

G. Kharlevich, G. Egorov, L. Manzyuk, L. Demidov

RUSSIAN NITROSOUREAS IN METASTATIC MELANOMA

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

ABSTRACT

This paper represents the results of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center research on two novel promising Russian nitrosoureas – Aranoza and Lysomustine. It was shown that single drug effectiveness in metastatic melanoma is 20 % for Aranoza and 18,8 % for Lysomustine that is comparable with DTIC standard chemotherapy. The drugs are associated with moderate myelosuppression. Their clinical efficacy could be encouraged in combination with Cisplatin, Vincristine and Dactinomycin. Based on these results Aranoza and Lysomustine containing regimens were approved for the treatment of metastatic melanoma.

Key words: skin melanoma, nitrosoureas, chemotherapy

Г.Ю. Харкевич, Г.Н. Егоров, Л.В. Манзюк, Л.В. Демидов

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ КЛАССА ПРОИЗВОДНЫХ НИТРОЗОМОЧЕВИНЫ В ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

РЕЗЮМЕ

Представлены результаты проведенных в ГУ РОНЦ клинических испытаний по применению двух новых перспективных отечественных противоопухолевых препаратов из группы производных нитрозомочевина – аранозы и лизомустина. Показано, что их эффективность в режиме монотерапии при диссеминированной меланоме кожи составляет 20 % для аранозы и 14 % для лизомустина, что не уступает эффективности стандартной химиотерапии дакарбазином. Араноза и лизомустин характеризуются умеренной токсичностью, связанной с миелосупрессией. Их эффективность повышается при использовании в сочетании с цисплатином, винкристином, дактиномицином. Оба препарата и их комбинации рекомендованы для применения при меланоме кожи.

Ключевые слова: меланома кожи, араноза, лизомустин

Низкая эффективность лекарственного метода лечения диссеминированной меланомы кожи (МК) стимулирует поиск новых противоопухолевых агентов, потенциально эффективных при этом заболевании.

В настоящее время существуют 4 группы цитостатиков, эффективность которых в режиме монотерапии при метастатической МК превышает 10 %, – это производные имидазол-карбоксамидов, нитрозомочевина, платины, винкаалкалоиды. Практически все они были разработаны и испытаны за рубежом. В нашей стране проводилась и продолжается активная научно-экспериментальная работа, направленная на создание оригинальных противоопухолевых препаратов [4]. В этой связи особый интерес вызывают результаты клинических исследований двух новых отечественных цитостатиков из группы производных нитрозомочевина – аранозы

и лизомустина, обладающих способностью глубокого угнетения синтеза ДНК.

Араноза – 3- α -L-арабинопиранозил-1-метилнитрозомочевина – представляет собой метильное производное нитрозомочевина, в котором носителем цитотоксической группы выступает моносахарид L-арабиноза [14]. Препарат синтезирован в лаборатории химического синтеза НИИ ЭДТО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

В ходе I фазы клинических испытаний аранозы был отработан режим лечения – 550-800 мг/м² внутривенно струйно 3 дня подряд или через день с повторением цикла каждые 4 недели, а также обнаружена его противоопухолевая активность при диссеминированной меланоме.

При II фазе мультицентрового клинического исследования, включавшего 129 больных метаста-

тической МК, общая эффективность аранозы составила 24,8 % (32/129), из них – 3,9 % полных и 20,9 % частичных регрессий опухоли. Лечение переносится удовлетворительно, среди основных побочных проявлений отмечены тошнота/рвота и лейко/тромбоцитопения 1-2 степени [5; 15]. В другом исследовании II фазы, проводившемся в РОНЦ РАМН и Онкологическом центре Грузии, у 48 больных, получивших лечение аранозой в дозе 750-800 мг/м² в течение 3 дней с интервалом 4 нед, общий эффект составил 23 %, при этом полный клинический эффект длительностью 6-18 мес (в среднем – 11 мес) отмечен у 12,5 % больных [5; 15].

Учитывая полученные данные, в отделении амбулаторных методов диагностики и лечения РОНЦ РАМН было проведено рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность аранозы в дозе 667 мг/м² внутривенно в течение 3 дней подряд или через день с повторением курса через 4 нед, с эффективностью дакарбазина (DTIC) – препарата, традиционно применяющегося в химиотерапии МК. Дакарбазин вводили в стандартном режиме по 400 мг внутривенно в течение 5 дней.

Аранозу и дакарбазин получили 114 и 99 больных соответственно. Общая эффективность двух препаратов оказалась практически одинаковой: 14,9 % для аранозы и 10,1 % для дакарбазина. Полные регрессии составили 3,5 % и 2 %. Это исследование показало низкую активность стандартного режима лечения диссеминированной меланомы кожи дакарбазином и целесообразность применения аранозы в более высокой разовой дозе [12].

