

*Р.В.Сенютович, В.П.Унгурян, С.Ю.Кравчук*

## **ХІМІОІМУНОТЕРАПІЯ МЕТАСТАЗІВ МЕЛАНОМИ (РАНДОМІЗОВАНІ ЗАРУБІЖНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

Кафедра онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. – проф. Р.В.Сенютович)  
Буковинського державного медичного університету

**Резюме.** Проведений огляд рандомізованих досліджень із хіміоімунотерапії метастазів меланому у внутрішні органи. Найефективнішою і економічною схемою лікування є монотерапія дакарбазином.

**Ключові слова:** меланома, метастази, хіміоімунотерапія.

В україномовних та російськомовних журналах останнім часом опубліковано три ґрунтовні оглядові роботи з хіміотерапії, гормоно- та імунотерапії дисемінованих (метастазуючих) форм меланому [1, 2, 3].

У цих оглядових роботах висвітлений широкий спектр пошуків нових ефективних схем поліхіміотерапії. Однак, за думкою Акімова М.А. та Гершановича М.Л. [1], ці роботи більше свідчать більше про “неадекватність результатів зусиллям, що були витрачені на пошук нових протипухлинних препаратів, які б перевищували монохіміотерапію еталонним дакарбазином”. Пізніше – вже на власному досвіді лікування 157 хворих, дослідивши різні схеми поліхіміотерапії (ДВДТ: дакарбазин + ВСНН + цисплатин + тамоксифен; CVD: дакарбазин + цисплатин + вінбластин; CCNH + проспідин; ВСНН + проспідин), Акімов М.А. та Гершанович М.Л. фактично підтвердили проведений ними раніше огляд літератури.

Тим часом чимало українських онкологів дотепер продовжує застосовувати складні і дороговартісні схеми поліхіміотерапії та гормоноімунотерапії дисемінованої меланому, намагаючись покращити результати лікування цієї тяжкої хвороби.

У зв'язку з цим аналіз результатів монохіміотерапії дакарбазином та інших, більш складних і токсичних схем ПХТ метастазуючої меланому на рандомізованих контрольованих дослідженнях залишається актуальною проблемою онкології.

Нами представлений огляд останніх рандомізованих досліджень із медикamentозної терапії метастазів меланому у внутрішні органи. Це має велике значення для вітчизняних онкологів, оскільки вартість окремих цитостатичних та імунологічних препаратів, які рекомендують зарубіжні онкологи [37], перевищує фінансові можливості пересічного українського пацієнта.

Найбільш відомим засобом для лікування метастазів меланому є дакарбазин (ДТІС). Ремісії при застосуванні цього препарату становлять близько 20% [37, 30].

П'ятирічне виживання після лікування ДТІС метастазів меланоми становить біля 2% [7, 36].

Дакарбазин у печінці перетворюється в мітозолomid – активний метаболіт дакарбазину. Цитостатик темозоломід після прийому перорально майже повністю всмоктується в кишечнику і теж перетворюється в метозоломід. Обидва препарати (дакарбазин та темозоломід) майже однакові за ефективністю, що було показано в рандомізованих дослідженнях [32]. Загальні ремісії після застосування дакарбазину спостерігали у 12,1%, темозоломиду 13,5%. Час до прогресії становив 1,5 і 1,9 місяця. Медіана виживання - 5,7 і 7,9 місяця.

Фотемустин – похідне нітросечовини. Його ефективність становила 17% загальних ремісій (ДТІС – 8%), медіана виживання – 7,3 місяця, (ДТІС – 5,6 місяця) [4].

Ефективність дакарбазину в складі поліхіміотерапії вивчена в низці рандомізованих дослідженнях. Ці дані подано нижче в таблиці.

Як видно з таблиці в трьох дослідженнях частота ремісії була вищою після ПХТ з дакарбазином, ніж при монотерапії, проте медіана виживання при застосуванні одного дакарбазину і в схемі поліхіміотерапії суттєво не відрізнялась.

Цілою низкою досліджень порівняні різні схеми ПХТ із включенням дакарбазину. Досліджені такі схеми: Д + циклофосфан; Д + вінкристин; Д + прокарбазин; ВСNH + Д; ВСNH + Д + ВСД; Д + V; Д + V + С.

Однак жодної різниці в ефективності різних схем не виявлено, медіана виживання після поліхіміотерапії коливалась у межах 5–7 місяців [15, 25, 35, 40].

В останні роки ряд онкологів ( в т.ч. в Україні) застосовують тамоксифен разом із дакарбазином для лікування метастатичної меланоми. У цьому напрямку теж проведено кілька рандомізованих досліджень.

Socioni G. et al. (1992) показали, що тамоксифен збільшує число загальних ремісій з 12 до 28% (повні регресії – 6 і 7%) і медіану виживань з 6 до 11 місяців [14].

