117 – 119.
21. Надежин А. С. Значение мононуклеарных лейкоцитов в эпителиальных пролиферативных процессах толстой кишки: Автореф. дис. …канд. мед. наук. – М., 2006. – 22 с.
22. Нисевич Н. И. Инфекционные болезни у детей /Н. И. Нисевич, В. Ф. Учайкин – М.: Медицина, 1990. – 624 с.
23. Озерецковская Н. Н. Эозинофилия крови и иммуноглобулинэмия Е: особенности регуляции при гельминтозах и аллергических болезнях // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2007. – №3. – С. 3 – 9.
24. Озерецковская Н. Н. Иммунологические факторы в восприимчивости к паразитарным болезням, их патогенезе и клинике //Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2001. – №6. – С. 12 – 18.
25. Петровская В. Г. Микрофлора человека в норме и патологии /В. Г. Петровская, О. П. Марко. – М.: Медицина, 2000. – 34 с.
26. Поляков В. Е. Аскаридоз у детей и подростков /В. Е. Поляков, А. Я. Лысенко //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – №6. – С. 48 – 50.
27. Сергиев В. П. Паразитарные болезни их профилактика и лечение //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1997. – №2. – С. 8 – 12.
28. Сергиев В. П. Паразитарные болезни: проблемы новые и старые. – ЖМЭИ. – 2001. – №10. – С. 66.
29. Усманова М. В. Анализ заболеваемости острыми кишечными заболеваниями по регионам Республики Казахстан за 1991-2001 гг. /М. В. Усманова, А. А. Абирова //Медицина. – 2004. – №2. – С. 98 – 100.
30. Учайкин В. В. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЭОТАР МЕД. – 2002. – 808 с.
31. Шелемба И. Ю. Анализ вспышек трихинеллеза среди людей /И. Ю. Шелемба, Р. И. Топарь // Мед. паразитология. – 2001. – №2. – С. 48 – 49.
32. Шувалова Е. П. Инфекционные болезни. – М.: Медицина, 2005. – 696 с.
33. Шуйкина Э. Е. Возможности применения иммунокоррекции при паразитозах /Э. Е. Шуйкина, Н. С. Малышева //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – №3. – С. 4 – 5.
34. Шуйкина Э. Е. Патология иммунной системы при инфекционных болезнях //Итоги науки и техника. – 2000. – Т. 8. – С. 70 – 92.
35. Эпштейн-Литвак Р. Б. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника: Метод. рекомендации. – М, 2007. – 21с.
36. Ed C. Clobal Comparative Assessment in the Public Sector Disease Burden, Expenditures and Intervention Package /C. Ed, J. L. Murray, A. D. Lorenz. – Geneva, 2004 – 54 p.
37. International of radiolabeled endotoxin molecules with human monocyte membranes /D. A. Bundy, A. Hall, G. F. Medley et al. //Wid Hith Statist. guart. – 2002. – V. 45, №2, 3. – P. 168 – 179.
38. Siniarska A. Urbanization and industrialization versus biological status of human populations /A. Siniarska, A. Antoszewska, C. Dziewcki //Stud. Hum. Ecol. – 2002. – №10. – P. 335 – 358.
39. Surmont I. Tnteritis, eosinphilia, and Enterobius vermicularis /I. Surmont, L. X. Liu //Lancet. – 2005. – V. 346. – P. 1116.
40. Schmidt G. D. Foundation of Parasitology /G. D. Schmidt, L. S. Roberts. – The Mosby Co ST. Louis, 2007. – P. 604.

Поступила 14.07.10

A. A. Knaus

MODERN VIEWS AT PATHOGENESIS OF ASCARIDIASIS

The article contains literary review on modern representation at ascaridiasis pathogenesis. The main directions of pathological action of ascarids on human organism are considered.

А. А. Кнаус

АСКАРИДОЗ ПАТОГЕНЕЗІНЕ ҚАЗІРГІ КӨЗҚАРАСТАР

Мақалада аскаридоз патогенезіне қазіргі көзқарастар туралы әдебиет шолуы берілген. Аскаридтердің адам ағзасына патологиялық әсер етулерінің негізгі бағыттары қарастырылған.

