

5. Machover D., Gastiaburu J., Delgado M. et al. // Biomed. Pharmacother.— 1984.— Vol. 38.— P. 328—331.
6. Mandelli F., Testi A. M., Aloe Spiriti M. A. et al. // Haematologica.— 1986.— Vol. 71.— P. 34—38.
7. McCredie K. B. // Europ. J. Cancer Clin. Oncol.— 1985.— Vol. 21, N 1.— P. 1—3.
8. Mitrou P. S., Kuse R., Anger H. et al. // Ibid.— Vol. 21, N 8.— P. 919—923.
9. Oki T., Matsuzawa Y., Yoshimoto A. et al. // J. Antibiot.— 1975.— Vol. 28, N 10.— P. 830—834.
10. Preisler H., Davis R. B., Krishner J. et al. // Blood.— 1987.— Vol. 69, N 5.— P. 1441—1449.
11. Rydnick S. A., Cadman E. C., Capizzi R. L. // Cancer.— 1979.— Vol. 44.— P. 1189—1193.
12. Sauter C., Fehr J., Frick P. et al. // Europ. J. Cancer Clin. Oncol.— 1982.— Vol. 18, N 8.— P. 733—737.
13. Yamada K., Nakamura T., Tsuruo T. et al. // Cancer Treat. Rev.— 1980.— Vol. 7.— P. 177—182.

Поступила 12.07.90

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616-006.81-085.2/3

*И. Н. Петухова, Н. И. Переводчикова, В. А. Горбунова, В. Д. Соколова, Л. В. Платинский*

#### НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОЗОМОЧЕВИНЫ (CRC 0510375 и CRC 680578) В СРАВНЕНИИ С ДТИК У БОЛЬНЫХ ДИСSEМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ

*НИИ клинической онкологии*

Эффективность химиотерапии при меланоме низка и для большинства цитостатиков не превышает 20 % [1, 4, 5]. Наилучшие результаты получены при применении диметилтриазеноимидазолкарбоксамид (ДТИК), который активен у 24 % больных [2]. В то же время частота полных ремиссий (ПР) обычно не превышает 5 % [6]. Комбинированная химиотерапия не намного превосходит ДТИК [8]. Все вышесказанное обуславливает актуальность изучения новых противоопухолевых препаратов у больных меланомой.

По данным литературы, активность производных нитрозомочевины при меланоме составляет 12—26 % [7]. В настоящее время проводится клиническое изучение двух новых отечественных нитрозопроизводных — CRC 0510375 и CRC 680578. На основании I—II фаз клинических испытаний можно думать об их активности при злокачественной меланоме. Для более основательного суждения необходимо сравнительное исследование CRC 0510375 и CRC 680578 с монохимиотерапией ДТИК.

Ввиду того что к началу наших исследований CRC 680578 находился на I фазе клинических испытаний, нами было предпринято 2 последовательных рандомизированных исследования с целью сравнения эффективности двух новых производных нитрозомочевины между собой и CRC 0510375 с ДТИК.

Больные, включенные в исследование, в подавляющем большинстве ранее не получали нитрозопроизводных. Исключение составили 3 больных, леченных препаратами НММ и CRC 0510375. Кроме того, 7 больных не менее чем за 12 мес до включения в рандомизированное исследование получали профилактическое лечение ДТИК.

Рандомизацию проводили слепым способом по методу конвертов. CRC 0510375 вводили с уче-

том расфасовки (по 500 мг) в дозе 667 мг/м<sup>2</sup> 3 дня (суммарно 2,0 г/м<sup>2</sup> на курс) с интервалом 4 нед. CRC 680578 применяли однократно по 550 мг/м<sup>2</sup> с интервалом 6 нед. Режимы введения были выбраны исходя из данных клинических испытаний этих препаратов. ДТИК («Биокарбазин», Болгария) вводили в стандартном режиме по 400 мг (250—300 мг/м<sup>2</sup>) 5 дней подряд. Курс повторяли через 4 нед. Все 3 препарата вводили внутривенно струйно.

Рандомизированное клиническое изучение CRC 0510375 и ДТИК проведено у 32 больных, CRC 680578 и CRC 0510375 — у 40 больных. В связи с тем что терапевтические режимы применения CRC 0510375 и контингенты больных, получавших этот препарат, были идентичными, мы сочли возможным объединить полученные результаты и провести сравнительную оценку всех 3 изучаемых препаратов.

