

# НИЗЬКОДОЗОВИЙ ЦИКЛОФОСФАМІД У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ЛІМФОГЕННИМИ МЕТАСТАЗАМИ МЕЛАНОМИ ШКІРИ



С.І. Коровін, В.В. Остафійчук,  
М.М. Кукушкіна, А.Ю. Палівець,  
В.Ю. Костюк

Адреса:  
Остафійчук Василь Васильович  
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку  
Тел.: (044) 257-99-46  
E-mail: lugnik2007@gmail.com

**Ключові слова:** меланома шкіри,  
метастази, інтерферон,  
циклофосфамід.

У дослідження включено 86 хворих на меланому шкіри з синхронними та метакронними метастазами в регіонарних лімфатичних вузлах. Залежно від схеми лікування пацієнтів розподілено на основну та контрольну групи. Після гістологічного підтвердження діагнозу хворим обох груп був призначений курс середньодозової альфа-2b-інтерферонотерапії. Пацієнти основної групи додатково, упродовж перших 6 міс, отримували низькодозовий циклофосфамід по 50 мг *per os* тричі на тиждень. Безрецидивна 5-річна виживаність у хворих основної групи становила 18,2%, контрольної — 16,8% ( $p=0,237$ ). Загальна 5-річна виживаність в основній групі досягла 22,7%, у контрольній — 19,0% ( $p=0,263$ ).

## ВСТУП

Маніфестація метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах вважається одним з основних несприятливих факторів для багатьох злоякісних пухлин, у тому числі й меланоми шкіри (МШ). Загальна 5-річна виживаність хворих після радикальних лімфаденектомій не перевищує 40% [1, 2].

Хірургічний метод дотепер лишається провідним у лікуванні хворих із метастазами МШ в регіонарних лімфовузлах. Лікувальна лімфодисекція полягає у видаленні усього скопromeтованого лімфоколектора. Проблема профілактики подальшої прогресії захворювання у цих пацієнтів залишається невирішеною.

Різні режими післяопераційної хіміотерапії не сприяли покращенню віддалених результатів. У деяких дослідженнях автори взагалі констатували погіршення показників виживаності [3]. Встановлено, що проведення опромінення ложа видаленого лімфоколектора достовірно підвищує рівень локального контролю, проте не впливає на тривалість життя пацієнтів.

Наприкінці 90-х років минулого сторіччя таки були досягнуті позитивні результати в профілактичній терапії метастатичної меланоми. Це дослідження з використанням рекомбінантного інтерферону.

Інтерферони володіють різноманітними імуномодельючими ефектами на пухлинні клітини, які включають пряму антипроліферативну дію, підвищення активності природних клітин-кілерів, а також позитивну регуляцію пухлинних антигенів та антигенів HLA I і II класів [4]. У клінічних дослідженнях з інтерфероном

при метастатичній меланомі показано частоту об'єктивної відповіді в діапазоні 10–20% [5]. З усіх підвидів інтерферонів  $\alpha 2b$ -інтерферон був найбільш детально оцінений для використання в лікуванні меланоми. Позитивні результати мультицентрових клінічних досліджень сприяли введенню курсу  $\alpha 2b$ -інтерферонотерапії в стандарт лікування хворих для виконання регіонарної лімфодисекції [6].

Серед нових методів лікування при МШ має місце такий вид терапії, як біохіміотерапія (БХТ) — використання комбінації двох методів імуно- та хіміотерапії. У пілотних дослідженнях доведено ефективність застосування БХТ при пізніх стадіях меланоми [7]. Але переконливих даних щодо використання БХТ в ад'ювантному лікуванні хворих на меланому III стадії немає.

Деякі хіміопрепарати в нестандартних дозах і режимах здатні визначати імуномодельючий ефект. Наприклад, циклофосфамід може ініціювати позитивний імуномодельючий ефект, зумовлений такими механізмами [8], як:

- пригнічення функції Т-регуляторних клітин ( $CD4^+ CD25^+$ );
- індукція факторів росту Т-клітин;
- покращення передачі пухлинні реактивних Т-клітин — ефектор з створення імунологічної ніші.