И. М. Омарова

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ

Кафедра онкологии Карагандинского государственного медицинского университета

При лечении злокачественной меланомы кожи препаратами выбора являются лишь отдельные группы лекарственных средств (производные имидазолкарбоксамида, мочевины, платины, винкаалкалоиды, таксаны, интерфероны и цитокины), эффективность которых в монорежиме редко превышает 10 – 15% [1, 2, 6, 13, 37].

До настоящего времени диметилтриазеноимидазолкарбоксамид (дакарбазин) остается «золотым стандартом» лечения и служит эталоном сравнения эффективности и токсичности новых лекарственных препаратов и комбинированных режимов. Частота объективного эффекта у больных диссеминированной меланомой при использовании дакарбазина в монорежиме составляет 15 – 20% (полный регресс наблюдается

у 5% больных), медиана выживаемости редко превышает 6 мес. [11, 12, 25, 39, 47].

Интерес представляют исследования по изучению эффективности комбинированных режимов с включением дакарбазина и цитокинов. В 2004 г. опубликованы результаты по изучению эффективности дакарбазина и аранозы в монорежиме, а также комбинации дакарбазина с интерфероном-α и аранозы с интерфероном-α [4]. В исследование были включены 175 больных диссеминированной меланомой кожи. Дакарбазин вводился в стандартном режиме 250 мг/м ^{2} ежедневно с 1 по 5 сут, араноза – 830 мг/м^2 внутривенно струйно в 1, 3 и 5 сут курса, интерферон-α – 3 раза в нед. в 1, 3, 5 сут внутримышечно с эскалацией разовой дозы от начальной 2 млн. МЕ до 12 млн. В случае регистрации полной, частичной ремиссии или стабилизации роста опухоли проводилась поддерживающая терапии интерфероном в дозе 2 млн. МЕ 3 раза в нед. в течение 16 – 18 мес. Эффективность монохимиотерапии дакарбазином и аранозой была практически одинаковой. Общая эффективность комбинации дакарбазина с интерфероном незначительно превышала эффективность монотерапии дакарбазином (25,6 и 19,5% соответственно).

Аналогичные результаты получены в рандомизированном исследовании по II фазе клинических испытаний, проведенных A. Hauschild et al., в ходе которых изучена эффективность комбинации дакарбазина с пегилированным интерфероном-α-2a. Под наблюдением находились 28 пациентов с IV стадией меланомы. Дакарбазин назначался в дозе 850 мг/м^2 каждые 3 нед., пегилированный интерферон-α-2a еженедельно в дозе 180 МЕ. Эффективность оценена у 25 пациентов, в 2 (8,0%) случаях наблюдался полный регресс (продолжительность ремиссии составила 480 и 746 дней), у 4 (16,0%) зарегистрирован частичный регресс, у остальных – стабилизация процесса. Медиана продолжительности объективного эффекта составила 236 дней, медиана безрецидивной выживаемости – 56 дней, общая выживаемость – 403 дня. Токсичность IV степени зарегистрирована у 1 пациента [15].

J. Bar et al. [17] представили результаты исследования, в котором пациенты с диссеминированной меланомой получали дакарбазин, цисп-латин, интерферон альфа-2b с интерлейкином-2 (IL-2) в нисходящей (decrescendo) дозе. Частота объективного эффекта составила 44% (28/57 пациентов), полный регресс зарегистрирован у 14 (25%) пациентов, частичный регресс у 11 (19%). Медиана безрецидивной выживаемости составила 7 мес., общая выживаемость – 11,7 мес. Режим оказался токсичным, несмотря на терапию колониестимулирующими факторами, у 17% пациентов проведена редукция доз.

В 2008 г. M. B. Atkins et al. [33] опубликовали результаты III фазы исследования, в котором, так же проведено сравнение эффективности комбинированного режима химиотерапии CVD с режимом биохимиотерапии BCT (CVD в комбинации с IL-2 и интерфероном-α-2b). Частота объективного эффекта составила 19,5 и 13,8% соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости составила 2,9 и 4,8 мес., общая выживаемость – 8,7 и 9,0 соответственно. Токсичность III степени зарегистрирована у 73% пациентов группы CVD и у 95% группы BCT. Добавление IL-2 и интерферона-α-2b к стандартной химиотерапии по схеме CVD не улучшило отдаленных результатов лечения.

