

УДК 616.5-006.81:615.37.015

*M.E. Abramov, S.L. Gutorov, E.G. Slavina, Z.G. Kadagidze,
A.I. Chertkova, E.V. Chernoglazova, L.E. Rotobelskaya, M.R. Lichinitser*

CHEMOTHERAPY + γ -IFN (INGARON) OF METASTATIC SKIN MELANOMA. CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL STUDY

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow

ABSTRACT

Clinical and immunological investigation of novel drug therapy regimen for disseminated skin melanoma has been studied. The combination regimen included ingaron, lomustine, dacarbazine and cisplatin. There was a significant response reflected a rational design of combination regimen: we have observed complete response in 10,3 % of patients, partial response in of 23,1 % patients, stable disease (≥ 3 months) in 41 % of patients. The introduction of ingaron to regimen led to increase of overall survival (15,2 months), 4.5 months higher than in chemotherapy arm. Addition of ingaron to chemotherapy did not increase frequency and grade of toxicity. Analysis of immunological status displayed that effect achieved was due to increased cytotoxic potential of NK-cells (CD16⁺).

Key words: disseminated skin melanoma, immunological status, immuno-chemotherapy, ingaron, lomustine, dacarbazine, cisplatin.

*М.Е. Абрамов, С.Л. Гуторов, Е.Г. Славина, З.Г. Кадагидзе,
А.И. Черткова, Е.В. Черноглазова, Л.Е. Ротобельская, М.Р. Личиницер**

ХИМИОТЕРАПИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ИНГАРОНА (γ -ИФН). КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН,
115478 Москва, Каширское ш., 24*

РЕЗЮМЕ

Проведено клинико-иммунологическое исследование нового режима лечения диссеминированной меланомы кожи, включающего ингарон, ломусти́н, дакарбазин и цисплатин. Достигнуты высокие лечебные результаты: полный эффект — в 10,3 % случаев, частичная регрессия опухоли — в 23,1 % случаев, стабилизация болезни (≥ 3 мес) — в 41 % случаев. Включение в режим химиотерапии ингарона приводило к достоверному увеличению медианы общей выживаемости, достигшей 15,2 мес, что на 4,5 мес выше, чем в группе контроля (химиотерапия без ингарона). Совместное применение ингарона не увеличивало частоты и степени выраженности побочных эффектов химиотерапии. Исследование иммунологического статуса показало, что достижение лечебного эффекта химиотерапии с включением ингарона было связано с увеличением цитотоксического потенциала NK-клеток (CD16⁺).

Ключевые слова: диссеминированная меланома кожи, иммунный статус, химио-иммунотерапия, ингарон, ломусти́н, дакарбазин, цисплатин.

**Гуторов Сергей Львович — ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированных методов лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии (КО); тел. (495) 324 19 59; s1gutorov@gmail.com
Абрамов Михаил Евгеньевич — старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированных методов лечения злокачественных опухолей НИИ КО*

*Славина Елена Григорьевна — ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии опухолей НИИ КО
Кадагидзе Заира Григорьевна — заведующая лабораторией клинической иммунологии опухолей НИИ КО*

*Черткова Антонина Ивановна — старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии опухолей НИИ КО
Черноглазова Екатерина Валерьевна — отделение химиотерапии и комбинированных методов лечения злокачественных опухолей НИИ КО*

Ротобельская Лидия Евгеньевна — научный сотрудник рентгено-диагностического отделения НИИ КО

Личиницер Михаил Романович — заведующий отделением химиотерапии и комбинированных методов лечения злокачественных опухолей НИИ КО

ВВЕДЕНИЕ

Роль γ -ИФН в лечении диссеминированной меланомы кожи до последнего времени остается мало изученной, несмотря на явную привлекательность цитокина для клинической практики.

В эксперименте были показаны выраженные антипролиферативные и иммуномодулирующие эффекты γ -ИФН. При этом было отмечено, что антипролиферативный эффект γ -ИФН более выражен, чем таковой у α -ИФН или β -ИФН [12].

В ранних клинических исследованиях 11 больным с различными злокачественными опухолями, резистентными к ранее проводимому лечению, вводили γ -ИФН в дозах от 0,05 мг/м² до 10 мг/м² (1 мг = 10×10^6 ЕД ИФН) — 2 раза в нед (у 6 больных внутримышечно, у 5 — внутривенно, 5 мин введение). Побочные эффекты были представлены повышением температуры тела, ознобом, слабостью, анорексией и гранулоцитопенией. Гриппоподобный синдром был аналогичен таковому при введении α -ИФН, но был существенно менее выраженным. Гранулоцитопения была переходящей и наблюдалась в период 48 – 72 ч после введения γ -ИФН. При внутривенном введении пик уровня γ -ИФН в плазме был в конце инфузии, период полужизни составил 30 мин. При внутримышечном введении пик концентрации достигался через 4 – 8 ч, период полужизни составил 4,5 ч. Пик уровня γ -ИФН коррелировал с максимумом проявления побочных эффектов. У 1 больного была отмечена частичная регрессия метастазов меланомы в кожу [6].

В дальнейшем было показано, что при метастазах меланомы кожи частота эффекта γ -ИФН при самостоятельном применении в различных дозах достигает 12 % [3–5; 9; 15].

Оптимальная доза γ -ИФН до сих пор не определена, а рекомендуемое назначение γ -ИФН в дозе 100 μ г/м² основано на экспериментальных данных. При этой дозе у больных наблюдалась максимальная иммунологическая активность γ -ИФН: активация лимфоцитов и моноцитов [8], антителозависимая цитотоксичность моноцитов, экспрессия рецепторов Fc [17] и индукция в плазме β -2-микроглобулина и уровня неоптерина [3], и такие эффекты сочетались с достижением лечебного результата.

В экспериментах на животных было показано, что ежедневное введение γ -ИФН было менее эффективным, чем введение 3 раза в нед [16]. Лабораторные и клинические данные показали, что ежедневные инъекции препарата в конечном счете повышают иммунные параметры, исходно повышенные после введения γ -ИФН [16; 10; 13].

Эти результаты были подтверждены в другой работе, где введение γ -ИФН в дозах 10 – 500 μ г 3 раза в нед вначале повышало исходно сниженный в плазме уровень неоптерина и μ -2-микроглобулина, однако при продолжении лечения наблюдалась их супрессия. При введении γ -ИФН 1 раз в нед индуцировалась продленная иммунная активация без ее снижения при повторных аппликациях препарата [2]. В

исследовании на больных было показано, что IFN- γ повышает HLA-экспрессию. Это было отмечено на 7-й день после 1-го введения, и при продолжении лечения изменения HLA носили персистирующий характер. Был достигнут значимый иммуномодулирующий эффект, однако корреляций между клиническим эффектом и суррогатными маркерами авторами не установлено.

