

лительного заболевания хирургическое лечение должно ограничиваться экономной, без «излишеств», некрэктомией.

После вскрытия гнойника необходимы частые перевязки (2—3 раза в сутки), промывание полости гнойника антисептиками, а после стихания воспалительных процессов — мажевые повязки. Хирургическое лечение должно сопровождаться мощной антибиотикотерапией с применением антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспоринов, аминогликозидов, полусинтетических пенициллинов, фторхинолонов и др.), с учетом антибиотикограммы после определения флоры на чувствительность. Лечение цитостатиками проводится по показаниям с учетом основного гематологического заболевания. Это лечение дополняется детоксикационной и кровезамещающей терапией с переливанием лейкоцитарной массы и других компонентов крови.

Такое щадящее хирургическое лечение с «экономным» вскрытием гнойника при обязательном применении мощной антибиотикотерапии приводит к тому, что гнойный очаг быстрее санируется, значительно быстрее гранулируется и эпителизируется, особенно при успешном лечении основного гематологического заболевания. Случаев генерализации и прогрессирования гнойников при таком методе лечения не отмечено ни у одного больного.

© Коллектив авторов, 1997
УДК 616-006.81-085.277.3

Г. Н. Егоров, П. А. Синуков, В. А. Горбунова

СИСТЕМНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ЦИСПЛАТИНА, ВИНБЛАСТИНА И ДАКАРБАЗИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ

НИИ клинической онкологии

В настоящее время диссеминированная меланома продолжает оставаться одной из наиболее резистентных к лекарственному лечению опухолей. Полная регрессия опухоли регистрируется редко, а достигнутый эффект обычно длительно не сохраняется. Больные, прожившие 5 лет и более, составляют менее 5% [11]. Наиболее активным препаратом для лечения меланомы считается дакарбазин [8]. Частота объективного эффекта при его использовании составляет 20—30%, по данным разных авторов, при полной регрессии — 5—10% [2,7], причем выраженность эффекта тесно взаимосвязана с выживаемостью [1, 10]. Другим достаточно высокоэффективным препаратом является цисплатин, эффективность которого превышает 20%, в том числе и у больных, ранее безуспешно получавших дакарбазин [4, 9]. Эффективность винкаалкалоидов не превышает 8—10% [5], однако они достаточно часто включаются в комбинированные режимы лечения, как не усиливающие существенно их токсичность. Исходя из вышесказанного,

some peculiarities of much practical significance. Massive administration of antibiotics allows narrow abscess dissection without large damage to the tissues in such patients.

Таким образом, хирургическое лечение гнойно-воспалительных очагов (флегмон, абсцессов и др.) при гематосаркомах имеет некоторые нюансы, очень важные в практическом отношении. Применение массивной антибиотикотерапии позволяет делать расчленение гнойников у этих больных щадящим и экономным, без обширного вскрытия тканей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Войно-Ясенецкий В. Ф. Очерки гнойной хирургии. — М., 1946.
2. Дульцев Ю. В., Саламов К. Н. Паранотит. — М., 1981.
3. Кузин М. И., Костюченко Б. М. Раны и раневая инфекция. — М., 1990.
4. Лорие Ю. И. // Клиническая онкология. — М., 1971. — Т. 1. — С. 124—193.
5. Попкиров С. Гнойно-септическая хирургия: Пер. с болг. — София, 1977.
6. Стручков В. И., Григорян А. В., Гостицев В. К. Гнойная рана. — М., 1975.

Поступила 17.01.96 / Submitted 17.01.96

G. N. Egorov, P. A. Sinyukov, V. A. Gorbunova

SYSTEMIC COMBINED CHEMOTHERAPY WITH CISPLATIN, VINBLASTINE AND DACARBAZINE IN PATIENTS WITH DISSEMINATED MELANOMA

Research Institute of Clinical Oncology

Disseminated melanoma is most refractory to medication. Complete tumor regression is observed in rare cases, while the remission is not durable. The 5-year survival is less than 5% [11]. Dacarbazine is considered the most efficient chemotherapeutic for this disease [8], objective response being 20-30% with a 5-10% complete response [2,7]. The response degree is related to the survival [1, 10]. Another agent demonstrating rather high efficiency in melanoma is cisplatin with a 20% response including cases refractory to previous dacarbazine therapy [4, 9]. Though the effect of vincaalkaloids is not higher than 8-10% [5] these agents are often included in combined treatment schedules as they do not increase toxicity. It is therefore interesting to evaluate efficacy and toxicity of combinations including the three drugs, i.e. cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD). According to foreign authors [3, 6] the CVD schedule developed and modified in the USA is rather efficient (objective response 25-37%) [3, 6]. Some authors believe

несомненный интерес представляет изучение эффективности и токсичности комбинации, включающей в себя все три препарата: цисплатин, винбластин и дакарбазин (CVD). По данным зарубежных авторов [3, 6], схема CVD, предложенная и затем модифицированная в США, достаточно активна — 25—37% объективного эффекта [3, 6], причем ряд авторов видят возможность улучшения результатов лечения путем увеличения доз препаратов ввиду сравнительно низкой токсичности схемы.

