

7. *Гешелин С.А. и др.* Протеолитические ферменты и их ингибиторы в клинической и экспериментальной онкологии // *Вопр. онкол.* 1984. 30. № 10. С. 9–18.
8. *Орехович В.Н. и др.* Роль протеолитических ферментов в регуляции физиологических процессов // *Вестн. АМН СССР.* 1984. С. 3–10.
9. *Ивашкевич А.А.* Об участии тканевых протеолитических ферментов в иммунологической активности организма // *Тез. докл. Всесоюзн. конф. Киев, 1981.* С. 153 – 154.
10. *Кульберг А.Я.* Регуляция иммунного ответа М., 1986.
11. *Pietras R.J. et al.* Lysosomal cathepsin-B-like activity // *J. Histochem.* 1981. Vol. 29. Suppl. P. 440–450.
12. *Tchorzevski Henryk.* Protease inhibitors diminish lymphocyte stimulation in vitro. // *Immunol. Leth.* 1995. Vol. 46. № 3. P. 237–240.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

4 апреля 2005 г.

УДК: 612.111.1:615.7:615.849:611.663-006.6

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

© 2005 г. *Ю.С. Сидоренко, Е.В. Вереникина, Е.М. Франциянц, Г.А. Неродо*

We present results of treatment of 26 patients with locally-advanced ovarian cancer using the method of double drainage for performing courses of adjuvant chemoimmunotherapy which allows to increase the term of survival, to improve life quality of ovarian cancer patients, to decrease toxic side-effects of antitumour therapy, to reduce the time of chemotherapy, and also to perform the analysis of discharge directly from the zone of pathologic focus and to predict the direction of the process.

При лечении рака яичников весьма важным считается выбор первого этапа комбинированного лечения. Что касается больных с распространенным раком яичников, то выбор первого этапа является дискуссионным: если одни авторы предлагают всегда начинать с операции, то другие предпочитают оперативному вмешательству химиотерапию с целью уменьшения объема опухолевых масс и патологических выпотов, существует и третье мнение о применении химиотерапии в адьювантном режиме.

Так, результаты исследования двух анализируемых вариантов лечения 413 больных раком яичников выявили, что по критерию выживаемости больных с распространенным раком яичников наиболее выгодным оказался вариант «операция+химиотерапия» [1]. Однако дальнейшая оценка показала, что при некоторых клинических ситуациях (при сочетании асциты и гидроторакса, а также в случаях, где масса метастазов преобладала над массой первичной опухоли) длительность ремиссии после операции и после химиотерапии как первых этапов лечения была практически одинаковой и не превышала 9 месяцев, а 3-летняя выживаемость колебалась в пределах 18–35 %.

Мнения о предпочтительном применении химиотерапии в адьювантном режиме придерживаются и другие авторы, применявшие при лечении прогрессирующего рака яичников в адьювантном варианте две комбинации химиопрепаратов [2].

Однако эффективность применяемых ими комбинаций химиопрепаратов составила всего 43 % (полных ремиссий – 2 человека), стабилизация процесса отмечена в 29 % случаев и прогрессирование – в 28. При этом медиана выживаемости в группе составила 10,2 месяца.

Целью настоящего исследования явилось улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с распространенным раком яичников путем применения разработанного академиком РАМН Ю.С. Сидоренко метода адьювантной химиоиммунотерапии.

Материалы и методы

Предлагаемым способом было осуществлено лечение 26 больных в возрасте 46–60 лет с распространенным раком яичников. У всех больных опухолевый процесс был верифицирован. Преимущественным морфологическим вариантом опухоли в 85 % случаев была серозная цистаденокарцинома умеренной или низкой степени дифференцировки. Уточняющая диагностика степени распространенности процесса по данным УЗИ позволила определить у больных III–IV стадию рака.

С целью объективизации эффекта до начала лечения всем больным проводился осмотр в зеркалах, ректовагинальное исследование, общие и биохимические анализы крови, рентгенография грудной клетки и экскреторная урография, радиоизотопное исследование функции почек, ультразвуковое исследование органов малого таза, состояние лимфатической системы таза и парааортальных отделов, пункция заднего свода с морфологическим исследованием.

Оперативное лечение заканчивали установкой дренажной системы по способу, предложенному Ю.С. Сидоренко (патент № 2069991, опубл. Бюлл. № 34 от 10.12.96 г.), с выведением трубки через цервикальный канал и микроиригатора через задний свод.

После проведения химиотерапии собирали содержимое, выделяемое из дренажной трубки, выведенной через цервикальный канал, и проводили в нем определение калликреина и прекаликреина по методу Т.С. Пасхиной и А.В. Кринской [3].