Оценены результаты лечения 70 больных, в том числе 17 больных, получавших биокарбазин, 20 больных, леченных CRC 680578, и 33 больных, получавших лечение CRC 0510375 (суммарно в двух исследованиях). 2 больных, леченных CRC 0510375, исключены из оценки ввиду потери из-под наблюдения.

Характеристика всех трех групп больных по полу, возрасту, локализации метастазов, предшествующему лечению и другим параметрам представлена в табл. 1.

Эффективность оценивали после 2 курсов химиотерапии. При отсутствии прогрессирования лечение продолжали. Прогрессирование процесса (в том числе после 1-го курса) вызывало видоизменение лечения, однако оно не являлось перекрестным, так как это не входило в задачи исследования.

Оценка эффективности и токсичности проводилась в соответствии с критериями ВОЗ [3].

Данные об активности CRC 0510375 и CRC 680578 и биокарбазина представлены в табл. 2.

ПР достигнуто не было.

Частичные ремиссии (ЧР) отмечены у 18,2, 15,0 и 11,8 % больных, получавших CRC 0510375, CRC 680578 и биокарбазин соответственно ( $p > 0,2$ ).

Длительность ЧР составила при применении биокарбазина 3 и 6,5 мес, при лечении CRC 0510375 — 2,5, 2,5, 3, 5,5<sup>+</sup>, 7<sup>+</sup>, 8 и 8<sup>+</sup> мес, при химиотерапии CRC 680578 — 4, 4,5 и 7,5<sup>+</sup> мес.

Основные побочные действия и осложнения, возникшие в ходе химиотерапии биокарбазином, CRC 0510375 и CRC 680578, отражены в табл. 3. Следует отметить, что число больных с осложнениями превышает общее количество больных в связи с тем, что у одного и того же больного наблюдалось несколько побочных явлений.

Наиболее частыми осложнениями были желудочно-кишечные расстройства и угнетение кроветворения.

Гастроинтестинальная токсичность проявлялась в основном в виде тошноты и рвоты и отмечалась у 30,0, 58,8 и 66,7 % больных при применении CRC 680578, биокарбазина и CRC 0510375 соответственно. Причем частота возникновения желудочно-кишечной токсичности при лечении CRC 0510375 была достоверно выше, чем при применении CRC 680578 ( $p < 0,01$ ).

Характеристика больных по полу, возрасту, распространенности процесса и предшествующему лечению

Параметры	Биокарбазин		CRC 0510375		CRC 680578	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число больных	17	100,0	33	100,0	20	100,0
Мужчины	8	47,1	13	39,4	13	65,0
Женщины	9	52,9	20	60,6	7	35,0
Средний возраст (годы)	47,6 (19—72)		45,9 (18—77) 67		49,0 (28—65) 39	
Число курсов лечения данным препаратом	34					
Число больных, получивших более 1 курса	7	41,2	16	48,5	9	45,0
Число больных, леченных амбулаторно	15	88,2	19	57,8	9	45,0
Верификация процесса	17	100,0	33	100,0	20	100,0
Число больных с удаленным первичным очагом	11	64,7	27	81,8	17	85,0
Локализация метастазов*:						
кожа, мягкие ткани, лимфатические узлы	10	62,5	21	65,6	11	55,0
то же+легкие	3	18,75	9	28,3	3	15,0
то же+другие внутренние органы	3	18,75	2	6,1	6	30,0
Предшествующее лечение:						
только оперативное	5	29,4	15	45,4	5	25,0
химиотерапия+лучевая терапия	8	47,1	12	36,4	14	70,0
НММ	1		1		—	
CRC 0510375	—		—		1	
ДТИК	—		3		4	
прочие	7		8		9	
Без предшествующего лечения	4	23,5	6	18,2	1	5,0

\* Из расчета исключены 2 больных с меланомой прямой кишки и уретры без отдаленных метастазов.

Непродолжительный характер рвоты (в течение 2—3 ч) после введения всех 3 препаратов обусловил возможность амбулаторного лечения значительной части больных.

Введение CRC 680578 в свою очередь более часто осложнялось лейкопенией. Последняя наблюдалась у 65,0 % больных, получавших CRC 680578, и у 39,4 % больных, леченных CRC 0510375 ( $p < 0,05$ ).

Достоверной разницы в частоте побочных действий CRC 0510375 и биокарбазина не выявлено.

Угнетение тромбоцитопоэза наблюдалось у 5,9, 6,1 и 15,0 % больных, получавших лечение биокарбазин, CRC 0510375 и CRC 680578 соответственно. Разница недостоверна.

