

Использование иммуностимулирующего действия онколитического вируса болезни Ньюкасла при лечении рака репродуктивных органов

В.В. Кешелава (onkofer@mail.ru)

ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Росмедтехнологий, Москва

Резюме

С 2006 по 2009 год в РНЦРР изучалась возможность применения в качестве антигена онколитического вируса болезни Ньюкасла (ВБН) у 81 больной раком репродуктивных органов: у 68 пациенток с раком молочной железы (I – IIIb стадий – T1-4N0-2M0-1) и у 13-ти – с раком шейки матки (стадии Ib – IIIb – T1b-3bN0-1M0-1).

Результаты трехлетних клинических испытаний показали, что использование ВБН в моно- и комплексном лечении отличается безопасностью, хорошей переносимостью и эффективностью. ВБН, обладающий противоопухолевым действием, вызывает выраженный иммунный ответ, действуя по принципу лечебной вакцины.

В группе больных раком молочной железы безрецидивная выживаемость в режиме неoadъювантной терапии составила 97,8%, общая выживаемость – 100%. При лечении метастатического рака общая и безрецидивная выживаемость – 92,8 и 50% соответственно.

В группе больных раком шейки матки безрецидивная выживаемость составила 44,4%, общая выживаемость – 66,7% и общая эффективность лечения – 84,6%.

Значимыми преимуществами данного метода являются снижение токсичности и преодоление резистентности к препаратам лечения, а также удешевление его стоимости.

Обнадеживающие результаты исследования дают основание для дальнейшего изучения потенциала онколитического вируса болезни Ньюкасла.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак шейки матки, вирус болезни Ньюкасла, общая и безрецидивная выживаемость, эффективность лечения

Use Immunopotentiating Activity of Oncolytic Newcastle Disease Virus to Treatment the Reproductive Organs Cancer

V.V. Keshelava (onkofer@mail.ru)

Russian Research Center of Radiology, Moscow

Abstract

From 2006 to 2009 in Russian Research Center of Radiology have been studied use as an antigen oncolytic Newcastle disease virus (NDV) in treatment 81 patients with the reproductive organs cancer: in 68 patients with breast cancer (I – IIIb stages – T1-4N0-2M0-1) and 13 – cervical cancer (stage Ib – IIIb – T1b-3bN0-1M0-1).

After three years of clinical trials have shown that the use of NDV in mono- and combined treatment were safe, well tolerated and effective. NDV having antitumor activity, causes a pronounced immune response, acting as therapeutic vaccines.

Survival patients with breast cancer without relapse (with neoadjuvant therapy) was 97.8%, overall survival – 100%. In the the metastatic cancer treatment overall and without relapse – 92.8 and 50% respectively.

Survival patients with cervical cancer without relapse was 44.4%, overall survival – 66.7% and the overall effectiveness of treatment – 84.6%.

Significant advantages of this method are to reduce toxicity and overcome drug resistance cure as well as depreciation of its value. The encouraging results of the study provide a basis for further study of potential oncolytic Newcastle disease virus.

Key words: breast cancer, cervical cancer, Newcastle disease virus, general and relapse survival, treatment effectiveness

Введение

Рак репродуктивных органов (РРО) – молочной железы, яичников, шейки матки, эндометрия – занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женщин. Статистические данные последних лет свидетельствуют о некотором снижении заболеваемости и вместе с тем – о росте смертности. Так, на 21% возросла летальность от рака молочной железы (РМЖ) в течение года с момента установления диагноза, от рака шейки матки (РШМ) – на 20,3%, рака яичников – на 36,8%, от рака эндометрия – на 20,9%. В 2007 году в России от рака вышеперечисленных локализаций погибли 43 962 женщины. При этом основной причиной смертности была поздняя обращаемость за медицинской помощью, как правило – на III – IV стадиях заболевания.

Сложность канцерогенеза и трудность ранней диагностики РРО делают первостепенной задачей выбо-

ра оптимального варианта индивидуального подхода к лечению рака у каждой больной. Даже самые современные методы лечения в онкологии и способы коррекции функции отдельных органов и систем не могут обеспечить надежного излечения при запущенном опухолевом процессе.

Достигнутые за последние 15 лет успехи в иммунологии и вирусологии свидетельствуют, что РРО развивается на основе выраженных нарушений иммунной системы, а при РШМ четко обозначен этиологический фактор ряда типов вируса папилломы человека (ВПЧ). Существенным шагом в первичной профилактике опухолей, обусловленных ВПЧ, стали разработка и внедрение в клиническую практику профилактических вакцин Gardasil и Cervarix.