Исследования показали, что добавление к комбинированной химиотерапии IL-2 и интерферона-α при лечении больных диссеминированной меланомой кожи улучшает непосредственные результаты лечения, но не приводит к увеличению продолжительности жизни и сопровождается серьезными побочными эффектами.

Достижения молекулярной онкологии, расшифровка некоторых механизмов канцерогенеза, определение признаков злокачественного фенотипа стали основой в создании новых таргетных препаратов направленного действия. Таргетные препараты, воздействуя на молекулярные мишени, ответственные за процесс пролиферации злокачественной клетки и блокирующие ростовые факторы, позволили значительно повысить эффективность медикаментозного лечения злокачественных опухолей [13, 19, 36, 47]. В настоящее время опубликованы результаты ряда исследований по изучению эффективности таргетных препаратов у пациентов с метастатической меланомой [9, 20, 28, 37].

Во II фазе клинических испытаний изучена эффективность комбинации безацизумаба с карбоплатином и паклитакселом у больных с неоперабельной метастатической меланомой. В исследование входили 53 пациента. Лечение проведено по схеме: карбоплатин внутривенно в 1 день в дозе AUCx6, паклитаксел 80 мг/м^2 внутривенно в 1 и 8 дни, бевацизумаб 10 мг/кг внутривенно в 1 и 15 дни каждого 28 дневного цикла. После 8 нед. лечения у 17% пациентов зарегистрирован частичный регресс, у 57% – стабилизация процесса. Медиана безрецидивной выживаемости составила 6 мес., общая выживаемость – 12 мес. Режим оказался токсичным. Нейтропения III – IV степени зарегистрирована у 53% пациентов, тромбоцитопения у 11%, гипертензия у 9%, анемия у 8% больных [28].

В 2008 г. были опубликованы данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования II фазы по изучению эффективности комбинации сорафениба с дакарбазином, в которое были включены 101 пациент с диссеминированной меланомой, из них 50 получили дакарбазин+плацебо, 51 – дакарбазин+сорафениб. Медиана безрецидивной выживаемости в группе сорафениба составила 21,1 нед. в группе дакарбазина – 11, 7 нед. Статистически достоверной разницы в показателях общей выживаемости не зареги-

стрировано (51,3 и 45,6 нед. соответственно) [20].

A. Hauschild et al. в 2009 г. представили результаты III фазы двойного плацебо-Контролируемого испытания по оценке эффективности второй линии химиотерапии (сорафениб в комбинации с карбоплатином и паклитакселом) у больных диссеминированной меланомой с прогрессированием после проведения I линии химиотерапии дакарбазином или темозоломидом. В исследование было включено 270 пациентов, 135 пациентов получили плацебо+паклитаксел, карбоплатин, 135 – сорафениб+карбоплатин, паклитаксел. Препараты вводились в следующем режиме: карбоплатин внутривенно в 1 день в дозе AUCx6 (площадь под фармакокинетической кривой), паклитаксел 225 мг/м^2 внутривенно в 1 день, сорафениб по 400 мг – 2 раза в день per os со 2 по 19 день.

Добавление сорафениба не улучшило результатов терапии, общая эффективность лечения составила 12% в группе сорафениба и 11% в группе плацебо, медиана безрецидивной выживаемости – 17,4 и 17,9 нед. соответственно [37].

В исследование P. A. Ott et al. по изучению эффективности дакарбазина с антиангиогенезным препаратом талидомидом были включены 15 пациентов с метастатической меланомой в возрасте от 29 до 77 лет. Дакарбазин назначался в дозе 1000 мг/м^2 внутривенно каждые 3 нед. Талидомид по 200 мг per os ежедневно с эскалацией дозы каждые 3 нед. до максимальной дозы 400 мг. В среднем больные получили по 5 курсов ПХТ. Эффективность лечения не оценена у 2 пациентов, 1 больной погиб от побочных эффектов, у 1 больного лечение прекращено из-за выраженной токсичности. Из 13 пациентов, подлежащих оценке на эффективность, лишь у 1 зарегистрирован частичный регресс, у 9 отмечалось прогрессирование заболевания [31].

