

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

УДК 616.24-006.6-085.277.3

G. N. Egorov, V. A. Gorbounova, L. V. Manzuk, N. I. Perevodchikova, A. G. Borodkina, G. Yu. Kharkevitch

THE ROLE OF ARANOZA IN TREATMENT OF DISSEMINATED MALIGNANT MELANOMA

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

ABSTRACT

The results of treatment of 448 patients with disseminated malignant melanoma using new Russian nitrosourea — aranoza in phase I–III clinical trials in monoregime, combinations, intravenously and intraarterially, were analysed.

Aranoza appeared to be quantitative effective against malignant melanoma with moderate toxicity, easy for prognosis and management.

Key words: melanoma, treatment, aranoza.

Г. Н. Егоров, В. А. Горбунова, Л. В. Манзюк, Н. И. Переводчикова, А. Г. Бородкина, Г. Ю. Харкевич

РОЛЬ АРАНОЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

РЕЗЮМЕ

В данной работе приведены результаты лечения 448 больных диссеминированной меланомой с использованием отечественного нитрозопроизводного — аранозы в рамках I–III фазы клинических исследований, в монорежиме и в комбинациях, при системном и внутриартериальном введении.

Араноза — достаточно высоко эффективный препарат для лечения диссеминированной меланомы с умеренной, прогнозируемой и контролируемой токсичностью.

Ключевые слова: меланома, лечение, араноза.

Сравнительно недавно меланома кожи считалась редким заболеванием в большинстве стран мира. В настоящее время частота возникновения этой болезни значительно увеличилась и продолжает неуклонно расти. Среднегодовой темп прироста заболеваемости этой опухолью в мире составляет около 5 % (в России — 3,9 %) и является одним из самых высоких среди злокачественных опухолей, за исключением рака легкого.

Меланома стала представлять реальную угрозу для значительного числа людей. Так, в США в 1984 г. было

выявлено 18 000 больных меланомой и 5500 умерли от нее, в 1994 г. эти цифры составили 32 000 и 8000 человек соответственно. Показатели заболеваемости меланомой существенно различаются в разных регионах мира, наиболее высокие (23–29 %) характерны для белого населения Австралии, Новой Зеландии [5].

В России ежегодно меланомой кожи заболевают 5700 человек и 2200 умирают от нее. В 1998 г. стандартизованный показатель заболеваемости меланомой кожи у мужчин был 2,9 % и 3,2 % — у женщин. За 10 лет

(1989–1998) прирост данного показателя составил 45 % у мужчин и 41 % у женщин [5].

В 1985 г. были опубликованы данные о том, что в США заболеваемость меланомой удваивается каждые 6–10 лет. В настоящее время это наиболее распространенная опухоль среди женщин моложе 25 лет [12].

По данным американских исследователей, в момент установления диагноза у 25 % больных болезнь выходит за пределы первичного очага, у $\frac{2}{3}$ этой группы выявляются транзиторные метастазы или поражение регионарных лимфатических узлов, у $\frac{1}{3}$ пациентов — отдаленные метастазы. Важно отметить, что на этапе диссеминации вероятность поражения ЦНС достигает 45 % [20].

Прогноз больных с диссеминированной меланомой крайне неблагоприятный: медиана выживаемости — 6–8 мес., 5-летняя выживаемость — менее 5 % [16].

Становится очевидной актуальность поиска новых препаратов, режимов и методов лечения меланомы на этапе диссеминации.

Стандартов лечения диссеминированной меланомы 1-й и 2-й линии в настоящее время не существует. Наиболее часто для лечения меланомы используются производные нитрозомочевины (мюстофоран, кармустин, нимустин, ломустин, семустин), производные платины (цисплатин, карбоплатин), метилирующие агенты (дакарбазин, темозоломид, прокарбазин), а также винкаалкалоиды (винбластин, винкристин, виндезин) в различных сочетаниях. Проводятся также исследования по комплексному лечению, включающему как химиотерапию, так и биотерапию — интерфероны, интерлейкин-2, ЛАК-клетки, различные вакцины, а также попытки усилить эффективность режимов добавлением тамоксифена.

Несмотря на то, что долгие годы новые препараты и комбинированные режимы сравнивались с дакарбазином, эффективность которого в монорежиме считалась равной 20 % и признавалась многими исследователями эталонной [13; 14; 17], ряд рандомизированных исследований последних лет указывает на эффективность препарата около 7 % [8]. Очевидно, наиболее активными при меланоме следует считать нитрозопроизводные — 15–20 % ремиссий [10; 11].

