

ние его стабильно, без признаков ухудшения. Дети находятся под наблюдением.

Конечно, получены лишь предварительные результаты. Необходимо выяснить, в какой степени имеющиеся экспериментальные данные в сопоставлении с клинко-биохимическими могут быть применены к решению проблемы профилактики опухолей у детей, если допустить реальную возможность трансплацентарного blastomagenного действия ПОФМК в пренатальный период. Во всяком случае, как считает акад. АМН СССР Н. П. Напалков, экстраполяция экспериментальных результатов, полученных в опытах с воздействием канцерогенных веществ в эмбриогенезе у различных животных, могла бы помочь в решении этой проблемы [8]. На наш взгляд, приведенные данные свидетельствуют в пользу предположения о возможной роли нарушений обмена тирозина в развитии врожденных опухолей и указывают на необходимость дальнейших исследований в этом направлении, которое актуально и перспективно. Главным итогом этих наблюдений следует считать, что определение тирозина и его метаболитов — ПОФМК и ГГК — в моче лиц, входящих в группы повышенного риска развития эмбриональных неоплазий, позволяет выявить лиц с наиболее неблагоприятным эндогенным фоном, которые нуждаются в длительном диспансерном наблюдении и контроле. Возможность коррекции дефектов обмена тирозина терапевтическими средствами позволяет реально подойти к проблеме нормокопирования среды для предупреждения появления мутантного генотипа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В. А., Напалков Н. П. // Злокачественные опухоли и беременность. — Л., 1981. — С. 11—27.
2. Байкова В. Н., Варес И. М., Рыбальченко В. Г., Шевченко В. Е. и др. // Вопр. онкол. — 1987. — № 4. — С. 87.
3. Вельтишев Ю. В. // Педиатрия. — 1986. — № 8. — С. 3—8.
4. Дурнов Л. А. Злокачественные опухоли у детей раннего возраста. — М., 1984.
5. Жарова Е. И., Сергеева Т. И., Малахова Н. В., Романенко В. И. и др. // Бюл. exper. биол. — 1979. — № 1. — С. 39—41.
6. Левчук А. А., Фарон Р. А., Хрусталева С. А., Раушенбах М. О. // Там же. — 1986. — № 10. — С. 462—463.
7. Малахова Н. В., Байкова В. Н., Сотникова Е. Н., Раушенбах М. О. // Всесоюзный съезд онкологов, 5-й: Тезисы докладов. — Л., 1986.
8. Напалков Н. П. // Вопр. онкол. — 1971. — № 8. — С. 3—15.
9. Раушенбах М. О., Иванова В. Д., Шевченко В. Е., Махонова Л. А. и др. // Вест. АМН СССР. — 1981. — № 7. — С. 19—24.
10. Шабат Л. М., Колесниченко Т. С., Сорокина Ю. Т. Трансплацентарный blastomagenез и органы культуры. — М., 1975.
11. Юденфренд С. // Флуоресцентный анализ в биологии и медицине: Пер. с англ. — М., 1965. — С. 126—131.
12. Goodwin V. L. Tyrosin catabolism: Oxford University Press. — Oxford, 1972. — 93 p.

Поступила 18.01.90

TYROSIN METABOLISM DISTURBANCE IN DEVELOPMENT OF CONGENITAL TUMOURS

V. N. Baikova, Ye. N. Sotnikova, L. A. Durnov, M. O. Rauschenbakh

The paper deals with the evaluation of quantitative indexes of urine excretion of tyrosin and its metabolites — highly carcinogenic p-hydroxyphenyllactic acid and homogentisic acid in 40 pregnant women, one of whose infants died or had some malignancies. We also studied the effect of ascorbic acid on tyrosin metabolism. It was shown that high doses of ascorbic acid can prevent or significantly decrease the excretion of carcinogenic metabolite of tyrosin p-hydroxyphenyllactic acid.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616-008.04-085.28

В. А. Горбунова, Н. И. Переводчикова, Л. В. Манзюк

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОИЗВОДНЫХ ПЛАТИНЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

