

достоверная положительная корреляция между концентрацией tPA и содержанием РЭ в опухолях ($R=0,29$, $p=0,009$). Таким образом, полученные данные косвенно подтверждают положительную зависимость экспрессии tPA в опухолях молочной железы от эстрогенов. Достоверно также 1,65-кратное снижение концентрации PAI-1 в РЭ⁺-опухолях по сравнению с РЭ⁻.

Выводы. 1. Концентрации uPA и PAI-1 в опухолевой ткани, как правило, существенно выше, чем в окружающей ткани молочной железы. Концентрация активатора тканевого типа, напротив, в неизмененной ткани, как правило, выше, чем в опухолевой.

2. С увеличением стадии заболевания концентрации uPA и PAI-1, с одной стороны, и tPA — с другой, изменяются в противоположном направлении.

3. Концентрация tPA в прогностически благоприятных, потенциально гормонозависимых РЭ⁺-опухолях достоверно выше, чем в РЭ⁻-опухолях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека. / Под ред. Л.С. Бассалык. — М., 1987.
2. Andreassen P. A., Georg B., Lund L. R. et al. // Mol. Cell. Endocrinol. — 1990. — Vol. 68. — P. 1—19.
3. Bell W. R. // Semin. Thromb. Hemost. — 1996. — Vol. 22. — P. 459—478.
4. Damjanovich L., Turzo C., Adany R. // Thromb. Haemost. — 1994. — Vol. 71. — P. 684—691.
5. Dano K., Andreassen P.A., Grondahl—Hansen J. et al. // Adv. Cancer Res. — 1985. — Vol. 44. — P. 139—266.
6. Foekens J. A., Berns E. M. J. J., Look M. P. et al. // Molecular and Clinical Endocrinology / Ed. J.R. Pasqualini. — Vol. 1; Hormone Dependent Cancer / Eds J.R. Pasqualini, B.S. Katzenellebogen. — New York, 1996. — P. 217—253.

© Коллектив авторов, 2000

УДК 616.5-006.81-085.277.3-«араноза»

Л. В. Манзюк, А. Г. Бородкина, Е. В. Артамонова,
Т. М. Надеждина, З. И. Токарева, И. Н. Халыстов

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ КОМБИНАЦИЙ НА ОСНОВЕ АРАНОЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИСSEМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

НИИ клинической онкологии

Заболеваемость меланомой кожи за последние десятилетия отличается устойчивым ростом. В 1935 г. 1 случай меланомы приходился на 1500 человек, в 1985 г. — на 150, а в 1996 г. — на 87 человек. На 2% в год растет и смертность [11]. Выживаемость больных с I стадией с 1950 г. увеличилась на 40% [11], однако 30—40% пациентов при установлении диагноза уже оказываются в стадии, требующей системного воздействия [1].

Лечение диссеминированной меланомы продолжает оставаться одной из нерешенных проблем современной онкологии. Крайне неблагоприятное и плохо прогнозируемое

tumor tPA and ER ($R=0,29$; $p=0,009$). Our findings are therefore an indirect evidence in favor of positive dependence of tPA expression on breast cancer cells upon estrogens. There is also a statistically significant 1.65-fold decrease in PAI-I content in ER-positive tumors as compared to ER-negative ones.

Conclusions. 1. Tumor uPA and PAI-I concentrations are as a rule significantly greater than in intact breast tissue. In contrast, tPA content is greater in intact than in neoplastic tissue.

2. Concentrations of uPA and PAI-I on the one hand, and tPA on the other hand, are changing in opposite directions with disease advance.

3. Concentration of tPA in prognostically better, potentially hormone-dependent ER-positive tumors was significantly higher than in ER-negative ones.

7. Grebenshikov N., Geurts—Moespot A., De Witte H. et al. // Int. J. Biol. Markers. — 1997. — Vol. 12. — P. 6—14.
8. Harbeck N., Dettmar P., Thomssen C. et al. // Anticancer Res. — 1998. — Vol. 18. — P. 2187—2197.
9. Hildenbrand R., Dilger I., Horlin A. et al. // Pathol. Res. Pract. — 1995. — Vol. 191. — P. 403—409.
10. Kim S., Shiba E., Kobayashi T. et al. // Clin. Cancer Res. — 1998. — Vol. 4. — P. 177—182.
11. Levenson A. S., Kwaan H. C., Svoboda K. M. et al. // Br. J. Cancer. — 1998. — Vol. 78. — P. 88—95.
12. Mignatti P., Rifkin D. B. // Physiol. Rev. — 1993. — Vol. 73. — P. 161—195.
13. Rella C., Coviello M., Quaranta M. et al. // Thromb. Res. — 1993. — Vol. 69. — P. 209—220.
14. Thomssen C., Oppelt P., Janicke F. et al. // Anticancer Res. — 1998. — Vol. 18. — P. 2173—2180.