При диссеминированной меланоме кожи 17 больных получали γ -ИФН внутривенно в ежедневной дозе 1,0 – 2,6 $\times 10^6$ МЕ. Побочные эффекты не были выражены и заключались в повышении температуры тела I – II ст. (WHO). Были достигнуты 2 полных и 2 частичных эффекта, общий эффект составил 23,5 % при средней продолжительности 8,9 мес (от 1,5 до 21) [7]. Попытка установить оптимальную терапевтическую дозу γ -ИФН при внутривенном введении была неудачной. При метастазах меланомы 98 больных, ранее получавших не более 1 линии химиотерапии, были рандомизированы на 7 дозовых уровней γ -ИФН от 0,01 до 0,90 мг/м². Препарат вводили внутривенно 1 ч инфузия 3 раза в нед в течение 8 нед или до прогрессирования болезни. Эффект был оценен у 81 больного и составил 5 %: у 2 больных при дозе 0,01 мг/м², у 1 — при 0,5 мг/м² и у 1 — при 0,9 мг/м². Длительность эффекта варьировала от 5 до 58 нед. Взаимосвязь дозы γ -ИФН с эффектом и связь изменений иммунологического статуса с эффектом лечения в исследовании не установлена [15].

При подкожном введении γ -ИФН самостоятельное применение γ -ИФН в дозе 100 μ г/м² 1 раз в нед у 23 больных при метастазах меланомы индуцировало 3 полных ремиссии продолжительностью 53, 36 и 25 мес. Побочные эффекты режима не превышали II ст. токсичности и проявлялись в виде гриппоподобного синдрома длительностью до 24 ч после введения. Парацетамол в значительной степени предотвращал или уменьшал этот эффект [11].

При непрямом сравнении было показано, что низкие еженедельные дозы γ -ИФН оказались не менее эффективными, чем высокие [11].

Ежедневный режим введения γ -ИФН был не более эффективен, чем 3 раза в нед. Введение γ -ИФН ежедневно в дозе 0,25 мг/м² с последующим при хорошей переносимости повышением дозы до 0,5 мг/м² с 1-го по 7-й день нед у 27 больных диссеминированной меланомой кожи индуцировало 3 частичных эффекта длительностью 8; 4; и 4⁺ мес. Побочные эффекты — умеренное или выраженное повышение температуры у всех больных, слабость — у 59 %, озноб — у 37 %, умеренная или выраженная миалгия у 64 % больных [3].

Большой интерес вызвала комбинация γ -ИФН с химиотерапией при метастазах меланомы кожи. В частности, эффект комбинации γ -ИФН и дакарбина был продемонстрирован при лечении метастазов меланомы в головной мозг [14]. Необходимо учесть, что совместное применение γ -ИФН и цитостатиков не приводит к существенному усилению токсичности лечения [18].

В настоящее время возрастает интерес к клиническому изучению γ -ИФН, учитывая его механизмы действия и особое положение в системе интерфероновой физиологической системы. Особенно привлекает изучение комбинации γ -ИФН и химиотерапии.

Задачей исследования была оценка побочных эффектов и клинической эффективности лечения ломустин, дакарбазином, цисплатином в комбинации с ингароном. Ранее проведенное в нашей клинике исследование свидетельствовало о безопасности этой комбинации [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лечение включало ежедневное введение ингарона 500×10^3 МЕ в течение 5 дней 1-й нед. На 2-й нед проводили химиотерапию, включающую ломустин (80 мг/м^2 внутрь в 1 день), дакарбазин (250 мг/м^2 внутривенно в 1-й, 2-й и 3-й дни) и цисплатин (80 мг/м^2 внутривенно в 3-й день). Затем продолжали введения ингарона 500×10^3 три раза в нед на протяжении 3-й, 4-й и 5-й нед. Следующий курс начинали на 6-й нед с ежедневного введения ингарона.

Лечение проводили до прогрессирования или развития лимитирующих побочных эффектов.

В исследование был включен 41 больной (21 женщина и 20 мужчин) диссеминированной меланомой кожи, имеющих гистологическое подтверждение диагноза, наличие измеряемых проявлений болезни. Средний возраст составил 52,8 лет (от 18 до 78). Все пациенты к моменту начала лечения имели удовлетворительное общее состояние (0 – 1 по классификации ВОЗ), нормальные гематологические и биохимические показатели крови, функцию печени и почек. Характеристика больных представлена в табл. 1.

В качестве группы сравнения использованы результаты лечения 43 больных диссеминированной меланомой кожи, получивших в нашей клинике 173 курса химиотерапии нидраном, дакарбазином и цисплатином в 3-дневном режиме.

Всего проведено 152 курса лечения, 1 курс получили 3 больных, 2 курса — 14; 3 курса — 7; 4 – 6 курсов — 12 больных, 7 – 10 курсов — 5. Лечение завершили 35 больных, 6 продолжают терапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность лечения оценена у 39 больных. У 4 (10,3 %) больных была достигнута полная регрессия опухоли, у 9 (23,1 %) — частичная регрессия, у 16 (41,0 %) отмечена стабилизация болезни на срок не менее 3 мес. Полная + частичная регрессия опухоли достигнута в 33,3 % случаев, общий лечебный эффект (полная + частичная регрессия + стабилизация болезни) — в 74,4 % случаев.

Полный эффект был достигнут у 4 больных, из них у 3 при метастазах только в мягкие ткани/лимфатические узлы и у 1 при солитарном метастазе в легкое (единственное проявление болезни). Всего проведено 4; 5; 6 и 9 курсов лечения. Эффект при метастазах в мягкие ткани/лимфатические узлы реализовался после 2; 5 и 7 мес лечения. При метастазах в легкое его полная регрессия установлена через 6 мес от начала терапии (рис. 1).

3 больным при метастазах только в мягкие ткани после 4; 5 и 6 курсов было выполнено оперативное лечение в объеме лимфаденэктомии/удалении предполагаемой остаточной опухоли. При гистологическом исследовании опухолевая ткань во всех случаях не выявлена.

Среди 4 больных с достигнутым полным эффектом прогрессирование болезни было установлено у 1 больного спустя 7,5 мес после завершения лекарственного лечения. 3 больных не имеют прогрессирования в течение 7⁺, 15⁺ и 25⁺ мес.

К настоящему времени все больные живы и завершили лечение, длительность наблюдения составляет 12; 17; 29 и 29 мес.