НИИ клинической онкологии

Производные платины занимают одно из ведущих мест в клинической противоопухолевой химиотерапии. Они являются препаратами «первой линии» терапии целого ряда злокачественных солидных опухолей. Наибольшее клиническое применение нашел препарат цисплатин (платиндиам, платинол, ДДП и т. д.). Используется в клинической практике и другое производное платины — карбоплатин (циклоплатин). Разрешен для клинического применения в СССР отечественный оригинальный препарат платин. Разрабатываются новые производные платины, которые находятся на разных этапах предклинического и клинического изучения. В связи с такими побочными эффектами цисплатина, как выраженная тошнота и рвота, нефротоксичность, а также возможность аллергических реакций, наиболее интересными новыми производными являются препараты, которые не имели бы подобной токсичности при равной или большей эффективности. Прошли экспериментальное и клиническое изучение 9 препаратов так называемого «второго поколения», созданных в разных странах. 7 из них относятся к комплексам 2-валентной платины и 2 — к соединениям 4-валентной. В СССР созданы 2 новых препарата — циклоплатам и оксоплатин, детальное предклиническое изучение которых показало, что оба препарата не имеют нефротоксичности и перекрестной резистентности с ДДП. По противоопухолевой активности в эксперименте циклоплатам превосходит карбоплатин, а оксоплатин — ипроплатин [1]. Из зарубежных препаратов интересен ипроплатин, показавший высокую эффективность при запущенном раке яичников и обладающий меньшей токсичностью, чем ДДП.

Новые возможности цисплатина включают изучение интраартериальных инфузий для лечения рака мочевого пузыря и злокачественных глиом [2, 3], комбинированную химиотерапию с цисплатином при опухолях слюнных желез, при метастазах рака без выявленного первичного очага [4, 5], применение цисплатина и повышенных доз метотрексата при распространенном раке пищевода [6], цисплатина в комбинации с инфузиями 5-фторурацила при метастазах рака прямой и ободочной кишки [7], этой же комбинации с высокими дозами лейковорина при распространенном раке головы и шеи [9]. Сочетание

цисплатина и 5-фторурацила основано на экспериментальных данных о синергизме между этими препаратами [9]. Дальнейшей попыткой усиления эффекта этой комбинации может явиться использование лейковорина в качестве модификатора биохимических реакций 5-фторурацила. Другой особенностью в усилении эффективности цисплатина является возможность двукратного повышения стандартных курсовых доз при введении в 3 % растворе NaCl, показавшее эффективность его у предварительно леченных больных раком яичников и злокачественных опухолях яичка. Имеются многочисленные данные о потенцирующем эффекте цисплатина в комбинации с лучевой терапией и начато клиническое изучение режима длительных ежедневных инфузий цисплатина в сочетании с ежедневной лучевой терапией.

В клиниках ВОНЦ АМН СССР изучены и клинически применяются 3 производных платины: платин, цисплатин и карбоплатин. Платин и карбоплатин применялись в I, II и III фазе клинического изучения, цисплатин — преимущественно в составе комбинированной химиотерапии.

Первоначальное клиническое изучение цисплатина и платина (в основном при опухолях яичка и меланоме) преимущественно в составе лекарственных комбинаций при солидных опухолях при лечении 766 больных продемонстрировало широкий спектр противоопухолевой эффективности (см. таблицу).

Сравнение эффективности цисплатина и платина в комбинированной химиотерапии по схеме РУВ при несеминомах яичка не выявило достоверных различий в их эффективности, однако меньше было ПР при использовании комбинации с платином и сравнение групп с ПР, лечившихся с цисплатином и платином, показало значение на границе достоверности различий ($\chi^2=3,8$; $p=0,05$). В то же время у 13 больных не было четких признаков перекрестной резистентности между этими препаратами, что позволило продлевать ремиссии.

Изучение выживаемости у больных опухолями яичка, раком яичников и раком молочной железы продемонстрировало значительное увеличение выживаемости больных с полной регрессией при опухолях яичка и отсутствие достоверных разли-

чий в выживаемости больных с частичной регрессией и леченных без эффекта. В то же время у больных раком яичников и молочной железы, помимо достоверного увеличения выживаемости у больных с ПР, статистическая достоверность различий выявлена и при сравнении кривых выживаемости больных с ЧР и лечившихся без эффекта.

В последние годы в отделении химиотерапии проведен ряд поисковых клинических исследований с цисплатином, в частности В. А. Шатиным и Е. М. Рошиным изучены длительные внутриартериальные и внутривенные инфузии.

Внутриартериальная инфузионная химиотерапия платидиамом и нитрозометилмочевинной (НММ) проведена 13 больным с диссеминированной меланомой нижних конечностей. Платидиам вводили по 100 мг/м² за 2 ч в 1-й день с адекватной внутривенной гидратацией и НММ по 600 мг за 2 ч во 2—3-й дни курса. Эффект оценен у 12 больных, ПР получены у 3 (25 %) больных, ЧР — у 6 (50 %), стабилизация — у 2 (17 %) больных. Несмотря на трудности в проведении этого метода химиотерапии и необычные побочные осложнения, такие как локальная кожная токсичность, отмеченная у 7 больных, режим оказался высокоэффективным и требует усовершенствования.