Среди новых иммуноопосредованных методов противоопухолевой терапии определенную позицию занимает виротерапия. Впервые феномен вирусного

онкотропизма описан в 1912 году, когда была опубликована статья о случае регрессии рака шейки матки у женщины, которой после укуса собаки ввели вакцину, изготовленную из ослабленного вируса бешенства [9].

В последующие годы у многих других вирусов, в том числе у вируса болезни Ньюкасла, обнаруживался противоопухолевый потенциал. Первый обзор положительных результатов использования ВБН в качестве лекарственного препарата был опубликован в 1964 году (E.F. Wheelock, J.H. Dingle). Авторами показано, что ВБН в опухолевых клетках человека размножается в 10 тыс. раз активнее, чем в нормальных клетках. Проведенные исследования демонстрируют, что опухолевые клетки могут быть уничтожены непосредственно вирусом или косвенно, через активацию иммунной системы, включая атаку цитотоксических клеток (натуральные киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты), выработку антител, высвобождение цитокинов [1, 11, 17].

Противоопухолевая активность ВБН доказана лабораторными и клиническими исследованиями в США, Германии, Венгрии [10 – 17].

По данным пилотных клинических исследований, применение терапии ВБН на 15% эффективнее, чем стандартное химиотерапевтическое воздействие [15, 16].

В РНЦР с 2005 года проводится изучение противоопухолевой активности ВБН (штамм La Sota) у больных различными злокачественными новообразованиями: РМЖ, РШМ, раком толстой кишки и яичников, меланомой и др. [7]. Наши результаты II – III фазы клинических испытаний также показали увеличение продолжительности безрецидивной выживаемости пациентов, высокий уровень объективного ответа на терапию, повышение противоопухолевого иммунитета, улучшение качества жизни, хорошую переносимость и безопасность, а также экономическую эффективность данного метода лечения [3, 6].

Цель нашего исследования – оценить эффективность схем комплексного лечения рака репродуктивных органов: молочной железы и шейки матки – с использованием вируса болезни Ньюкасла.

Материалы и методы

В клиническое исследование с 2006 по 2009 год включена 81 больная: 68 – РМЖ (I – IIIb стадии – T1-4N0-2M0-1) и 13 – РШМ (Ib – IIIb стадии – T16-36N0-1M0-1).

Больные РМЖ получали ВБН при следующих схемах лечения: неоадьювантная терапия (46 пациенток), комплексное лечение метастатического рака (24 пациентки); больные РШМ – неоадьювантная терапия (4 пациентки) и комплексное лечение (9 пациенток).

Препарат вируса болезни Ньюкасла изготавливался из живого вируса штамма La Sota, безвредного для млекопитающих и вакцинного – для птиц (сертификат соответствия: № РОСС RU.ФВ.В1689075214). Для парентерального введения ВБН очищался от

белков и солей алантоисной жидкости. Длительное сохранение жизнеспособности вируса достигалось его лиофилизацией в стабилизирующем растворе с последующим хранением в вакууме или атмосфере инертного газа.

Для определения цитотоксической активности препаратов вируса использовались монослойные культуры адгезивных опухолевых клеток человека – линии меланомы или аденокарциномы. Клетки выращивались в 96-луночных культуральных планшетах в среде RPMI-1640 или DMEM с 10%-ной эмбриональной сывороткой коров при 37 °C в CO₂-инкубаторе (5,0%-ный CO₂). Состояние клеток оценивали, просматривая планшеты в инвертированном микроскопе. При образовании на дне лунок сплошного монослоя клетки заражали вирусом в разведениях от 1:10⁻⁴ до 1:10⁻¹⁰. Для этого среду в лунках заменяли на соответствующее разведение вируса в той же самой среде без сыворотки. Через 48 часов живые клетки окрашивали МТТ-реагентом (Sigma, США) согласно инструкции производителя. Результат оценивали визуально (рис. 1).

Титром вируса на культуре клеток являлось разведение, вызывающее достоверный цитотоксический эффект, – 10⁸ для данного препарата.

Количественно результат регистрировали с помощью ELISA-ридера при длине волны 450 нм (рис. 2).

В таблице 1 приведены паспортные данные, характеризующие вакцину ВБН.

Инъекции препарата ВБН производились внутримышечно в область передней брюшной стенки в дозе 10⁹ микробных тел с интервалами 7 – 10 дней. При сочетании с химиотерапией ВБН вводился за сутки до начала цитостатической терапии. После завершения основной программы лечения назначалась поддерживающая терапия – инъекции ВБН с интервалом 3 – 5 недель.

Результаты исследования оценивались на основе данных клинического осмотра, ультразвукового исследования, магнитно-резонансной и/или компьютерной томографии. Эффективность лечения определялась в соответствии с критериями RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), токсичность – по шкале токсичности NCIC.

