде, широкий спектр и высокая противоопухолевая активность, отсутствие нефротоксичности и перекрестной резистентности с известными платиновыми производными и некоторыми цитостатиками других групп позволяют считать циклоплатам перспективным новым платиновым препаратом второго поколения.

Физико-химические исследования показали, что одна из основных особенностей субстанции циклоплатам состоит в химической лабильности. Дegradaция водных растворов, связанная с необратимыми гидролитическими процессами и с окислением (вышеописанные обратимые акваационные процессы деградацией не являются), зависит от условий и времени хранения и ускоряется при повышении температуры или изменениях pH растворов. Кроме того, дестабилизирующими

drug is free from unnecessary compounds that do not interact with DNA.

The drug has the advantage of high solubility in water (more than 1 g/ml) which is not common for diamine type platinum complexes(II).

Cycloplataм was significantly more potent than cisplatin in mice with hepatoma 22a and plasmocytoma MOPC-406 (ascitic and solid types) [5]. Unlike cisplatin that increases life-span, cycloplataм cured 80-90% of experimental animals. When administered to mice with hematological malignancies cycloplataм increased life-span by 131% in leukemia L-1210, by 104% in P-388, by 119% in hemoblastosis La, cf. 71%, 115%, 31%, respectively, of cisplatin on the same strains. Carboplatin demonstrated border-line potency against hematological malignancies with a 20-35% increase in life-span. Besides, the drug demonstrated *in vivo* activity against tumors with acquired drug resistance to cisplatin and drugs from other classes actively used in the treatment for cancer.

Comparative study of cycloplataм and cisplatin on 15 tumor cell lines *in vitro* using sulforhodamine-B demonstrated no cross-resistance on some models and incomplete cross-resistance in the others [13].

The drug has a higher therapeutic index than cisplatin. After a single administration to mice with plasmocytoma MOPC-406 ratio LD₅₀/ED₅₀ was 17.6 for cycloplataм versus 6.25 for cisplatin, the respective rates for L-1210 were 4.7 vs 1.94.

As a cytotoxic drug cycloplataм induced gastrointestinal and hematological (leukopenia and thrombopenia) toxicities in experimental study, though did not induce nephro- or cardiotoxicity after chronic administration. Besides, there were no cumulative effects, and the animal toxicities were reversible and dose-dependent [8].

Owing to the high water solubility, broad range of antitumor activity, the absence of nephrotoxicity and cross resistance with widely used platinum complexes and some cytostatics from other classes make cycloplataм a promising platinum-based drug of second generation.

As demonstrated by physico-chemical study, cycloplataм demonstrated chemical lability. Degradation of water solutions associated with irreversible hydrolysis and oxidation (the above-mentioned aquation processes cannot be referred to as degradation) depends upon conditions and time of storage and accelerates with temperature rise and pH alteration of solutions. Other destabilization factors include light, presence of nucleophils and heavy metal ions in solutions. Since the agent demonstrated high reactivity, easy oxidation and thermal lability it was necessary to develop a lyophilized pharmaceutical form of cycloplataм without addition of extra substances. 5% glucose solution is used to dissolve the drug before administration because chloride isotonic media fail to interact readily with cycloplataм aquaforms in solution.

Phase I clinical study [1,2] established maximal tolerable dose of cycloplataм 140 mg/m² as administered daily intravenously for 5 days. Limiting toxicities were myelosuppression (41.7% of patients at a dose 100 mg/m²), gastrointestinal (nausea, vomiting) which was dose-proportional, moderate neurotoxicity as somnolence and limb paresthesia. Basing on the cycloplataм toxicity findings the following dosage was recommended for phase II clinical trial: 80 mg/m² for previously treated patients and 100 mg/m² for primary treatment, days 1 to 5, by intravenous drip in 5% glucose solution.

факторами являются освещенность, присутствие в растворах нуклеофилов и ионов тяжелых металлов. Высокая реакционная способность, склонность к окислению и термическая нестабильность, чувствительность к действию света — все это потребовало создания лиофилизированной лекарственной формы циклоплатамы без введения вспомогательных веществ. Для растворения лекарственной формы перед введением следует использовать 5% раствор глюкозы, так как хлоридные изотонические среды медленно взаимодействуют с акваформами циклоплатамы в растворе.