Результаты использования аранозы в режиме монотерапии при диссеминированной меланоме кожи суммированы в табл. 1 [6]. По данным 3 исследований, включающих 291 пациента, общая эффективность монотерапии аранозой составила 20,6 % (60/291), включая 5,2 % полных регрессий длительностью от 6 до 18 мес. Выраженные клинические эф-

фекты наблюдались при метастазах меланомы в лимфоузлы, кожу и подкожную клетчатку.

Результаты II фазы клинических испытаний позволили Фармакологическому комитету МЗ РФ в 1996 г. разрешить широкое клиническое применение аранозы при диссеминированной меланоме кожи и стимулировали работу по созданию лекарственных комбинаций на ее основе.

В табл. 2 представлена эффективность режимов комбинированной химиотерапии с использованием аранозы, разработанных в отделении химиотерапии и отделении изучения новых противоопухолевых лекарств НИИ клинической онкологии РОНЦ РАМН.

В рандомизированном исследовании 28 пациентов, проведенном под руководством В.А. Горбуновой, подтверждено, что добавление рекомбинантного интерферона α -n1 к комбинации аранозы с цисплатином не улучшает результатов лечения диссеминированной меланомы [5].

В другом исследовании, также проведенном в отделении химиотерапии, изучали эффективность 2-часовых внутриартериальных инфузий аранозы в комбинации с цисплатином у больных МК, имеющих локальную диссеминацию процесса на коже нижних конечностей [5].

Цисплатин в дозе 100 мг/м² вводили в/в в 1-й день, аранозу в дозе 1000 мг/м² в/а – во 2-й и 3-й дни. Полный эффект был достигнут у 2 из 16 больных, частичная регрессия метастазов отмечена у 7 пациентов, общая эффективность лечения составила 56,3 %. В качестве дозолимитирующей отмечена локальная кожная токсичность.

В отделении изучения новых противоопухолевых лекарств разработаны 3 комбинации аранозы с другими противоопухолевыми препаратами: араноза + цисплатин + винкристин, араноза + винкристин + дактиномицин, араноза + циклоплатам [1; 9]. Как видно из табл. 2, общая эффективность двух первых режимов оказалась выше (около 30 %), чем эф-

Таблица 1

Результаты применения аранозы при диссеминированной меланоме кожи (монокимиотерапия)

Режим лечения	Число больных	Полный эффект*	Частичный эффект*	Общая эффективность, %	Авторы
Араноза 750-800 мг/м ² в/в 1-3 дни или 1, 3, 5 дни, каждые 4 нед	129	5 (3,9)	27 (20,9)	24,8	[5; 15]
Араноза 750-800 мг/м ² в/в 1-3 дни, каждые 4 нед	48	6 (12,5)	5 (10,5)	23	[5; 15]
Араноза 667 мг/м ² в/в 1-3 дни, каждые 4 нед	114	4 (3,5)	13 (11,4)	14,9	[12]
DTIC \ 400 мг в/в 1-5 дни, каждые 4 нед	99	2 (2)	8 (8,1)	10,1	
Общее число больных, лечившихся аранозой	291	15 (5,2)	45 (15,5)	20,6	–
* В скобках – %					

Таблица 2

Эффективность лекарственных комбинаций с включением аранозы при диссеминированной меланоме кожи

Режим лечения	Число больных	Полный эффект*	Частичный эффект*	Общая эффективность, %	Авторы
Араноза 600 мг/м ² в 1 и 2 дни + Цисплатин 100 мг/м ² в 3 день	14	1 (7,1)	3 (21,4)	28,5	[5]
Тот же режим + ИФ α -n1 по 3 млн. МЕ 8 п/к инъекций (рандомизированное исследование)	14	1 (7,1)	3 (21,4)	28,5	
Цисплатин 100 мг/м ² в 1 день Араноза 1000 мг/м ² в/а 2-ч. инфузия в 2,3 дни	16	2 (12,5)	7 (43,8)	56,3	[5]
Винкристин 2 мг в/в в 1 день Цисплатин 70-90 мг/м ² в 1 д. Араноза 1000 мг в 2,3,4 дни	20	—	6 (30)	30	[9]
Араноза 1000 мг в 1,3,5 дни Винкристин 2 мг в 1 день Дактиномицин 0,5 мг в/в в 1,3,5,8 дни	18	—	6 (33,3)	33,3	[9]
Араноза 1000 мг в 1,3,5 дни Циклоплатам 80-100 мг/м ² в/в в 1,3,5 дни	24	—	4 (16,7)	16,7	[1]