Степень лекарственного патоморфоза оценивалась в соответствии с классификацией Н.Н. Шиукашвили (1974 г.): 4-я степень – полный патоморфологический ответ (отсутствие опухолевых клеток как в первичной опухоли, так и в лимфатических узлах); 3-я степень – определяются остаточные инвазивные опухолевые клетки – минимальная микроскопическая остаточная опухоль; 2-я степень – макроскопически остаточная опухоль.

Неоадьювантная терапия рака молочной железы с применением онколитического вируса болезни Ньюкасла

При узловых формах местно-распространенного рака молочной железы (T2-3N1-2M0) после проведения комплексного лечения эффективность пяти-

Рисунок 1.
Визуальное определение цитотоксической активности препарата ВБН

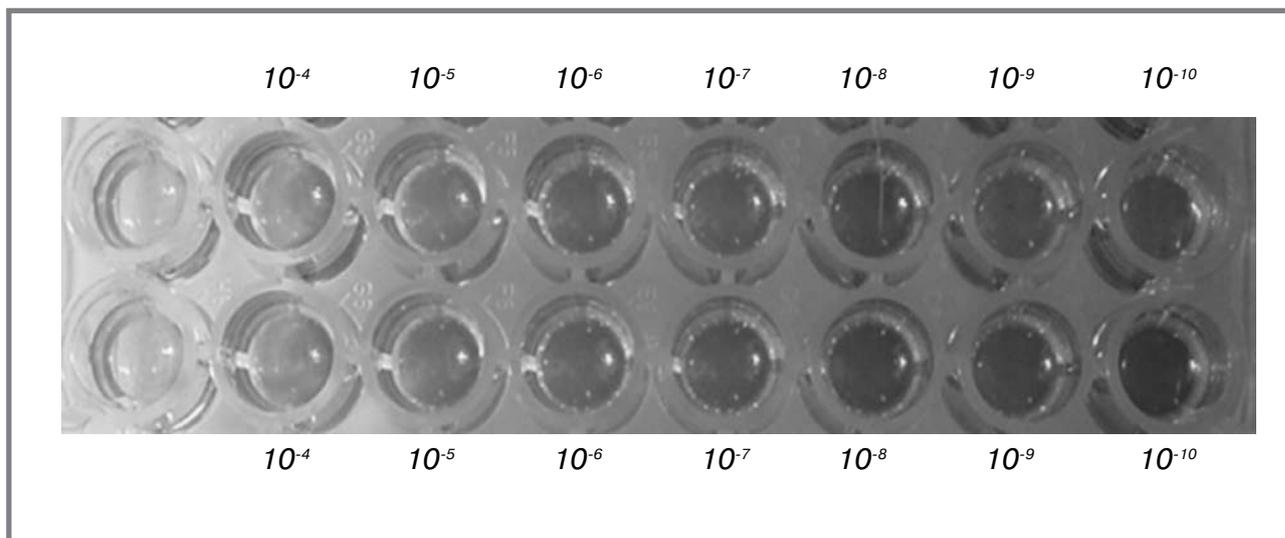
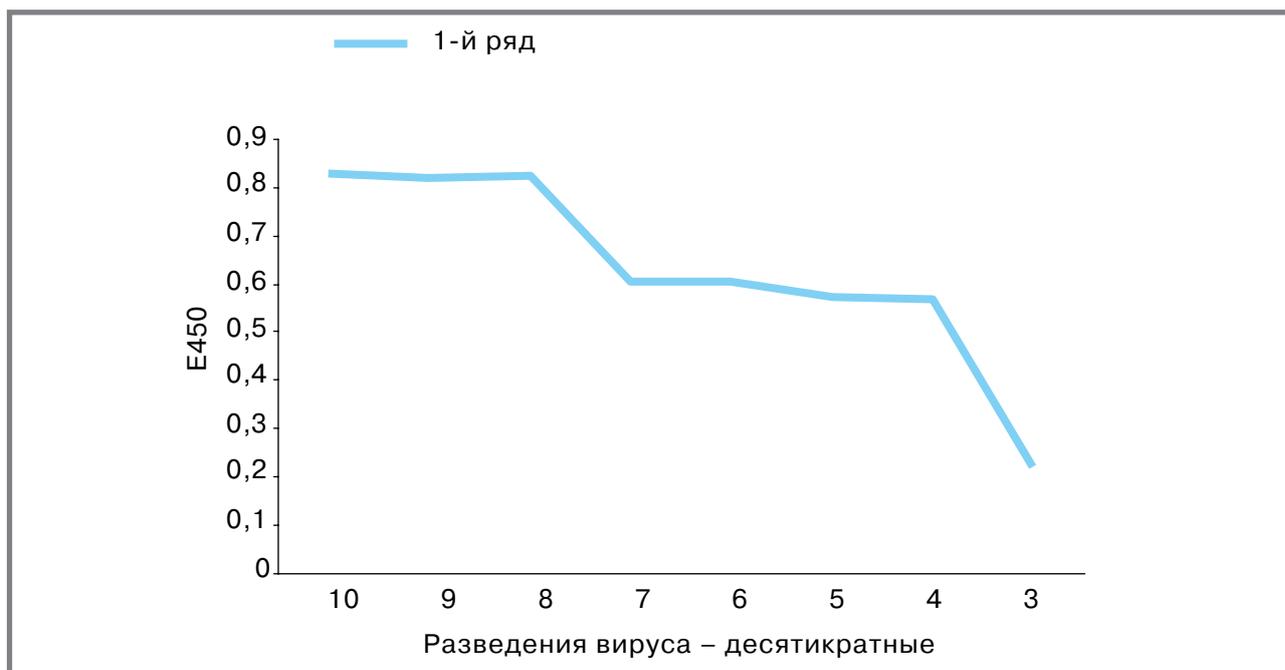


