

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное учреждение науки Научно-исследовательский институт онкологии
им. проф. Н.Н.Петрова

**Комплексное лечение меланомы кожи с использованием
физических методов**
Пособие для врачей

Санкт-Петербург 2003

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное учреждение науки
Научно-исследовательский институт онкологии им. проф. Н.Н.Петрова

« УТВЕРЖДАЮ»
Председатель секции по онкологии
УС Минздрава РФ
академик РАМН, профессор

В.И.Чиссов

Комплексное лечение меланомы кожи с использованием
физических методов

Пособие для врачей

АННОТАЦИЯ

Пособие для врачей посвящено средствам и методам комплексного лечения меланом кожи и, прежде всего, их диссеминированных форм с использованием полихимиотерапии и лазерных технологий.

Обоснована необходимость включения в алгоритм лечебных мероприятий лазерной коагуляции и лазерной интерстициальной гипертермии метастазов меланом, что значительно улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Наиболее эффективной схемой лечения является комбинация полихимиотерапии по программе DBTD с лазерной коагуляцией и/или интерстициальной гипертермией метастазов. Клинически значимый ответ при таком комплексном лечении диссеминированных меланом кожи повышается с 32% до 64%.

Пособие предназначено для врачей- онкологов, специалистов по лазерной медицине, занимающихся лечением этой категории больных

Учреждение разработчик: Научно-исследовательский институт онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ

Авторы: д.м.н., проф. А.С.Барчук, к.м.н. М.Л.Гельфонд, проф. М.Л.Гершанович, к.м.н. М.А.Акимов

Введение

Меланома кожи является одной из агрессивных форм злокачественных опухолей, обладающая высокой потенциальной способностью к диссеминации по коже и множественному гематогенному метастазированию.

Статистика злокачественной меланомы кожи в подавляющем большинстве стран или отдельных территорий с хорошо налаженным учетом онкологических заболеваний говорит о существенном росте ее абсолютных и относительных величин. При этом темп нарастания частоты заболеваемости меланомой кожи в мире гораздо более высок, чем какими-либо другими злокачественными новообразованиями. По данным ряда эпидемиологических исследований в западных странах происходит удвоение частоты заболеваемости меланомой каждые 10 лет.

Несмотря на то, что доля меланомы в структуре всех опухолевых заболеваний кожи составляет только 3 – 5%, именно это новообразование является главной причиной смерти больных с онкопатологией кожи. Летальность от меланомы составляет 0,74% всех случаев смерти от злокачественных опухолей, причем в последнее время отмечается ее значительный рост.

Меланома кожи является уникальной опухолью с редким многообразием своего клинического течения. Прогноз при меланоме зависит от многочисленных факторов, характеризующих как непосредственно опухоль (клинико-гистологические характеристики опухоли, ее толщина, степень инвазии), так и состояние организма больного.

На сегодняшний день достоверно установлено, что возможности только хирургического лечения больных меланомой кожи, особенно при повышенном риске метастазирования, весьма ограничены.

Так, при I стадии заболевания, когда имеется только первичная опухоль без клинически определяемых метастазов, 5-летние результаты лечения не превышают 80%.

В то же время, при II стадии заболевания (имеются метастазы первичной опухоли в регионарных лимфатических узлах) 5-летний срок даже после комбинированных методов лечения по данным различных авторов переживают не более 49% больных.

При III стадии (имеются отдалённые метастазы первичной опухоли) – только единичные пациенты переживают 3-летний период после сложных комбинированных методов лечения.

При 1У стадии (имеются отдаленные органные метастазы) пятилетняя выживаемость не превышает 10%.

Способность меланомы к безудержному и быстрому распространению дает основание рассматривать ее как заболевание всей меланоцитарной системы, требующее как местных, так и системных воздействий.