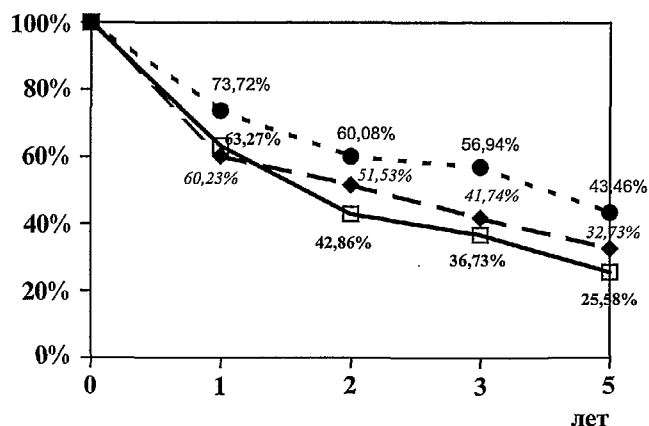
* В скобках – %

фективность аранозы в монорежиме, несмотря на то, что ни в одном случае не удалось достичь полной регрессии опухоли. Среднее время до прогрессирования составило 4-7 мес. Комбинация аранозы с циклоплатамом оказалась менее эффективной – 16,7 % частичных регрессий на срок до 15 мес. В целом все три терапевтических режима характеризовались умеренной и предсказуемой токсичностью.

Результаты, полученные при использовании аранозы у больных диссеминированной меланомой кожи, а также умеренная токсичность и возможность лечения в амбулаторных условиях послужили основанием для профилактического применения препарата у больных МК с высоким риском метастазирования. В хирургическом отделении общей онкологии РОНЦ РАМН проведено исследование по оценке эффективности аранозы и дакарбазина в адъювантном режиме у 118 больных меланомой кожи неблагоприятного прогноза ($T_{2-4}N_+M_0$, III стадия) с хирургически удаленными метастазами в регионарные лимфоузлы. В качестве контроля рассматривались больные, получившие только хирургическое лечение ($N=50$). Оценку эффекта проводили на основе расчета показателей общей и безрецидивной выживаемости по методу Карлан-Мейер [7; 8; 19].

Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость в группе больных, получавших аранозу, оказалась равной $55,76 \pm 10,4$ % и $43,46 \pm 14,5$ % соответственно. Общая и безрецидивная выживаемость в группе больных, которым вводился дакарбазин, составила $37,46 \pm 5,78$ % и $32,73 \pm 5,56$ % соответственно. Аналогичные показатели в группе контроля были $42,88 \pm 7,75$ % и $25,58 \pm 6,41$ % соответственно. Следу-

ет отметить однако, что достоверными можно считать лишь различия в безрецидивной выживаемости больных, получавших аранозу, по сравнению с группой контроля ($p=0,05$), тогда как с группой больных, получавших дакарбазин, отмечена лишь тенденция в пользу аранозы ($p=0,1$) (см. рисунок).



Безрецидивная выживаемость больных меланомой кожи III стадии ($T_{2-4}N_+M_0$) в зависимости от вида профилактического лечения/наблюдения:

- Дакарбазин $n=90$
- Контроль $n=50$
- - ● - Араноза $n=28$

$P_{D-A}=0,1$
 $pr-k=0,5$
 $pa-k=0,05$
 (log rank test)

Представленные данные показывают, что использование аранозы в качестве средства профилактики рецидивов и метастазов у больных меланомой кожи с высоким риском прогрессирования (III ст.) после хирургического лечения имеет определенные преимущества по сравнению со стандартной терапией дакарбазином или чисто хирургическим лечением. Медиана безрецидивной выживаемости в группе аранозы превысила 5-летний рубеж и составила 5,3 года, что практически в 2 раза выше аналогичных показателей в 2 других группах. Таким образом, установлено, что араноза обладает сдерживающей активностью в отношении роста скрытых микрометастазов МК у больных с высоким прогрессированием и может применяться в профилактическом режиме у этой категории больных.

Лизомустин – 2-хлорэтилнитрозоуреидопроизводное аминокислоты лизина – относится к группе нитрозоалкилмочевин и представляет собой смесь 2 изомеров (активного и малоактивного). Препарат синтезирован в Институте органического синтеза Уральского отделения РАН, лекарственная форма разработана в РОНЦ РАМН.