Рисунок 2.
Количественное определение цитотоксической активности препарата ВБН с помощью ELISA-ридера при длине волны 450 нм



летней безрецидивной и общей выживаемости составляет 83 и 71% соответственно. Частота местнорегионарных рецидивов при сроках наблюдения 5 и 10 лет – 9,0 – 15,0 и 13,5 – 28,6% соответственно, причем 60% всех локальных рецидивов было выявлено в первые три года наблюдений [7, 8].

Нами с 2006 по 2009 год проведено изучение роли ВБН в неoadъювантной терапии РМЖ у 46 больных (I – IIIб стадии – T1-4N0-2M0). Местнораспространенный рак (IIIа – IIIб стадии) отмечался в 26% случаев (12 пациенток), преобладали пациентки с I – IIб стадией заболевания (74,0% – 34 больных). Средний возраст больных составил 52,6 года.

Инфильтрирующий протоковый и дольковый рак был выявлен у 80,4 (37 пациенток) и 8,7% (4 паци-

ентки) соответственно; смешанный тип рака, представленный дольковым и протоковым компонентами, – у 6,5% (3 пациентки); у 4,3% больных (2 пациентки) обнаружены так называемые особые гистологические варианты – слизистый и тубулярный рак. Высокая и умеренная степени злокачественности рака определялись у большинства больных (44 пациентки) с одинаковой частотой (по 47,8%), низкая степень злокачественности выявлена у двух больных (4,4%). При иммуногистохимическом исследовании положительный рецепторный статус выявлен в 78,3% случаев (36 пациенток), экспрессия белка ErbB-2, подтвержденная методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, обнаружена у 11 (24,0%) больных.

Таблица 1.
Результаты анализа вакцины ВБН по показателям качества

Показатели	Результаты анализа
Внешний вид	Сухая однородная масса белого цвета во флаконах по 0,3 мл
Наличие посторонних примесей	Отсутствуют
Заполнение инертным газом	Имеется
Растворимость в 1 – 2 мл физиологического раствора	Растворяется в течение 3-х минут
Контаминация бактериальной и грибковой микрофлорой	Отсутствует
Гемагглютинирующая активность с эритроцитами морской свинки	1:5120
Цитотоксическая активность по отношению к опухолевыми клеткам человека	10^{-7}
Безвредность при подкожном введении мышам	Безвредна в дозе 0,5 мл
Концентрация белка (E280)	3,0 мг/мл
Серия №	01.08
Условия хранения	+4 °C

ВБН вводили в дозе 0,1 мл (10^9 микробных тел) внутривенно в область передней брюшной стенки с интервалом 5 – 7 дней в течение 2 – 4-х недель в зависимости от стадии заболевания.

В ходе исследования доказано иммуностимулирующее действие ВБН, которое проявлялось в повышении уровня клеточного и гуморального иммунитета, а наличие терапевтического патоморфоза опухоли, выраженного в той или иной степени у 54,4% больных, позволило судить о противоопухолевой активности препарата. Вместе с тем применение ВБН хорошо переносилось больными и не влияло на сроки проведения хирургического лечения.

В последующем пациентки получали лечение РМЖ в соответствии с принятыми стандартами.

Результаты исследования оценены в соответствии с критериями RECIST с использованием современных клиничко-рентгено-сонографических методов. У всех 46 больных (100%) зафиксирована стабилизация заболевания.

Эффективность проводимого лечения оценивалась по степени терапевтического патоморфоза опухоли. У четырех больных (8,7%) зафиксирован патоморфоз 3 – 4-й стадии, из них полная патоморфологическая регрессия опухоли (патоморфоз 4-й стадии) наблюдалась у одной пациентки (2,2%). Терапевтический патоморфоз 1 – 2-й стадии зарегистрирован у 21 пациентки (45,7%).