Однак у роботі Falkson C. et al. (1998) було виявлено, що медіана виживання при комбінації тамоксифену з дакарбазином або ще додатково з альфа-інтерфероном становила 8,0 – 9,5 місяця [20].

У дослідженнях Agarwala S. et al. (1999) комбінація “циклофосфан–дакарбазин” та “тамоксифен–дакарбазин–цисплатин” виявилася навіть гіршою, ніж комбінація С/Д (медіана виживання 4,6 і 7 місяців). Єдина перевага тамоксифену – більша частина часткових ремісій ( на 1–6% ) [5].

Широку популярність в Україні завойовує терапія метастазів меланоми інтерфероном а з дакарбазином, незважаючи на його високу вартість. І тут результати рандомізованих досліджень неоднозначні. Якщо одне з перших досліджень, проведених у 1991 році (Falkson C. et al.) виявило збільшення медіани виживання при комбінації дакарбазину з IFN- $\alpha$  з 9,6 до 17,6 місяця, загальних ремісій – з 20% до 53%, повних ремісій – з 6% до 35% [19], то наступні дослідження ці дані майже повністю заперечують.

За Thompson D. et al. (1993), Bajetta E. et al. (1994), Falkson C. et al. (1998) медіана виживання після терапії Д + JFN- $\alpha$  цілком не відрізнялась, і навіть була вищою після застосування тільки дакарбазину [10, 20, 39]. Знову в ж таки при JFN- $\alpha$  число часткових ремісій збільшувалося на 1–8%.

Таблиця

**Рандомізовані дослідження дакарбазину як монопрепарату та в складі поліхіміотерапії**

Автор	Рік	Цитостатик	Число хворих	Повні та загальні ремісії	Повні ремісії	Медіана виживання (у місяцях)
Chapman et al	1999	D	120	9,9	-	6,3
		D/C/T/BCNH	120	16,8	-	7,7
Lui Kart et al	1984	D	28	14	7	4,2
		V/C/Bleomycin	41	10	-	3,6
Buzaid et al	1984	D	45	11	-	нема даних
		C/V/D	46	24	-	-
Genta	2004	D	385	6,8	-	7,9
		D/Vcl-2 антисенс	386	11,7	-	9,1

Умовні позначки: Д – дакарбазин, С – цисплатин, V – віндезин, Т – тамоксифен

Не одержано суттєвого покращання медіани виживання після поєднання різних схем ПХТ із дакарбазином, інтерфероном  $\alpha$  та інтерлейкіном – 2.

Схема BCNH/D/C/T і додатково IFN- $\alpha$  + IL2. Медіана виживання 5,5 і 5,0 місяця. Загальні ремісії – 27 і 22% [24].

Схема C/D/T і додатково JFN- $\alpha$  + IL2. Медіана виживання 15,8 і 10,7 місяця. Повні ремісії – 8 і 6%. Схема D/C/BCNH і додатково цитокіни. Медіана виживання 9,5 і 11 місяців. Повні ремісії – 3 і 3% [33].

Схема C/V/D і додатково JFN- $\alpha$  + IL2. Медіана виживання 9,2 і 11,9 місяця. Однак загальні ремісії – 25 і 48% (Eton O. et al., 2002) [18]. Ця ж схема в дослідженнях Atkins M.V. et al. (2002) – жодної різниці в частоті ремісій та медіані виживання [8].

Схеми D/C/BCNH/T і додатково інтерлейкін-2 та інтерферон- $\alpha$ . Медіана виживання 13 і 12 місяців, загальні ремісії – 30 і 34% (Atzpodien J. et al., 2002) [9].

Не було виявлено суттєвої різниці в частоті ремісії та виживання при застосуванні цисплатини з інтерлейкіном-2 або з додатковим застосуванням інтерферону  $\alpha$ -2a (Dorval T. et al., 1999, Keilholz U. et al., 1997, 2000, 2002) дакарбазину та інтерферону  $\alpha$  без та разом з інтерлейкіном-2 (Hauschild A. et al., 2001) [16, 21, 26, 27, 28]. Не виявлено різниці між застосуванням інтерлейкіну-2 та в комбінації з інтерфероном  $\alpha$ -2a (Sparano J. et al., 1993) [38].

Huncharek M. et al. (2001) провели метааналіз 3273 хворих у 20 рандомізованих досліджень і не виявили переваг монотерапії ДТІС перед її комбінацією з імунотерапією [23].

**Висновок.** Найефективнішою і економічно вигідною в даний час терапією метастазів меланоми залишається монотерапія дакарбазином.