В данной статье особое внимание уделено отечественному производному — аранозе (3- α -L-арабинозил-1-метил-нитрозомочевине), синтезированной в НИИ ЭДнТО РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и изучавшейся при различных солидных опухолях в I–III фазе в монорежиме и комбинациях в течение более 15 лет.

За последние годы это единственный отечественный цитостатик, который удалось довести до коммерческого производства и внедрить в клиническую практику в ряде городов и регионов России.

В настоящее время наиболее широко препарат изучен при диссеминированной меланоме. Ниже приведены данные, свидетельствующие о том, что он не уступает зарубежным аналогам, за исключением более высокой активности мюстофорана при метастазах в головной мозг. В I фазу клинических испытаний бы-

ла выявлена противоопухолевая активность препарата при меланоме, и для дальнейших испытаний рекомендован режим 550–800 мг/м² в течение 3 дней подряд с интервалом в 4 нед. В ходе II фазы клинических испытаний араноза показала 23 % объективного эффекта длительностью в среднем 5,7 мес. у 48 больных диссеминированной меланомой в РОНЦ РАМН и Онкологическом Центре Грузии и 24,8 % (32 из 129 больных), включая 3,9 % полных и 20,9 % частичных ремиссий в ходе мультицентрового исследования. Лечение переносилось удовлетворительно, в основном отмечались тошнота и рвота, лейкопения и тромбоцитопения I–II степени [3; 8; 19].

На основании этих данных решением ФК МЗ РФ в декабре 1996 г. араноза введена в реестр лекарственных средств для лечения меланомы кожи.

Учитывая полученные результаты, позднее было проведено рандомизированное исследование, в котором сравнивались араноза в дозе 667 мг/м² в 1–3-й дни и дакарбазин в режиме 400 мг в 1–5-й дни. Аранозу получали 114 больных, дакарбазин — 99. Эффективность оказалась равной 14,9 % для аранозы и 10,1 % для дакарбазина, полные регрессии составили 3,5 и 2 % соответственно. Впервые в рандомизированном исследовании эффективность дакарбазина оказалась столь низкой. Было высказано предположение о целесообразности и возможности использования аранозы в более высоких дозах [13]. Таким образом, аранозу в монорежиме получал в рамках II фазы клинических испытаний 291 больной, разброс данных по эффективности составил 14,9–24,8 %, в среднем 20,6 %, включая 5,2 % полных регрессий продолжительностью от 6 до 18 мес. [7].

До сих пор в больших рандомизированных мультицентровых исследованиях не доказаны статистически достоверно преимущества комбинированной химиотерапии и биотерапии перед монохимиотерапией по отдаленным результатам (медиана времени до прогрессирования, медиана длительности регрессии и медиана выживаемости), несмотря на значительно более высокие непосредственные результаты.

В отделении изучения новых противоопухолевых препаратов РОНЦ РАМН проведено сравнительное исследование двух комбинированных режимов с использованием аранозы:

1. Араноза в дозе 550–800 мг/м² на 2, 3 и 4-й дни, винкристин в дозе 2 мг в 1-й день, цисплатин в дозе 70–90 мг/м² в 1-й день.

2. Араноза в дозе 550–800 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни, винкристин в дозе 2 мг в 1-й день, дактиномицин в дозе 0,5 мг в 1, 3, 5 и 8-й дни.

Интервал между курсами в обеих группах был 3 нед.

В обоих вариантах комбинаций полных ремиссий отмечено не было. В первом случае у 20 больных зарегистрировано 30 % частичных регрессий и 30 % стабилизации процесса, во втором случае — у 18 больных 33,3 % частичных регрессий и 22,5 % стабилизаций. Оба режима оказались достаточно высокоэффектив-

ными и умеренно токсичными, что позволило рекомендовать их к практическому применению [6].

Кроме того, изучали оригинальный режим из двух отечественных препаратов: араноза по 1000 мг/м² в 1, 3 и 5-й дни и циклоплатам по 80–100 мг/м² в 1, 3 и 5-й дни с интервалом между курсами в 3 нед. К сожалению, эффективность его оказалась низкой — 16,7 % частичных регрессий на срок до 15 мес. [1].

