

*А.В. Новик^{1,2}, С.А. Проценко¹, И.А. Балдуева^{1,3}, Л.М. Берштейн¹, В.Н. Анисимов¹,
А.И. Семенова¹, Д.Х. Латипова¹, Е.В. Ткаченко¹, Т.Ю. Семглазова^{1,3}*

Первые результаты оценки клинической эффективности применения мелатонина и метформина у больных диссеминированной меланомой кожи, получающих первую линию системной терапии дакарбазином

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

²ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России

³ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель исследования - оценка эффективности и безопасности применения комбинаций препарата эпифиза мелатонина с дакарбазином или антидиабетического бигуанида метформина с дакарбазином по сравнению с монотерапией дакарбазином в первой линии терапии метастатической меланомы кожи. В период с марта 2014 по декабрь 2015 больные диссеминированной меланомой кожи, получали в качестве 1-й линии системного лечения дакарбазин 1000 мг/м² внутривенно в 1 день 28-дневного цикла в виде монотерапии (группа 1) или в сочетании с терапией мелатонином 3 мг внутрь ежедневно (группа 2) или в сочетании с метформином 850 мг 2 раза в день внутрь ежедневно (группа 3). Рандомизировано 36 больных (15 - в 1 группе, 9 - во 2, 13 - в 3). Проведено 119 циклов терапии. Эффективность лечения составила 11% в 1 и 2 группах, 8,3% - в третьей группе ($p=0,57$). Медиана времени до прогрессирования была 52, 79 и 63 дня в 1, 2 и 3 группах соответственно ($p=0,468$). У двух больных во 2 и 3 группах отмечены длительные и поздние ответы на терапию. Осложнений терапии 3-4 степени не было. Таким образом, сочетание дакарбазина с мелатонином или метформином удовлетворительно переносилось больными и не приводило к значимому повышению частоты нежелательных явлений. В промежуточном анализе не показано повышения эффективности в группах со стандартной терапией по сравнению с монотерапией дакарбазином. Выявленные отсроченные ответы в группах мелатонина и метформина позволяют предполагать наличие существенного иммунологического компонента в механизме действия этих препаратов, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: меланома кожи, дакарбазин, мелатонин, метформин

В последние годы достигнут значительный прорыв в лечении диссеминированной мелано-

мы кожи. В клиническую практику вошло несколько новых групп препаратов, что позволило значительно увеличить эффективность лечения. Если ранее лишь 15% больных переживали 1 год с момента начала лечения метастатического процесса, то сейчас до 51% пациентов живут более 2 лет [5]. В свете таких достижений химиотерапия диссеминированной меланомы, казалось бы, отходит на второй план. Однако, низкая доступность новых методов терапии все еще сохраняет монотерапию дакарбазином в качестве актуального стандарта лечения в РФ [2]. Частота объективных ответов при данном лечении составляет по разным источникам от 5 до 28 % [17]. Еще у 10-20% больных наблюдается стабилизация опухолевого процесса. Безусловно, такая низкая частота объективных ответов требует поиска новых и доступных путей повышения эффективности лечения.

Достижения, в первую очередь, предклинической и молекулярной онкологии показали возможность достижения такого результата с использованием мелатонина и метформина. Мелатонин – нейrogормон, который продуцируется преимущественно эпифизом [19]. Широкое изучение свойств мелатонина в процессах регуляции циркадных ритмов, старения, канцерогенеза показало, что нарушения его синтеза часто сопровождают развитие злокачественных опухолей [1,4]. При изучении свойств мелатонина было показано, что он не только участвует в регуляции циркадных ритмов, но и имеет значение для процессов регуляции иммунной системы [15,19].