Одной из наиболее сложных проблем клинической онкологии является лечение диссеминированной меланомы (ДМК), что связано с низкой чувствительностью этой опухоли к химио-, гормоно- и иммунотерапии. Несомненные достижения в области лекарственного лечения злокачественных опухолей меньше всего коснулись метастатических форм меланомы. Из 30 цитостатиков, используемых при химиотерапии меланомы, только два (дакарбазин и фотемустин) могут обеспечить приемлемые результаты. Многолетний опыт крупнейших онкологических центров свидетельствует, что в настоящее время дакарбазин может считаться стандартным препаратом при лечении ДМК. Однако, даже этот препарат «первой линии» проявляет эффективность (18-22%), в основном, при кожных метастазах и метастазах в лимфоузлы, и мало эффективен в отношении первичной опухоли и висцеральных метастазов. При этом ответы на цитостатик «первой линии» обычно неполные и короткие, с большим разбросом их частоты. Применение дакарбазина не влияет на продолжительность жизни больных и, вероятно, лишь благодаря относительно умеренной токсичности, этот препарат находит сравнительно широкое применение. Из производных нитрозомочевины в монотерапии меланомы наибольшее внимание привлекает фотемустин, который в качестве препарата первой линии дает 30,7% объективных ответов, а за счет хорошего проникновения через гематоэнцефалический барьер обнаруживает значительную активность (в 22- 25% случаев) при метастазах меланомы в головной мозг. К сожалению, высокая стоимость этого препарата ограничивает его широкое использование в клинической практике. В то же время близкое по механизму действие оказывает другое производное из группы нитрозомочевин - отечественный препарат араноза.

Препараты платины в монотерапии уступают по эффективности дакарбазину и характеризуются более тяжелым токсическим профилем. Не прекращаются дискуссии относительно эффективности различных программ комбинированного системного воздействия (BOLD, CVD, DBDT) с включением иммуномодулирующих препаратов.

Так, в последние годы пытаются усилить эффективность комбинированной химиотерапии за счет антиэстрогена - тамоксифена и модификаторов биологиче-

ских реакций (МБР), в частности, с помощью интерферона альфа (ИФНа) и интерлейкина-2 (ИЛ-2). Монотерапия тамоксифеном дает ответ на лечение не более, чем у 7% больных.

В ранних работах высокий процент объективных ответов (40-50%) приводили для режима DBDT (BCNU+ дакарбазин+ цисплатин+ тамоксифен), хотя позднее были получены более скромные результаты - от 13 до 27%. Противоречивые данные приводятся и в отношении других схем полихимиотерапии (ПХТ) в комбинации с тамоксифеном. Интенсивно изучались в клинике при ДМК такие цитокины и иммуномодуляторы, как ИФНа и ИЛ-2. В монотерапии эти препараты давали не более 15% объективных ответов. В настоящее время вклад МБР в повышение результативности химиотерапии меланом при сочетании указанных методов находится на стадии клинического изучения.

Все указанное выше показывает, что проблема комбинированного лечения диссеминированной меланомы кожи еще далека от разрешения и остается весьма актуальной для клинической онкологии. Это подтверждает и собственная оценка различных вариантов моно- и полихимиотерапии ДМК не только I, но II и III линий лекарственного лечения со сменой программ.

По нашим данным основные режимы полихимиотерапии, используемые у больных диссеминированной меланомой кожи, в большинстве своем давали общий ответ, редко превышающий 30%. В связи с этим, дальнейшие перспективные направления по улучшению результативности терапии больных ДМК лежат не только на пути использования новых химиотерапевтических препаратов, но и их комбинаций с другими видами противоопухолевого воздействия.

Наш опыт лечения меланомой кожи показывает, что при выборе лечебной тактики необходимо учитывать локализацию метастатического поражения, характер и размеры опухолевых узлов. Однако, принимая во внимание наличие высокой степени устойчивости этой опухоли к большинству современных химиотерапевтических препаратов, а также иммунотерапевтическим воздействиям, что было подтверждено в опытах *in vitro* на культуре клеточных линий меланом, в клинической практике необходимо стремиться к максимальному уменьшению опухолевой массы. Это достигается как хирургическим удалением метастатических образований, так и использованием лазерных технологий. Однако, если возможности хирургического удаления многочисленных метастазов в коже и подкожной клетчатке ограничены, то лазерная коагуляция или интерстициальная гипертермия позволяют быстро и просто ликвидировать практически неограниченное число метастатических образований самой разной величины и локализации с несомненным циторедуктивным эффектом. Кроме того, исходя из результатов экспериментальных исследований, проведенных в НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова, лазерная гипертермия опухолевых клеток приводит, очевидно, к экспрессии опухоль-ассоциированных антигенов с реализацией мощного системного иммунного ответа и, как следствие, лизису метастатических узлов.

Наш клинический опыт показал, что для достижения максимального лечебного ответа наиболее эффективные программы моно- и полихимиотерапии целесообразно комбинировать с лазерной коагуляцией или интерстициальной ги-

пертермией, особенно при химиорезистентных формах диссеминированной меланомы кожи.