С 1987 г. в отделении химиотерапии РОНЦ РАМН под руководством профессора В. А. Горбуновой проводилась комбинированная внутриартериальная химиотерапия по поводу диссеминированной меланомы кожи, ограниченной конечностями. Вначале использовали комбинацию нитрозометилмочевины и цисплатина, был отмечен эффект у 8 больных из 14. Однако в дальнейшем мы вынуждены были отказаться от данного режима ввиду выраженной локальной кожной токсичности, которая является лимитирующей для данного метода лечения. С 1989 г., учитывая полученные к этому времени, но опубликованные позднее [18] экспериментальные данные о синергизме противоопухолевого действия аранозы и цисплатина при меланоме, был использован режим с включением аранозы:

1-й день: цисплатин 90–100 мг/м² внутриартериально с внутривенной гидратацией 1500 мл/м².

2-й день: араноза 1000 мг/м² 2 ч внутриартериально.

3-й день: араноза 1000 мг/м² 2 ч внутриартериально.

Перед проведением цикла (1 раз в 4 нед.) производилась катетеризация бедренной артерии по Сельдингеру под контролем рентгенотелевидения в условиях ангиографического кабинета. В случае верхней границы поражения на уровне нижней трети бедра катетер устанавливали на стороне поражения, при более высоком расположении осуществлялась перекрестная катетеризация. В случае поражения паховых лимфатических узлов дистальный конец катетера устанавливали в наружной подвздошной артерии.

В целом внутриартериальную терапию комбинацией нитрозопроизводных и цисплатина получил 31 больной (54 цикла лечения) [4]. Возраст больных варьировал от 20 до 65 лет и составил в среднем 43 года.

У 67,7 % больных длительность безрецидивного периода после удаления первичной опухоли составила менее 1 года. 55 % больных ранее получали без эффекта системную химиотерапию. У 41 % больных имелось более 3 опухолевых узлов и у 30 % больных размер наибольшего узла превышал 5 см. Из 17 больных, получивших комбинацию с аранозой, у 12 имелось поражение кожи и подкожной клетчатки, у 3 — паховых лимфатических узлов и у 2 — сочетанное поражение. В среднем больные получили 1,7 курса (1–3). Редукция доз была осуществлена в 17 % случаев при проведении 29 циклов химиотерапии.

Результаты лечения (оценено 16 больных) представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, общий эффект был отмечен у 9 из 16 больных (56,3 %), среди всех получавших внутриартериальную инфузию — у 18 из 30 (60 %).

Таблица 1

Результаты комбинированной химиотерапии с включением аранозы при диссеминированной меланоме кожи конечностей

Полная регрессия*	Частичная регрессия*	Стабилизация*	Прогрессирование*	Длительность регрессии, мес.	Медиана выживаемости, мес.
2 (12,5)	7 (43,8)	5 (31,3)	2 (12,5)	7,5	36,7

* В скобках — %.

Следует отметить хорошие показатели выживаемости, а также тот факт, что у 14 из 16 больных прогрессирование процесса имело место выше инфузируемой области. При анализе причин смерти в порядке убывания следует считать метастазы в головной мозг, печень, легкие, лимфатические узлы средостения и забрюшинные.

Токсичность изучена у всех 17 больных (29 циклов). За исключением рвоты (в то время отсутствовали блокаторы 5-НТЗ рецепторов серотонина), системная токсичность оказалась невысокой и не требовала отмены лечения (табл. 2).

Таблица 2

Основные виды общей токсичности при проведении внутриартериальной химиотерапии по поводу меланомы кожи конечностей

Вид токсичности	Степень				Всего	%
	I	II	III	IV		
Тошнота, рвота	—	10	18	1	29	100
Лейкопения	4	3	—	—	7	24,1
Тромбоцитопения	—	—	—	—	0	0
Анемия	—	—	—	—	0	0
Печеночная	2	1	—	—	3	10,3
Почечная	—	—	—	—	0	0
Аллергия	2	1	—	—	3	10,3
Гипертермия	1	—	—	—	1	3,4
Алопеция	9	2	—	—	11	37,9

Лимитирующей для данного метода лечения оказалась локальная кожная токсичность, поэтому считаем необходимым привести данные как о числе курсов, так и о числе больных (табл. 3).