Враховуючи зазначене, ми вирішили доповнити стандартну схему ад'ювантної інтерферонотерапії курсом низькодозового циклофосфаміду.

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 86 хворих із синхронними та метакронними мета-

стазами МШ у регіонарних лімфовузлах, які перебували на лікуванні в Національному інституті раку в період з січня 2006 до квітня 2009 р.

Критеріями включення пацієнтів у групи були: наявність нелікованих метастазів МШ кінцівок та тулуба в регіонарних лімфатичних вузлах, вік хворих від 18 років, ECOG 0–1 бал, відсутність клінічних ознак метастатичного ураження, що підтверджено комп'ютерною томографією (КТ) та магнітно-резонансною томографією (МРТ).

У план обстеження хворих входили: КТ органів грудної порожнини (ОГП), органів черевної порожнини (ОЧП) та малого таза; МРТ головного мозку для виключення віддалених метастазів; лабораторні дослідження.

Хірургічний етап лікування включав регіонарну лімфодисекцію з видаленням первинної пухлини за її наявності. Операцію виконували під загальною анестезією. Шви знімали на 12–14-ту добу на момент повного загоєння післяопераційної рани.

Після гістологічного підтвердження діагнозу пацієнтам проводили ад'ювантну терапію. Залежно від методу, застосованого в ад'ювантному режимі лікування, пацієнтів було розподілено на 2 групи.

**В основну групу** увійшли 44 пацієнти, порівну чоловіків і жінок, середній вік хворих становив  $50,7 \pm 14,4$  року. У лікуванні хворих основної групи з 8–9-ї доби після операції застосовано курс ад'ювантної середньодозової  $\alpha 2b$ -інтерферонотерапії за схемою:  $\alpha 2b$ -інтерферон по  $9 \cdot 10^9$  міжнародних одиниць (МО) підшкірно 1 раз на добу протягом 22 днів (індукційна фаза), потім по  $3 \cdot 10^9$  МО підшкірно тричі на тиждень протягом наступних 12 міс. Додатково пацієнти отримували курс низькодозового циклофосфаміду по 50 мг *per os* тричі на тиждень упродовж перших 6 міс.

**У контрольну групу** потрапили 42 пацієнти, 22 (52,4%) чоловіки та 20 (47,6%) жінок, середній вік хворих становив  $48,4 \pm 13,5$  року. Усі учасники цієї групи отримували профілактичний курс ад'ювантної середньодозової  $\alpha 2b$ -інтерферонотерапії за схемою:  $\alpha 2b$ -інтерферон по  $9 \cdot 10^9$  МО підшкірно 1 раз на добу протягом 22 днів (індукційна фаза), потім по  $3 \cdot 10^9$  МО підшкірно тричі на тиждень протягом наступних 12 міс.

Порівняльний аналіз пацієнтів у групах представлено в таблиці.

Під час дослідження та після завершення проводили моніторинг пацієнтів з обов'язковим фізикальним обстеженням і контролем лабораторних показників кожні 3 міс, рентенографією ОГП та ультразвуковим дослідженням ОЧП кожні 6 міс, у разі необхідності проводили КТ ОГП, ОЧП, малого таза та МРТ головного мозку.

Таблиця. Порівняльний аналіз груп пацієнтів

Характеристика	Група хворих, n (%)		
	Основна (n=44)	Контрольна (n=42)	
Стать	Чоловіки 22 (50,0)	22 (52,4)	
	Жінки 22 (50,0)	20 (47,6)	
Вік, років	18–30	6 (13,6)	3 (13,2)
	31–50	9 (20,5)	19 (45,2)
	>50	29 (65,9)	20 (41,6)
	Середній вік хворих, років	$50,7 \pm 14,4$	$48,4 \pm 13,5$
Локалізація первинної пухлини	Кінцівки	22 (50,0)	20 (41,6)
	Тулуб	22 (50,0)	22 (52,4)
Локалізація метастазів, лімфовузли	Пахові	20 (45,5)	17 (40,4)
	Пахові	24 (54,5)	23 (54,8)
	Шийні	0 (0)	2 (4,8)
Синхронні метастази (III стадія)	6 (13,6)	13 (30,9)	
Метахронні метастази	38 (86,4)	29 (69,1)	

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні ад'ювантної терапії як в основній, так і в контрольній групі відмічено типові для інтерферонотерапії ускладнення, такі як: підвищення температури тіла (гіпертермія), озноб, міалгія, загальна слабкість, диспептичні прояви (нудота та блювання).