Метформин – синтетический бигуанид, используемый весьма широко в качестве препарата для лечения сахарного диабета 2 типа. Предполагается несколько возможных противоопухолевых механизмов действия препарата. Во-первых, метформин может снижать уровень глюкозы, ее повышенное потребление опухолевыми клетками и уменьшать давно известный эффект Варбурга [16,22]. Это сочетается со снижением уровня инсулина, что затрагивает функционирование системы инсулиноподобного фактора

роста, рассматриваемой в настоящее время в качестве одной из основных мишеней для таргетной терапии [23,25]. Важное значение придается также подавлению функции mTOR под влиянием метформина, что схоже с эффектом некоторых зарегистрированных сегодня таргетных препаратов [28,30]. Кроме того, предполагается значительная иммуномодулирующая роль метформина, которая не изучена еще в достаточной мере [3,26] .

Таким образом, добавление мелатонина или метформина к дакарбазину может увеличить эффективность стандартной терапии меланомы. Поскольку данная гипотеза не изучена в доста-

точной мере в ходе клинических исследований, для ее проверки проводится описываемое рандомизированное исследование II фазы.

Материалы и методы

С марта 2014 г. по декабрь 2015 г. в исследование скринировано 38 больных, включено 36 пациентов с диссеминированной меланомой кожи, не получавших ранее системной терапии по поводу метастатического процесса. В отличие от общей популяции таких пациентов из исследования исключались больные с наличием нелеченых или прогрессирующих метастазов в головном мозге и пациенты с сахарным диабетом, требующие проведения сахароснижающей терапии. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1.
Характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика	Дакарбазин	Дакарбазин + мелатонин	Дакарбазин + метформин	p	Всего
Всего больных	15	9	13		36
Количество циклов терапии	49	35	35		119
Среднее время наблюдения	168	114	160	0,7	151
Пол: мужской женский	4 11	4 5	3 9	0,589	11 25
Средний возраст (диапазон)	56,2 27-78	53,6 33-69	51,2 27-65	0,685	53 27-78
Стадия заболевания: M1a M1b M1c	3 (20%) 4 (26,7%) 8 (53,3%)	0 3 (33,3%) 2(66,7%)	0 2 (16,7%) 10 (83,3%)	0,149	3 (8,3%) 9 (25%) 24 (66,7%)
Локализация метастазов					
Кожа и мягкие ткани	11(73,3%)	4 (44,4%)	5 (41,7%)	0,183	20 (55,6%)
Лимфатические узлы	6 (40%)	5 (55,6%)	4 (33,3%)	0,586	15 (41,7%)
Легкие	11 (73,3%)	4 (44,4%)	5 (41,7%)	0,129	23 (63,9%)
Печень	3(30%)	3 (33%)	3(25%)	0,766	9 (25%)
Надпочечники	3 (20%)	0	0	0,101	3 (8,3%)
Почки	1 (6,7%)	0	1 (8,3%)	0,690	2 (5,6%)
Головной мозг	1 (6,7%)	1 (11,1%)	2 (16,7%)	0,714	4 (11,1%)
Кости	2 (13,3%)	2 (22,2%)	3 (25%)	0,727	7 (19,4%)
Уровень ЛДГ					
Высокий	8 (53,3%)	3(33%)	2 (16,7%)	0,523	11 (30,6%)
Низкий	1 (40%)	3(33%)	5 (41,7%)		16 (44,4%)
Этап исследования: Лечение Наблюдение	4 (26,7%) 11 (73,3%)	2 (22,2%) 7 (77,8%)	1 (8,3%) 11 (91,7%)	0,438	7 (19,4%) 29 (80,6%)

Таблица 2.
Осложнения лечения (все степени)

Нежелательное явление	Дакарбазин, %	Дакарбазин + мелатонин, %	Дакарбазин + метформин, %	p
Лихорадка	6,3	0	0	0,494
Нейтропения	6,3	0	16,7	0,335
Парестезии	6,3	0	0	0,494
Дыхательная недостаточность	0	10	0	0,237
Пневмония	0	10	0	0,237
Флебит (поверхностный)	0	10	0	0,237
Анемия	0	0	8,3	0,329
Анорексия	0	0	8,3	0,329
Астения	0	10	33,3	0,034
Диарея	0	0	16,7	0,102
Лейкопения	0	0	16,7	0,102
Нейтропения	0	0	8,3	0,329
Повышение АЛТ	0	10	8,3	0,457
Рвота	0	0	8,3	0,329
Снижение веса	0	0	8,3	0,329
Тошнота	0	0	16,7	0,102
Без осложнений	93,8	80	83,3	0,547