Наше исследование представляет собой первый отечественный опыт использования комбинации цисплатина, винбластина и дакарбазина для лечения диссеминированной меланомы в модифицированном режиме, разработанном в Центре М. D. Anderson в 1987 г.

Материалы и методы. С 1987 по 1993 г. по данной программе лечили 36 человек с диссеминированной меланомой кожи (всего 80 циклов). Женщин было 19, мужчин — 17. Возраст больных варьировал от 18 до 62 лет (в среднем 44 года). У 6 (16,7%) больных имелась выраженная сопутствующая патология. У всех больных опухоль была морфологически верифицирована. У 21 (58,3%) больного прошло менее года от удаления первичной опухоли до диссеминации процесса либо отдаленные метастазы имелись уже на момент обращения к врачу; 25 (69,4%) больных получили ранее химиотерапию и 7 (19,4%) — лучевую, причем лечение проводилось без эффекта. У 12 (33,3%) пациентов метастазы находились на коже, у 24 (66,7%) — в подкожной клетчатке, у 8 (22,2%) — в легких, у 2 (5,6%) — в печени. У 18 больных имело место поражение периферических лимфоузлов, у 2 — подвздошных, а также забрюшинных лимфоузлов, у 2 — лимфоузлов корня и средостения. У 41,7% больных отмечалось сочетанное поражение различных органов и тканей. Кроме того, количество опухолевых узлов в мягких тканях (1 локализация) нередко достигало 20 и более.

Режим химиотерапии (CVD):

цисплатин — 20 мг/м², 2, 3, 4, 5-й дни
винбластин — 1,6 мг/м², 1, 2, 3, 4, 5-й дни
дакарбазин — 800 мг/м² в 1-й день.

Интервал между курсами составлял 3—4 нед. Редукция доз осуществлялась крайне редко в связи с гематологической, печеночной или почечной токсичностью (8 курсов из 80, или 10%). Все больные получили от 1 до 6 циклов химиотерапии, в среднем 2,2.

Результаты и обсуждение. Объективный эффект был получен у 11 (30,6%) из 36 больных, полные регрессии отмечены у 5 (13,9%) больных и частичные — у 6 (16,7%). У 12 (33,3%) пациентов отмечена стабилизация опухолевого процесса и у 13 (36,1%) — прогрессирование. Несмотря на недостаточно большое число больных, мы сочли необходимым проанализировать эффективность данной схемы в зависимости от предшествующей терапии. Объективный эффект был зарегистрирован у 5 (45,4%) из 11 ранее нелеченых больных (у 3 — полная и 2 — частичная ремиссия) и у 6 (24%) из 25 ранее получавших химиотерапию (у 2 — полная и у 4 — частичная ремиссия) (причем при предшествующей лекарственной терапии эффект отмечался у 20% больных). Можно констатировать, что режим оказался достаточно высокоэффективным для лечения диссеминированной меланомы, особенно в качестве первой линии лечения, при благоприятном соотношении частоты полных и частичных ремиссий. Необходимо отметить, что схема была достаточно эффективной и при второй и даже третьей линии лекарственной терапии. Длительность регрессии составила 36, 24+, 28+, 24+, 18+, 12, 10, 6, 4, 4, 2 мес. Медиана длительности регрессии при ком-

that the combination efficacy may be improved by increasing drug dosage since the drugs demonstrate rather low toxicity.

Our study was the first experience in this country of using the modified cisplatin, vinblastine and dacarbazine combination (M.D.Anderson, 1987) for disseminated melanoma.

Materials and Methods. During 1987-1993 36 patients with disseminated melanoma received treatment by this schedule (a total of 80 cycles). There were 18 females and 17 males. The patients' age was ranging from 18 to 62 years (mean 44 years). 6 (16.7%) patients had marked concurrent pathology. Diagnose was verified morphologically in all cases. In 21 (58.3%) cases time from removal of the primary till dissemination was less than 1 year or distant metastases were already present at examination. 25 (69.4%) patients had a history of previous chemotherapy and 7 (19.4%) of radiotherapy, both being a failure. Metastasis sites were: skin (12/33.3%), subcutaneous cellular tissue (24/66.7%), lungs (8/22.2%), liver (2/5.6%). Peripheral lymph node involvement was detected in 18, ileac and retroperitoneal in 2, radical and mediastinal in 2 patients. 41.7% of the patients presented with associated affection of various organs and tissues. Besides, the number of soft tissue nodes (1 site) often reached 20 and more.

Chemotherapy Schedule (CVD):

Cisplatin 20 mg/m², days 2, 3, 4, 5
Vinblastine 1.6 mg/m², days 1, 2, 3, 4, 5
Dacarbazine 800 mg/m², day 1.

Intercycle interval was 3 to 4 weeks. Dose reduction was undertaken in few cases due to hematologic, hepatic or renal toxicity (8 of 80 cycles, 10%). All the patients received 1 to 6 chemotherapy cycles, mean 2.2.