Были выделены значимые морфологические признаки, позволяющие оценить эффективность неoadъювантной химиотерапии РМЖ в сочетании с ВБН.

С этой целью был проанализирован биопсийный операционный материал у 20 больных РМЖ с предоперационной терапией ВБН. В дооперационном периоде определялись: гистологическая структура опухоли, степень ее злокачественности, экспрессия ре-

цепторов стероидных гормонов, онкобелков *serbB-2*, *p53*, пролиферативная активность (маркер *Ki-67*). В операционном материале оценивались: терапевтический патоморфоз, экспрессия онкобелка *p53*, пролиферативная активность *Ki-67*.

Было установлено, что в трех из 20 случаев гиперэкспрессия онкобелка *serbB-2* в дооперационном материале сочеталась с терапевтическим патоморфозом 4-й степени. Доля опухолей с гиперэкспрессией данного белка при 2 – 3-й степени лечебного патоморфоза выявлена в пяти из 15 случаев. Отсутствие терапевтического патоморфоза обнаружено в двух из 20 случаев, и оно не сопровождалось экспрессией онкобелка *serbB-2*. Преобладали пациентки с положительным рецепторным статусом стероидных гормонов – 14 из 20-ти. В шести из 20 случаев онкобелок *p53* был представлен в 1 – 30% ядер опухолевых клеток. После лечения ситуация не менялась. Экспрессия *Ki-67* выявлена в материалах всех биоптатов РМЖ, взятых до лечения. При 2 – 3-й степени терапевтического патоморфоза (в 15 из 20 случаев) в биоптатах реакция обнаружена в 30 – 80% ядер клеток опухоли, а после лечения сохранилась только в 2 – 20% ядер опухолевых клеток. Только в двух из 20 случаев при отсутствии терапевтического патоморфоза экспрессия *Ki-67* не снижалась.

Таким образом, уменьшение экспрессии *Ki-67* в процессе неoadъювантной терапии с ВБН является критерием ее эффективности, а фактором, позволяющим прогнозировать хороший патоморфологический ответ на проводимую терапию, служит гиперэкспрессия онкобелка *serbB-2*.

Ретроспективный анализ факторов рецидивирования опухоли (согласно клиническим рекомендациям конференции в Санкт-Галлене, 2007 г.) выявил высокий риск прогрессирования заболевания

у 16 (34,8%) больных, средний – у 28 (60,8%) и у двух пациенток (4,3%) – низкий риск.

На следующем этапе комплексного лечения всем 46 больным выполнены операции: 28 больным – мастэктомия по Маддену, 17 больным – радикальная резекция железы в сочетании с различными видами пластики и подкожная мастэктомия с лимфаденэктомией и одномоментной алломаммопластикой. В послеоперационном периоде осложнений, связанных с применением ВБН, зафиксировано не было. Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре после выполнения органосохраняющих операций составила $9,6 \pm 2,1$ дня, после мастэктомии – $14,8 \pm 3,6$ дня. У больных после органосохраняющих операций отмечены относительно большая физическая активность с первых суток послеоперационного периода, а также меньшие продолжительность лимфоцитоза и потребность в применении анальгетических препаратов, что позволило сократить сроки их пребывания в стационаре и затраты на проводимое лечение.

После завершения комплексного лечения всем больным проводилось контрольное обследование в динамике: каждые три месяца выполнялись УЗИ органов брюшной полости, регионарных лимфоузлов и послеоперационного рубца; раз в полгода – маммография, рентгенография органов грудной клетки и УЗИ органов малого таза; ежегодно – остеосцинтиграфия.

Результаты и обсуждение

За трехлетний период наблюдения выявлен один случай прогрессирования заболевания (2,2%) в виде появления метастатических очагов в легких у больной в возрасте 58 лет с IIa (T2N0M0) стадией РМЖ высокой степени злокачественности. Таким образом, в группе больных с применением ВБН в монорежиме трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 97,8%, общая выживаемость – 100%.