Больные, соответствовавшие критериям включения, рандомизировались на основании подстадии М по классификации TNM (M1a, M1b, M1c), наличия или отсутствия нарушений обмена глюкозы и/или нарушений сна. По данным, представленным в табл. 1, различий приведенных характеристик между больными в разных группах лечения обнаружено не было.

Все больные получали терапию дакарбазином 1000 мг/м² в первый день 28-дневного цикла. В группах терапии с мелатонином и метформином больные получали, соответственно, мелатонин 3 мг внутрь на ночь или метформин по 850 мг внутрь 2 раза в день. Оценка эффективности терапии проводилась по критериям RECIST 1.1 [6], оценка токсичности – по критериям NCI CTC AE v.4 [14]. Оценка общей выживаемости проводилась от начала лечения до смерти по любой причине, оценка времени до прогрессирования – от начала лечения до первых признаков прогрессирования заболевания или смерти от заболевания.

Для статистической обработки использовались методы описательной статистики, критерий χ^2 Пирсона, метод Каплана-Мейера с использованием для сравнения распределений лог-ранк теста. Все показатели эффективности использования комбинированных групп препаратов сравнивались с показателями в группе дакарбазина.

Результаты и их обсуждение

Всего у 36 больных проведено 119 циклов терапии при средней длительности наблюдения за больными 153 дня. Осложнения лечения по группам терапии представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, все варианты терапии, в целом, переносились хорошо. За время исследования отмечен 1 летальный исход на фоне лечения, однако, причина этого события достоверно установлена не была, и однозначно связать его с проводимой терапией не представляется возможным. Осложнений 3-4 ст. не было.

При сравнении по частоте осложнений в целом группы не отличались между собой ($p=0,547$). Вместе с тем, отмечена более высокая частота астении в группе комбинированной те-

рапии дакарбазином и метформином ($p=0,034$), что нуждается в дальнейшем анализе и сопоставлении с исходным состоянием больных.

Эффективность терапии представлена в таблице 3, кривые общей и безрецидивной выживаемости на рис. 1.

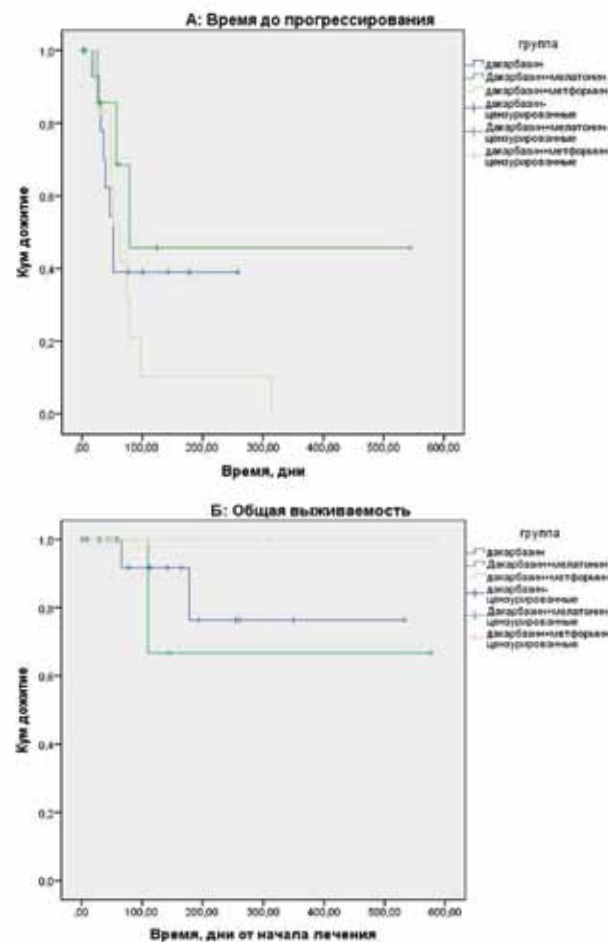


Рисунок 1. Время до прогрессирования (А) и общая выживаемость (Б) больных, получавших лечение в проводившемся исследовании.