Лейко- и тромбоцитопения (в подавляющем числе наблюдений I—II степени) не требовала специальной коррекции, за исключением двух наблюдений глубокой миелосупрессии при применении CRC 0510375. У одного из этих больных угрожающая жизни токсичность (лейкопения IV степени, тромбоцитопения IV степени с геморрагическим синдромом) в сочетании со стоматитом II степени, диареей II степени развилась после 1-го курса лечения CRC 0510375 и была ку-

Таблица 2

Эффективность CRC 0510375 и CRC 680578 в сравнении с биокарбазин

Препарат	Количество больных				без эффекта
	подлежащих оценке	ПР	чр >50 %	чр <50 %	
Биокарбазин	17	—	2 (11,8 %)	—	15 (88,2 %)
CRC 0510375	33	—	6 (18,2 %)	1 (3,0 %)	26 (78,8 %)
CRC 680578	20	—	3 (15,0 %)	—	17 (85,0 %)

пирована симптоматическими средствами в условиях онкологического стационара. У другой больной лейкопения III степени, тромбоцитопения III степени, стоматит II степени, повышение температуры отмечались после 3-го курса химио-

Таблица 3

Побочные явления и осложнения, наблюдавшиеся при лечении CRC 680578, CRC 0510375 и биокарбазин

Побочные явления и осложнения (по критериям ВОЗ)	Число больных с осложнениями					
	биокарбазин (17 больных)		CRC 0510375 (33 больных)		CRC 680578 (20 больных)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тошнота, рвота	10	58,8	22	66,7*	6	30,0*
I степени	1		5		2	
II »	8		14		4	
III »	1		3		—	
Диарея:	—		5	15,2	1	5,0
I степени	—		4		1	
II »	—		1		—	
Стоматит II степени	—		2		—	
Лейкопения	3	17,6	13	6,1	13	65,0**
I степени	1		6	39,4**	9	
II »	2		5		4	
III—IV »	—		2	6,1	—	
Тромбоцитопения	1	5,9	2	6,1	3	15,0
I степени	1		1		3	
II—III »	—		—		—	
IV »	—		1		—	
Алоpecia II степени	—		2	6,1	4	20,0
Повышение уровня трансаминаз	2	11,8	1	3,0	—	
I степени	2		—		—	
II »	—		1		—	
Повышение уровня креатинина, мочевины I степени	—		1	3,0	—	
Цилиндрурия	—		1	3,0	—	
Аллергические реакции	1	5,9	1	3,0	—	

\*  $p < 0,01$   
\*\*  $p < 0,05$ .

терапии CRC 0510375 в период пребывания больной дома. К началу следующего курса токсические явления исчезли. Учитывая тот факт, что у этой больной отмечался нарастающий лечебный эффект (ЧР более 50 %), был проведен 4-й курс лечения CRC 0510375, доза препарата при этом снижена на 30 %. За исключением данного наблюдения, редукции доз не производилось.

Следует отметить, что первый больной получал ранее 2 профилактических курса ДТИК. Другая больная химиолучевого лечения в прошлом не получала. По-видимому, в данном случае имела место повышенная индивидуальная чувствительность к лечению CRC 0510375.

Другие проявления токсичности (см. табл. 3) были легкими или умеренными (I—II степени) и имели место лишь у отдельных больных.

Полученные данные свидетельствуют прежде всего о том, что токсичность новых производных нитрозомочевины — CRC 0510375 и CRC 680578 — является характерной для нитрозопроизводных.

Сравнительно невысокая эффективность всех 3 препаратов в данном исследовании можно объяснить тем, что большинство больных имели запущенные формы меланомы и несколько локализаций метастатического процесса. Использование химиотерапии, включая новые препараты, подчас являлось единственной возможностью лечения этих больных.

В то же время эффективность CRC 0510375 и CRC 680578 при меланоме сопоставима с активностью биокарбазина (ДТИК) и соответствует данным литературы об активности нитрозопроизводных при этом виде опухоли.