Найчастішим ускладненням при лікуванні була гіпертермія I–II ступеня, яка відмічалася у 100% пацієнтів та виникала через 2–4 год після введення інтерферону. Ці прояви були купіровані за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів і на 2–3-й тиждень після початку лікування повністю зникли або проявлялися субфебрильною температурою.

У 10 (22,7%) хворих основної групи зафіксовано нудоту, у 2 (4,5%) — блювання, які усунені за допомогою антиеметиків. У контрольній групі у 4 (9,1%) пацієнтів відмічалася нудота, блювання не зафіксовано у жодному випадку.

При проведенні лабораторного моніторингу у хворих основної групи анемію I–II ступеня виявлено у 6 (13,6%) випадках, лейкопенію I ступеня — у 4 (9,1%),

тромбоцитопенію — у 2 (4,5%) пацієнтів. У контрольній групі анемія не перевищувала I ступеня та розвинулася у 5 (11,9%) хворих, лейкопенія I ступеня виникла у 3 (6,8%) пацієнтів, тромбоцитопенії не зафіксовано в жодному випадку у пацієнтів цієї групи. З метою корекції анемії використовували препарати заліза, вираженість лейкоцитопенії та тромбоцитопенії не потребували корекції. Після закінчення лікування у хворих обох груп усі досліджувані гематологічні показники поступово нормалізувалися до фізіологічних значень. Частоту ускладнень ад'ювантної терапії наведено на рис. 1.

Для оцінки віддалених результатів лікування в групах ми провели порівняльний аналіз загальної та безметастатичної 5-річної виживаності.

В основній групі показник 5-річної загальної виживаності становив  $18,4 \pm 5,8\%$ , у контрольній —  $16,8 \pm 5,7\%$  ( $p > 0,05$ ). Безметастатична 5-річна виживаності в першій групі сягала  $22,7 \pm 6,3\%$ , у другій групі —  $19,1 \pm 6,0\%$  ( $p > 0,05$ ). Таким чином, обидва показники несуттєво відрізнялися в обох групах, а різниця між ними була статистично не достовірною.