Показания и противопоказания к применению метода

Показаниями для проведения комплексного лечения, включающего моно- или полихимиотерапию, иммунотерапию, лазерную коагуляцию или интерстициальную терапию, **являются диссеминированные меланомы кожи.** Все медикаментозные средства, перечисленные в разделе «Материально-техническое обеспечение метода», предназначены для проведения химиотерапевтического лечения этих новообразований.

Абсолютными противопоказаниями являются тяжелые проявления полиорганной недостаточности.

Ограничениями при проведении полихимиотерапии могут стать присущие химиотерапевтическим средствам побочные эффекты, способные усугубить имеющиеся сопутствующие заболевания. В связи с этим, при назначении химиотерапии (и, в особенности, полихимиотерапии) в подобных специфических условиях должна быть оценена степень риска ее использования.

Противопоказаниями для проведения лазерных хирургических вмешательств являются большие размеры метастатических образований (превышающие 5 см в диаметре), радикальная и полная коагуляция или интерстициальная гипертермия которых, сомнительна.

Материально-техническое обеспечение метода

Средства медикаментозной терапии

Для проведения химио- или полихимиотерапии используются следующие химиотерапевтические средства:

1. Дакарбазин

Порошок лиофилизированный для инъекций, 100мг. Регистр. № 00867 от 03.08.98

2. Цисплатин

Раствор для инъекций 0,5мг\мл..№011590\02-1999 от 20.12.99

3. BCNU (Кармустин)

Лиофильно высушенная масса 100мг для инъекций. .№ П-8- 242N009927

4. Тамоксифен

Таблетки по 10мг. Рег. № 008975 от 07.06.99

5. Роферон А

Интерферон альфа-2а

раствор для инъекций 3 млн.МЕ. Рег.№009733 от 22.09.97

6. Зофран (ондансетрон) таблетки по 4 и 8мг

раствор для инъекций по 2 и 4 мг
Рег.№003015 от31.05.91

7. Китрил (гранизетрон)таблетки по 1мг
раствор для инъекций мг и 3мг в амп.
Рег.№005086 от 05.07.94

8. Лейкомакс сухое лиофилизированное вещество для инъекций 150,300,400,700,1500 мкг для инъекций
Рег.№009027 от 18.12.96

9. Нейпоген*
раствор для инъекций 30 или 48млн.ед.в 0,5мл
Рег.№005202 от 02.08.94

10. Граноцит лиофилизированный порошок для инъекций
33,6 млн.ед Рег.№007163

Средства для лазерной хирургии

1. Полупроводниковый лазер АТКУС-15

АО «Полупроводниковые приборы» Санкт-Петербург, Россия
рег. № 29050020400 1005-00

Описание метода

Лечению по описываемому методу подлежат все больные с диссеминированной меланомой кожи имеющие гистологически или цитологически верифицированный диагноз и статус по Карновскому • 60%. При этом незыблемым оставался принцип адекватного применения всех компонентов комплексного лечения в строгой зависимости от характера и распространенности опухолевого процесса с учетом соматического состояния каждого конкретного больного, его функциональных резервов и возможностей.

Химиотерапия первой или второй линии в качестве начального этапа лечения включала наиболее активные и интенсивно изучаемые цитостатики и их комбинации: аранозу, дакарбазин, программу DBDT (цисплатин, дакарбазин-кармустин или BCNU и тамоксифен). схему CVD (цисплатин, дакарбазин, винбластин). Возможно при комбинированной химиотерапии, почти исключительно второй и третьей линии, использование программы «CCNU+ проспидин» и «BCNU +проспидин» . Почти все перечисленные программы включают производные нитрозометилмочевины, как наиболее активный цитостатик в лечении ДМК.

Дакарбазин [5-3,3-димстил-1-триазино) имидазол-4-карбоксамид] вводится внутривенно струйно в дозе 250 мг/м² ежедневно с 1 по 5 день. Цикл повторяется при отсутствии четкого прогрессирования через 4 недели. Для оценки объ-

ективного ответа проводится в этом случае, как минимум, 2 цикла, а при регистрации стабилизации или ремиссии - до 6 циклов.

Аранозу (3 - а - L - арабинопиранозил -1-метил-нитрозомочевина) вводят болюсом внутривенно в дозах от 550 до 800 мг/м² в течение 3-х дней каждые 4 недели.