Клиническое наблюдение. Больная А., 56 лет. В декабре 2005 г. по поводу меланомы кожи спины

Таблица 1

Характеристика больных диссеминированной меланомой кожи, получивших лечение ломустин, дакарбазином, цисплатином и ингароном

Возраст, лет		52,8 (18 – 78)
Пол	Мужчины	20
	Женщины	21
Предварительное лечение	Только оперативное	13
	Адьювантная химиотерапия	3
	Адьювантное введение α -ИФН	14
	Адьювантная химиотерапия + α -ИФН	3
	Ранее лечения не было	7
Локализация метастазов	Только в мягкие ткани и лимфатические узлы	24
	Только во внутренние органы	6
	Мягкие ткани, лимфатические узлы, кости и внутренние органы	11

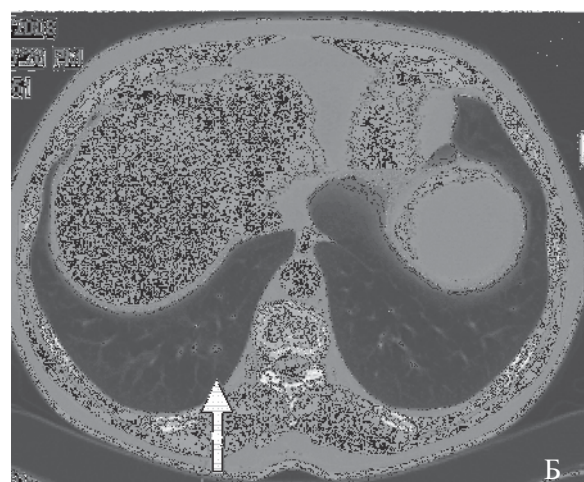
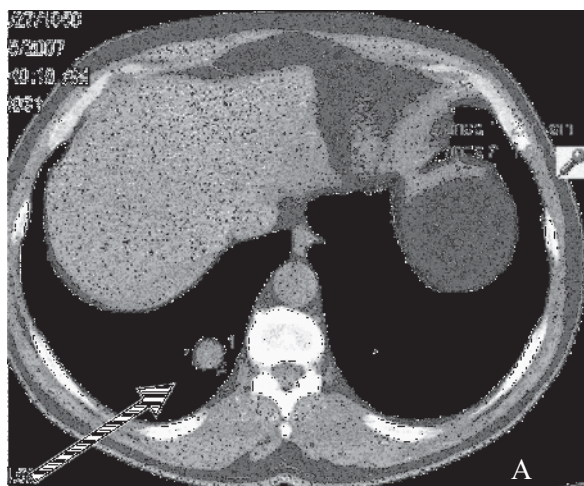


Рис. 1. Больной Ч. Полная регрессия метастаза в правое легкое на фоне терапии ингавином, ломустином, дакарбазином и цисплатином:

А — до начала лечения. В правом легком солитарный метастаз размером 1,3 × 1,0 см.

Б — после 6 мес лечения. На месте ранее определяемого метастаза фиброзный тяж.

T₂N₀M₀ выполнено иссечение опухоли. При гистологическом исследовании установлена эпителиоидноклеточная пигментная меланома с участками веретенноклеточного строения. В январе 2006 г. выявлены метастазы в подмышечные и шейнонадключичные лимфоузлы слева размером от 1,0 до 1,4 см. Рецидив болезни был подтвержден при цитологическом исследовании пунктата подмышечных лимфоузлов. После 4 курсов лечения по данным ультразвукового исследования установлена полная регрессия ранее увеличенных лимфатических узлов. При пункции ранее измененного лимфоузла выявлен только детрит.

После 5 курсов лечения пациентка оперирована в объеме подмышечной лимфаденоэктомии слева. При гистологическом исследовании установлен лечебный

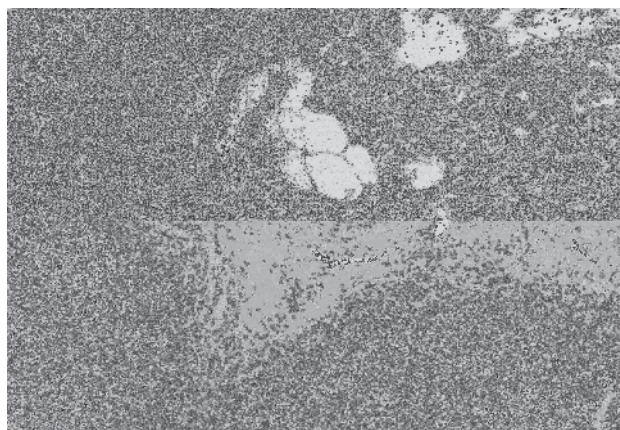


Рис. 2. Больная А. Лечебный патоморфоз IV ст. в ткани лимфатического узла после 5 курсов лечения ингавином, ломустином, дакарбазином и цисплатином:

В ткани лимфоузла склероз, клетки опухоли не определяются. Гематоксилин-эозин ×40.

патоморфоз IV ст. (рис. 2). Больная не имеет признаков прогрессирования (длительность ремиссии 25⁺ мес).

Частичный эффект был достигнут у 9 больных, из них у 4 при метастазах только в мягкие ткани/лимфатические узлы, у 1 в легкие, у 1 в легкие, печень и кости, у 3 во внутренние органы и мягкие ткани. Эффект при метастазах в мягкие ткани/лимфатические узлы реализовался после 2; 2; 3 и 5 мес лечения; при метастазах только во внутренние органы — через 2 и 5 мес лечения; при метастазах в мягкие ткани/лимфатические узлы и внутренние органы через 2; 2 и 7 мес соответственно.

Больные получили от 3 до 10 курсов лечения: 3 курса — 2, 4 — 3, 7 — 2, 9 и 10 курсов — по 1 больному соответственно.

У 1 больной лечение было прекращено после 4 курсов в связи с развившейся после 3 последовательных редукций доз препаратов панцитопенией и печеночной токсичности II ст. После коррекции осложнений было продолжено лечение α-ИФН, на фоне которого прогрессирование болезни было установлено через 12 мес от момента установления частичного эффекта.

У 1 больной лечение завершено по причине гематологической токсичности IV ст. после 2 последовательных редукций доз препаратов. В дальнейшем больная получала лечение только ингавином, на фоне которого прогрессирование было установлено через 6 мес от установления частичного эффекта.

Время от начала лечения у 6 больных с частичной ремиссией до прогрессирования составило 6; 9; 12; 12 и 14 мес. У 4 больных прогрессирования не наблюдается (3⁺, 5⁺, 10⁺, 28⁺ мес.).

Стабилизация болезни (≥ 3 мес.) была установлена у 16 больных. Метастазы только в мягкие ткани/лимфатические узлы были у 9 больных, только во внутренние органы — у 4, одновременно в мягкие ткани/лимфатические узлы и внутренние органы — у 3.