Изучение сравнительной эффективности дакарбазина и темозоломида (нового производного имидазотетразинов) при лечении диссеминированной меланомы у 305 пациентов показало равную эффективность препаратов в монорежиме. Частота эффектов составила 14,1 и 12,2%, а средняя продолжительность жизни – 7,69 и 6,37 мес. соответственно [35].

В исследовании A. Daponte et al. продемонстрирована эффективность применения комбинации темозоломида с цисплатином. 37 пациентов диссеминированной меланомой кожи получали ПХТ по схеме: цисплатин 75 мг/м^2 в 1 день и темозоломид 200 мг/м^2 per os с 1 по 5 день каждого 28-дневного цикла. При достижении объективного эффекта по окончании химиотерапии продолжали лечение интерфероном-α-2b по 5 млн. МЕ 3 раза в нед. в течение года. Общая эффективность этого режима лечения составила 48,6% (24,3% полных регрессов). Медиана выживаемости составила 48 нед. [42].

Цель исследования D. Bafakoukos et al. [44] – оценка эффективности и токсичности комбинации темозоломида и таксотера у больных распространенной меланомой. 65 больных диссеминированной меланомой получили лечение темозоломидом в дозе 150 мг/м^2 per os с 1 по 5 день и доцетакселом в дозе 80 мг/м^2 внутривенно в 1 день 28-дневного цикла. Частота объективного эффекта составила 27%, у 8% больных зарегистрирован полный регресс, у 19% – частичный регресс заболевания.

В исследовании K. B. Kim et al. [29] по изучению эффективности комбинированного режима цисплатин+доцетаксел+темозоломид получены аналогичные результаты, частота общего эффекта составила 32%. Ряд клинических исследований показал, что комбинация темозоломида с цитокинами по сравнению с монотерапией темодалом улучшает показатели непосредственной эффективности [30, 41, 43].

В 2004 г. были опубликованы предварительные, а в 2005 г. заключительные результаты многоцентрового исследования, проведенного DeCOG (Dermatologic Cooperative Oncology Group – кооперированной дерматологической онкологической группы) [41]. В исследование были включены 294 пациента в 35 европейских центрах. Темозоломид назначали в дозе 200 мг/м^2 per os с 1 по 5 день 28-дневного цикла, интерферон-α-2b по 5 млн. МЕ/м^2 подкожно ежедневно в течение первой недели, далее через день.

В группе пациентов, получивших темозоломид в комбинации с интерфероном-α-2b , частота объективного эффекта составила 24,1%, в группе с темозоломидом – 13,4%; медиана выживаемости – 9,7 и 8,4 мес. соответственно.

В исследование M. Garcia et al. результаты которого были опубликованы в 2006 г. [30], входили 27 пациентов с диссеминированной меланомой. Темозоломид назначали в дозе 150 мг/м^2 per os с 1 по 5 день каждые 4 нед., интерферон-α-2b – по 10 млн. МЕ/м^2 подкожно 2 раза в нед., лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, но не более 12 мес. Частота объективного ответа составила 18,5%. Медиана времени до прогрессирования и медиана выживаемости составляли 1,9 и 9,5 мес. соответственно.

Представлены результаты рандомизированного исследования II фазы (DeCOG), в котором изучена комбинация темозоломида с пегилированным интерфероном-α-2b у 124 пациентов с диссеминированной меланомой [46]. Частота объективного эффекта составила 18,1%, стабилизация процесса зарегистрирована у 25% больных. Медиана времени до прогрессирования составляла 2,8 мес., медиана выживаемости – 9,4 мес.

В последнее десятилетие внимание исследователей привлекает цитостатик фотемустин – представитель производных нитрозомочевины, который благодаря наличию в молекуле специфических радикалов (фосфаланиновый вектор и остаток хлорэтила) обладает высокой липофиль-

ностью и способностью проникать в опухолевые клетки, что обеспечивает эффективность препарата при различной локализации опухолевых очагов, в том числе и при метастазах в головной мозг [8].

Результаты исследований показали, что использование фотемустина в монорежиме в первой линии терапии диссеминированной меланомой кожи позволяет получить объективные ответы у больных 12 – 47% с медиа-ной длительности эффекта от 18 до 26 нед. [8, 10, 21].