В результате проведения I фазы клинического изучения [1, 2] препарата определена максимально переносимая доза циклоплатамы 140 мг/м² при ежедневном внутривенном введении в течение 5 дней. Обнаружена лимитирующая токсичность: миелосупрессия (при дозе 100 мг/м² у 41,7% больных), желудочно-кишечная (тошнота и рвота), степень ее пропорциональна дозе, умеренная нейротоксичность в виде сонливости и парестезий в области конечностей. Исходя из полученных данных по токсичности циклоплатамы, для II фазы клинического изучения рекомендованы следующие дозы: для ранее леченных больных — 80 мг/м², для первоначального лечения — 100 мг/м² циклоплатамы в 5% растворе глюкозы внутривенно капельно с 1-го по 5-й день.

В клинических испытаниях подтверждено, что циклоплатам практически не обладает выраженной нефротоксичностью, а побочные эффекты обратимы и не лимитируют проведение химиотерапии [1, 2].

Высокая избирательная чувствительность рака яичников к препаратам платины послужила основанием для использования циклоплатамы, как для лечения первичных больных, так и рецидивов заболевания, а также при резистентности опухоли к цисплатину. В проведенных испытаниях циклоплатам показал свою несомненную эффективность при раке яичников, общая эффективность составила 60% [11]. В процессе клинических испытаний установлено, что циклоплатам не обладает полной перекрестной резистентностью к цисплатину и поэтому может использоваться как в 1-й, так и во 2-й линии химиотерапии рака яичников. Эффективность циклоплатамы в качестве 2-й линии химиотерапии составила 54,7 %, причем 2 из 11 больных получали цисплатин в качестве 1-й линии лечения. У больных, не получавших ранее специфического лечения (1-я линия), эффективность составила 63,6 %. В результате проведенных исследований эффективность комбинированного режима: циклоплатам 100 мг/м² внутривенно с 1-го по 4-й день + циклофосфан 600 мг/м² внутривенно в 5-й день составила 58,6%. Добавление к циклоплатаму циклофосфана не улучшает результаты лечения, но усугубляет гематологическую токсичность.

Эффективность циклоплатамы была оценена у больных гормонорезистентным раком предстательной железы [3]. Объективная регрессия была достигнута у 7% больных. Минимальная регрессия наступила у 46,7% больных, стабилизация — у 26,7%. Лечение циклоплатамой улучшило общее состояние больных: 80% больных отметили уменьшение болевого синдрома, 30,4% — исчезновение дизурии. Отдельно анализировалась динамика простатического сывороточного антигена. У 52,1% больных отмечено снижение его более чем на 50% в процессе лечения, из них у 30,4% — нормализация его уровня. Под влиянием проведенной химиотерапии циклоплатамой больные находились в ремиссии в среднем 4,7 мес.

Clinical study confirmed that cycloplattam had practically zero nephrotoxicity and its adverse effects were reversible and not limiting for chemotherapy [1,2].

Since ovarian cancer is responsive to platinum derivatives cycloplattam was tested in primary and recurrent cancer of ovaries as well as in cisplatin-resistant tumors. In the clinical study cycloplattam demonstrated high potency in ovarian cancer with a 60% overall response [11]. Cycloplattam did not show complete cross-resistance with cisplatin and therefore could be used both as first and second line chemotherapy for ovarian cancer. As second line chemotherapy cycloplattam induced a 54.7% response, with 2 of 11 patients having received cisplatin as primary treatment. The response in untreated patients was 63.6%. Response to combination therapy consisting of cycloplattam 100 mg/m² IV, days 1 to 4, cyclophosphamide 600 mg/m² IV on day 5 was 58.6%. The addition of cyclophosphamide to cycloplattam did not improve response but aggravated hematological toxicity.

Cycloplattam effect was assessed in patients with hormone-resistant prostatic cancer [3]. Objective response was detected in 7% of patients. Minimal regression was found in 46.7%, stable disease in 26.7%. Cycloplattam therapy improved patient performance status with 80% of patients reporting of amelioration of pain and 30.4% of dysuria disappearance. Measurement of serum prostate-specific antigen discovered a more than 50% decrease in 52.1% of patients with 30.4% of them presenting with normal antigen levels. Mean duration of response in patients receiving cycloplattam was 4.7 months.

Clinical study of combination of vinblastine 6 mg/m² IV daily infusion on day 1 plus cycloplattam 80 mg/m² by IV drip on days 2 through 5 in hormone-resistant tumors resulted in a 30% objective response, a 40% minimal response, a 20% disease stabilization. Mean duration of response was 9.2 months.