Результаты комплексного лечения метастатического рака молочной железы с применением препарата вируса болезни Ньюкасла

Несмотря на все многообразие современных противоопухолевых препаратов, метастатический рак молочной железы (МРМЖ) остается неизлечимым заболеванием. Средняя продолжительность жизни с момента выявления метастазов составляет 2 – 3,5 года, и только 10% больных живут более 10 лет. Нами с 2006 года проводится изучение роли ВБН в комплексной терапии МРМЖ. В исследование были включены 24 больных с МРМЖ (стадия T1-4N1-3M0-1): 10 пациенток – по поводу прогрессирования заболевания после ранее проведенного лечения и 14 – с первичным системным метастатическим поражением. Возраст больных варьировал от 27 до 62 лет, составив в среднем $50,4 \pm 6,2$ года, большинство из них находилось в перименопаузе. Эффективность проведенного лечения определялась по

шкале ECOG 0-1. У 19 пациенток диагностировано метастатическое поражение двух и более органов (множественные очаговые изменения печени, легких, костей скелета и головного мозга). Экспрессия рецепторов стероидных гормонов (эстрогена и/или прогестерона) выявлена у 19 больных (79,1%), экспрессия ErbB-2 (IHS 3+ или IHS 2+), подтвержденная FISH-методом, – у 14 (58,3%). Анализируя прогностические факторы, следует отметить, что 19 (79,1%) больных имели те или иные факторы неблагоприятного прогноза: гиперэкспрессию ErbB-2, отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена/прогестерона, низкую степень дифференцировки, у двух пациенток диагностирована отечно-инфильтративная форма заболевания, причем у одной из них – с отягощенным семейным анамнезом. Предшествующее исследованию лечение проводилось восьми больным и включало комбинацию химиотерапии, хирургического лечения (мастэктомию по Маддену, квадрантэктомию с регионарной лимфаденэктомией), лучевую и гормональную терапию по общепринятым стандартам лечения РМЖ. Двум пациенткам ВБН вводился в сочетании с химиотерапией препаратами третьей линии.

Из 24-х включенных в исследование больных инъекции ВБН в сочетании с химиотерапией проводились 18 пациенткам: двенадцати – на основе препаратов таксанового ряда, четверем – по схеме CAF, двум – навельбин + кселода – и шести больным в связи с отказом или невозможностью выполнения химиотерапии назначалась монотерапия ВБН. Количество курсов полихимиотерапии варьировало от четырех до восьми и в среднем составило $4,6 \pm 0,5$. 17 пациенткам (70,8%) проводилась гормональная терапия: тамоксифеном – восьми и ингибиторами ароматазы – девяти больным.

Инъекции препарата ВБН производились внутривенно в область передней брюшной стенки в дозе 10^9 микробных тел за сутки до начала химиотерапии и в интервалах между курсами еженедельно. После завершения основной программы лечения осуществлялась поддерживающая терапия – инъекции ВБН с интервалом три – пять недель в течение 12 – 24 месяцев.

После химиотерапии с применением ВБН частичный ответ отмечен у 14 больных (58,3%), стабилизация – у десяти (41,6%). При проведении поддерживающей терапии ВБН оценка эффективности лечения проводилась с интервалом три месяца. У всех 24 больных зафиксирована стабилизация течения заболевания. Медиана времени наблюдения составила $34,5 \pm 1,5$ месяца. Максимальный срок наблюдения – 85 месяца. У пациенток с монотерапией ВБН продолжительность стабилизации течения заболевания составила в среднем 25 месяцев.

Среди токсических реакций, связанных с применением ВБН, отмечены лихорадка, локальная кожная реакция, кратковременное ухудшение общего самочувствия. Лихорадка 1 – 2-й стадии (по критериям NCIC) продолжалась в течение суток и купиро-

валась приемом жаропонижающих препаратов. Симптомы токсичности, требующих прекращения лечения, не отмечено. Важно подчеркнуть, что применение ВБН не влияло на сроки проведения химиотерапии. Анализируя побочные реакции, связанные с применением химиотерапии, следует отметить, что случаев токсичности 3 – 4-й стадии не зафиксировано.

При оценке трехлетних результатов комплексного лечения МРМЖ получены следующие данные: общая выживаемость – 92,8%, безрецидивная выживаемость – 50%. В настоящий момент прогрессирование зафиксировано у восьми больных (33,3%), среднее время до прогрессирования в этой группе составило 5,8 месяца.

Результаты комплексного лечения рака шейки матки с применением препарата вируса болезни Ньюкасла

Смертность при местно-распространенном раке шейки матки на первом году с момента установления диагноза составляет 20,3%, а пятилетняя выживаемость не превышает 50% [4, 8]. Одним из перспективных компонентов противоопухолевых программ является использование методов лечения, направленных на коррекцию иммунологической системы. Выявлено, что опухолеассоциированный иммунодефицит достоверно коррелирует со степенью распространенности первичной опухоли, поражением регионарных лимфатических узлов и наличием отдаленных метастазов при различных локализациях рака, в том числе и при РШМ [5].