2 курса лечения получили 5 больных; 3 курса — 5; 4 — 1; 5 — 3 больных; 6 курсов — 2. Лечение завершили 15 больных, 1 больная продолжает терапию. Длительность сохранения эффекта у 6 больных составила 4⁺, 6⁺, 6⁺, 8⁺, 16⁺ и 17⁺ мес. У 10 из 16 больных установлено прогрессирование болезни (3; 4; 5; 6; 6; 6; 7; 7; 7; 10 мес.).

Раннее прогрессирование болезни установлено у 10 больных. Метастазы только в мягкие ткани/лимфатические узлы были у 6 больных, в мягкие ткани и внутренние органы — у 4. 8 больным проведены 2 курса лечения, 2 — 1 курс. Время до прогрессирования составило 2 мес (от 1 до 2).

В анализ выживаемости включены 39 больных. Медиана времени до прогрессирования составила 9,2 мес, а медиана общей выживаемости 15,2 мес (рис. 3 и 4).

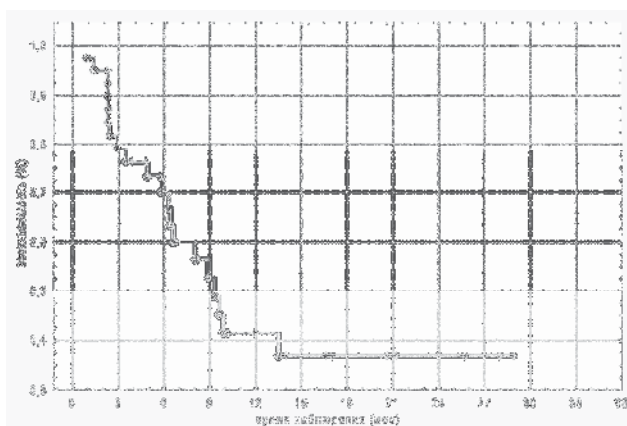


Рис. 3. Медиана времени до прогрессирования больных диссеминированной меланомой кожи, получивших лечение ломустинном, дакарбазином, цисплатином и ингараоном

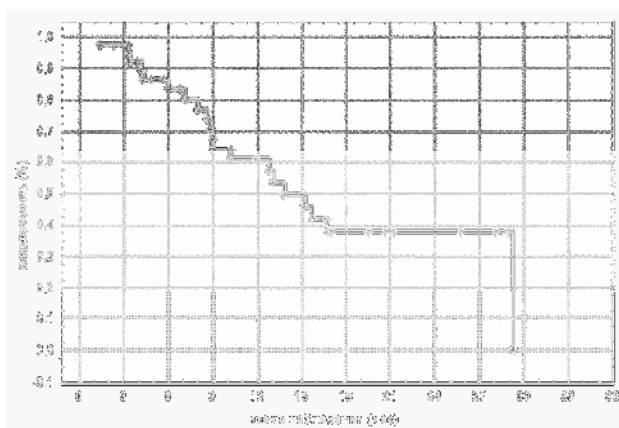


Рис. 4. Медиана общей выживаемости больных диссеминированной меланомой кожи, получивших лечение ломустинном, дакарбазином, цисплатином и ингараоном

При достижении объективного (полного + частичного) эффектов медиана времени до прогрессирования не достигнута, при стабилизации составила 6,8 мес, и при прогрессировании — 2,5 мес (рис. 5). Разница была

статистически достоверна в сравнении эффективных и неэффективных случаев ($\chi^2 = 8,37$, $p = 0,015$).

При достижении объективного эффекта больные жили достоверно дольше ($\chi^2 = 7,89$, $p = 0,019$). Медиана выживаемости больных с объективным эффектом составила 28,3 мес, при стабилизации болезни — 10,2 мес, а при прогрессировании — только 9,1 мес (рис. 6).

Полученные высокие результаты клинической эффективности режима с включением ингараона подтвердились анализом времени дожития больных. Во всей группе вероятность дожить до 7 мес составила 80,5 %, до 14 мес — 53,1 %, до 29 — 36,7 %.

Сопоставление результатов лечения с включением ингараона и контрольной группы (без ингараона) представлено в табл. 2. Из приведенных данных следует: как частота достижения объективного эффекта (полный + частичный) 33,3 % против 20,9 %, так и лечебный эффект (полный + частичный + стабилизация болезни) была выше у больных, получивших ингараон.

Преимущество химиотерапии с включением ингараона наиболее полно проявилось при сравнении вы-

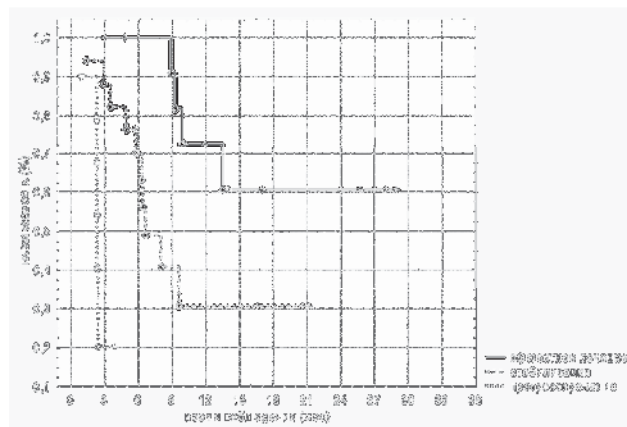


Рис. 5. Медиана времени до прогрессирования в зависимости от эффекта лечения ломустинном, дакарбазином, цисплатином и ингараоном

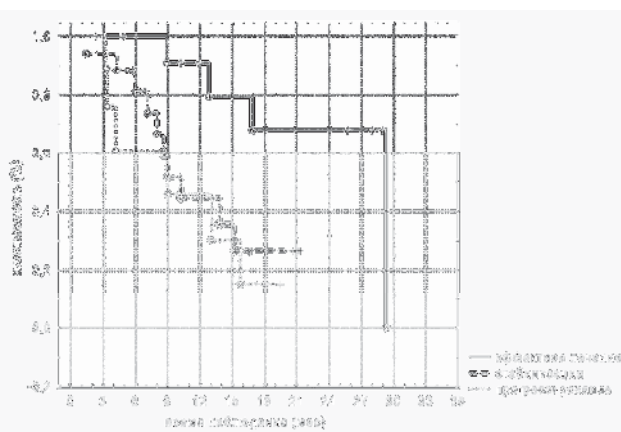


Рис. 6. Медиана выживаемости в зависимости от эффекта лечения ломустинном, дакарбазином, цисплатином и ингараоном