Таблица 3.
Эффективность терапии

Характеристика	Дакарбазин	Дакарбазин + мелатонин	Дакарбазин + метформин	p 2-1	p 3-1
Группа	1	2	3		
Всего больных	15	9	13		
Ответ на лечение (RECIST 1.1)					
Полный регресс	0	1 (11,1%)	0	0,57	0,9
Частичный регресс	1 (11%)	0	1 (8,3%)		
Стабилизация	4 (26,7%)	2 (22,2%)	1 (8,3%)		
Прогрессирование	8 (53%)	3 (33,3%)	9 (75%)		
Не оценен	2 (13,3%)	3 (33,3%)	1 (8,3%)		
Время до прогрессирования					
Медиана, дни	52	79	63	0,468	0,569
6 мес.	41%	45%	11%		
1 год	41%	45%	11%		
Общая выживаемость					
Медиана	НД	НД	НД	0,53	0,248
6 мес.	77%	67%	100%		
1 год	77%	67%	100%		

Различий в эффективности терапии на момент анализа не выявлено ($p>0,1$).

При анализе кривых выживаемости отмечается практически идентичный ход кривых в первые 2 месяца наблюдения (до первой оценки эффективности лечения) и тенденция к их расхождению после 3 мес. (для времени до прогрессирования) и 6 мес. (для общей выживаемости). Короткие сроки наблюдения не позволяют с уверенностью выделить какую-либо тенденцию в отношении данных показателей. Значительная продолжительность жизни пациентов во всех группах лечения может быть обусловлена проведением новых методов терапии у больных, завершивших участие в исследовании, влияние которых на продолжительность жизни уже доказано. Так, 4 больных (20% от прогрессирующих пациентов) получали ипилимумаб, 3 пациентов (15%) – вемурафениб и 2 (10%) – ниволумаб.

Интересно отметить, что в ходе лечения у одной пациентки, получавшей мелатонин и дакарбазин, полный регресс развился лишь после 12-го цикла терапии и сохраняется к настоящему моменту 18+ мес. У другой больной, получавшей метформин с дакарбазином, отмечалось развитие частичного регресса, длившегося 6 мес. Однако, после прекращения лечения в рамках исследования больная продолжала терапию метформинном, что привело к развитию стабилизации процесса еще в течение 5 мес.

По имеющимся сведениям, применение мелатонина для увеличения эффективности стандартных методов терапии изучалось при разных локализациях злокачественных опухолей. Было показано что препарат может увеличивать общую выживаемость больных раком желудка [4], а также эффективность применения химиотерапии и химиолучевой терапии у больных разными солидными опухолями [27, 29]. R. Gonzales с соавторами показали возможность достижения объективных ответов при использовании высоких доз мелатонина у больных меланомой кожи [7]. Авторы предположили, что существует взаимосвязь между дозой препарата и эффектом лечения. В исследованиях P. Lissoni с соавторами [8-10] было продемонстрировано увеличение общей выживаемости у больных, получавших мелатонин в адъювантном режиме или вместе с интерлейкином-2 при местно распространенной или метастатической меланоме кожи, соответственно. Эффективность схем химиоиммунотерапии, включавших мелатонин, оказалась сопоставимой с другими схемами без этого препарата. Стоит отметить, что во всех указанных исследованиях использовалась высокая доза мелатонина. В нашем исследовании отмечена тенденция к увеличению показателей времени до прогрессирования заболевания у больных, получавших мелатонин. При

этом различия в частоте объективных ответов, на сегодняшний день, отсутствуют. Это, среди иных объяснений, можно расценивать как свидетельство иммунологического механизма действия препарата. Об этом же свидетельствует позднее развитие единственного частичного регресса, зарегистрированного в исследовании. Подтверждение данной гипотезы может быть получено при запланированном в ходе исследования анализе иммунологических показателей, который будет опубликован позднее.