Таблица 3

Частота локальной кожной токсичности при внутриартериальной инфузии аранозы и цисплатина на конечностях

Количество	I	II	III	IV	Всего
	Степень ЛКТ				
Больных	2	2	3	—	7 (17)
%	11,8	11,8	17,6	0	41,2
Курсов	4	4	6	—	14 (29)
%	13,8	13,8	20,7	0	48,3

Таблица 4

Основные виды токсичности в рандомизированном исследовании, %

Вид токсичности	Степень			
	I	II	III	IV
Лейкопения	59,4	26,6	11,2	2,8
Гранулоцитопения	41,2	29,4	26,6	2,8
Тромбоцитопения	9,9	11,2	4,2	—
Почечная токсичность	5,6	—	—	—
Печеночная токсичность	4,2	—	—	—
Тошнота, рвота	29,4	9,9	—	—

Следует отметить, что в группе больных, ранее получавших нитрозометилмочевину, локальная кожная токсичность встречалась в 2 раза чаще (78,6 %) и протекала тяжелее (16 % — IV степени).

В дальнейшем, вне рамок научного исследования, данный режим использован еще у 4 больных (13 циклов). В результате отмечены 2 частичных регрессии и 1 минимальный эффект, после которых 3 больным удалось выполнить удаление остаточной опухоли, время до прогрессирования составило 9, 14, 16 мес. Еще у 1 больного, с бурно прогрессирующим заболеванием на фоне 2 линии биохимиотерапии, удалось добиться стабилизации процесса на срок до 8 мес.

В настоящее время в отделении химиотерапии РОНЦ РАМН проводится другое исследование комбинации аранозы с цисплатином, уже при системном введении. Целью его является как оценка эффекта комбинации, так и изучение возможности улучшения результатов за счет присоединения иммунотерапии α -интерфероном. Основанием для его проведения явились данные М. Л. Гершановича о возможности увеличения ответа на терапию практически вдвое при использовании комбинации аранозы и α -интерферона (араноза в монорежиме — исторический контроль) [2].

У 29 больных, получавших аранозу в дозе 830 мг/м² в 1, 3 и 5-й дни, достигнут 17,1%-й эффект; у 41 больного, получавшего дополнительно б-интерферон с эскалацией дозы от 2 до 12·10⁶ МЕ, последующим снижением ее до исходной и сохранением в качестве поддерживающей в течение 16–18 мес., — 31,7%-й эффект продолжительностью от 3 до 30 мес. (12,2 % полных ремиссий).

План исследования

Группа А: араноза в дозе 1000 мг/м² в 1-й и 3-й дни; цисплатин в дозе 80–90 мг/м² во 2-й день.

Группа Б: араноза в дозе 1000 мг/м² в 1-й и 3-й дни; цисплатин в дозе 80–90 мг/м² во 2-й день.

Далее, с 5-го дня, применяли б-интерферон по 3 млн ед. подкожно через день в течение 2 нед. Интервал между циклами в обеих группах 3–4 нед.

Первые данные по этой схеме были опубликованы ранее (оценено по 14 больных в каждой группе, 76 циклов лечения) [15]. В каждой из групп были отмечены: 1 полная регрессия, 3 частичные регрессии, 5 стабилизаций. Общая эффективность составила 28,6 %, стабилизация отмечена в 35,7 % случаев. Токсичность оказалась одинаковой, за исключением гипертермии в группе с интерфероном.

Продолжение исследования подтвердило первоначальные данные об отсутствии различий по эффективности между группами. В настоящее время в эту схему включено 50 больных, получивших 142 цикла, оценено 48 (25 в группе А и 23 в группе Б). В каждой из групп отмечено по 6 ремиссий, эффективность 24 и 26 % соответственно.

Токсичность приведена в табл. 4.

В группе с интерфероном отмечена гипертермия II–III степени в 86 % случаев, наблюдавшаяся, в основном, после 2–3 инъекций, которую корректировали анальгином, парацетамолом, антигистаминными препаратами (подбор индивидуально). В данной схеме отмечены 2 случая фебрильной нейтропении, купированные в течение 2 суток антибиотиками (КСФ не применялись). Проявлений геморрагического синдрома не отмечено.

На фоне достаточно высокой противоопухолевой активности комбинации аранозы и цисплатина при меланоме дополнительное введение в комбинацию интерферона, по предварительным данным, не влияло на величину терапевтического эффекта. Исследование продолжается.

В настоящее время в отделении химиотерапии апробируется новый комбинированный режим с включением аранозы:

1. Араноза 300–350 мг/м² в 1–3-й дни.
2. Дакарбазин 200 мг/м² в 1–3-й дни.
3. Цисплатин 20 мг/м² в 1–3-й дни.