Таблица 2

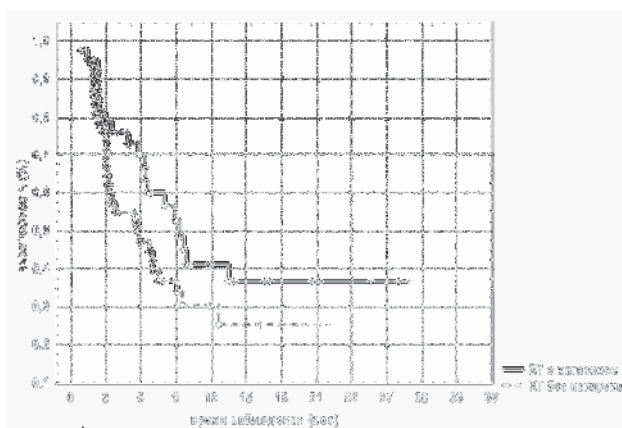
Частота достижения эффекта химиотерапии и химиотерапии с включением ингараона при диссеминированной меланоме кожи

Режим лечения	Число больных	Полный + частичный эффект, %	Полный + частичный эффект + стабилизация, %
Химиотерапия	43	20,9	62,8
Химиотерапия + ингараон	39	33,3	74,4

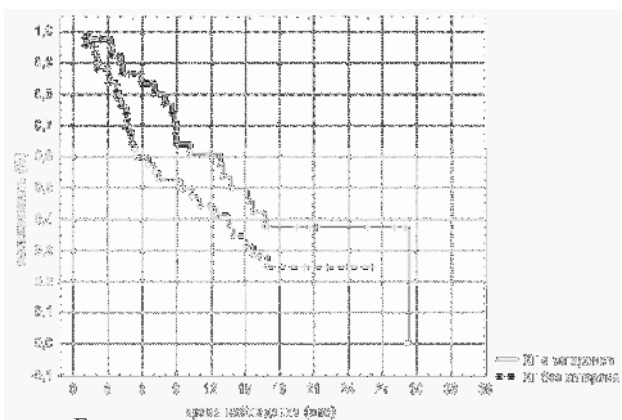
живаемости больных. Медиана времени до прогрессирования у 43 больных, получивших только химиотерапию, составила 5,8 мес против 9,2 мес при проведении химиотерапии с включением ингараона. Разница была статистически достоверна, $p = 0,03$ (рис. 7, А).

Медиана общей выживаемости при проведении химиотерапии составила 9,3 мес, а у больных, получавших лечение с ингараоном — 15,2 мес, разница также была достоверна ($p = 0,02$) (рис. 7, Б).

Таким образом, продемонстрирована тенденция к увеличению лечебного эффекта химиотерапии благодаря включению в режим ингараона. Особенно важно отметить статистически достоверное увеличение времени до прогрессирования и общей выживаемости.



А



Б

Рис. 7. Медиана времени до прогрессирования (А) и общей выживаемости (Б) у больных, получавших только химиотерапию и химиотерапию в комбинации с ингараоном

Достоверное преимущество в общей выживаемости у больных, получавших ингараон, составило + 5,9 мес.

Побочные эффекты оценены у 41 больного на протяжении 152 курсов. Частота развития негематологических побочных эффектов представлена в табл. 3.

Дозолимитирующей токсичностью режима были нейтропения и тромбоцитопения (табл. 4). Максимальное снижение нейтрофилов, как правило, было на 3-й – 4-й нед интервала. Нейтропения III – IV ст. осложнила 29,0 % курсов и была длительностью в среднем 12 дней. В одном случае была фебрильная нейтропения. Практически во всех случаях число нейтрофилов восстановилось к 5-й нед интервала. У 4 больных нейтропения была причиной редукции доз всех препаратов на 25 %, у 5 — на 50 %.

Тромбоцитопения развивалась на 3-й нед. Тромбоцитопения III – IV ст. установлена после 30,9 % курсов, в 4 случаях наблюдали геморрагический синдром (3 — петехиальная сыпь, 1 — маточное кровотечение). Длительность тромбоцитопении III и IV ст. была в среднем 9 дней (от 7 до 21). Число тромбоцитов восстанавливалось к 5 – 6 нед интервала. У 4 больных тромбоцитопения была причиной снижения доз всех препаратов на 25 % и у 3 — на 50 %.

Анемия осложнила проведение 76,3 % курсов лечения. Анемия III и IV ст. развилась после 21,1 % курсов, что потребовало заместительной терапии эритроцитарной массой после 4 курсов.

Нарушения кроветворения привели к увеличению интервалов перед 46 (30,2 %) курсами. Из них на 1 нед был отложен 29 (19,1 %) курс, на 2 нед — 14 (9,2%), на 3 — 2 (1,3 %) и на 4 — 1 (0,7 %) курса.

Гематологическая токсичность была кумулятивной, нарастала по мере увеличения числа курсов лечения. Частота развития нейтропении II – III ст. возрастала к 3 – 4 курсам, а тромбоцитопении III – IV ст. к 4 – 6 курсам.

При сопоставлении частоты возникновения побочных эффектов у больных, получавших химиотерапию с включением ингараона и контрольной группы, статистически значимых различий найдено не было (табл. 5 и 6). Отмечено только достоверное увеличение частоты развития астении ($\chi^2 = 5,79$, $p = 0,016$) при включении в режимы ингараона. Связанные с введением ингараона случаи повышения температуры, озноба, головной боли и миалгии были редки и не встречались при проведении только химиотерапии в контрольной группе.

Таблица 3

Негематологические побочные эффекты 152 курсов химиотерапии диссеминированной меланомы инга-роном, ломустином, дакарбазином и цисплатином

Побочный эффект/степень	I, n*	II, n*	III, n*	всего, n*
Рвота	11 (7,2)	13 (8,6)	—	24 (15,8)
Тошнота	21 (13,8)	19 (12,5)	—	40 (26,3)
Анорексия	12 (7,9)	6 (3,9)	—	18 (11,8)
Повышение ферментов печени	14 (9,2)	2 (1,3)	1 (0,7)	17 (11,2)
Повышение билирубина	4 (2,6)	—	—	4 (2,6)
Повышение креатинина	6 (3,9)	1 (0,7)	—	7 (4,6)
Повышение мочевины	2 (1,3)	—	—	2 (1,3)
Повышение глюкозы	4 (2,6)	1 (0,7)	—	5 (3,3)
Аллергическая реакция	1 (0,7)	—	1 (0,7)	2 (1,3)
Слабость	16 (10,5)	9 (5,9)	—	25 (16,4)
Алоpecia	2 (1,3)	1 (0,7)	—	3 (2,0)
Озноб	7 (4,6)	—	—	7 (4,6)
Повышение температуры	6 (3,9)	—	—	6 (3,9)
Головные боли	4 (2,6)	3 (2,0)	—	7 (4,6)
Миалгия	4 (2,6)	2 (1,3)	—	6 (3,9)
*В скобках — %				

Таблица 4

Гематологические побочные эффекты 152 курсов химиотерапии диссеминированной меланомы инга-роном, ломустином, дакарбазином и цисплатином

Побочный эффект	Степень				
	I, n*	II, n*	III, n*	IV, n*	всего, n*
Нейтропения	19 (12,5)	29 (19,1)	31 (20,4)	13 (8,6)	92 (60,5)
Тромбоцитопения	48 (31,6)	26 (17,1)	23 (15,1)	24 (15,8)	121 (79,6)
Анемия	46 (30,3)	38 (25,0)	20 (13,2)	12 (7,9)	116 (76,3)
*В скобках — %					

Таким образом, включение инга-рона в режимы лечения диссеминированной меланомы кожи не увеличивало частоты и степени выраженности побочных эффектов химиотерапии.