Поступила 03.09.99 / Submitted 03.09.99

L.V. Manzyuk, A.G. Borodkina, E.V. Artamonova,
T.M. Nadezhkina, Z.I. Tokareva, I.N. Khalyastov

AN EXPERIENCE OF THE USE OF ARANOSE-BASED DRUG COMBINATIONS FOR THE TREATMENT OF DISSEMINATED CUTANEOUS MELANOMA

Institute of Clinical Oncology

Incidence of cutaneous melanoma demonstrated continuous growth over the last decades. In 1935 the incidence was 1 case per 1500, cf. 1 per 150 in 1985 and 1 per 87 in 1996. The melanoma mortality increases by 2% every year [11]. The survival of stage I patients increased by 40% as compared with 1950 [11], while 30% to 40% have disease requiring systemic treatment at diagnosis [1].

Treatment of disseminated melanoma is a significant medical problem to be solved. The extremely severe and poorly predictable disease course with early and rapid dissemination, considerable resistance to radiation and drug therapies make melanoma treatment very difficult.

течение, характеризующееся ранней и быстрой диссеминацией, значительная резистентность к лучевому и лекарственному воздействию создают большие трудности в борьбе с этим заболеванием.

За последние 10—15 лет в химиотерапии диссеминированной меланомы достигнуты определенные успехи. Однако полная регрессия опухоли регистрируется редко и длительно не сохраняется, а 5-летняя выживаемость составляет менее 5% [12].

Наиболее активными препаратами являются дакарбазин, производные платины и нитрозомочевины, способные в монорежиме вызвать регрессию, как правило частичную, у 15—25% больных [3, 5—8].

Эффективность полихимиотерапии несколько выше за счет сочетания препаратов с различными механизмами действия и достигает, по данным разных авторов [2, 3, 9], 25—37%. Частое включение в схемы лечения винкаалкалоидов при относительно невысокой эффективности последних (8—10%) объясняется отсутствием при этом существенного усиления токсичности [4].

С учетом изложенного выше, несомненный интерес представляют создание новых, активных при диссеминированной меланоме кожи цитостатиков, а также разработка на их основе лекарственных комбинаций, способных улучшить результаты лечения этой группы пациентов.

Араноза — производное моносахарида арабинозы и нитрозомочевины — синтезирована в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Проведенные исследования показали, что эффективность аранозы в режиме монокимиотерапии практически не отличается от эффективности дакарбазина при диссеминированной меланоме [10]. Решением Фармакологического комитета Минздрава РФ в декабре 1996 г. араноза введена в реестр лекарственных средств для лечения меланомы кожи.

Настоящая работа представляет собой опыт применения двух лекарственных комбинаций, включающих аранозу, у больных с диссеминированной меланомой.

Материалы и методы. В исследование включено 38 больных с диссеминированной меланомой кожи, которым в 1996—1997 гг. проведено 86 курсов полихимиотерапии с включением аранозы. У всех пациентов диагноз верифицирован морфологически. Первичная опухоль располагалась на коже конечностей у 20 больных, на туловище — у 18. У 22 (58%) из 38 больных после радикальной операции до диссеминации болезни прошло менее 1 года.

20 больных 1-й группы получали лечение по схеме I: цисплатин, 70—90 мг/м² внутривенно (в/в) капельно с гипергидратацией — 1-й день, винкристин, 2 мг в/в струйно — 1-й день, араноза, 1000 мг в/в струйно — 2, 3, 4-й дни. Интервалы между курсами составляли 3—4 нед. Всего в этом режиме проведено 49 курсов лечения (от 2 до 7, в среднем 2,3).

18 больных 2-й группы получали лечение по схеме II: дактиномицин, 0,5 мг в/в струйно 1, 3, 5, 8-й дни, винкристин, 2 мг в/в струйно — 1, 8-й дни, араноза, 1000 мг в/в струйно — 1, 2, 3-й дни.

Интервалы между курсами составляли 3—4 нед. Всего в этом режиме проведено 37 курсов лечения (в среднем по 2 курса).

В табл. 1 представлено распределение больных в обеих группах по полу, возрасту, характеру предшествующего лечения и локализации метастазов. Как видно, обе группы больных были практически идентичны.