Метформин изучался как компонент комплексной терапии рака молочной железы [18], рака поджелудочной железы [24], рака предстательной железы [12] и при солидных опухолях [11]. Однако, большинство этих исследований были ретроспективными, причем, главным образом, проводились на больных, страдавших сахарным диабетом, что не позволяет полноценно сопоставить их с нашим исследованием. Проведенный поиск в системе PubMed по запросу «melanoma and (metformin or metphormin) and clinical trial» не позволил выявить схожих исследований при меланоме кожи. В нашем исследовании отмечена тенденция к большей частоте нежелательных явлений (прежде всего, слабости) у больных, получавших метформин. Подобное явление является ожидаемым, если учитывать использование двух препаратов в комбинации. В целом, в нашем исследовании добавление метформина к дакарбазину оказалось безопасным.

При оценке эффективности сочетанного применения дакарбазина и метформина любопытным является меньшая частота стабилизаций процесса, хотя эти различия не являются статистически значимыми. Зарегистрированный нами в ходе лечения отложенный эффект метформина, а также возможность продления эффекта после прогрессирования процесса также наводят на мысль о преимущественно иммунологическом характере действия препарата. Экспериментальные исследования подтверждают нашу гипотезу. Так, в исследовании С. Oliveras-Ferraro с соавторами [20] было показано, что метформин приводит к усилению экспрессии молекул HLA I класса опухолевыми клетками, что делает их более иммуногенными и позволяет нивелировать один из ключевых механизмов ускользания опухоли от иммунного ответа. В работе В.М. Дильмана и соавт. метформин эффективно устранял признаки метаболической иммунодепрессии, не уступая в этом отношении фенформину [3]. Кроме того, метформин может вызывать развитие клеточного старения - естественного защитного механизма от избыточной пролиферации [21]. Помимо этого, этот бигуанид может подавлять некоторые сигнальные пути, активированные с участием рецептора эпидермального фактора

роста [13] и ингибировать эпителиально-мезенхимальный переход [13].

Заключение

Добавление мелатонина или метформина к дакарбазину является безопасным и не приводит к значимому повышению частоты нежелательных явлений. В промежуточном анализе не было показано повышения эффективности в группах со стандартной терапией по сравнению с монотерапией дакарбазином ($p > 0,1$). Выявленные отсроченные ответы в группах мелатонина и метформина предполагают существенный иммунологический компонент в их механизме действия, что требует дальнейшего изучения, в том числе, в отношении эффективности лечения при более длительном прослеживании больных.

Прочая информация

Исследование зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov. Номер исследования NCT02190838.