У 22 больных первичным и метастатическим раком печени применялась комбинированная 100-часовая внутриартериальная инфузия 5-фторурацилом, адриамицином и платидиамом (ФАП) в печеночную артерию или чревный ствол. К сожалению, этот трудоемкий метод лечения по предварительным результатам не оказался особенно перспективным. ЧР получена лишь у 1 больной гепатоцеллюлярным раком печени. У 1 больного с метастазами рака желудка достигнут минимальный эффект, у 12 больных была стабилизация процесса.

Высокая эффективность (89 %) платидиама в сочетании с 100-часовой внутривенной инфузией 5-фторурацила достигнута при лечении 28 больных с III—IV стадией плоскоклеточного рака головы и шеи. Полные регрессии достигнуты у 18 %, ЧР — у 71 % больных.

Изучение отечественного оригинального препарата платина в порядке II фазы клинического изучения показало его эффективность у больных злокачественными опухолями яичка (несеминомами) — 67 %, раком яичников — 59 %, меланомой — 23 %, а также у отдельных больных остеогенной саркомой. Побочные эффекты платина оказались аналогичными цисплатину. Сравнение нефротоксичности, наблюдавшейся при I фазе изучения, когда препарат применялся без гипергидратации (41,9±8,86 %) и процента больных с признаками нефротоксичности во время II фазы с предшествующей гипергидратацией (21,7±4,5 %) показало достоверность различий ($p<0,05$), что свидетельствует о необходимости гипергидратации в процессе лечения платином. Иммунологические исследования в группе больных с опухолями яичка, лечившихся платином, обнаружили стимуляцию иммунитета, коррелирующую с клиническим эффектом. При дальнейшем изучении платина при диссеминированной мела-

Эффективность производных платины в комбинированной химиотерапии

Локализация опухоли	Число больных	Эффективность (ЧР+ПР), %	ПР, %
Злокачественные опухоли яичка	158	79,7	30,4
Рак яичников	146	71,2	30,1
Рак молочной железы	59	47,5	13,5
Остеогенная саркома	39	30,8	2,6
Другие костные саркомы	8	25	—
Саркомы мягких тканей	53	30,2	—
Рак легкого:			
мелкоклеточный	9	33,3	—
немелкоклеточный	34	23,5	—
Рак мочевого пузыря (химиолучевая терапия)	47	57,4	23,4
Диссеминированная меланوما	17	35,3	—
Плоскоклеточный рак головы и шеи	21	57	9,5
Рак кожи	10	20	—
Прочие опухоли	51	15,7	2

Примечание. ЧР — частичная регрессия; ПР — полная регрессия.

номе у 14 больных эффект был достигнут у 6 (43 %) из них, однако ПР получено не было. У 41 больного применялись 2 схемы комбинированной химиотерапии с платином: 1) винкристин, платин, НММ; 2) винкристин, платин, CCNU. Эффективность 1-й комбинации составила 36 %, 2-й комбинации — 31,2 %. Полные эффекты составили 24 и 18,7 % соответственно. Длительность ремиссий у больных с ПР — от 7 до 44 мес, у 5 больных ремиссии продолжаются (11⁺, 17⁺, 20⁺, 22⁺, 24⁺ мес).

Вторым по клинической значимости платиновым производным является карбоплатин, который в настоящее время нашел широкое клиническое применение при раке яичников, мелко-клеточном раке легкого, раке головы и шеи, несеминозных опухолях яичка, раке шейки матки [10], отмечены эффекты при мезотелиоме и раке щитовидной железы.

Проводятся сравнительные рандомизированные исследования между карбоплатином и цисплатином в различных лекарственных комбинациях. Карбоплатин выгодно отличается от цисплатина своей гораздо меньшей нефротоксичностью, а также меньшей нейро- и ототоксичностью. Тошнота и рвота также выражены значительно меньше. И хотя угнетение кроветворения, особенно тромбоцитопения, является лимитирующей токсичностью, из-за более низкой негематологической токсичности отдается предпочтение этому препарату.