Результаты исследования

После проведения бимануального и ультразвукового исследования органов малого таза, а также цитологического исследования, обнаружения распространенного злокачественного процесса яичников больной первым этапом проводилось оперативное лечение в объеме надвлагалищной ампутации матки с придатками и оментэктомия. Непосредственно после надвлагалищной ампутации матки с придатками со стороны брюшной

полости в канал культи шейки матки сверху вниз во влагалище проводили дренажную трубку диаметром 0,5–0,7 см и длиной 50 см. Трубку со стороны влагалища захватывали зажимом и протягивали до выхода из него. Верхний конец трубки со стороны брюшной полости в конечном положении отставал от верхнего края культи шейки матки так, что после ее ушивания трубка располагалась над линией швов на 1,5–2 см. Дренажирование через цервикальный канал сочеталось с микроиригатором, выведенным через задний свод. Для лучшей фиксации дренажных трубок использовалась горизонтальная перемычка – лигатура, которая, опираясь на заднюю стенку культи шейки матки, удерживала дренажи в заданном направлении. Микроиригатор служил для подведения растворов химиопрепаратов в брюшную полость.

Через неделю после операции у больной из локтевой вены натошак забирали 200 мл крови в стерильный стандартный флакон с глюгициром, методом седиментации получали плазму крови. Эритроцитарную массу возвращали больной внутривенно капельно. Из плазмы крови в стерильных условиях выделяли лимфоциты. Плазму, лишенную клеток, инкубировали с цитостатиками: карбоплатин 150 мг/м^2 + циклофосфан 1000 мг/м^2 при температуре 37°C 30 мин и реинфузировали внутривенно капельно. Введение препаратов платины проводили на фоне стандартной гипергидратации и форсированного диуреза.

К лимфоцитам, выделенным из плазмы крови больных, добавляли 1,2 мг пролейкина в полной питательной среде, помещали в CO_2 -инкубатор и выдерживали в течение 24 ч, отмывали стерильным физиологическим раствором, после чего, т.е. через сутки после введения цитостатиков на лишенной клеток аутоплазме, реинфузировали больным через микроиригатор, выведенный через задний свод. Таковую последовательность процедур повторяли каждые 3 недели 4 курса, затем каждые 6 недель – 6 курсов.

Следует отметить, что при таком виде лечения мы не отмечали выраженных токсических проявлений. Уровень лейкоцитов не снижался ниже 3500. Больные переносили лечение удовлетворительно.

До и после химиотерапии больным раком яичников проведено исследование активности прекалликреина и калликреина, вычислен коэффициент их соотношения. Было установлено, что этот показатель коррелировал с продолжительностью клинической ремиссии, наблюдаемой в течение последующих после лечения двух лет.

Как видно из представленных в таблице данных, показатель К у 20 больных после лечения увеличивался относительно фоновых величин. При наблюдении за этими пациентками в течение двух лет не обнаружено признаков прогрессирования заболевания.

Уровни активности калликреина и прекаликреина и их соотношения (К) в отделяемом из брюшной полости больных раком яичников

Группа обследованных больных	Активность прекаликреина, усл. ед.	Активность калликреина, усл. ед.	Соотношение К=АПК/АК
До начала лечения	296,4±9,2	73, 5±4,4	4,1±1,1
С клиническим эффектом (n=20)	357,5±9,6 ¹	29,8±3,2 ¹	12,0±1,7 ¹
Без клинического эффекта (n=6)	376,5±11,6 ¹	188,4±6,6 ¹	2,0±0,1 ¹

Примечание. 1 – показатели достоверны по отношению к исходным значениям (p≤0,05).

У 6 больных коэффициент соотношения активности прекаликреина и калликреина снижался по сравнению с исходными данными. В сроки от 3 до 8 месяцев у этих пациенток обнаружены признаки активации злокачественного процесса.

Таким образом, положительный эффект проводимой нами адьювантной химиотерапии с использованием способа двойного дренирования заключается в сочетании системного внутривенного введения цитостатиков, биотрансформированных аутоплазмой, с подводимой непосредственно к региону распространения злокачественного процесса ЛАК-терапией, которая позволяет воздействовать даже на химиорезистентные опухолевые клетки. Это позволяет добиться увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных раком яичников, уменьшить токсические побочные проявления противоопухолевой терапии, сократить время проведения химиотерапии, так как не приходится делать перерывы в лечении в связи с отсутствием лейкопений. С другой стороны, возможность забора содержимого, выделяемого из цервикального канала через выведенный микроирригатор, позволяет проводить анализ отделяемого непосредственно из зоны патологического очага и прогнозировать направленность процесса.

Литература

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., 1989.
2. Нечунаева Т.Г., Блюмберг А.Г., Лазарев А.Ф. Современное состояние и перспективы развития экспериментальной и клинической онкологии: Материалы Рос. науч.-практ. конф., посвященной 25-летию НИИ онкологии ТНЦСО РАМН. Томск, 24–25 июня. 2004.
3. Пасхина Т.С., Кринская А.В. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке (плазме) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях// Вопр. мед. химии. 1974. Т. 20. Вып. 6. С. 660-663.