Исходно до лечения у больных отмечались определенные отличия в популяционном составе Т-лимфоцитов от группы здоровых лиц. Статистически значимо различались пропорции CD3⁺, CD5⁺, CD7⁺, CD8⁺, CD38⁺, CD25⁺, CD45RA⁺ и CD95⁺ клеток (табл. 7 и 8). Сравнительный анализ групп больных, не имевших эффекта лечения и имевших его, показал, что по некоторым параметрам они различались между собой. Так у больных, получавших лечение без эффекта, пропорция CD25⁺ клеток была достоверно выше, чем в контроле (см. табл. 8), чего не было у больных 2-й группы. У больных, леченных с эффектом (см. табл. 7), процент CD8⁺ Т-лимфоцитов, а также В-клеток (CD20⁺) исходно был достоверно выше, чем у здоровых лиц, чего не было у больных, получивших лечение без успеха. В обеих группах было статистически значимое снижение пропорции CD3⁺, CD5⁺, CD7⁺ клеток и повышение CD38⁺ клеток по сравнению с контрольной группой.

Лечение инга-роном и химиотерапией привело к определенным изменениям в каждой из групп больных, и эти изменения различались в зависимости от исхода терапии (табл. 7 и 8, рис. 8).

У больных с прогрессированием заболевания удалось проследить только 2 курса терапии, после чего она была прекращена, поэтому данные, полученные при тестировании после 2-го курса, можно считать предшествующими прогрессированию. До лечения у больных этой группы было снижено процентное содержание CD3⁺, CD5⁺ и CD7⁺ клеток. После 2 курсов лечения оно поднялось до уровня контроля, но наступило прогрессирование заболевания. Количество CD38⁺ лимфоцитов осталось таким же высоким, значительно выше, чем у здоровых лиц, а повышенная пропорция CD25⁺ клеток еще дополнительно возросла. Иными словами, иммунокорректирующего действия γ-ИФН у больных этой группы не наблюдалось.

Больные, достигшие лечебного эффекта, получили от 2 до 10 курсов лечения. Исходно сниженная у них пропорция CD3⁺, CD5⁺ и CD7⁺ клеток оставалась сниженной на протяжении 4 курсов лечения и снижа-

Таблица 5

Негематологические побочные эффекты курсов лечения диссеминированной меланомы кожи (все степени токсичности) при проведении химиотерапии ± ингарон

Побочный эффект	ХТ* (n = 173)	И + ХТ** (n = 152)
Рвота	24 (13,9 %)	24 (15,8 %)
Тошнота	36 (20,8 %)	40 (26,3 %)
Диарея	4 (2,4 %)	—
Анорексия	10 (5,8 %)	18 (11,8 %)
Повышение ферментов печени	29 (16,8 %)	17 (11,2 %)
Повышение билирубина	6 (3,5 %)	4 (2,6 %)
Повышение креатинина	6 (3,5 %)	7 (4,6 %)
Повышение мочевины	4 (2,3 %)	2 (1,3 %)
Повышение глюкозы	18 (10,4 %)	5 (3,3 %)
Аллергическая реакция	—	2 (1,3 %)
Слабость	11 (6,4 %)	25 (16,4 %)
Алоpecia	8 (4,6 %)	3 (2,0 %)
Озноб	1 (0,6 %)	7 (4,6 %)
Повышение температуры	—	6 (3,9 %)
Головные боли	—	7 (4,6 %)
Миалгия	—	6 (3,9 %)
*ХТ – только химиотерапия;		
**И + ХТ – химиотерапия с включением ингарона.		

Таблица 6

Гематологическая токсичность курсов химиотерапии диссеминированной меланомы кожи

Контрольная группа, химиотерапия нидраном, дакарбазином и цисплатином, 173 курса					
Побочный эффект	Степень				
	I, n*	II, n*	III, n*	IV, n*	всего, n*
Нейтропения	33 (19,0)	66 (38,2)	28 (16,1)	3 (1,7)	130 (75,0)
Тромбоцитопения	39 (22,5)	36 (20,8)	27 (15,6)	9 (5,2)	111 (64,1)
Анемия	58 (33,5)	42 (24,2)	18 (10,4)	4 (2,3)	122 (70,5)
Химиотерапия нидраном, дакарбазином и цисплатином с включением ингарона, 152 курса					
Побочный эффект	Степень				
	I, n*	II, n*	III, n*	IV, n*	всего, n*
Нейтропения	19 (12,5)	29 (19,1)	31 (20,4)	13 (8,6)	92 (60,5)
Тромбоцитопения	48 (31,6)	26 (17,1)	23 (15,1)	24 (15,8)	121 (79,6)
Анемия	46 (30,3)	38 (25,0)	20 (13,2)	12 (7,9)	116 (76,3)
В скобках — %					

лась в еще большей степени после 6-го курса, когда прогрессирование болезни было у 53,6 % больных.

Процент лимфоцитов с маркером CD38, исходно повышенный, увеличивался после 2-го курса, а затем снижался после 6-го (т.е. перед прогрессированием).

К моменту прогрессирования также повышалась пропорция лимфоцитов, экспрессирующих рецептор для интерлейкина-2 (CD25⁺ клетки). Количество этих клеток немного нарастало на протяжении эффективного лечения, но перед прогрессированием резко повышалось. Это же имело место в группе больных, получивших лечение без эффекта. По-видимому нарастание CD25⁺ лимфоцитов было связано с прогрессированием меланомы.

Особенный интерес представляет соотношение динамики количеств NK-клеток (CD16⁺) и их цитотоксической активности. У больных обеих групп исходно пропорция этих клеток была ниже, чем у здоровых лиц. На фоне неэффективной терапии она увеличивалась с одновременным возрастанием их цитотоксичности (рис. 9). В то же время у больных, получавших лечение с эффектом, количество CD16⁺ клеток снижалось параллельно с повышением их цитотоксичности, что говорит о повышении их цитотоксического противоопухолевого потенциала.