Программа DBDT (т. н. «Дортмундский режим эффективности») состоит из введения дакарбазина внутривенно струйно в дозе 220 мг/м² ежедневно с 1 по 3 день 3-х недельного цикла, BCNU (кармустина) в дозе 100мг/м² в виде 60-минутной внутривенной инфузии в 1-й день и только в 1,3,5 циклы, цисплатина в дозе 25 мг/ м² с 1 по 3 день цикла (при каждом цикле) на фоне постоянного приема тамоксифена в дозе 20-40 мг в сутки, начиная с первого дня до окончания всех запланированных циклов. Повторные циклы с учетом указанных выше особенностей применения BCNU, осуществляются с интервалом в 3 недели (считая от 1-го дня каждого цикла и с возможной отсрочкой при гематологических осложнениях).

Программа комбинированной химиотерапии **CVD** проводится путем введения дакарбазина внутривенно струйно в несколько редуцированной по сравнению с используемой при монокимиотерапии дозой— 150 мг/м² ежедневно с 1 по 3 день. Цисплатин вводится внутривенно капельно с пре- и постгидратацией в дозе 50 мг/м² в 3 день цикла, винбластин - внутривенно струйно в дозе 5 мг/м² в 1 и 2 день. Как и при монокимиотерапии дакарбазином, проводят не менее 2-х подобных циклов при отсутствии прогрессирования.

Комбинированная химиотерапия CCNU с проспидином состоит в приеме внутрь 80 мг/м² CCNU (CeeNU) с внутримышечным введением 200 мг проспидина ежедневно с 2 по 7 дни и с 9 по 14 дни. При другом режиме - BCNU (BiCNU) с проспидином первый препарат вводится внутривенно (60-минутная инфузия) в дозе 100 мг/м² только в 1 день 14- дневного цикла, второй - как в предыдущей комбинации

При последовательном после дакарбазина и аранозы применении больным вводят интерферон альфа-2а (ИФНа, чаще отечественный препарат - реаферон) 3 раза в неделю (1, 3 и,5 и дни) внутримышечно с повышением (эскалацией) разовой дозы от начальной 2х10⁶ МЕ до 10-12х10⁶ МЕ. Разовая доза 3х10⁶ МЕ 3 раза в неделю сохраняется в качестве постоянной (поддерживающей) в течение 16-18 месяцев в случае регистрации полной, частичной ремиссии или стабилизации роста опухоли. Следует иметь в виду, что первичная оценка эффективности тера-

пии и, следовательно, целесообразности ее продолжения может быть сделана только после применения интерферона альфа-2а в указанных выше дозах в течение 6-8 недель.

Лечение ИФНа прекращается лишь при возникновении выраженных побочных реакций или полной непереносимости препарата (аллергические реакции, нейротоксичность, лейкопения III степени). Перед прекращением лечения ИФНа предпринимают попытку отказа от дальнейшего повышения или снижения дозы до переносимой.

При отсутствии или недостаточной регрессии подкожных и внутрикожных метастазов, полученных с помощью системной лекарственной терапии и в особенности ПХТ по схеме DBDT, программа лечения дополняется лазерной коагуляцией и/или лазерной интерстициальной гипертермией метастатических образований

Включение в схему лечения лазерной коагуляции и/или интерстициальной гипертермии внутрикожных и подкожных метастазов при лечении диссеминированной меланомы **повышает процент клинически значимого эффекта с 32% до 64%**. Средняя длительность безрецидивного периода при полной клинической ремиссии составила по опыту НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова 48 мес. (от 18 до 84 мес.), а при частичной ремиссии – 8 мес. (от 3 до 15 мес.).

Лазерную коагуляцию или лазерную интерстициальную гипертермию внутрикожных и/или подкожных метастазов меланомы кожи осуществляли с помощью диодного лазера с длиной волны излучения 810нм и выходной мощностью до 15 Вт при соблюдении следующих условий:

Система доставки света: очищенное волокно с плоским торцом

Техника: коагуляция или интерстициальная гипертермия

Подготовка пациентов

Очистка и дезинфекция кожи

Оборудование и параметры излучения

Лазер: диодный лазер (длина волны излучения 810нм)

Мощность выходная при проведении операции: 2-6 Вт

Режим лазерного воздействия: непрерывный, контактный

Торцом световода производят либо тотальную коагуляцию метастазов (выходная мощность излучения – 6Вт) в пределах здоровых тканей, окружающих метастатические узлы, либо погружают торец световода в опухолевый узел и выполняют так называемую лазериндуцированную интерстициальную термотерапию