Клинические испытания лизомустина были начаты в 1988 г. В исследованиях I фазы, проведенных у 70 больных с различными злокачественными новообразованиями, в том числе у 36 больных с метастатической МК, показано, что максимально переносимая доза препарата составляет 950 мг/м² при однократном введении и 450 мг/м² при введении в 1-й и 8-й дни. Дозолимитирующей токсичностью препарата является угнетение тромбо- и миелопоэза, возникающее при дозах 550-770 мг/м² 1 раз в 4 нед или 450 мг/м² в 1-й и 8-й дни. Среди других побочных явлений отмечены тошнота и рвота (от 34 до 53 %), гепатотоксичность в виде повышения уровня печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы (8-26 %), частичная обратимая алопеция (100 %). В то же время не было выявлено признаков кардио-, нефро- или легочной токсичности [2; 11].

Уже в ходе I фазы исследования отмечена чувствительность к препарату меланомы кожи. Так, частота отдельных регрессий метастазов МК в легкие составила 8 % (2/24) при введении лизомустина в дозе 210

мг/м² в 1-й и 8-й дни, еще у 4 больных (17 %) в течение 6 мес наблюдалась стабилизация процесса.

На II фазе исследования эффективность лизомустина оценена у 74 больных диссеминированной меланомой кожи. Препарат вводили в разовой дозе 400-500 мг/м² в/в струйно в 40-60 мл 5 %-ного раствора глюкозы 1 раз в 4-6 нед. Больные получили 142 курса лечения. Тошнота и рвота I-II ст. отмечены у 37,8 % больных (28/74). Гематологическая токсичность была умеренной: анемия I-II ст. выявлена у 27,7 %, лейкопения II-III ст. – у 31 % и тромбоцитопения I-III ст. – у 18 % больных.

Из 74 включенных в исследование больных частичные регрессии выявлены у 14 (18,8 %), еще у 19 пациентов отмечена стабилизация процесса, в том числе длительная 6 и более мес – у 8 больных. Чувствительными к препарату оказались метастазы МК в мягкие ткани, лимфоузлы, легкие, головной мозг.

По результатам II фазы клинических исследований в 1999 г. Фармакологический комитет МЗ РФ разрешил практическое применение лизомустина при меланоме кожи.

С 1996 г. в НИИ клинической онкологии РОНЦ РАМН проводится III фаза клинического изучения лизомустина в составе лекарственных комбинаций. Полученные экспериментальные данные показали потенцирование его противоопухолевой активности в комбинации с цисплатином. Эффект 2 режимов комбинированной химиотерапии был оценен у 45 больных диссеминированной меланомой кожи:

- 1) Лизомустин 400 мг/м² в/в струйно в 1-й день,
винкристин 2 мг в/в в 1-й и 8-й дни,
цисплатин 30 мг/м² в/в капельно в 3-й, 4-й,
5-й и 6-й дни, интервал – 28 дней;
- 2) Лизомустин 300 мг/м² в/в струйно в 1-й и 8-й дни,
блеомицин 30 мг в/м в 3-й, 4-й и 5-й дни,
цисплатин 80 мг/м² в/в капельно в 2-й и 9-й
дни, интервал – 4-6 нед.

Результаты лечения представлены в таблице 3 [3, 10]. Общая эффективность 2 режимов комбинированной химиотерапии при диссеминированной меланоме составила 31 %. Однако между собой они существенно различались: комбинация с винкристином показала 21,7 % частичных регрессий опухоли,

Таблица 3

Эффективность полихимиотерапии с использованием лизомустина при диссеминированной меланоме кожи (III фаза клинических исследований)

Режим лечения	Авторы	Число больных (оценено)	Эффективность			
			Полная регрессия*	Частичная регрессия*	Стабилизация*	Прогрессирование*
Лизомустин Винкристин Цисплатин	[10]	26 (23)	-	5 (21,7)	6 (26,1)	12 (52,2)
Лизомустин Блеомицин Цисплатин	[3]	19 (19)	2 (10,5)	6 (31,6)	7 (36,8)	4 (21,1)
Всего	-	45 (42)	2 (4,8)	11 (26,2)	13 (31)	16 (38,1)

* В скобках – %

в то время как комбинация с блеомицином была эффективной у 42,1 % больных, включая 10,5% полных регрессий. Такое различие в эффективности, в первую очередь, обусловлено различными курсовыми дозами лизомустина (400 и 600 мг/м²) и цисплатина (120 и 160 мг/м²). Более высокие дозы этих препаратов во второй комбинации привели к значительному росту его токсичности: тошнота и рвота I-III ст. наблюдалась у всех больных, гипертермия I-II ст. отмечена в 47 % случаев. Лейкопения I-III ст. и нейтропения I-IV ст. развились у трети, тромбоцитопения I-IV ст. – у 26 % и анемия I-III ст. – у 21 % больных.