И только после 6-го курса (перед прогрессированием) возрастало как количество CD16⁺ клеток, так и в небольшой степени их цитотоксическая активность.

Таблица 7

Динамика основных показателей иммунного статуса у больных с достигнутым лечебным эффектом

Маркер	Контроль	До лечения	После 2-го курса	После 4-го курса	После 6-го курса
CD3	71,8 ± 1,5	65,06 ± 2,2*	66,6 ± 3,6	65,22 ± 5,9	48,0 ± 5,85
CD5	70,1 ± 1,8	62,3 ± 2,6*	55,98 ± 2,86	67,03 ± 4,6	47,0 ± 2,4**
CD7	73,1 ± 1,4	67,6 ± 1,8*	63,17 ± 3,18	58,9 ± 5,0	57,18 ± 5,5***
CD4	43,1 ± 1,4	40,89 ± 2,4	37,37 ± 2,4	37,2 ± 4,1	30,87 ± 4,6***
CD8	24,9 ± 1,9	19,89 ± 1,5*	22,3 ± 2,1	24,8 ± 5,4	20,77 ± 3,7
CD4/CD8	2,0 ± 0,13	2,4 ± 0,2	1,97 ± 0,17	2,5 ± 0,7	2,04 ± 0,8
HLA-DR	8,8 ± 0,72	10,7 ± 0,9	14,8 ± 2,15	14,56 ± 3,6	15,5 ± 6,9
CD38	27,1 ± 2,2	36,9 ± 2,6*	41,82 ± 4,7	38,14 ± 6,0	35,7 ± 4,8
CD25	4,86 ± 0,45	6,25 ± 1,3	6,9 ± 0,86	5,78 ± 1,11	9,0 ± 2,5
CD50	91,7 ± 1,25	87,7 ± 2,6	81,5 ± 3,5	85,8 ± 6,8	71,0 ± 11,0
CD16	18,13 ± 1,13	17,28 ± 2,1	10,65 ± 1,0	10,7 ± 2,0	15,53 ± 2,97
CD20	7,4 ± 0,7	10,02 ± 0,97*	7,3 ± 1,0	5,01 ± 1,12	9,6 ± 0,42
CD11b	20,1 ± 3,1	19,09 ± 2,1	14,02 ± 1,65	13,7 ± 2,9	20,9 ± 4,7
CD45RA	53,4 ± 2,1	48,3 ± 2,2	38,9 ± 3,0	40,42 ± 4,8	33,8 ± 5,2***
CD95	53,14 ± 2,6	42,14 ± 3,4	45,3 ± 3,13	46,56 ± 4,5	31,0 ± 10,7
CD71	—	2,2 ± 0,5	3,4 ± 0,6	2,37 ± 0,47	5,8 ± 1,15***
Активность NK	40,82 ± 1,4	38,15 ± 3,7	46,7 ± 5,2	44,9 ± 7,6	49,3 ± 5,6
IgG	12,08 ± 0,85	16,99 ± 1,44	16,9 ± 1,9	16,63 ± 2,83	16,9 ± 4,8
IgA	2,26 ± 0,321	3,19 ± 0,37	2,4 ± 0,2	2,8 ± 0,45	2,32 ± 0,47
IgM	1,43 ± 0,13	1,67 ± 0,25	1,63 ± 0,24	1,48 ± 0,25	1,06 ± 0,2

*p ≤ 0,05 между показателем в контрольной группе и у больных до лечения;
 **p ≤ 0,05 между показателем по окончании лечения (после 6 курса) и после предыдущего исследования;
 ***p ≤ 0,05 между показателем до лечения и по окончании лечения.

Таблица 8

Динамика основных показателей иммунного статуса у больных, получавших лечение без эффекта

Маркер	Контроль	До лечения	После 2 курсов
CD3	71,8 ± 1,5	56,0 ± 4,4*	69,7 ± 4,1**
CD5	70,1 ± 1,8	57,6 ± 4,2*	66,7 ± 2,8
CD7	73,1 ± 1,4	66,2 ± 5,5*	77,2 ± 2,6
CD4	43,1 ± 1,4	35,8 ± 3,8	39,2 ± 4,2
CD8	24,9 ± 1,9	21,8 ± 9,9	26,5 ± 2,6
CD4/CD8	2,0 ± 0,13	2,0 ± 0,48	1,7 ± 0,3
HLA-DR	8,8 ± 0,72	8,5 ± 0,9	10,7 ± 1,5
CD38	27,1 ± 2,2	43,3 ± 4,0*	42,3 ± 7,1
CD25	4,86 ± 0,45	8,1 ± 1,5	14,2 ± 5,5
CD50	91,7 ± 1,25	87,14 ± 3,2	94,8 ± 1,15
CD16	18,13 ± 1,13	14,3 ± 2,7	20,6 ± 3,9
CD20	7,4 ± 0,7	8,3 ± 0,7	5,7 ± 0,6**
CD11b	20,1 ± 3,1	19,0 ± 3,0	18,5 ± 3,6
CD45RA	53,4 ± 2,1	53,8 ± 2,7	53,95 ± 3,3
CD95	53,14 ± 2,6	43,3 ± 4,2	41,8 ± 7,2
CD71	—	2,8 ± 0,9	2,12 ± 0,44
Акт-ть NK	40,82 ± 1,4	43,4 ± 7,4	52,9 ± 5,8
IgG	12,08 ± 0,85	20,4 ± 4,0	19,6 ± 2,2
IgA	2,26 ± 0,321	2,4 ± 0,2	2,4 ± 0,2
IgM	1,43 ± 0,13	1,54 ± 0,47	2,01 ± 0,34

*p ≤ 0,05 между показателем в контрольной группе и у больных до начала лечения;
 **p ≤ 0,05 между показателем до и после лечения.