Of much interest was study of cycloplattam efficacy in malignant pleural mesothelioma. When administered as a single drug to 13 patients cycloplattam induced complete response as disappearance of pleural effusion and pleural nodes confirmed by x-ray in 2 (15.4%), partial response in 4 (30.8%) and stable disease in 6 (46.1%) patients; 1 (7.7%) patient presented with progressive disease [4].

In a study of 19 patients with polyresistant multiple myeloma cycloplattam induced response in 38.7% of cases, mean duration of response was 5.6 months [7].

Cycloplattam was studied by phase II protocol in the Armenian Cancer Research Center in patients with advanced breast cancer as first line chemotherapy and demonstrated a 40% response rate.

Of much importance is cycloplattam intrapleural administration [2]. Malignant pleuritis is an urgent problem since production and accumulation of malignant effusion deteriorates considerably quality of life of the patients and leads to cardiac and pulmonary failure. Tumor pleuritis is most frequent in lung and breast cancers, pleural mesothelioma, ovarian cancer. According to CRC RAMS data intrapleural administration of cycloplattam at 100 mg/m² for 1-3 days after maximal evacuation of effusion resulted in a 20% complete response as disappearance of pleural effusion. Partial response as slower accumulation of fluid not requiring evacuation or its encystation was detected in 53% of the patients.

Clinical study is in progress of cycloplattam in the treatment of patients with cancers of the bladder and cervix. Study was started

Кроме того, у гормонорезистентных больных оценена эффективность комбинированного режима: винбластин 6 мг/м² внутривенная суточная инфузия в 1-й день + циклоплатам 80 мг/м² внутривенно капельно со 2—5-го дня. Объективная регрессия зарегистрирована у 30% пациентов, минимальная — у 40%, стабилизация — у 20% больных. Среднее время ремиссии составило 9,2 мес.

Представляет интерес изучение эффективности циклоплатам при злокачественной мезотелиоме плевры. При применении препарата в монорежиме у 13 пациентов полный эффект в виде исчезновения плеврального выпота и узлов на плевре, подтвержденный рентгенологически, достигнут у 2 (15,4 %) больных, частичный эффект отмечен у 4 (30,8 %) больных, еще у 6 (46,1 %) больных отмечена стабилизация заболевания, прогрессирование — у 1 (7,7%) больного [4].

По данным кафедры гематологии РМАПО РАМН, препарат проявил свою активность в лечении 19 больных полирезистентной множественной миеломой. Эффективность составила 38,7%, длительность ремиссии — в среднем 5,6 мес [7].

В процессе проведения II фазы клинического изучения циклоплатам применяли в Онкологическом центре Республики Армения при лечении больных диссеминированным раком молочной железы в качестве 1-й линии химиотерапии; его эффективность составила 40%.

Заслуживает отдельного внимания применение циклоплатам при внутриплевральном введении [2]. Лечение злокачественных плевритов остается актуальным, поскольку наличие злокачественного выпота и быстрое накопление его с течением заболевания значительно ухудшает качество жизни больных, ведет к развитию легочно-сердечной недостаточности. Опухолевые плевриты чаще всего встречаются при раке легкого, молочной железы, мезотелиоме плевры, раке яичников. По данным РОНЦ РАМН, при внутриплевральном введении циклоплатам в дозе 100 мг/м² 1—3 дня после предварительной максимальной эвакуации экссудата полный эффект в виде исчезновения жидкости в плевральной полости отмечен в 20% случаев. Частичный эффект в виде уменьшения скорости накопления жидкости, не требующей эвакуации, либо ее осумкование зарегистрированы в 53% случаев.

Продолжается клиническое изучение циклоплатам при лечении больных раком мочевого пузыря, шейки матки. Начаты исследования комбинированных режимов: с навельбином — при диссеминированном гормонорезистентном раке предстательной железы, с гемзаром — при мезотелиоме плевры.

Циклоплатам применялся в лечении 13 больных раком шейки матки. Ранее пациентки получали сочетанную лучевую терапию ± оперативное лечение в объеме экстирпации матки с придатками и резекции большого сальника, некоторые больные получали химиотерапию. Минимальный эффект зарегистрирован у 3 (23%) больных, стабилизация — у 4 (30,7%).