Л.И. Декстер с соавторами исследовали показатели иммунологического статуса у 100 больных РШМ I – III стадий [2]. Анализ зависимости иммунной компетентности от стадии опухолевого процесса показал угнетение первой начиная с Iб стадии и нарастание по мере распространенности опухолевого процесса. Так, нормальная иммунограмма наблюдалась у 90% больных преинвазивным РШМ, в Iб стадии – только у 40%, во II стадии – у 10%, а в III стадии – ни у одной больной. Кроме того, применяемые схемы химиолучевого лечения в свою очередь оказывают угнетающее действие на иммунологическую реактивность организма. Из всего арсенала предложенных иммунотерапевтических средств в настоящее время в клинической практике нашли применение интерферон альфа и вакцина БЦЖ [1].

В клиническое исследование по оценке эффективности комплексного лечения больных РШМ с использованием препарата ВБН, проведенное нами в 2006 – 2010 годах, было включено 13 больных (Iб – IIIб стадии – T16-36N0-1M0). У 12-ти из них при гистологическом исследовании диагностирован плоскоклеточный рак, у одной больной – аденокарцинома. Возраст пациенток колебался от 33 до 69 лет, составив в среднем $47 \pm 11,7$ года.

Комплексное лечение включало: два – шесть курсов полихимиотерапии на основе препаратов платины, дистанционную и внутрисполостную лучевую терапию, хирургическое лечение в объеме расширенной

экстирпации матки с придатками или с транспозицией яичников.

Инъекции препарата ВБН на этапах неоадьювантной и лучевой терапии производились внутривенно в область передней брюшной стенки в дозе 10^9 микробных тел с интервалами семь – десять дней. При сочетании с химиотерапией ВБН вводился за сутки до начала цитостатической терапии. После завершения основной программы лечения назначалась поддерживающая терапия – инъекции ВБН с интервалом три – пять недель в течение шести месяцев.

В группе пациенток, которые получали лечение ВБН в рамках неоадьювантной терапии, частичный ответ наблюдался у трех из них (75%), у одной (25%) – стабилизация. Терапевтический патоморфоз 2-й степени зафиксирован у трех больных (75%), 3-й степени – у одной больной (25%). Прогрессирование заболевания выявлено у трех пациенток, время до прогрессирования – 7,2 месяца.

В группе применения ВБН в сочетании с традиционными схемами комплексного лечения РШМ получены следующие результаты. У четырех больных (44,4%) зафиксирован полный ответ, у четырех (44,4%) – частичный, у одной больной (11,1%) выявлено прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения. Сроки наблюдения составили от 2-х до 44 месяцев, медиана наблюдения – 14 месяцев, среднее время до прогрессирования – 11,7 месяца. Безрецидивная выживаемость – 44,4%, общая – 66,7%.

Применение ВБН сопровождалось незначительной лихорадкой, локальной кожной реакцией. Симптомы токсичности, требующих прекращения лечения, не отмечено. Использование ВБН не влияло на сроки реализации химиолучевого и хирургического лечения и частоту развития послеоперационных осложнений.

Динамика иммунологического статуса изучена у семи больных. Основные иммунологические характеристики оценивались по уровню экспрессии поверхностных антигенов на лимфоцитах периферической крови методом проточной цитофлюорометрии с использованием моноклональных антител. Рядом исследований продемонстрировано, что применение ВБН сопровождается иммунологическими реакциями, затрагивающими как Т-, так и В-клеточное звено. F. Kirn с соавт. показали, что если иммунная система отвечает на зараженные вирусом опухолевые клетки, то впоследствии будет лучше происходить распознавание специфических раковых антигенов, а также возрастает способность убивать незараженные раковые клетки.

До начала виротерапии изменения в иммунологическом статусе отмечены у четырех (57,1%) больных, что выражалось в снижении показателей CD3-, CD4-клеток, NK-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов. После окончания комплексного лечения, несмотря на полученные высокие показатели объективного ответа, выявленная ранее тенденция к снижению иммунологической реактивности сохранялась. Однако на фоне ежемесячных поддерживающих

инъекций ВБН уже через три месяца у пяти (71,4%) больных отмечено повышение уровня клеток CD3, CD8 (Т-киллеры/супрессоры), у четырех (57,1%) – CD19 (В-лимфоциты).