ЛИТЕРАТУРА

- Анисимов В. Н., Айлазян Э. К., Батурин Д. А. и др. Световой режим, ановуляция и риск злокачественных новообразований женской репродуктивной системы: Механизмы связи и профилактика // Журнал акушерства и женских болезней. — 2003. — Т. LII — № 2 — С. 47-58.
- Демидов Л. В., Булавина И. С., Гладков О. А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. — 2015. — Т. 4, спецвыпуск — С. 162-170.
- Дильман В. М., Берштейн Л. М., Бобров Ю. Ф. и др. Метформин как средство оценки роли эндокринно-обменных нарушений в возрастном снижении иммунитета // Физиол. человека. — 1981. — Т. 7. — № 2. — С. 357-359.
- Ермаченков Н. А., Гуляев А. В., Анисимов В. Н. Мелатонин и рак толстой кишки: Повышение эффективности стандартного лечения // Вестник Северо-Западного Государственного Медицинского Университета им. И.И. Мечникова. — 2012. — Т. 4. — № 1. — С. 78-83.
- Проценко С. А. Дискуссия: «Есть ли место химиотерапии в лечении больных метастатической меланомой?»: Против // М: XIX Российский онкологический конгресс. — 2015.
- Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised recist guideline (version 1.1) // Eur J Cancer. — 2009. — Vol. 45. — I.2. — P. 228-247.
- Gonzalez R., Sanchez A., Ferguson J. A. et al. Melatonin therapy of advanced human malignant melanoma // Melanoma Res. — 1991. — Vol.1 -I.4.- P. 237-243.
- Lissoni P., Barni S., Tancini G. et al. A randomised study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs interleukin 2 plus the pineal neurohormone melatonin in advanced solid neoplasms other than renal cancer and melanoma // Br J Cancer. — 1994. — Vol. 69. — I.1. — P. 196-199/
- Lissoni P., Brivio O., Brivio F. et al. Adjuvant therapy with the pineal hormone melatonin in patients with lymph node relapse due to malignant melanoma // J Pineal Res. — 1996. — Vol. 21. -I.4. — P. 239-242.
- Lissoni P., Vaghi M., Ardizzoia A. et al. A phase ii study of chemoneuroimmunotherapy with platinum, subcutaneous low-dose interleukin-2 and the pineal neurohormone melatonin (p.l.m.) as a second-line therapy in metastatic melanoma patients progressing on dacarbazine plus interferon-alpha // In Vivo. — 2002. — Vol. 16. -I.2. — P. 93-96.
- MacKenzie M. J., Ernst S., Johnson C., Winquist E. A phase i study of temsirolimus and metformin in advanced solid tumours // Invest New Drugs. — 2012. — Vol. 30. — I.2. — P. 647-652.
- Clements A., Gao B., Yeap S. H. et al. Metformin in prostate cancer: Two for the price of one // Ann Oncol. — 2011. — Vol. 22. — I.12. — P. 2556-2560.
- Del Barco S., Vazquez-Martin A., Cufi S. et al. Metformin: Multi-faceted protection against cancer // Oncotarget. — 2011. — Vol. 2. — I.12. — P. 896-917.
- Institute N. C. Common terminology criteria for adverse events (ctcae).-U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. — 2010. — 196 p.
- Kidd P. Th1/th2 balance: The hypothesis, its limitations, and implications for health and disease // Altern Med Rev. — 2003. — Vol. 8. — I.3. — P. 223-246.
- Li D. Metformin as an antitumor agent in cancer prevention and treatment // J Diabetes. -2011. — Vol. 3. — I.4. — P. 320-327.
- Lui P., Cashin R., Machado M. et al. Treatments for metastatic melanoma: Synthesis of evidence from randomized trials //Cancer Treat Rev. — 2007. — Vol. 33. — I.8. — P. 665-680.
- Martin-Castillo B., Dorca J., Vazquez-Martin A. et al. Incorporating the antidiabetic drug metformin in her2-positive breast cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy and trastuzumab: An ongoing clinical-translational research experience at the catalan institute of oncology // Ann Oncol. — 2010. — Vol. 21. — I.1. — P. 187-189.
- Miller S. C., Pandi-Perumal S. R., Esquifino A. I. et al. The role of melatonin in immuno-enhancement: Potential application in cancer // Int J Exp Pathol. — 2006. — Vol. 87. — I.2. — P. 81-87.
- Oliveras-Ferraro C., Cufi S., Vazquez-Martin A. et al. Metformin rescues cell surface major histocompatibility complex class i (mhc-i) deficiency caused by oncogenic transformation // Cell Cycle. — 2012. — Vol. 11. — I.5. — P. 865-870.
- Peeper D. Metabolism in cellular senescence and therapy // European Journal of Cancer. — 2013. — Vol. 47. — I. Supplement 1. — P. 353.
- Pierotti M. A., Berrino F., Gariboldi M. et al. Targeting metabolism for cancer treatment and prevention: Metformin, an old drug with multi-faceted effects // Oncogene. — 2013. — Vol. 32. — I.12. — P. 1475-1487.
- Pollak M. The insulin receptor/insulin-like growth factor receptor family as a therapeutic target in oncology // Clin Cancer Res. — 2012. — Vol. 18. — I.1. — P. 40-50.
- Pollak M. Metformin and pancreatic cancer: A clue requiring investigation // Clin Cancer Res. — 2012. — Vol. 18. — I. 10. — P. 2723-2725.