У четверти больных непосредственным осложнением лечения явились тошнота и рвота, несмотря на применение современных антиэметиков, включая антагонисты 5-НТЗ-рецепторов. Однако необходимо отметить, что степень тошноты и рвоты была невысокой, в пределах I—II степени. Основным видом токсичности циклоплатам явилась гематологическая. Снижение показателей крови отмечалось на 8—10-е сутки после окончания химиотерапии. Длительность лейко- и тромбоцитопении в среднем

of combinations with navelbine in advanced hormone-resistant prostatic cancer and with hemsar in pleural mesothelioma.

Cycloplatum was used in 13 patients with cervical cancer. The patients received previously radiotherapy + surgery consisting of extirpation of the womb and adnexa and resection of the epiploon, some patients received chemotherapy. Minimal response was detected in 3 (23%) and stable disease in 4 (30.7%) patients.

In a quarter of patients most common adverse effects were nausea and vomiting in spite of antiemetic therapy including 5-HT₃ receptor antagonists. However, the nausea and vomiting were not severe (grade I-II). Hematological toxicity is the principal type of cycloplatum toxicity. Decrease in blood cell count occurs on day 8-10 after cessation of chemotherapy. Duration of leuko- and thrombopenia ranged from 7 to 28 days. In 12% of patients long-lasting thrombopenia required treatment delay.

Grade I nephrotoxicity (slight elevation of serum urea and creatinine) was found in 3.6%, proteinuria in 1.6% of patients. These events were counteracted with common disintoxication methods.

Main adverse effect of intrapleural chemotherapy was pyrexia up to 38-39 °C in 52.6% of patients for 2 days after cycloplatum administration and chest pain, though these events were effectively countered with non-steroid anti-inflammatory drugs.

Hepatotoxicity was found in very rare cases and transaminase elevation was classified as grade I or less and did not interfere with treatment.

In conclusion, cycloplatum is an effective drug for the treatment of cancer of ovaries, pleural mesothelioma, polyresistant multiple myeloma, advanced hormone-resistant prostatic cancer. Cycloplatum ensures disease control in cervical and bladder cancer.

Cycloplatum is effective both as first and second line chemotherapy. The drug inhibits significantly accumulation of effusion after intrapleural administration. Its principal toxicities are grade I or II nausea and vomiting, pyrexia after intrapleural administration. Main hematological toxicities are leukopenia and thrombocytopenia.

Cycloplatum is recommended by Pharmacology Committee of RF Health Ministry for clinical use.

колебалась от 7 до 28 дней. В 12% случаев длительная тромбоцитопения привела к отсрочке в лечении.

Нефротоксичность I степени (незначительное повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови) наблюдалась у 3,6%, появление белка в моче отмечено у 1,6% больных. Эти явления купированы общедоступными дезинтоксикационными мероприятиями.

Основными осложнениями внутриплевральной химиотерапии явились гипертермия до 38—39 °C у 52,6% в течение 2 сут после введения циклоплатам и боли в грудной клетке, однако данные явления с успехом купировались назначением нестероидных противовоспалительных средств.

Гепатотоксичность отмечена в единичных случаях, при этом повышение уровня трансаминаз было не более I степени токсичности и не препятствовало проведению лечения.

Таким образом, циклоплатам занял место в ряду цитостатиков, эффективных при раке яичников, мезотелиоме плевры, полирезистентной множественной миеломе, диссеминированном гормонорезистентном раке предстательной железы.

Благодаря применению циклоплатам удается добиться контроля роста опухоли у больных раком шейки матки и мочевого пузыря.

Препарат эффективен в качестве как 1-й, так и 2-й и 3-й линий химиотерапии, способен существенно тормозить накопление экссудата при внутриплевральном применении. Непосредственными осложнениями в плане переносимости являются тошнота и рвота I—II степени, гипертермия при внутриплевральном введении. Основными видами гематологической токсичности циклоплатам являются лейкопения и тромбоцитопения.

Препарат рекомендован Фармакологическим комитетом Минздрава РФ для применения в клинике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей / Под ред. В. А. Горбуновой — М., 1998. — С. 11—24.
2. Этюды химиотерапии / Под ред. В. А. Горбуновой. — М., 2000. — С. 35—45.
3. Жумагазин Ж. Д. Химиотерапия и иммунотерапия рака предстательной железы: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — М., 1996. — С. 16—17.
4. Иванова Ф. Г. Консервативное лечение больных мезотелиомой плевры и брюшины: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 1997.