ВЫВОДЫ

Результаты экспериментальных и клинических исследований двух оригинальных отечественных цитостатиков из группы нитрозомочевины аранозы и лизомустина показали их эффективность у больных диссеминированной меланомой кожи, не уступающую эффективности дакарбазина, который до последнего времени остается стандартом лекарственного лечения меланомы. Препараты могут быть рекомендованы при диссеминированной меланоме кожи в монорежиме и в составе лекарственных комбинаций. Араноза в монорежиме может также быть использована в качестве послеоперационной адъювантной химиотерапии меланомы кожи неблагоприятного прогноза (III ст.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова Е.В., Надеждина Т.М., Бородкина А.Г., Манзюк Л.В. Комбинация аранозы и циклоплатамы при диссеминированной меланоме кожи // Российский Биотерапевтический Журнал. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 111.
2. Бесова Н.С., Горбунова В.А., Герасимова Г.К. и др. Нитруллин – новый оригинальный отечественный препарат из группы нитрозомочевины // В сб.: «Клиническая фармакология и терапия». – 1995. – 4 (4). – С. 18–20.
3. Булат Ю.В., Базин И.С., Жарков С.А., Гарин А.М. Комбинация цисплатина, блеомицина, нитруллина при диссеминированной меланоме // Тезисы 2-го Съезда онкологов СНГ. – Киев, 2000. – абстракт 787.
4. Горбачева Л.Б., Кукушкина Г.В., Перетолчина Н.М. Актуальные проблемы фармакологии и поиск новых лекарственных препаратов // Труды конференции. – Томск, 1990. – Т. 4. – С. 98–101.
5. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н. и др. Новые противоопухолевые препараты, созданные в России // Юбилейный сборник, посвященный 40-летию отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН под редакцией проф. В.А. Горбуновой «Этюды химиотерапии». – Москва, 2000. – С. 22–47.
6. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Семин О.В. и др. Араноза – новый отечественный противоопухолевый препарат // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 672–675.
7. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Халастов И.Н., Пирогова Н.А. Оценка эффективности профилактического лечения новым отечественным препаратом араноза в сравнении со стандартной терапией дакарбазином у больных с регионарными метастазами меланомы кожи. // Материалы V Всероссийского съезда онкологов. – Казань, 4-7 октября 2000. – В сб. «Высокие технологии в онкологии». – Т. 3. – С. 318–320.
8. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Халастов И.Н., Пирогова Н.А. Эффективность профилактической химиотерапии у больных меланомой кожи с хирургически излеченными метастазами в регионарные лимфоузлы // Новое в онкологии. Сборник научных трудов. – Вып. 5. – 2001. – С.116–121.
9. Манзюк Л.В., Бородкина А.Г., Артамонова Е.В. и др. Опыт применения лекарственных комбинаций на основе аранозы в лечении диссеминированной меланомы кожи // Вестник ОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2000. – № 2. – С. 27–30.
10. Мороз Л.В., Бородкина А.Г., Надеждина Т.М. Эффективность аранозы и нитруллина при диссеминированной меланоме кожи // Тезисы Съезда онкологов стран СНГ, 1996.
11. Переводчикова Н.И., Горбунова В.А., Петухова И.Н. Первичное клиническое изучение нитруллина // В сб.: «Химиотерапия опухолей в СССР». – Москва, 1989. – вып. 54. – С. 201–206.
12. Соколова В.Д., Переводчикова Н.И., Абрамова Н.А. Эффективность аранозы, детисена и некоторых комбинаций, содержащих аранозу, при диссеминированной меланоме // Сб. «Этюды химиотерапии» под ред. проф. В.А. Горбуновой. – Москва, 2000. – С. 103–104.
13. Трапезников Н.Н., Демидов Л.В., Халастов И.Н. и др. Эффективность профилактической химиотерапии препаратами DTIC и араноза у больных с регионарными метастазами меланомы кожи // Вестник ОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 1998. – № 1. – С. 77–80.
14. Gorbacheva L.B., Kukushkina G.V., Elkes T.A. et al. Clinical and biochemical properties of a new nitrosourea 3-aL-arabinopyranosyl 10 methyl-1-nitrosourea (CRC 0510375) // Int. J. Exp. Clin. Chemotherapy. – 1993. – Vol. 6, № 1.
15. Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A., Orel N.F. et al. Aranoza – a new nitrosourea derivative with antitumor action. Phase I-II trials // Int. J. Exp. Clin. Chemotherapy. – 1992. – Vol. 5, № 4. – P. 231–236