И. М. Радюкова и соавт. в 2007 г. опубликовали результаты исследования фотемустина у пациентов с распространенной и метастатической меланомой [8]. В исследование входили 16 пациентов, которым была проведена индукционная терапия фотемустином 100 мг/м^2 внутривенно в 1, 8 и 15 дни. Через 4 нед. после оценки эффективности и токсичности в случае достижения объективного ответа (полной и частичной регрессии опухолевых очагов) или стабилизации заболевания лечение продолжали в режиме поддерживающей терапии: фотемустин 100 мг/м^2 внутривенно каждые 3 нед. Клинически значимый лечебный эффект с учетом стабилизации заболевания более 6 мес. достигнут у 10 (62,5%) человек. Прогрессирование заболевания зарегистрировано в 6 (37,5%) случаях. Медиана времени до прогрессирования составила 5,5 (от 4 до 7) мес. Прогрессирование заболевания послужило непосредственной причиной смерти 3 человек. По мнению авторов, в проведенном наблюдении использование фотемустина в химиотерапии I и II линий у больных диссеминированной меланомой позволяет получить клинически значимый лечебный эффект в значительном числе наблюдений.

Для улучшения результатов лечения проведен целый ряд исследований, в которых фотемустин комбинировали с препаратами, используемыми при метастатической меланоме [5, 7, 22, 32, 45].

Исследование М. М. Константиновой и соавт. предпринято с целью оценки эффективности и переносимости режима комбинированной химиотерапии, предусматривающего использование фотемустина и цисплатина в комбинации с тамоксифеном у 28 больных диссеминированной меланомой без метастазов в головном мозге [7]. ПХТ проведена по схеме: фотемустин в дозе 100 мг/м^2 внутривенно в 1, 8 и 15 день, цисплатин в дозе 50 мг/м^2 внутривенно в 3 и 10 день. Одновременно, начиная с 1 дня терапии, все пациенты ежедневно получали тамоксифен в дозе 40 мг/сут. После завершения индукционного цикла химиотерапии пациент продолжал прием тамоксифена в той же дозе. Частота объективных ответов составила 18,5%, полный регресс зарегистрирован у 1 (3,7%) пациента, частичный регресс – в 4 (14,8%) наблюдениях, стабилизация заболевания длительностью более 6 нед. – у 10 (37%) больных диссеминированной меланомой. Авторы, проанализировав результаты исследования, установили, что частота объективных ответов при использовании в химиотерапии первой линии фотемустина с цисплатином в комбинации с тамоксифеном сопоставима с аналогичным показателем, ранее сообщавшимся для пациентов, получавших Дартмутский режим в условиях рандомизированного исследования [32].

Перспективной является комбинация фотемустина с темозоломидом, активным метаболитом дакарбазина. В клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности химиотерапии первой линии фотемустином и темозоломидом были включены 40 больных с неоперабельной метастатической меланомой. ПХТ проведена по схеме: фотемустин 80 мг/м^2 внутривенно в 1,8 и 15 дни и темозоломид 125 мг/м^2 per os с 1 по 7 дни. Анализ результатов исследования позволил установить, что частота объективных ответов при использовании этой схемы составляет 35,0 % (7,5% полный и 27,5% частичный регресс). Медиана выживаемости составляла 6,7 мес., 6-месячная выживаемость – 57,4% [45].

Применение фотемустина при проведении регионарной терапии у больных с метастазами меланомы в печень позволяет получить объективные ответы у больных 12,5 – 36% с медианой выживаемости от 6 до 15 мес. [23, 24, 25].

Анализ литературных данных показал, что стандартные подходы к проведению лекарственной терапии у пациентов со злокачественной диссеминированной меланомой не разработаны. Лишь отдельные комбинированные режимы показали наиболее высокую эффективность, однако химиотерапия все еще достоверно не влияет на увеличение продолжительности жизни больных [14, 26, 27, 34, 48].