Переносимость его представляется удовлетворительной, однако приводить данные об эффективности считаем преждевременным из-за малого числа больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Араноза — достаточно высоко эффективный препарат для лечения диссеминированной меланомы с умеренной, прогнозируемой и контролируемой токсичностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова Е. В., Надеждина Т. М., Бородкина А. Г., Манзюк Л. В. Комбинация аранозы и циклоплатина при диссеминированной меланоме кожи // Российский биотерапевтический журнал. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 111.
2. Гершанович М. Л., Блинов Н. Н., Котова Д. Г., Сыркин А. Б. Комбинированная химио-иммунотерапия диссеминированной меланомы кожи аранозой и рекомбинантным α -2а-интерфероном // Российский онкологический журнал. — 1996. — № 2. — С. 7–10.
3. Горбунова В. А., Орел Н. Ф., Егоров Г. Н. и др. Новые противоопухолевые препараты, созданные в России / Сб.

- «Этюды химиотерапии». Под ред. В. А. Горбуновой. — М., 2000. — С. 22–47.
4. Егоров Г. Н. Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. С. 62–82.
 5. Лемехов В. Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи // Практическая онкология. — 2001. — № 4 (8). — С. 3–11.
 6. Манзюк Л. В., Бородкина А. Г., Артамонова Е. В. и др. Опыт применения лекарственных комбинаций на основе аранозы при лечении диссеминированной меланомы // Вестник РОНЦ. — 2000. — № 2. — С. 27–30.
 7. Переводчикова Н. И. Араноза — клинические данные // Российский биотерапевтический журнал. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 64–67.
 8. Переводчикова Н. И., Орел Н. Ф., Трофимова Н. Б. и др. II Фаза клинического изучения аранозы у больных диссеминированной меланомой кожи // Химиотерапия опухолей в СССР, ОНЦ РАМН, 1989. — Вып. 53. — С. 184–188.
 9. 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. В. А. Горбуновой. — Москва, 2000. — С. 103–104.
 10. Aamdal S., Avril M. F., Grob J. J. et al. A Phase III randomized trial of fotemustine (F) versus dacarbazine (DTIC) in patients with disseminated malignant melanoma with or without brain metastases // Proceed Annu Meet of ASCO. — 2002. — Vol. 21. — Abstr. 1361.
 11. Balch C. Cutaneous Melanoma. — Philadelphia, 1989.
 12. Balch Ch. Diagnostic und Prognose des malignen Melanoms // Dtsch. Med. Wschr. — Bd. 110, No. 46. — P. 1783–1786.
 13. Carbone P., Costello W. Eastern Cooperative Oncology Group studies with DTIC (NSC 45388) // Cancer Treat. Rep. — 1976. — Vol. 60. — P. 193–198.
 14. Costanzi O. DTIC (NSC 45388) studies in the Southwest Oncology group // Cancer Treat. Rep. — 1976. — Vol. 60. — P. 183–187.
 15. Gorbounova V. A., Egorov G. N. et al. Combined Chemotherapy with or without Alpha- n_1 (IFN) for Advanced Malignant Melanoma — A Randomized Pilot Phase III Study // Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy (Materials of 4th Meeting of ACOS). — 2000. — Vol. 27. — Suppl. II. — P. 310–314.
 16. Lotze M., Kirkwood J. M. Current Cancer Therapeutics; 2nd Edit. — C. Livingstone, 1996. — P. 178–184.
 17. Mastrangelo M., Rosenberg S., Baker A. et al. Cutaneous melanoma. In: De Vita V. et al. Cancer Principles and Practice of Oncology. — Philadelphia: Lippincott Co., 1982. — P. 1124–1170.
 18. Peretolchina N. M., Gerassimova G. K., Syrkin A. B. et al. Perspective combination of new nitrosourea (NU) — aranoza and cisplatin (DDP): experimental and clinical data // Eight Int. Congress of Anti-Cancer Treatment, Paris 3–6.02.98. — A PP46. — P. 241.
 19. Perevodchikova N., Gorbunova V. A., Orel N. F. et al. Aranoza — a new nitrosourea derivative with antitumor action. Phase I–II trials // Int. J. Clin. Chemotherapy. — 1992. — Vol. 5, No. 4. — P. 231–236.
 20. Wingo P., Bolden S. Cancer statistics // O. Clin. Oncol. — 1995. — Vol. 45. — P. 8–30.