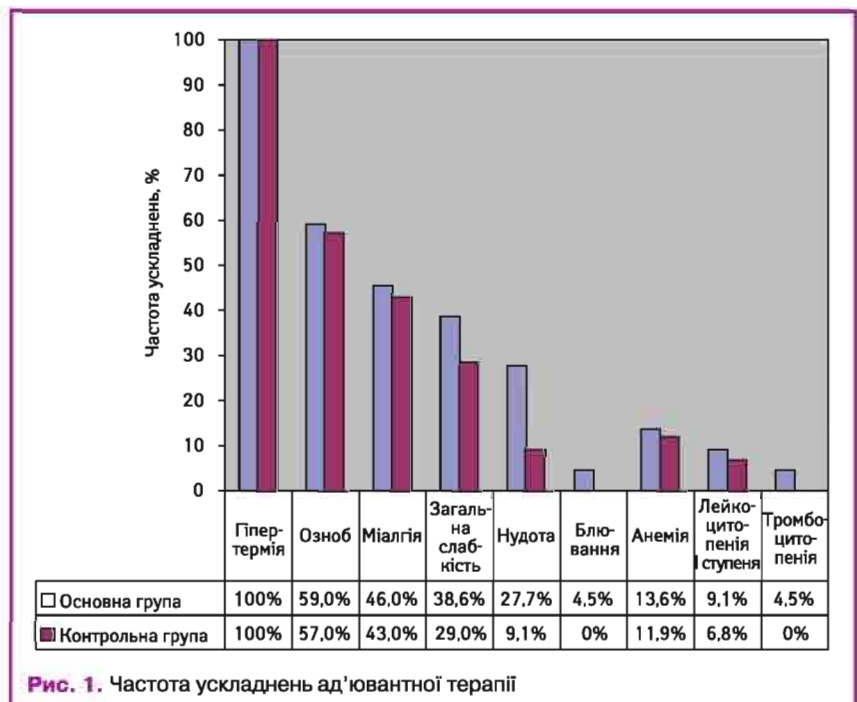


Рис. 1. Частота ускладнень ад'ювантної терапії



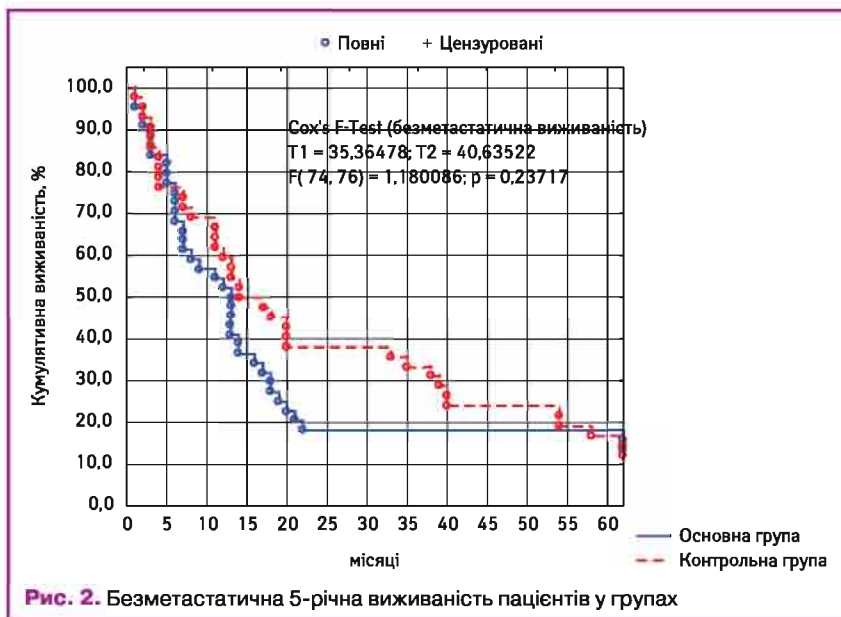


Рис. 2. Безметастатична 5-річна виживаність пацієнтів у групах

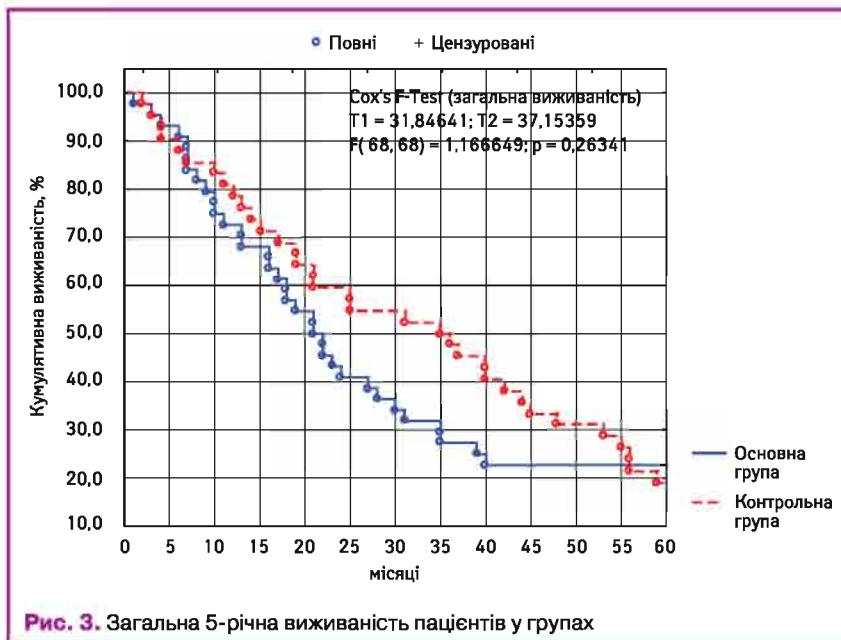


Рис. 3. Загальна 5-річна виживаність пацієнтів у групах

**Низкодозовий циклофосфамід в ліченні пацієнтів с лимфогенними метастазами меланомы кожи**

*С.И. Коровин, В.В. Остафійчук, Н.Н. Кукушкіна, А.Ю. Паливец, В.Ю. Костюк*

**Национальный институт рака, Киев**

**Резюме.** В исследование включено 86 больных меланомой кожи с синхронными и метасинхронными метастазами в регионарных лимфатических узлах. В зависимости от схемы лечения пациенты распределены на основную и контрольную группы. После гистологического подтверждения диагноза больным обеих групп был назначен курс среднетозовой  $\alpha 2b$ -интерферонотерапии. Пациенты основной группы дополнительно, в течение первых 6 мес, получали низкодозовый циклофосфамид по 50 мг *per os* трижды в неделю. Безрецидивная 5-летняя выживаемость у больных основной группы составила 18,2%, контрольной — 16,8% ( $p=0,237$ ). Общая 5-летняя выживаемость в основной группе достигла 22,7%, контрольной — 19,0% ( $p=0,263$ ).

**Ключевые слова:** меланома кожи, метастазы, интерферон, циклофосфамид.

**Low-dose cyclophosphamide in the treatment of patients with lymphogenous metastases of melanoma**

*S.I. Korovin, V.V. Ostafiychuk, M.M. Kukushkina, A.Y. Palivets, V.Y. Kostiuk*

**National Cancer Institute, Kyiv**

**Summary.** The study included 86 patients with skin melanoma with synchronous and metachronous metastases to the regional lymph nodes. Depending on the treatment regimen patients were divided into main and control groups. After histological confirmation of diagnosis, patients in both groups were intended course of the medium dose  $\alpha 2b$  interferon. Patients of the main group in addition, during the first 6 months, got low-dose cyclophosphamide 50 mg *per os* three times a week. Disease-free 5-year survival in patients of the main group was 18.2%, while the control group — 16.8% ( $p=0.237$ ). Overall 5-year survival rate in the main group was 22.7%, in the control group was 19.0% ( $p=0.263$ ).

**Key words:** skin melanoma, metastases, interferon, cyclophosphamide.

Криві безметастатичної та загальної виживаності за Капланом — Мейером представлено на рис. 2 та 3.