**Література.** 1. Акимов М.А., Гершанович М.Л. Современное состояние химио- и гормонотерапии диссеминированной злокачественной меланомы кожи // Вопр. онкол. - 1999. - №4. - С.341-349. 2. Галайчук І.Й., Гаврилюк І.С. Хіміотерапія меланоми шкіри: теоретичні і практичні аспекти // Вісн. наук. досліджень. - 2003. - №3. - С.5-9. 3. Гривкова Л.В. Цитостатична терапія генералізованих форм злоякісних меланоми шкіри // Гал. лік. вісник. - 2001. - №4. - С.147-154. 4. Avril M., Aamdal S., Grob J. et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study // J. Clin. Oncol. - 2004. - Vol. 22. - P.1118-1125. 5. Agarwala S., Glaspy J., O'Day S. et al. Results from a randomized phase III study comparing combined treatment with histamine dihydrochloride plus in-terleukin-2 versus interleukin-2 alone in patients with metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. - 2002. - Vol. 20. - P. 125-133. 6. Agarwala S.A., Ferri W., Gooding W., Kirkwood J.M. A phase III randomized trial of dacarbazine and carboplatin with and without tamoxifen in the treatment of patients with metastatic melanoma // Cancer. - 1999. - Vol.85. - P.1979-1984. 7. Ahman D., Creagan E., Hahn Retal. Completere spones and longterm survivals after systemic chemotherapy for patients with advanced malignant melanoma // Cancer. - 1989. - Vol.3. - P.224-227. 8. Atkins M.B., Lotze M.T. High-dose i recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993 // J. Clin. Oncol. - 1999. - Vol. 17. - P.2105-2116. 9. Atzpodien J., Neuber K., Kamanabrou D. et al. Combination chemotherapy with or without s.c. IL-2 and IFN-alpha: results of a prospectively randomized trial of the Cooperative Advanced Malignant Melanoma Chemoimmunotherapy Group (ACIMM) // Br. J. Cancer. - 2002. - Vol.86. - P.179-184. 10. Bajetta E., Dileo A., Zampino M. et al. Multicenter randomized trial of dacarbazine alone or in combination of two different doses and schedules of Interferon alfa-2a in the treatment of advanced melanoma // J. Clin. Oncol. - 1994. - Vol. 12. - P.806-811. 11. Balch C.M., Soong S.J., Gershenwald J.E. et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging System // J. Clin. Oncol. - 2001. - Vol. 19. - P.3622-3634. 12. Buzaid A, Legha A, Winn R et al. Cisplatin, vinblastin and dacarbazine versus dacarbazine alone in metastatic melanoma // Proc. ASCO. - 2002. - Vol.2. - P.1389. 13. Chapman P.B., Einhorn L.H., Meyers M.L. et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 1999. - Vol. 17. - P.2745-2751. 14. Cocconi G., Bella M., Calabresi F. et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen // New Engl. J. Med. - 1992. - Vol.327. - P.516-523. 15. Costanzi J.J., Sarraf M., Groppe C. et al. Combination chemotherapy plus BCG in the treatment of disseminated malignant melanoma: a Southwest Oncology Group Study // Med. Pediatr. Oncol. - 1982. - Vol.10. - P.251 -258. 16. Dorval T., Negrier S., Chevreau Cetal. Randomized trial of treatment with cisplatin and interleukin-2 either alone or in combination with interferon-alpha-2a in patients with metastatic melanoma: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Multicenter, parallel study // Cancer. - 1999. - Vol. 85. - P.1060-1066. 17. Eigentler T.K., Caroli U.M., Radny P., Garbe C. Palliative therapy of disseminated metastatic melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials // Lancet Oncol. - 2003. - Vol. 4. - P.748-759. 18. Eton O., Legha S., Bedikian A. et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial // J Clin Oncol. - 2002. - Vol. 20. - P.2045-2052. 19. Falkson C., Falkson G., Falkson H. Improved results with the addition of Interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma // J. Clin. Oncol. - 1991. - Vol. 9. - P.1403-1408. 20. Falkson C., Ibrahim J., Kirkwood J.M. et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus 33 dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study // J. Clin. Oncol. - 1998. - Vol.16. - P.1743-1751. 21. Hauschild A., Garbe C., Stolz W. et al. Dacarbazine and interferon alpha with or without interleukin 2 in metastatic melanoma: a randomized phase III multicenter trial of the Dermatologic Oncology Group (DeCOG) // Br.J. Cancer. - 2001. - Vol. 84. - P.1036-1042. 22. Helmbach H., Rossmann E., Kern M.A., Schadendorf D. Drug-Resistance in Melanoma. Int. J. Cancer. - 2001. - Vol. 93. - P.617-622. 23. Huncharek M., Caubet J.F., McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without