Результаты и обсуждение. В табл. 2 представлены результаты лечения 38 больных с диссеминированной меланомой кожи двумя лекарственными комбинациями, включающими аранозу. Полной регрессии опухоли не достигнуто ни у одного больного. В обеих группах наблюдались только частичные регрессии, при этом эффективность лекарственных режимов была практически одинаковой (1-я группа — 30%, 2-я группа — 33,3%). Общая эффективность химиотерапии двумя комбинациями препаратов по результатам лечения

Таблица 1

Характеристика больных Patient characteristics

Table 1

Показатель	1-я группа	2-я группа
Число больных No. of patients	20	18
Возраст, годы / Age, years	48 (32—69)	52,5 (35—72)
Пол: м/ж / Gender: m/f	8/12	8/10
Радикально оперированы Radical surgery	20	18
Профилактическая химиотерапия Preventive chemotherapy	5	8
Предшествующая химиотерапия Previous chemotherapy	3	5
Локализация метастазов: Metastasis sites:		
кожа / skin	5	5
подкожная клетчатка subcutaneous cellular tissue	8	7
периферические лимфоузлы peripheral lymph nodes	11	12
легкие / lungs	4	3
печень / liver	3	7
кости / bones	2	—
Поражение 2 систем и более Involvement of 2 or more systems	14	12
Characteristics	Group 1	Group 2

There was a certain progress in chemotherapy for disseminated melanoma over the last 10-15 years. However, complete tumor response is short-lasting and rare, while the 5-year survival is less than 5% [12].

Dacarbazine, platinum and nitrosourea complexes are most active drugs able to induce response (as a rule partial) in 15% to 25% of patients as given alone [3,5-8].

Response rate to polychemotherapy is somewhat greater (25% to 37%) due to combination of drugs with different mechanisms of action [2,3,9]. A relatively small increase in toxicity due to vinca alkaloids may account for the frequent use of these rather low effective (8-10%) agents in combination therapy regimens [4].

Considering the above-said, it is important to develop new effective cytostatics and drug combinations on their basis to improve results of treatment for disseminated melanoma.

Aranose is a derivative of a monosaccharide arabinose and nitrosourea that was synthesized at the N.N.Blokhin Memorial CRC of RAMS. Response rate of therapy with aranose alone for disseminated melanoma was practically similar to that of dacarbazine [10]. The Pharmacological Committee of RF

38 больных составила 31,5%. Стабилизация процесса отмечена у 26,3% (10/38), прогрессирование — у 42,1% (16/38). Среднее время до прогрессирования у больных, леченных с эффектом, составило 7,6 мес, со стабилизацией процесса — 4,1 мес (из-за небольшого числа наблюдений в сравниваемых группах статистический анализ выявленных различий не проводился).

При анализе эффективности лечения в зависимости от локализации опухолевых поражений наиболее чувствительными к химиотерапии оказались метастазы в мягкие ткани (кожу, подкожную клетчатку) и периферические лимфоузлы. Так, из 12 больных, леченных с эффектом, у 9 отмечено поражение мягких тканей и/или лимфоузлов. Одному пациенту с изолированным поражением лимфоузлов после 3 циклов химиотерапии комбинацией араноза + цисплатин + винкристин была выполнена операция — подмышечная лимфаденэктомия. При гистологическом исследовании обнаружена IV степень лечебного патоморфоза. Относительно резистентными оказались метастазы в печень — частичная регрессия зафиксирована у 3 из 10 больных. Частичная регрессия метастазов в легкие отмечена в 1 случае из 7. При поражении костей лечение было неэффективно, так же, как и при вовлечении в процесс двух систем и более.

При анализе эффективности режимов химиотерапии, включающих аранозу, в зависимости от предшествующего лечения отмечена частичная регрессия опухоли только у 2 (25%) из 8 больных, которым ранее проводилось специфическое лечение.

Токсичность двух режимов химиотерапии, включающих аранозу, представлена в табл. 3. Всего проведено 86 курсов лечения, в том числе по схеме I — 49, по схеме II — 37.

Основным проявлением токсичности двух схем лечения были тошнота и рвота, которые при использовании схемы, включающей цисплатин, наблюдались в 2 раза чаще (81,6% против 40,5%). Влияние химиотерапии на кроветворение было весьма умеренным: частота лейкопении I—II степени составила 14,3 и 18,9% при I и II схемах соответственно. Еще реже наблюдалась тромбоцитопения I степени — 8,2 и 5,4%, анемия I—II степени отмечена только при схеме I (6,1%). Нефротоксичность, выражающаяся в незначительном повышении уровня мочевины и/или креатинина и связанная с введением цисплатина, составила 12,2%. Нейротоксичность также наблюдалась только при использовании комбинации с цисплатином (6,1%). Все побочные реакции были обратимыми, пациенты получали лечение амбулаторно и необходимости в госпитализации из-за осложнений химиотерапии не возникало.