**ВИСНОВКИ**

Порівняльний аналіз безпосередніх і віддалених результатів лікування дозволив нам зробити такі висновки:

- застосування зазначених комбінацій лікування в обох групах не призводить до суттєвих ускладнень;
- доповнення профілактичної інтерферонотерапії низкодозовою метрономною хімотерапією циклофосфамідом не зумовлює змін показників загальної та безрецидивної виживаності у хворих із метастазами в регіонарних лімфатичних вузлах.

Також ад'ювантну інтерферонотерапію при III стадії МШ із додаванням низкодозового циклофосфаміду задовільно переносять пацієнти, однак така комбінація не впливає на покращення віддалених результатів лікування хворих на МШ III стадії.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Calabro A., Singletary S.E., Balch C.M. (1989) Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastases. Arch. Surg., 124: 1051–1055.
2. Morton D.L., Wanek L., Nizze J.A. et al. (1991) Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. Ann. Surg., 214: 491–499.
3. Dickler M.N., Coit D.G., Myers M.L. (1997) Adjuvant therapy of malignant melanoma. Surg. Oncol. Clin. N. Am., 6: 793–812.
4. Frank S.J., Meyers M. (1995) Interferon as adjuvant therapy for high risk melanoma. Melanoma Lett., 13: 1–4.
5. Legha S.S. (1989) Current therapy for malignant melanoma. Semin. Oncol., 16 (suppl. 1): 34–44.
6. Kirkwood J.M., Strawderman M.H., Ernstoff M.S. et al. (1996) Interferon  $\alpha 2b$  adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J. Clin. Oncol., 14(1): 7–17.
7. Elton O., Legha S.S., Bedikian A.Y. et al. (2002) Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: Results from a phase III randomized trial. J. Clin. Oncol., 20: 2045–2052.
8. Sistigu A., Vlaud S., Chaput N. et al. (2011) Immunomodulatory effects of cyclophosphamide and implementations for vaccine design. Semin. Immunopathol., 33(4): 369–383.