Карбоплатин изучается в отделении химиотерапии ВОНЦ АМН СССР по программам советско-американского сотрудничества. Результаты I фазы в 5-дневном режиме на опыте лечения 27 больных продемонстрировали, помимо отсутствия нефротоксичности, значительное снижение частоты и интенсивности тошноты и рвоты, которые были выражены минимально. Лимитирующей токсичностью явилось угнетение кроветворения. В результате I фазы было разработано 2 режима: по 77 мг/м² ежедневно 5 дней или 5 доз через день. В процессе I фазы кратковременная ЧР была получена у больной с метастазами рака толстой кишки, минимальные эффекты наблюдались у 2 больных: с диссеминированной меланомой и метастазами рабдомиосаркомы.

Применение карбоплатина (США и ЧСФР) у 20 больных раком яичников, прежде лечившихся другими препаратами, проводилось с использованием однодневного режима: 400 мг/м² внутривенно однократно в 400 мл 5 % раствора глюкозы или физиологического раствора с использованием гидратации только у больных, прежде имеющих признаки нефротоксичности от цисплатина или получавших цисплатин многократно. Все больные, за исключением трех, прежде получали цисплатин. Большинство больных получили многократные курсы с ДДП (САР, СНАД, СР, 5-фторурацил+ДДП — внутривенно). 9 больных получили от 5 до 9 таких курсов, 4 больные — от 13 до 16 курсов.

Эффект достигнут у 5 из 18 больных, подлежащих оценке, что составило 28 %: ПР — у 2 (11 %) и ЧР — у 3 (17 %) больных. ПР наблюдались у одной больной, которая ранее получила 15 курсов химиотерапии с платидиамом с

ПР, затем у нее возник рецидив через 2 года после отмены химиотерапии и с помощью карбоплатина вновь достигнута ПР (цисплатин не был применен в связи со снижением функции почек). Вторая больная с ПР ранее не получала химиотерапии с ДДП, но ей было проведено 14 курсов химиотерапии другими препаратами. Из побочных проявлений следует отметить угнетение кроветворения у 12 больных, тошноту и рвоту у 9 и проявление нефротоксичности у 4 больных.

Таким образом, данные собственных и зарубежных клинических исследований показывают, что необходимо иметь не одно, а целый набор платиновых производных в клинической практике. О такой необходимости свидетельствует и факт отсутствия перекрестной резистентности у разных производных, различные механизмы биологического действия, различия в фармакокинетике и побочных эффектах у соединений 2- и 4-валентной платины, а также появившиеся публикации о комбинированной терапии с использованием 2 разных комплексов платины.

Появление новых производных открывает перспективы дальнейших интересных открытий в клинической химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Presnov M. A., Konovalova A. L. // Arch. Geschwulstforsch. — 1988. — Vol. 58. — P. 43—49.
2. Jacobs S. C., Menashe D. S., Mewissen M. W. et al. // Cancer. — 1989. — Vol. 64. — P. 388—391.
3. Newton H. B., Page M. A., Junck L., Greenberg H. S. // J. Neuro-Oncology. — 1989. — Vol. 7. — P. 39—45.
4. Airolidi M., Pedani F., Brando V. et al. // Tumori. — 1989. — Vol. 1989. — P. 252—256.
5. Beconarn Y., Brunet R., Barbe-Gaston C. // Cur. J. Cancer Clin. Oncol. — 1989. — Vol. 25, N 5. — P. 861—865.
6. Saikia T. K., Advani S. H., Kamakrishnan G. et al. // Cancer. — 1989. — Vol. 64. — P. 371—373.
7. Kemeny N., Niedzwiecki D., Beichman B. et al. // Ibid. — Vol. 63. — P. 1065—1069.
8. Vokes E. E., Schilsky R. L., Weichselbaum R. R. et al. // Ibid. — P. 1048—1053.
9. Schakel F. M., Trader M. W., Laster W. R. et al. // Cancer Treat. Rep. — 1979. — Vol. 63. — P. 1459—1473.
10. Achterrath W., Lenaz L., Wilke H. et al. // Oncologie. — 1989. — Vol. 2. — P. 52—62.

Поступила 18.01.90

CLINICAL CHEMOTHERAPEUTIC POTENTIAL OF PLATINUM DERIVATIVES

V. A. Gorbunova, N. I. Perevodchikova, L. V. Manzyuk

Results of administration of various platinum derivatives — cisplatin, platin — in greater than 800 patients are presented. Combined chemotherapy demonstrated activity against ovarian cancer, malignant germ cell tumors of the testis, squamous cell cancer of the head and neck, disseminated melanoma and breast cancer.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 615.015:616-006.04-085.849

Н. Ф. Кондратьева, В. А. Бочарова, В. Д. Климаков

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ДИЭТОН» ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

НИИ клинической онкологии

Препарат «Диэтон» — 5 % мазь на вазелиновой основе — создан в Институте органического син-