Выводы. 1. Эффективность лекарственных комбинаций, включающих аранозу, при диссеминированной меланоме кожи составляет в среднем 30% частичных регрессий опухоли.

2. Лечение более эффективно в качестве первой линии химиотерапии.

3. Токсичность использованных режимов умеренная, и лечение может быть рекомендовано для практического применения в амбулаторных условиях.

Таблица 2

Эффективность двух режимов химиотерапии, включающих аранозу
Response rates for two aranose-containing chemotherapy schedules

Схема лечения	Число больных	Полная регрессия, %	Частичная регрессия, %	Стабилизация, %	Прогрессирование, %
I	20	—	6 (30,0±10,5)	6 (30,0±10,5)	8 (40,0±11,2)
II	18	—	6 (33,3±11,4)	4 (22,3±10,0)	8 (44,4±12,2)
Всего ... Total ...	38	—	12 (31,6±7,5)	10 (26,3±7,1)	16 (42,1±8,5)
Therapy schedule	No. of patients	Complete response, %	Partial response, %	Stable disease, %	Progressive disease, %

Health Ministry approved aranose as a drug for the treatment of disseminated melanoma in December 1996.

This paper describes our experience in the use of two aranose-containing combinations for the treatment of disseminated melanoma.

Materials and Methods. The study was performed in 38 patients with disseminated cutaneous melanoma who received a total of 86 cycles of aranose-containing polychemotherapy during 1996–1997. The diagnosis was verified morphologically in all the cases. Primary tumor sites were extremities in 20 and trunk in 18 cases. Time from radical surgery to disease progression was less than one year in 22 (58%) of the 38 patients.

Group 1 (20 patients) received therapy by schedule I consisting of cisplatin 70–90 mg/m² by intravenous (i.v.) drip with hyperhydration on day 1, vincristine 2 mg by i.v. bolus on day 1, aranose 1000 mg by i.v. bolus on days 2, 3, 4. Intercycle intervals were 3–4 weeks. A total of 49 (2–7, mean 2.3) cycles were given in this group.

Group 2 (18 patients) received therapy by schedule II consisting of dactinomycin 0.5 mg by i.v. bolus on days 1, 3, 5, 8; vincristine 2 mg by i.v. bolus on days 1, 8; aranose 1000 mg by i.v. bolus on days 1, 2, 3. Intercycle intervals were 3–4 weeks. A total of 37 (mean 2) cycles were given in this group.

Table 1 demonstrates case distribution by gender, age, previous treatment and metastasis site in each group.

As seen the groups were well balanced with respect to these characteristics.

Results and Discussion. Table 2 summarizes results of the treatment of 38 disseminated cutaneous melanoma patients with the aranose-containing combinations.

Complete response was not achieved in any of the cases. Partial response at a similar rate (30% in group 1, 33.3% in group 2) was only achieved in both groups. An overall response to chemotherapy with the two drug combinations for 38 patients was 31.5%. Stable disease rate was 26.3% (10/38), progressive disease rate was 42.1% (16/38). Mean time to disease progression was 7.6 months in responders and 4.1 months in patients with stable disease (no statistical analysis of differences was performed due to very few cases studied).

Analysis of treatment efficacy with respect to tumor site discovered that soft tissue (skin, subcutaneous cellular tissue) and peripheral lymph node metastasis were most responsive to chemotherapy. For instance, 9 of 12 responders had soft tissue and/or lymph node involvement. One patient with isolated lymph node lesion underwent surgery (axillary lymph node dissection) after 3 cycles of aranose+cisplatin+vincristine chemotherapy. The patient had grade IV therapeutical pathomorphosis of the tumor as found by histology. Liver metastases were rather resistant with 3 of 10 patients achieving partial response. Partial response of lung metastases was detected in 1 of 7 cases. The treatment had no effect on bone disease, nor in

Таблица 3

Table 3

Токсичность двух режимов химиотерапии
Toxicity of two chemotherapy schedules

Вид токсичности	Схема I, число курсов	%	Схема II, число курсов	%
Тошнота, рвота Nausea, vomiting	40/49	81,6	15/37	40,5
Лейкопения I—II степени Leukopenia grade I—II	7/49	14,3	7/37	18,9
Тромбоцитопения I степени Thrombocytopenia grade I	4/49	8,2	2/37	5,4
Анемия I—II степени Anemia grade I—II	3/49	6,1	—	0
Нефротоксичность Nephrotoxicity	6/49	12,2	—	0
Нейротоксичность Neurotoxicity	3/49	6,1	—	0
Toxicities	Schedule I, cycles	%	Schedule II, cycles	%

Примечание. В числителе — количество курсов с токсичностью, в знаменателе — общее число курсов.