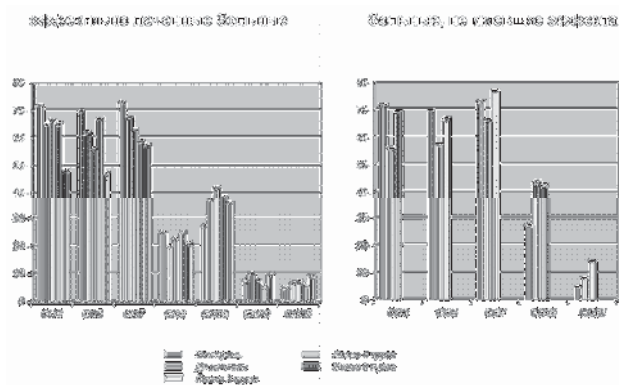


Рис. 8. Динамика пропорций некоторых субпопуляций лимфоцитов у больных меланомой при лечении ломустином, дакарбазином, цисплатином и интерфероном

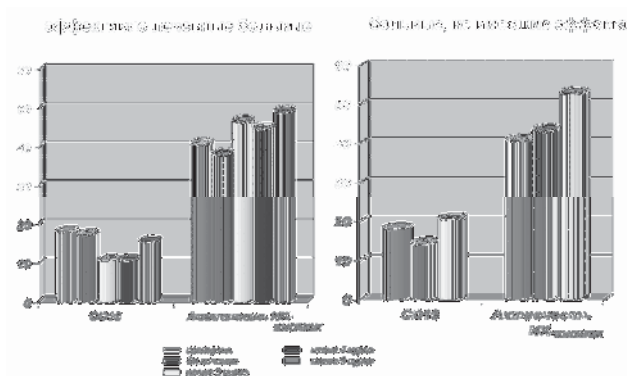


Рис. 9. Динамика пропорций CD16⁺ лимфоцитов и цитотоксической активности NK-клеток у больных на фоне лечения ломустином, дакарбазином, цисплатином и интерфероном

Иными словами, реализация эффекта лечения ингароном и химиотерапией совпадала с увеличением цитотоксического потенциала NK-клеток и, возможно, с ним и связана. Прогрессирование же заболевания происходит на фоне возрастания количества этих клеток, но без их активации, а видимое возрастание цитотоксичности NK-клеток является результатом увеличения их количества в общей популяции лимфоцитов.

ВЫВОДЫ

1. Лечение диссеминированной меланомы кожи ингароном в комбинации с химиотерапией высокоэффективно: полный эффект достигнут в 10,3 % случаев, частичная регрессия опухоли — в 23,1 % случаев, стабилизация болезни (≥ 3 мес) — в 41 % случаев. У 3 из 4 больных с полным эффектом была достигнута полная морфологическая регрессия опухоли.

2. Включение в режим химиотерапии ингарона приводило к достоверному увеличению медианы общей выживаемости, достигшей 15,2 мес, что на 4,5 мес выше, чем в группе контроля. При достижении

объективного эффекта медиана выживаемости составила 28,3 мес.

3. Побочные эффекты режима были умеренными, предсказуемыми и обратимыми. Включение в режим лечения ингарона не увеличивало гематологическую токсичность химиотерапии.

4. Достижение эффекта лечения ингароном и химиотерапией было связано с увеличением цитотоксического потенциала NK-клеток (CD16⁺).

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов М.Е., Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г. и др. Ингарон (интерферон гамма) в сочетании с химиотерапией в лечении онкологических больных // Фарматека. — 2006. — Т. 126, № 11. — С. 38–42.
2. Aulitzky W.E., Aulitzky W.K., Frick J. et al. Treatment of cancer patients with recombinant interferon- γ induces release of endogenous tumor necrosis factor- α // Immunobiology. — 1990. — Vol. 180. — P. 385–394.
3. Aulitzky W., Gastl G., Aulitzky W.E. et al. Interferon- γ for the treatment of metastatic renal cancer: dose-dependent stimulation and downregulation of β -2 microglobulin and neopterin responses // Immunobiology. — 1987. — Vol. 176. — P. 85–95.
4. Creagan, E.T., Ahmann, D.L., Long et al. Phase II study of recombinant interferon- γ in patients with disseminated malignant melanoma // Cancer Treat. Rep. — 1987. — Vol. 71, № 9. — P. 843–844.
5. Creagan E.T., Schaid D.J., Ahmann, D.L. et al. Disseminated malignant melanoma and recombinant interferon: analysis of seven consecutive Phase II investigations // J. Investig. Dermatol. — 1990. — Vol. 95, Suppl. 6. — P. 188–192.
6. Foon K.A., Sherwin S.A., Abrams P.G. et al. A phase I trial of recombinant gamma interferon in patients with cancer // Cancer Immunol Immunother. — 1985. — Vol. 20. — P. 193–197.
7. Haase K.D., Lange O.F., Scheef W. Interferon-gamma treatment of metastasized malignant melanoma. // Anticancer Res. — 1987. — Vol. 7 (3 Pt B). — P. 335–336.
8. Kleinerman E.S., Kurzrock R., Wyatt D. et al. Activation or suppression of the tumoricidal properties of monocytes from cancer patients following treatment with human recombinant γ -interferon // Cancer Res. — 1986. — Vol. 46. — P. 5401–5405.
9. Kopp W.C., Smith J.W., Ewel C.H. et al. Immunomodulatory effects of interferon- γ in patients with metastatic malignant melanoma // J. Immunother. — 1993. — Vol. 13. — P. 181–190.
10. Maluish A.E., Urba W.J., Longo et al. The determination of an immunologically active dose of interferon- γ in patients with melanoma // J. Clin. Oncol. — 1988. — Vol. 6. — P. 434–445.
11. Propper D.J., Chao D., Braybrooke J.P. et al. Low-Dose IFN- γ Induces Tumor MHC Expression in Metastatic Malignant Melanoma // Clinical Cancer Research. — 2003. — Vol. 9. — P. 84–92.

12. Rubin B.Y., Gupta S.L. Differential efficacies of human type I and type II interferons as antiviral and anti-proliferative agents // Proc Natl Acad Sci USA. – 1980. – Vol. 77. – P. 5928.
13. Saiki I., Murata J., Saito S. et al. Effect of systemic administration of mouse recombinant interferon- γ on the lung tumor metastases in mice // Mol. Biother. – 1989. – 1. – P. 261–267.
14. Schadendorf D., Worm M., Czarnetzki B.M. Brain metastases of metastatic malignant melanoma: response to DTIC and interferon-gamma // J. Neurooncol. 1993. – Vol. 16, № 1. – P. 77–79.
15. Schiller J.H., Pugh M., Kirkwood et al. Eastern Cooperative Group trial of interferon- γ in metastatic melanoma — an innovative study design // Clin. Cancer Res. – 1996. – Vol. 2. – P. 29–36.
16. Talmadge J.E., Black P.L., Tribble H. et al. Preclinical approaches to the treatment of metastatic disease: therapeutic properties of rH TNF, rM IFN- γ , and rH IL-2 // Drugs Exp. Clin. Res. – 1987. – Vol. 13. – P. 327–337.
17. Weiner L.M., Steplewski Z., Koprowski H. et al. Biologic effects of γ -interferon pre-treatment followed by monoclonal antibody 17-1A administration in patients with gastrointestinal carcinoma // Hybridoma. – 1986. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. 65–77.
18. Windbichler G.H., Hausmaninger H., Stummvoll W. et al. Interferon- γ in the first-line therapy of ovarian cancer: a randomized Phase III trial // Br. J. Cancer. – 2000. – Vol. 82. – P. 1138–1144.

Поступила 11.09.2008.