резекция прямой кишки, оментэктомия, ампу- тация матки с придатками, перитонеумэктомия в объеме 0, 4, 5, 6, 7, 8 секторов брюшины (Sugarbaker, 2003, PSS-3 ((heavy)); резекция тонкой кишки, оментэктомия, перитонеумэк- томия в объеме 0, 2, 4, 5, 7, 8 секторов брюши- ны (Sugarbaker, 2003, PSS-3 ((heavy)); сигмои- дэктомия, оментэктомия, перитонеумэктомия в объеме 0, 2, 4, 5, 7, 8 секторов брюшины (Sugarbaker, 2003, PSS-3 ((heavy)); резекция тощей кишки, перитонеумэктомия в объеме 0, 2, 4, 5, 7, 8 секторов брюшины (Sugarbaker, 2003, PSS-3 ((heavy)).

В ходе оперативного лечения всем пациен- там проводился интраперитонеальный лаваж объемом 3 литра физиологического раствора и 30 мг митомицина С, нагретого до температуры 42 С. Непрерывная подача раствора в брюш- ную полость и аспирация осуществлялась с помощью роликового насоса «УНИРОЛ», про- изводство Россия. Нагрев раствора до 42С вы- полняли с помощью водяной бани TW-2, про- изводство Германия.

Осложнений в ходе оперативного вмеша- тельства и послеоперационном периоде отме- чено не было. Спустя 4 недели после оператив- ного вмешательства пациентам назначена адъ- ювантная химиотерапия. Все пациенты в отда- ленном послеоперационном периоде на 3 и 6 месяц послеоперационного периода прошли контрольное обследование включающее: эндо- скопическое исследование желудка и толстой кишки, рентгенологическое исследование орга- нов грудной клетки, УЗИ брюшной полости, КТ брюшной полости и малого таза – данных за рецидив и прогрессирование заболевания не выявлено.

Таким образом, использованная технология циторедуктивных оперативных вмешательств в сочетании с гипертермической интроперитоне- альной перфузии цитостатиков, позволяет ус- пешно проводить лечение пациентов диссеми- нированными формами колоректального и ова- риального рака.

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ С УЧЕТОМ ИСХОДНОГО ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА

А.Е. Юркова

РНЦРХТ, г. Санкт-Петербург

Рак яичников – прогностически неблаго- приятная онкопатология. Однако, как свиде- тельствует собственный опыт и данные литера- туры, результативность комбинированного ле- чения колеблется в широких пределах: одни больные с III-IV стадией заболевания умирают в первые 1-2 года, другие с идентичными ста- диями и схемами комбинированного лечения живут 5 и более лет. Представляется актуаль- ным анализ высокой вариабельности эффек- тивности проводимой терапии.

Собственные результаты.

Анализирован исходный иммунологиче- ский статус и кривые выживаемости 168 боль- ных раком яичников III-IV стадий (n=122) и рецидивами заболевания (n=46). При этом были изучены показатели субпопуляционного соста- ва лимфоцитов крови и их функциональные характеристики до начала и в процессе лечения, исследована взаимосвязь исходных показателей периферических лимфоцитов с продолжитель- ностью жизни больных.

В процессе исследования установлена вы- сокая вариабельность исходного иммунного (лимфопоэтического) статуса у больных раком яичников. В каждом отдельном случае имели место либо активация, либо истощение, либо относительно нормальное состояние лимфопо- эза. Предварительно для оценки иммунного статуса и ресурсности лимфопоэза на основе анализа лабораторных показателей был разра- ботан референтный диапазон количественных показателей субпопуляционного состава лим- фоцитов периферической крови для больных раком яичников.

В качестве референтного диапазона при этом были использованы средние значения фи- зиологической нормы ($M_1 \pm 1\sigma_1$) и более высо- кие значения, характерные для пациентов с доброкачественными опухолями яичников ($M_2 \pm 1\sigma_2$). Основанием для такого подхода к выбору референтного диапазона послужил факт компенсаторного напряжения при доброкачест- венном росте по сравнению с нормальными показателями. Оптимальным диапазоном пока- зателей для больных раком яичников был из- бран диапазон, нижняя граница которого рав- нялась нижней границе показателей в группе здоровых лиц ($M_1 - 1\sigma_1$), а верхняя – верхней границе диапазона в группе с доброкачест- венными опухолями ($M_2 + 1\sigma_2$). Оптимальность раз- работанного диапазона была подтверждена продолжительностью жизни больных.