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов М. Е. Темодал: терапевтический потенциал и перспективы применения в современной онкологии //Фарматека. – 2007. – №18. – С. 12 – 16.
2. Баранов Е. В. Ближайшие результаты лечения больных диссеминированной меланомой кожи // Мед. панорама. – 2007. – №9. – С. 80 – 84.
3. Ганьшина И. П. Герцептин в адъювантной терапии рака молочной железы /И. П. Ганьшина, М. Р. Личиницер //Фарматека. – 2005. – №18. – С. 8 – 11.
4. Гершанович М. Л. Химиоиммунотерапия декарбазином и аранозой с интерфероном-альфа диссеминированной меланомы кожи /М. Л. Гершанович, М. А. Акимов //Вопр. онкологии. – 2004. – Т. 50, №2. – С. 179 – 183.
5. Егоров Г. Н. Значение Мюстофорана в лечении больных диссеминированной меланомой кожи /Г. Н. Егоров, В. А. Горбунова //Фарматека. – 2004. – №18. – С. 33 – 37.
6. Коровин С. И. Цитокины в лечении больных с меланомой кожи //Онкология. – 2008. – Т. 10, №3. – С. 354 – 358.
7. Оценка эффективности и безопасности фотемустина в монорежиме и в комбинации с произ-