immunotherapy in metastatic melanoma: a metaanalysis of 3273 patients from 20 randomized trials // *Melanoma Res.* - 2001. - Vol. 11. - P.75-81 24. *Johnston S., Constenia D., Moore J. et al.* Randomized phase II trial of BCDT with or without interferon alpha and interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *Br. J. Cancer.* - 1998. - Vol. 77. - P.1280-1286. 25. *Jungnelius U., Ringborg U., Aamdal S. et al.* Dacarbazine-vindesine versus dacarbazine-vindesine-cisplatin in disseminated malignant melanoma. A randomised phase III trial // *Eur. J. Cancer.* - 1998. - Vol. 34. - P.1368-1374. 26. *Keilholz U., Conradi C., Legha S. et al.* Results of IL-2-based treatment in advanced melanoma: A case-record based analysis of 631 patients // *J. Clin. Oncol.* - 1998. - Vol. 16. - P.2921-2929. 27. *Keilholz U., Goey S., Punt C. et al.* IFIWL-2 with or without Cisplatinum in metastatic melanoma: a randomized trial of the EORTC Melanoma Cooperative Grup // *J. Clin. Oncol.* 1997. - Vol. 15. - P.2579-2588. 28. *Keilholz U., Martus P., Punt CJA. et al.* Prognostic factors for survival and factors associated with long-term remission in patients with advanced melanoma receiving cytokine-based treatments: Second analysis of a randomized EORTC Melanoma Group trial comparing interferon-a2a (IFNa) and interleukin 2 (IL-2) with or without cisplatin // *Eur. J. Cancer.* - 2002. - Vol. 38. - P.1501-1511. 29. *Keilholz U., Punt CJA., Gure M. et al.* Dacarbazine, cisplatin and IFN-a with or without IL-2 in advanced melanoma (EORTC trial 18951) // *Ann. Oncol.* - 2000. - Vol. 11 (Supp. 4). - P.4 30. *Keilholz U. Tilgen W. Hohenberger W.* Systemische Therapie des metastasierten Melanoms: Ergebnisse randomisierter Studien der letzten 10 Jahre // *Dtsch. Drztebl.* - 2003. - Vol. 1. - P.102-106. 31. *Luikart S.D., Kennealey G.T., Kirkwood J.M.* Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycin, and cisdichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma // *J. Clin. Oncol.* - 1984. - Vol.2. - P.164-168. 32. *Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N. et al.* Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma // *J. Clin. Oncol.* - 2000. - Vol. 18. - P.158-166 33. *Ridolfi R., Chiarion-Seleni V., Guida M. et al.* Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial // *J. Clin. Oncol.* - 2002. - Vol. 20. - P.600-1607. 34. *Rumke P., Kleeberg U.R., MacKie R.M. et al.* Tamoxifen as a single agent for advanced melanoma in post-menopausal women. A phase II study of the EORTC Malignant Melanoma Cooperative Group // *Melanoma Res.* - 1992. - Vol.2. - P.153-156 35. *Rusthoven J., Quirt I., Iscoe N. et al.* Randomized, double-blind, placebo controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma // *J. Clin. Oncol.* - 1996. - Vol. 14. - P.2083-2090. 36. *Ryan L., Kramar A., Borden E.* Prognostic factors in metastatic melanoma // *Cancer.* - 1993. - Vol. - 71. - P.2995. 37. *Schadendorf D.* Is there a Standard for the palliative treatment of melanoma? // *Onkologie.* - 2002. - Vol. 25. - P.74-76. 38. *Sparano J., Fisher R., Sunderland M. et al.* Randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon-alfa-2a in patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* - 1993. - Vol.11. - P.1969-1977. 39. *Thompson D., Adena M., McLeod G. et al.* Interferon-aifa 2a does not improve response or survival when combined with dacarbazine in metastatic malignant melanoma: Results of a multi-institutional Australian trial // *Melanoma Res.* - 1993. - Vol. 3. - P. 133-138. 40. *Wittes RE., Wittes JI., Golbey RB.* Combination chemotherapy in metastatic malignant melanoma: a randomized study of three DTIC-containing combination // *Cancer.* - 1978. - Vol. 41. - P.415-421.

## CHEMOIMMUNOTHERAPY OF MELANOMA METASTASES (RANDOMIZED FOREIGN INVESTIGATIONS)

*R.V.Seniutovych, V.P.Ungurian, S.Yu.Kravchuk*

**Abstract.** The authors have carried out a review of randomized studies dealing with chemoimmunotherapy of melanoma metastases into the internal organs. The most effective and economic regimen of treatment is dacarbazine therapy.

**Key words:** melanoma, metastases, chemoimmunotherapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

*Buk. Med. Herald.* - 2005. - Vol.9, №1. - P.137-140.

Надійшла до редакції 18.10.2004 року