25. Rozengurt E., Sinnett-Smith J., Kiszfalvi K. Crosstalk between insulin/insulin-like growth factor-1 receptors and G protein-coupled receptor signaling systems: A novel target for the antidiabetic drug metformin in pancreatic cancer // *Clin Cancer Res.* — 2010. — Vol. 16. — I.9. — P. 2505-2511.
26. Schott S., Bierhaus A., Schuetz F. et al. Therapeutic effects of metformin in breast cancer: Involvement of the immune system? // *Cancer Immunol Immunother.* — 2011. — Vol. 60. — I.9. — P. 1221-1225.
27. Seely D., Wu P., Fritz H. et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: A systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Integr Cancer Ther.* — 2012. — Vol. 11. — I. 4. — P. 293-303.
28. Vazquez-Martin A., Oliveras-Ferreras C., Del Barco S. et al. If mammalian target of metformin indirectly is mammalian target of rapamycin, then the insulin-like growth factor-1 receptor axis will audit the efficacy of metformin in cancer clinical trials // *J Clin Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — I. 33. — P. e207-209; author reply e210.
29. Wang Y. M., Jin B. Z., Ai F. et al. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Cancer Chemother Pharmacol.* — 2012. — Vol. 69. — I.5. — P. 1213-1220.
30. Wysocki P. J., Wierusz-Wysocka B. Obesity, hyperinsulinemia and breast cancer: Novel targets and a novel role for metformin // *Expert Rev Mol Diagn.* — 2010. — Vol. 10. — I.4. — P. 509-519.

Поступила в редакцию 12.01.2016 г.

*A.V.Novik^{1,2}, S.A.Protsenko¹, I.A.Baldueva^{1,3},
L.M.Berstein¹, V.N.Anisimov¹, A.I.Semenova¹,
D.Kh.Latipova¹, E.V.Tkachenko¹, T.Yu.Semiglazova^{1,3}*

The first results of assessment of clinical efficacy of melatonin and metformin in patients with disseminated skin melanoma receiving dacarbazine as first-line systemic therapy

¹ N.N.Petrov Research Institute of Oncology

² St. Petersburg State Pediatric Medical University

³ I.I. Mechnikov North-West State Medical University
St. Petersburg

The aim of the study was to assess efficacy and safety of combined therapy with dacarbazine and melatonin or metformin in comparison with dacarbazine alone in the 1st line of therapy of cutaneous melanoma. Thirty-six patients with disseminated melanoma, therapy naïve, were included between March 2014 and December 2015. Patients received DTIC 1000 mg/m² in day 1 of 28-day cycle either as monotherapy (group 1) or in combination with melatonin 3 mg PO daily (group 2) or metformin 850 mg 2 times a day PO daily (group 3). Thirty-four patients were randomized (15 in group 1, 8 – in group 2, 13 – in group 3) and received 119 cycles of therapy. Response rate was 11% in groups 1 and 2, and 8,3% – in group 3 (p=0,57). Median time to progression was 52, 79 and 63 days, respectively in the 1st, 2nd and 3rd group (p=0,468). Two patients from the 2nd and 3rd group showed delayed response to therapy. No adverse events of grade 3-4 were seen. Thus, DTIC with melatonin or metformin was well tolerated. No meaningful increase of adverse event incidence was seen. No benefit of either combination was shown in this interim analysis. Delayed responses in melatonin and metformin combination groups were registered. This suggests immunologic effect of both drugs and warrants further study.

Key words: skin melanoma, dacarbazine, melatonin, metformin