водными платины (карбоплатином или цисплатином) при лечении диссеминированной меланомы /М. М. Константинова, Р. Ф. Савкова, Л. В. С. Демидов и др. //Соврем. онкология. – 2009. – Т.11, №3. – С. 70 – 76.
8. Радюкова И. М. Результаты лечения Мюстофораном распространенной и метастатической форм меланомы /И. М. Радюкова, В. К. Косенок, А. Д. Тарасевич //Соврем. онкология. – 2007. – Т. 9, №4. – С. 26 – 30.
9. A phase I trial of the oral, multikinase inhibitor sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel /K. T. Flaherty, J. Schiller, L. M. Schuchter et al. //Clin. Cancer. Res. – 2008. – V. 14, №15. – P. 4836 – 4842.
10. A prospective randomized multicenter phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanota /F. Mornex, L. Thomas, P. Mohr. et al. //Melanota Res. – 2003. – V. 13. – P. 97 – 103
11. Bhatia S. Treatment of metastatic melanoma: an overview /S. Bhatia, S. S. Tykodi, J. A. Thompson //Oncology. – 2009. – V.2 3, № 6. – P. 488 – 496.
12. Chemiotherapy of metastatic melanoma /E. Bajetta, M. Del Vecchio, C. Bernard-Marty et al. // Semin in Oncology. – 2002. – №5. – P. 427 – 445.
13. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2 and interferon-α-2b in advanced melanoma outpatients: Results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial /R. Ridolfi, V. Chiarion-Silent, M Guida. et al. //J. Clin. Oncol. – 2002. – V. 6 – P. 1600 – 1607.
14. Cocco C. New perspectives for melanoma immunotherapy: role of IL-2 /C. Cocco, V. Pistoia, I. Airoldi /Curr. Mol. Med. – 2009. – V. 19, №4. – P. 459 – 469.
15. Combined treatment with pegylated interferon-alpha-2a and dacarbazine in patients with advanced metastatic melanoma: a phase 2 study /A. Hauschild, R. Dummer, S. Ugurel et al. //Cancer. – 2008. – V. 113, №6. – P. 1401 – 1411.
16. Temozolomide in combination with interferon-alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group /R. Kaufmann, K. Spieth, U. Leiter et al. //J. Clin. Oncol. – 2005. – V. 23, №35. – P. 9001 – 9007.
17. Concurrent chemobiotherapy with cisplatin, dacarbazine, decrescendo interleukin-2 and interferon alpha2b in patients with metastatic melanoma /J. Bar, R. Yerushalmi, R. Shapira-Frummer et al. // Oncol. Rep. – 2008. – V. 20, №6. – P. 1533 – 1538.
18. Deloffre P. Mupthoran (fotemustine), une nouvelle nitroso-uree: etudes precliniques //Cancer communication. – 1990. – V. 4. – P. 7 – 16.
19. Does Lapatinib, a Small-Molecule Tyrosine Kinase Inhibitor,Constitute a Breakthrough in the Treatment of Breast Cancer? /I. Yoshinori, T. Nahomi, S. Tsutomu et al. //Breast. Cancer. – 2007. – V. 14, №2. – P. 156 – 162.
20. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group /D. F. McDermott, J. A. Sosman, R. Gonzalez et al. //J. Clin. Oncol. – 2008. – V. 26, №13. – P. 2178 – 2185.
21. Final report of the French multicenter phase Ii study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with advanced metastatic malignant melanoma /M. R. Middleton, J. Grob, N. Aaronson et al. //J. Clin. Oncol. – 2000. – V. 18. – P. 158 – 166.
22. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study /M. F. Avril, S. Aamdal, J. J. Grob et al. //J. Clin. Oncol. – 2004. – V. 22, №6. – P. 1118 – 1125.
23. Hepatic arterial Fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from cutaneous melanoma is as effective as in ocular melanoma /R. Siegel, A. Hauschild, C. Kettelhack et al. //Eur. J. Surg. Oncol. – 2007. – V. 33, №5. – P. 627 – 632
24. Hepatic intra-arterial bio-chemotherapy for the treatment of melanoma patients with liver metastasis: a phase II clinical study /C. L. Cui, Z. H. Chi, X. Q. Yuan et al. //Ai Zheng. – 2008. – V. 27, №8. – P. 845 – 850.
25. Intra-arterial hepatic fotemustine for the treatment of liver metastases from uveal experience in 101 patients /S. Peters, V. Voelter, L. Zografos et al. //Ann. Oncol. – 2006. – V. 17, №4. – P. 578 – 583.
26. Legha S. S. Treating metastatic melanoma: further considerations //Oncology. – 2009. – V. 23, №6. – P. 500 – 508.
27. Multicentre, open, noncomparative Phase II trial to evaluate the efficacy and tolerability of fotemustine, cisplatin, alpha-interferon and interleukin-2 in advanced melanoma patients /L. Ridolfi, G. Fiorentini, M. Guida et al. //Melanoma Res. – 2009. – V. 19, №2. – P. 100 – 105.
28. Phase 2 trial of carboplatin, weekly paclitaxel, and biweekly bevacizumab in patients with unresectable stage IV melanoma: a North Central Cancer Treatment Group study, N047A /D. G. Perez, V. J. Suman, T. R. Fitch et al. //Cancer. – 2009. – V. 115, №1. – P. 119 – 127.
29. Phase I study of the combination of docetaxel, temozolomide and cisplatin in patients with metastatic melanoma /K. B. Kim, W. J. Hwu, N. E. Papadopoulos et al. //Cancer Chemother Pharmacol. – 2009. – V. 64, №1. – P. 161 – 167.
30. Phase II multicentre study of temozolomide in combination with interferon alpha-2b in metastatic malignant melanoma /M. Garcia, X. G. del Muro, A. Tres et al. //Melanoma Res. – 2006. – V. 16, №4. – P. 365 – 370.
31. Phase II trial of dacarbazine and thalidomide for the treatment of metastatic melanoma /P. A. Ott, J. L. Chang, R. Oratz et al. /Chemotherapy. – 2009. – V. 55, №4. – P. 221 – 227.

32. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma /P. B. Chapman, L. H. Einhorn, M. L. Meyers et al. //J. Clin. Oncol. – 1999. – V. 17. – P. 2745 – 2751.
33. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group /M. B. Atkins, J. Hsu, S. Lee et al. //J. Clin. Oncol. – 2008. – V. 26, №35. – P. 5748 – 5754.
34. Powell S. Single-institution outcome of high-dose interleukin-2 (HD IL-2) therapy for metastatic melanoma and analysis of favorable response in brain metastases /S. Powell, A. Z. Dudek //Anticancer Res. – 2009. – V. 29, №10. – P. 4189 – 4193.
35. Randomized phase III study of Temozolomide versus Dacarbazine in the treatment of patients with advansed metastatic malignant melanoma /M. R. Middleton, J. J. Grob, N. Aaronson et al. //J. Clin. Oncol. – 2000. – V. 18, №1. – P.158 – 166.
36. Response to oxaliplatin with cetuximab in minor salivary gland adenoid cystic carcinoma /S. De Dosso, L. Mazzucchelli, M. Ghielmini, P. Saletti //Tumori. – 2009. – V. 95, №3. – P. 378 – 381.
37. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma /A. Hauschild, S. S. Agarwala, U. J. Trefzer et al. //J. Clin. Oncol. – 2009. – V. 27, №17. – P. 2823 – 2830.
38. Seetharamu N. Novel therapeutics for melanoma /N. Seetharamu, P. A. Ott A. C. Pavlick //Expert. Rev. Anticancer. Ther. – 2009. – V. 9, №6. – P. 839 – 849.
39. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial /O. Eton, S. S. Legha, A. Y. Bedikian et al. //J. Clin. Oncol. – 2002. – V. 20 – P. 2045 – 2053.
40. Systemic therapy for unresectable metastatic melanoma: impact of biochemotherapy on long-term survival /A. Y. Bedikian, M. M. Johnson, C. L. Warneke et al. //J. Immunotoxicol. – 2008. – V. 5, №2. – P. 201 – 207.
41. Temozolomide in combination with interferon-alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group /R. Kaufmann, K. Spieth, U. Leiter et al. //J. Clin. Oncol. – 2005. – V. 23, № 35. – P. 9001– 9007.
42. Temozolomide and cisplatin in advanced malignant melanoma /A. Daponte, P. A. Ascierto, A. Gravina et al. //Anticancer Res – 2005. – V. 25. – P. 1441 – 1447.
43. Temozolomide followed by combined immunotherapy with GM-CSF, low-dose IL2 and IFN in patients with metastatic melanoma /G. C. de Gast, D. Batchelor, M. J. Kersten et al. //Br. J. Cancer. – 2003. – V. 88, №1. – P. 175 – 180.
44. Temozolomide in combination with docetaxel in patients with advanced melanoma: A Phase II Study of the Hellenic Cooperative Oncology Group /D. Bafakoukos, H. Gogas, V. Georgoulias et al. //J. Clin. Oncol. – 2002. – V. 20, №1. – P. 420 – 425.
45. Temozolomide in combination with fotemustine in patients with metastatic melanoma /F. Tas, H. Camlica, E. Topuz et al. //Cancer Chemother Pharmacol. – 2008. – V. 62, №2. – P. 293 – 298.
46. Temozolomide plus pegylated interferon alfa-2b as first-line treatment for stage IV melanoma: a multicenter phase II trial of the Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG) /K. Spieth, R. Kaufmann, R. Dummer et al. //Ann. Oncol. – 2008. – V. 19, №4. – P. 801 – 806.
47. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER-2 Positive Breast Cancer /M. Piccart-Gebhart, M. Procter, B. Leyland-Jones et al. //N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 353, №16. – P. 1659 – 1672.
48. Yang A. S. The history and future of chemotherapy for melanoma /A. S. Yang, P. B. Chapman // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. – 2009. – V. 23, №3. – P. 583 – 597.

I. M. Omarova

RESULTS OF DISSEMINATED MELANOMA CHEMOTHERAPY

In the literature review, including 48 foreign sources, data of literature about efficacy of systemic chemotherapy in treatment of patients with disseminated skin melanoma are given. Analysis of literature data showed, that standard approaches to performing of medicinal chemotherapy at patients with malignant disseminated melanoma are not made up and only few combined regimens demonstrated the highest efficacy, but chemotherapy doesn't influence significantly overall survival increasing.

И. М. Омарова

ДИССЕМИНАЦИЯЛАНҒАН МЕЛАНОМАНЫҢ ХИМИОТЕРАПИЯ НӘТИЖЕЛЕРІ

Терінің диссеминацияланған меланомамен ауыратын науқастарды емдегенде жүйелік химиотерапия тиімділігі туралы әдебиет шолуында 48 шетелдік әдебиеттердің деректері келтірілген. Әдеби мәліметтердің сараптамасы көрсеткендей, қатерлі диссеминацияланған меланомамен ауыратын науқастарда дәрілік терапияны өткізудегі біркелкі көзқарастар әзірленбеген және тек қана кейбір комбинацияланған режимнің өте жоғары тиімділігін көрсеткен, бірақ химиотерапия әлде де науқастардың өмірінің ұзақтығына әсер етпеді.