Note. Numbers in numerator are cycles with toxicity, numbers in denominator are cycle totals.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Булат Ю. В. Химиотерапия диссеминированной меланомы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
2. Егоров Г. Н., Синюков П. П., Горбунова В. А. // Вестн. ОНЦ РАМН. — 1997. — № 1. — С. 28—30.
3. Carey R., Anderson J., Green M. et al. // Cancer Treat. Rep. — 1986. — Vol. 70, N 3. — P. 329—331.
4. Costanzi J. Malignant Melanoma. — New York, 1983.
5. Kirkwood J. M. // J. invest. Derm. — 1991. — Vol. 13. — P. 363—375.
6. Kokosch E. M., Trautinger F., Knobler R. M. et al. // Ibid. — 1990. — Vol. 15. — P. 193—197.

© Коллектив авторов, 2000

УДК 616.155.392-036.11-037:616-097

И. Г. Маркина, Н. Н. Тупицын, М. А. Волкова, М. А. Френкель

ВЛИЯНИЕ ИММУНОФЕНОТИПА БЛАСТНЫХ КЛЕТОК НА ПРОГНОЗ ОСТРОГО НЕЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

НИИ клинической онкологии

В последние два десятилетия накопились данные о том, что, кроме морфоцитохимической характеристики бластных клеток, отражающей вариант лейкоза, в прогнозе заболевания определенную роль играют цитогенетические аберрации и

cases with the affection of two or more systems. Analysis of response to aranose-containing chemotherapy with respect to previous treatment discovered that partial response was achieved only in 2 of 8 (25%) previously treated patients.

Table 3 summarizes toxicities of the two aranose-containing chemotherapy regimens. A total of 86 cycles were given including 49 cycles by schedule I and 37 cycles by schedule II.

Main toxicities in both schedules were nausea and vomiting which were reported two-fold more frequently during cisplatin-containing therapy (81.6% vs 40.5%). Hemopoietic effects were moderate and consisted of grade I—II leukopenia (14.3% vs 18.9%, for schedules I and II respectively) and grade I thrombocytopenia (8.2% vs 5.4%, for schedules I and II respectively); grade I—II anemia was seen in schedule I only (6.1%). Nephrotoxicity as a mild rise in urea and/or creatinine related to cisplatin was 12.2%. Neurotoxicity was also characteristic of cisplatin therapy (6.1%). All side effects were reversible, the chemotherapy was given on an out-patient basis and required no hospitalization.

Conclusions. 1. Response to aranose-containing chemotherapy combinations in cases with disseminated cutaneous melanoma was partial and reached an average of 30%.

2. The regimens were more effective as first-line chemotherapy.

3. The therapy has moderate toxicity and may be recommended for out-patient treatment.

7. Metz R., Weber B. // Ann. Med. — 1987. — Vol. 26, N 1. — P. 113—118.
8. Mulder N. H., Schraffordt-Koops H., Sleifer D. T. et al. // Proc. Ann. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1990. — N 9. — P. A 1083.
9. Nathan F. E., Berd D., Sato T. et al. // J. exp. Clin. Cancer Res. — 1977. — Vol. 16, N 2. — P. 201—208.
10. Perevodchikova N. I., Gorbunova V. A., Orel N. F. et al. // Int. J. exp. Clin. Chemother. — 1992. — Vol. 5, N 4. — P. 231—236.
11. Rigel D. S. // CA: Cancer J. Clin. — 1996. — Vol. 46, N 4. — P. 195—198.
12. Tannenberger St. // Wiss. Beitr. M. Lter—Univ. — Halle; Wittenberg, 1986. — N 92. — P. 82—86.

Поступила 25.03.99 / Submitted 25.03.99

I. G. Markina, N. N. Tupitsyn, M. A. Volkova, M. A. Frenkel

EFFECT OF BLAST IMMUNOPHENOTYPE ON PROGNOSIS OF NON-LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Institute of Clinical Oncology

Over the last two decades the investigators gathered evidence in favor of the fact that beside morphocytochemical characteristics of blasts reflecting leukemia type, cytogenetic aberrations and immunological markers play a certain part in