Таким образом, подтвержденная нашим исследованием активность новых производных нитрозомочевины — CRC 0510375 и CRC 680578 — в отношении злокачественной меланомы создает перспективы для более успешного лечения этих больных, имея в виду в дальнейшем создание комбинаций химиопрепаратов на их основе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Блохин Н. Н., Переводчикова Н. И. // Химиотерапия опухолевых заболеваний. — М., 1984. — С. 152—157.
2. Гарин А. М., Алиев Д. А. // Лечение диссеминированных форм злокачественных новообразований. — Баку, 1988. — С. 75—84.
3. Гарин А. М., Трапезников Н. Н. // Вопр. онкол. — 1978. — Т. 24, № 6. — С. 44—47.
4. Ahmann D. L., Creagan E. T., Hahn R. G. et al. // Cancer. — 1989. — Vol. 63. — P. 224—227.
5. Gutterman J. U., Scher H. I. // Cancer Medicine / Eds J. F. Holland, E. Frei III. — 2nd ed. — Philadelphia, 1982. — P. 2109—2140.
6. Hill G. J., Krentz E. T., Hill H. J. // Cancer. — 1984. — Vol. 53. — P. 1299—1305.
7. Mitchell E. P., Schein P. S. // Cancer Treat. Rep. — 1986. — Vol. 70, N 1. — P. 31—40.
8. Rumke Ph. // Cancer Chemotherapy and Biological Response Modifiers. Ann. 9 / Eds H. M. Pinedo, D. L. Longo, B. A. Chabner. Elsevier. — Amsterdam; New York; Oxford 1987. — P. 358—365.

Поступила 14.11.90

© Ю. В. БУЛАТ, 1991  
УДК 616.5-006.81.04-085

Ю. В. Булат

28

## ИНФУЗИИ БИОКАРБАЗИНА В ТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

НИИ клинической онкологии

Лечение диссеминированной злокачественной меланомы кожи остается одной из нерешенных проблем современной онкологии. Чрезвычайная злокачественность опухоли, быстрая диссеминация, слабая чувствительность к лечебным воздействиям создают большие трудности в борьбе с этим грозным недугом.

Диметил-триазено-имидазол-карбоксамид (ДТИК, дакарбазин, биокарбазин) является препаратом с систематически подтверждаемой противоопухолевой активностью при диссеминированной меланоме кожи, обычно в пределах 20—30 %, длительность ремиссий при этом колеблется в пределах 3—5 мес [1, 2, 5—7]. Большинство исследователей рекомендуют введение ДТИК по 250 мг/м<sup>2</sup> струйно ежедневно 5-дневными курсами с интервалом 3—4 нед. Среди побочных эффектов ДТИК при введении в таком режиме отмечены тошнота, рвота, диарея, лейкопения, тромбоцитопения, реже алоpecia, анемия.

Большинство химиотерапевтов считают, что начинать лекарственное лечение диссеминированной меланомы кожи нужно с применения ДТИК. Это препарат первой линии терапии. При неэффективности имидазол-карбоксамид последующая химиотерапия обычно малоперспективна [1, 6].

При многих формах рака комбинированное назначение противоопухолевых препаратов вытесняет режим монотерапии. При меланоме результаты противоречивы. Пока включение ДТИК в состав комбинаций не улучшало общей результативности [5—7].

Попытки улучшить результаты лечения больных диссеминированной меланомой кожи направлены не только на поиск новых эффективных лекарственных средств, создание новых комбинаций противоопухолевых препаратов, но и на разработку новых режимов лечения [4]. В частности, имеются сведения о том, что ДТИК целесообразно применять в высокой дозе методом длительной инфузии [3, 9]. N. Thatcher и соавт. при применении 24-часовой инфузий ДТИК у 43 больных диссеминированной меланомой получили объективные ответы в 33 % случаев [8].

ДТИК относится к трудным препаратам. Включение его в комбинации в режиме 5-дневных вливаний обычно сопровождается ухудшением переносимости химиотерапии.

Задачами нашего исследования являлись изучение лечебной эффективности биокарбазина, применяемого в режиме 24-часовой внутривенной инфузии, и характеристика основных побочных явлений, возникающих в процессе лечения у больных меланомой.

Материалы и методы. Высокие дозы биокарбазина вводили 44 больным диссеминированной меланомой. Введение препарата осуществляли при помощи аппарата «Инфузомат» через катетер, установленный в периферическую вену, с предохранением от света. Биокарбазин растворяли в 400 мл физиологического раствора.

Были использованы 4 дозовых режима: 1-й — 500 мг/м<sup>2</sup>/сут (9 больных); 2-й — 750 мг/м<sup>2</sup>/сут (10 больных); 3-й — 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут (17 больных); 4-й — 1500 мг/м<sup>2</sup>/сут (8 больных).

Курсы лечения повторяли каждые 3—4 нед. При повторных курсах дозы биокарбазина не повышали. Возраст больных