Показатели выше референтного уровня расценивали как фазу перенапряжения лимфопоза, близкую к срыву компенсаторных возможностей. Показатели ниже референтных классифицировали как признак истощения лимфопоза. В обоих случаях состояние пациенток оценивалось как декомпенсированное и требовало щадящего режима цитостатической терапии. При показателях в рамках референтного диапазона статус пациенток классифицировался компенсированным и в этой категории больных возможно применение лучевой и химиотерапии в более «жестких» режимах и дозах.

В повседневной клинической практике, как свидетельствуют специально выполненные аналитические исследования, для индивидуального отнесения больных к одной из двух вышеуказанных категорий достаточно пользоваться не развернутыми многопараметровыми анализами лимфопозитического статуса, а одним из наиболее информативных показателей - относительного содержания клеток позитивных по CR1 – рецептору. Такие клетки выявляются методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител CD35⁺ к C3в/C4в – рецепторам. В клинической практике ФГБУ РНЦ РХТ оптимальный диапазон значений CD35⁺ установлен в пределах от $\geq 10\%$ до $\leq 39\%$.

Опыт дифференцированного подхода к выбору варианта цитостатического лечения на основе индивидуального иммунного статуса пациенток осуществлен в ФГБУ РНЦ РХТ. При первичном лечении рака яичников III-IV стадий в категории компенсированных больных была применена системная лучевая терапия в виде субтотального облучения тела (СТОТ) в суммарной дозе 9 Грей, при декомпенсированном иммунном статусе пациенток использовался СТОТ в суммарной дозе 1 Грей. Системная лучевая терапия выполнялась в комбинации со стандартным хирургическим вмешательством и традиционной химиотерапией.

При лечении рецидивов использовался только СТОТ в суммарной дозе 1Гр, причем у компенсированных пациенток. В категории декомпенсированных системная лучевая терапия не применялась. Основанием для такого подхода послужили данные, свидетельствующие о том, что степень стабильности состояния лимфопозитической системы и, в частности, показателей оптимального диапазона у больных с рецидивами значительно ниже, чем у первич-

ных больных. При рецидивах СТОТ комбинируют с традиционной химиотерапией.

Эффективность лечения с учетом индивидуального иммунологического статуса больных, как свидетельствует оценка непосредственных и отдаленных результатов, превзошла эффективность традиционного лечения в контрольной группе. Пятилетняя прямая выживаемость больных с III-IV стадией заболевания достигла 39,3% против 27,2%. Прослеживание больных продолжается. На данный момент десятилетняя выживаемость составила 18,5%. Трехлетняя выживаемость больных с рецидивами составила 22,5%, пятилетняя – 15,0%, в то время как больные, леченные по традиционным схемам, не дожили до трехлетнего срока прослеживания.

Пять лет и более прожили 48 из 122 первичных больных раком яичников, 18 из которых лечены с применением СТОТ в суммарной дозе 1,0 Гр и 30 – в дозе 9,0 Гр. Все пациентки, прожившие более 5 лет, имели III стадию заболевания (13 – III T_{3a}N₀M₀, 16 – III T_{3b}N₀M₀ и 19 – III T_{3c}N₀M₀). Больные с IV стадией умерли в сроки от 10 месяцев до 5 лет.

Сравнительный анализ эффективности использования двух модификаций СТОТ в пределах одной клинической стадии (III T_{3c}N₀M₀) не выявил статистически достоверного различия в показателях трех- и пятилетней выживаемости пациенток в зависимости от варианта СТОТ. Эффективность лечения в большей мере определялась адекватностью цитостатического воздействия исходному лимфопозитическому статусу больных, чем величиной поглощенных доз системного облучения.

Предлагаемый терапевтический подход позволил практически избежать случаев неэффективного лечения. Об этом свидетельствовало существенное уменьшение вариабельности индивидуальных результатов лечения (средней продолжительности жизни пролеченных больных), выразившееся в уменьшении коэффициента вариации σ/M с 2,57 в контроле до 0,92 в целевой группе ($p < 0,01$ согласно F- критерию).

Заключение.

Индивидуализация цитостатического режима системной лучевой терапии в соответствии с исходным иммунологическим статусом больных раком яичников существенно улучшила отдаленные результаты лечения. Представляется перспективным изучение вопроса индивидуализации и системной химиотерапии.