© Коллектив авторов, 2001

УДК 616-006.81-076.5-053.2

Н. В. Чернова, И. И. Матвеева, Л. А. Дурнов, В. И. Лебедев

РОЛЬ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА В ДИАГНОСТИКЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ У ДЕТЕЙ

НИИ детской онкологии и гематологии

Меланома кожи — опухоль нейроэктодермального происхождения, одна из наиболее злокачественных опухолей человека, встречается в любом возрасте, у детей относительно редко [1, 2]. По данным разных авторов, она наблюдается лишь в 2,5% случаев у детей с различными солидными опухолями, что составляет 0,3% всех новообразований кожи и слизистых оболочек [5]. У взрослого контингента больных меланома кожи колеблется от 1 до 4% [6, 7].

В настоящее время в мире проводятся исследования, накапливается клинический опыт, появляются новые лекарственные средства и методы лечения. Прогноз меланомы кожи у детей зависит как от проводимого лечения и формы заболевания, так и от некоторых других факторов. При адекватности лечебных мероприятий прогноз, несомненно, лучше при локальной форме заболевания, II—III уровне инвазии по Кларку и толщине опухоли до 2,5 мм по Бреслоу.

Правильный диагноз — ключ к успеху лечения. Диагностика меланомы кожи у детей должна быть комплексной и включать в себя, как правило, выявление жалоб больного, критическую оценку анамнестических данных, осмотр больного и использование дополнительных методов исследования.

5. Коновалова А. Л. // Циклоплатам. — М., 1993. — С. 3—15.
6. Коновалова А. Л., Чельцов П. А., Кравченко А. Н., Щелоков Р. Н. // Докл. АН СССР. — 1987. — Т. 294, № 3. — С. 726—730.
7. Магомедова А. В., Андреева Н. Е. // Гематол. и трансфузиол. — 1997. — № 4. — С. 26—30.
8. Михайлова Л. М., Членова Е. Л., Коняева О. И., Ермакова Н. П. // Циклоплатам. — М., 1993. — С. 16—25.
9. Преснов М. А., Коновалова А. Л., Горбунова В. А. // Вестн. АМН СССР. — 1986. — № 12. — С. 79—89.
10. Сингин А. С., Горбунова В. А., Колоцкая О. В. // Вестн. ОНЦ РАМН. — 1995. — № 2. — С. 47—50.
11. Топчиева С. В. Производные платины второго поколения в химиотерапии рака яичников: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 2000. — С. 10—16.
12. Canetta R., Rosencweig M., Carter S. K. // Cancer Treat. Rev. — 1985. — N 12 (Suppl. A). — P. 125—136.
13. Drees M., Dengler W. M., Hendriks H. R. et al. // Eur. J. Cancer. — 1995. — N 31A (3). — P. 256—361.
14. Konovalova A. L., Oborotova N. A., Polozkova A. P., Lopatin P. V. // Abstract of International seminar Novel drug formulation systems and delivery devices. — Riga, 1992. — P. 72—75.
15. Presnov M. A., Konovalova A. L. // Arch. Geschwulstforsch. — 1988. — Vol. N 1. — P. 43—49.

Поступила 19.03.01 / Submitted 19.03.01

N.V.Chernova, I.I.Matveyeva, L.A.Durnov, V.I.Lebedev

ROLE OF CYTOLOGY IN DIAGNOSIS OF CUTANEOUS MELANOMA IN CHILDREN

Institute of Pediatric Oncology and Hematology

Cutaneous melanoma, is a most malignant human tumor of neuroectodermal origin, occurs in any age, though rather rarely in children [1,2]. It is found in 2.5% of children with solid tumors and is 0.3% of all cutaneous and mucosal tumors [5]. Cutaneous melanoma incidence in adults ranges from 1% to 4% [6,7].

There is a vast study of this disease worldwide, experience is accumulated and development of new drugs and treatment modalities is in progress. Prognosis of cutaneous melanoma in children depends upon treatment, disease type and some other factors. The prognosis is better in local disease, Clark's invasion grade II—III and Breslow's tumor thickness up to 2.5 mm.

Correct diagnosis is a key factor of success. Diagnosis of childhood cutaneous melanoma should be made on the basis of complex examination including recording of patient's complaints, study of patient's history, physical examination and a set of specific investigations. Morphological study plays the determinant role in the diagnosis.

Examination of melanoma suspects should answer the following questions: (1) tumor/non-tumor, malignancy grade; (2)