пию (ЛИТТ) опухолевой ткани (выходная мощность лазера 2-3 Вт, экспозиция – 10-15 сек). Ожоговую рану обрабатывают концентрированным раствором марганцевокислого калия в течение 10-14 дней. Образующейся струпу удаляют в редких случаях только при инфицировании раны, когда вокруг ожоговой раны отмечается гиперемия здоровой кожи. Дно ожоговой раны обрабатывают 3% раствором перекиси водорода, раствором мирамистина, а затем используют мазь «Левомиколь». Через 3-4 недели обязательно проводят контрольный осмотр и оценивают эффективность лазерного воздействия. При признаках процидива и появлении новых метастазов производят повторную лазерную коагуляцию в пределах здоровых тканей с последующей химиотерапией.

В материалах НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова МЗ РФ после лазерной коагуляции или интерстициальной гипертермии 4 пациентов (11%) получали иммунотерапию (ИНФ•), а 22 больных (58%) подвергались химиотерапии: дакарбазин – 21%, по схеме DBDT – 32% и CCNU+проспидин – 5% больных. У 12 (32%) больных последующая терапия проводилась в связи с прогрессированием или рецидивом заболевания, а у 14 (37%) пациентов для консолидации эффекта проводимого комплексного лечения. Именно в этой группе были достигнуты наиболее стойкие ремиссии.

Возможные осложнения, их профилактика и купирование.

Следует отметить, что побочные эффекты химиотерапии и иммунотерапии, однако, не лимитируют лечение. При полихимиотерапии чаще возможны жалобы на тошноту и рвоту, чем при монотерапии которые вполне купируются препаратами из группы антагонистов регуляторов 5-НТ₃ (зофран, китрил). Умеренная миелодепрессия при сочетанном введении, например, аранозы и интерлейкина была практически на том же уровне, что и при монохимиотерапии аранозой. Как правило гематологические осложнения в результате применения CCNU или BCNU с проспидином не препятствуют проведению многократных циклов и не нуждаются в коррекции, как при использовании программы DBDT. В редких случаях возможно назначение препаратов гемопоэтических колониестимулирующих факторов – лейкомакса, нейпогена или граноцита, введение которых допустимо не ранее, чем через 24 часа после окончания химиотерапии.

Достаточно часто у пациентов наблюдается гипертермия; связанная с введением ИФНа, но она обычно преходяща, зависит от дозы интерферона и купируется парацетамолом.

Весьма умеренные побочные эффекты в целом не препятствуют более широкому использованию последовательной комбинации аранозы с ИФНа, и прежде всего, у больных, ранее не подвергавшихся другой химиотерапии.

При проведении лазерной коагуляции и интерстициальной гипертермии осложнений не наблюдалось.

Эффективность использования метода.

Из 38 больных, получавших комбинированное лечение, у 14 (37%) был получен объективный ответ, в том числе 6 (16%) полных и 8 (21%) частичных ответов. Стабилизация процесса была отмечена у 12 больных (32%) и у такого же количества пациентов имело место прогрессирование заболевания. Наилучший противоопухолевый эффект ПХТ был получен при использовании т.н. «Дортмундской программы DBDT» - 29% общего ответа при 8% полных; 21% частичных ремиссий и 35% стабилизации процесса. Следует подчеркнуть, что подобный результат получен в группе; где химиотерапия у 71% больных проводилась в качестве лечения второй и третьей линии.

Наиболее эффективным оказалось сочетание лазерной коагуляции или лазерной интерстициальной гипертермии с полихимиотерапией по схеме DBDT (дакарбазин+цисплатин+BCNU+ тамоксифен). В этой группе больных (16 пациентов – 42% от общего количества больных) удалось достичь 56% общего ответа на лечение, и что особенно важно 31% полного ответа. У всех больных с общим ответом на лечение полихимиотерапия проводилась как до, так и после лазерной коагуляции или интерстициальной гипертермии с консолидирующей целью.

Несмотря на невысокую частоту общего ответа (не более 25%) в других группах больных (лазерная коагуляция в сочетании с монохимиотерапией дакарбазином, или химиоиммунотерапией, или ПХТ по схеме CCNU + проспидин), эти комбинации могут быть рекомендованы в качестве паллиативного метода лечения.