Results and Discussion. Objective response was achieved in 11 of 36 (30.6%) patients, complete response in 5 (13.9%), partial response in 6 (16.7%). Another 12 (33.2%) patients had stabilization and 13 (36.1%) progression of disease. Although there were but few cases to analyze we thought it reasonable to evaluate the schedule efficacy with respect to previous therapy. Objective response was detected in 5 (45.4%) of 11 previously untreated patients (3 complete and 2 partial responses) and in 6 (24%) of 25 patients previously receiving chemotherapy (2 complete and 4 partial responses), objective response of the previous chemotherapy being 20%. Basing on these results and the rather good ratio of complete and partial responses we may state that the schedule was rather efficient in disseminated melanoma especially as the first line therapy. It should be mentioned that the schedule worked rather well in the second and even third lines of drug therapy too. Time of regression 36, 24+, 28+, 24+, 18+, 12, 10, 6, 4, 4, 2 months, median 14.5 months, was also rather good for disseminated melanoma and raised our hopes for good follow-up results in responsive cases. Of note that 16 (44.4%) patients further received chemotherapy by other schedules with only 1 partial response.

The schedule toxicity was moderate. Most common complications encountered in 100% of the cases were nausea and vomiting (WHO grade I 9%, grade II 32%, grade III 38%, grade IV 1%). Leukocytopenia was observed in 24 cycles (30%): grade I 10%, grade II 12%, grades III and IV 1% each. Thrombocytopenia was detected in 2.5% (grade I-II), grade II anemia in 2.5%. WHO grade I-II hepatotoxicity was observed in 8.8%, nephrotoxicity in 5% of the patients, in detail: urea elevation (5), decrease in renal function by renography

пьютерной обработке составила 14,5 мес, что также является высоким показателем для диссеминированной меланомы и позволяет надеяться на соответственно хорошие отдаленные результаты. Обращает на себя внимание и тот факт, что в последующем 16 (44,4%) пациентов получали другие режимы химиотерапии, но только в одном случае была зарегистрирована частичная регрессия.

Токсичность данной схемы была весьма умеренной. Наиболее частыми осложнениями были тошнота и рвота, которые были отмечены в 100% случаев (I стадия — 9%, II — 32%, III — 38%, IV стадия — 1%, по шкале ВОЗ). Лейкоцитопения встречалась при проведении 24 циклов (30%): I стадия — 10%, II — 12%, III и IV стадии — по 1%. Тромбоцитопения была зарегистрирована в 2,5% случаев (I—II стадия), анемия II степени — у 2,5%. Гепатотоксичность I—II степени, по шкале ВОЗ, отмечена в 8,8%, а нефротоксичность — в 5% случаев. Повышение уровня мочевины выявлено 5 раз, снижение функции почек при ренографии — 5 раз, появление белка в моче — 1 раз, уровень лактатдегидрогеназы повышался при проведении 5 циклов, трансаминаз — 2 и щелочной фосфатазы — 1 цикла. Хочется еще раз подчеркнуть невысокую токсичность схемы, дающую в перспективе возможность некоторой эскалации доз, особенно на фоне антиэметиков нового поколения, а также возможность сочетания его с интерферонами, тамоксифеном, что позволит улучшить результаты лечения. Однако нам кажется целесообразным уже сейчас рекомендовать данный режим лечения для широкого внедрения в клиническую онкологическую практику.

(5), proteinuria (1), increased LDH (5 cycles), transaminase (2 cycles) and alkaline phosphatase (1 cycle). We should like to emphasize once more the relatively low toxicity of the schedule which allows some dose escalation especially with the new generation of antiemetics, and combination with interferon, tamoxifen to improve treatment efficacy. We consider it reasonable to recommend this therapy schedule for wide clinical application.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ahman D., Creegan E., Hahn R., Edmonson J. et al. // Cancer. — 1989. — Vol. 63. — P. 224—227.
2. Balch C. Cutaneous Melanoma. — Philadelphia, 1985.
3. Carey R., Anderson J., Green M. et al. // Cancer Treat. Rep. — 1986. — Vol. 70, N3. — P.329—331.
4. Chary K. K., Higby D. J., Henderson E. S. // Ibid. — 1977. — Vol. 61. — P. 367—370.
5. Costanzi J. Malignant Melanoma. — New York, 1983.
6. Legha S., Ring S., Plager C. et al. // Am Soc. clin. Oncol. — 1988. — N7. — P. 349—353.
7. Luce J. K. // Cancer. — 1972. — N3. — P. 1604.
8. Metz R., Weber B. // Ann. Med. Nancy et. est. — 1987. — Vol. 26, N 1. — P.113—118.
9. Mulder N. H., Schraffordt-Koops H., Sleijfer D. T. et al. // Proc. Ann. Meet. Am. Soc. clin. Oncol. — 1990. — N9. — P. A1083.
10. Rosenberg S. A. et al. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 319. — P. 1676—1680.
11. Tanneberger St. // Wiss. Beitr. M. Lter-Univ. — Halle; Wittenberg, 1986. — N 92. — P. 82—86.

Поступила 22.02.96 / Submitted 22.02.96