Результаты полихимиотерапии по программе **CVD** показывают, что дополнение дакарбазина винбластином и цисплатином не приводит к повышению

частоты общего ответа по сравнению с монокимиотерапией дакарбазином (19,5% общего ответа). При проведении программы CVD этот показатель, как и частота полных и частичных ремиссий, оказываются практически идентичными МХТ дакарбазином (соответственно, 18%, 2% и 16%) .

Сравнительно низкая частота общего лечебного ответа на программы CCNU или BCNU+ проспидин (15 и 14%), в принципе могла быть ожидаема, т.к. он был получен почти исключительно при химиотерапии второй и третьей линии у больных с практически исчерпанным эффектом от других программ. Вместе с тем. сравнение клинически значимых эффектов (полные + частичные ремиссии + стабилизация процесса) позволяет констатировать, что даже в таких весьма неблагоприятных условиях в результате применения двух последних программ можно добиться определенных положительных эффектов. Данное обстоятельство позволяет расценивать комбинации CCNU (CeeNLI) с проспидином и BCNU (BiCNU) с проспидином как обладающие противоопухолевой активностью в цитостатической химиотерапии ДМК второй и третьей линии. Изучение вновь предложенных программ химиотерапии показывает, что подобные комбинации могут быть использованы у больных с исчерпанным эффектом от указанных выше вариантов химиотерапии I и II линии, в том числе, благодаря удовлетворительной переносимости у больных с отягощенным статусом (в среднем 60% по шкале Карновского) и в амбулаторных условиях в качестве химиотерапии II и III линии.

Важным с точки зрения оценки эффективности химиотерапии в качестве первого этапа комбинированного лечения ДМК или завершающего (консолидирующего) его компонентов представляется сравнительная оценка различных программ моно- и полихимиотерапии. Фактически при всех программах химиотерапии чаще всего регрессировали метастазы меланомы в кожу, подкожную клетчатку и лимфатические узлы. Вместе с тем, нельзя не отметить, что при этом наилучший ответ на лечение (частичный ответ у половины больных и вплоть до полных ремиссий у одной трети) наблюдался только в случае проведения программы DBDT. Аналогичным образом полные ремиссии при метастазах в печень, поджелудочную железу и желчный пузырь были получены лишь в случае использования той же программы химиотерапии.

Длительность достигнутых и прослеженных до конца полных ремиссий значительно превышает (в 1,7-2,6 раза) сроки частичных ответов в группах больных, подвергавшихся химиотерапии дакарбазином или в режимах DBDT и CVD.

В целом же необходимо подчеркнуть, что, даже в случае использования программ химиотерапии II и, в определенной степени, III линии (предпочтительнее в режиме DBDT), может быть получен вполне удовлетворительный объективный лечебный ответ, весьма значительной продолжительности (до 84 месяцев), обосновывающий попытки применения в порядке химиотерапии II и III линии, измененных по сравнению с использованными предшествующими комбинациями цитостатиков.

Интерес с точки зрения задач комбинированного лечения представляет сопоставление эффективности одних и тех же программ химиотерапии, использовавшихся в качестве первой, второй и третьей линии.

Режим DBDT отличается не только более высокой частотой и продолжительностью ремиссий у смешанного контингента, где 71% составляли пациенты с ДМК, но и характеризуется большей эффективностью при висцеральных метастазах, в т.ч. при лечении в качестве препаратов II и III линии. Важно, что эффективность программы DBDT в этом случае существенно не снижается по сравнению с результатами применения в I линии. Достаточно выраженная токсичность данного режима, однако, не является лимитирующей, не приводит к фатальным осложнениям и обычно характеризуется спонтанной регрессией к моменту начала очередного цикла.

Очевидно, что программы комбинированной химиотерапии проспидином с CCNU (CseNU) или BCNU (BiCNU), использованные почти исключительно в качестве лекарственного лечения ДМК II и III линии, отличаются минимальными осложнениями и не исключают возможность получения ремиссий.

Таким образом, перспективные направления по улучшению результативности терапии больных ДМК лежат не только на пути использования новых химиотерапевтических препаратов и их комбинаций, но и в сочетании химиотерапии и химиоиммунотерапии с лазерной коагуляцией или лазерной интерстициальной гипертермией для воздействия на внутрикожные и подкожные метастазы диссеминированной меланомы кожи, резистентные или малочувствительные к предыдущему лечению.