Выводы

Проведенные исследования продемонстрировали положительные стороны назначения препарата ВБН. Лечение может осуществляться амбулаторно и таким образом положительно сказываться на качестве и привычном образе жизни больных. Наблюдаемые реакции на введение препарата ВБН – гипертермия 1 – 2-й степени, которая возникала через четыре – шесть часов после введения ВБН и купировалась приемом жаропонижающих средств (аспирин, парацетамол), озноб и локальная кожная реакция в виде папулы с ободком гиперемии в месте инъекции – напрямую зависели от повышения показателей иммунного статуса и являлись критерием эффективности проводимого лечения. Применение ВБН хорошо переносилось больными и не сопровождалось такими побочными эффектами, как тошнота, рвота, алопеция, которые наиболее часто возникают при проведении неоадьювантной химиотерапии и негативно влияют на психическое состояние и качество жизни больных. Кроме того, при назначении препарата ВБН не наблюдалось серьезных осложнений в виде угнетения кроветворения, кардио-, гепато- и нефротоксичности, которые часто встречаются при использовании цитостатиков и требуют немедленного прекращения лечения. Применение данного метода выявило также и ряд экономических преимуществ в сравнении с неоадьювантной химиотерапией: амбулаторный режим, сокращение сроков лечения с пяти-шести недель до двух – четырех, более низкую себестоимость лечения за счет уменьшения объема дополняющих методов функциональной и лабораторной диагностики, а также приемлемой цены препарата ВБН.

Таким образом, можно констатировать, что применение ВБН сопровождается активацией как гуморального, так и клеточного звена иммунитета. Однако для более точной оценки иммуногенности ВБН необходимо исследование развернутого иммунологического статуса на большем количестве больных, определение уровня интерферонов альфа и гамма, фактора некроза опухолей альфа.

Оценивая трехлетние результаты комплексного лечения больных РШМ с использованием препарата ВБН, можно констатировать эффективность и безопасность методики. Безрецидивная выживаемость составила 44,4%, общая – 66,7%. Общая эффективность лечения – 84,6%. Токсические реакции не превысили 1 – 2-й стадии.

Клинические испытания первой фазы показали, что применение препарата ВБН в монорежиме и в схеме комплексного лечения больных РРО отличается безопасностью и хорошей переносимостью. Оценка результатов клинических и лабораторных исследований подтвердила отсутствие гематологической и гастроинтестинальной токсичности в процессе лечения больных. В настоящее время пациентки находятся под динамическим наблюдением с постоянным мониторингом клинических и лабораторных данных.

Дальнейшее наблюдение за больными позволит сделать вывод о целесообразности применения препарата ВБН для терапии, профилактики рецидивов и метастазов рака репродуктивных органов.

Нерандомизированное клиническое исследование применения онколитического ВБН у больных РРО на небольшом клиническом материале продемонстрировало очевидную эффективность метода. Несмотря на то что представленные данные отражают промежуточный этап применения ВБН в комплексной терапии рака молочной железы, анализ результатов объективного обследования (по УЗИ, КТ – уменьшение количества и размеров старых метастазов, отсутствие новых) позволяет предположить, что с помощью данного метода можно достичь изменения кинетики роста опухоли с приостановкой его на определенном уровне. Однако малые сроки (три года) наблюдения за больными не позволяют дать однозначный ответ на множество актуальных вопросов, в частности – насколько видимый клинический успех соотносим с назначением препарата ВБН.

Практически значимыми преимуществами применения препарата ВБН могут быть снижение токсичности лечения, удешевление его стоимости, преодоление резистентности и др. Относительный объективный непосредственный эффект, хорошее качество жизни больных позволяют рассматривать данный метод лечения как поддерживающий режим терапии для увеличения продолжительности жизни больных. Естественно, имеющиеся в настоящее время результаты клинического изучения недостаточны для перехода к последующим фазам клинического исследования, но могут оказаться перспективными, особенно у больных РРО с изначально высокоагрессивным, бурным ростом опухоли, ранним и множественным метастазированием.

Вероятно, пройдет еще немало лет, прежде чем препарат ВБН будет включен в стандартную терапевтическую схему, но есть все основания надеяться на доступность данного метода для эффективного и хорошо переносимого лечения широкого круга онкологических больных.

Литература

1. Васильев Б.В., Бохман Я.В., Чепик О.Ф. и др. Опыт клинического применения человеческого лейкоцитарного интерферона при раке шейки матки // Вопросы онкологии. 1986. Т. 32, № 12. С. 23 – 28.
2. Декстер Л.И., Марьяненко А.И., Бохман Я.В. и др. Изменения иммунологических параметров у больных раком шейки матки под воздей-

ствием полипептидного препарата тимуса (тималин) / Иммунология опухолей. – Рига: Зинатне, 1982. С. 150 – 152.

3. Кешелава В.В., Добровольская Н.Ю., Чазова Н.Л. и др. Неоадьювантная терапия рака молочной железы с применением онколитического вируса болезни Ньюкасла // Вопросы онкологии. 2009. № 4. С. 433 – 435.
4. Кравец О.А. Результаты лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки (обзор литературы) // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. Т. 19, № 3. С. 4 – 10.

5. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Комбинированное лечение рака шейки матки // Практическая онкология. 2002. Т. 3. № 3. С. 200 – 206.
6. Подольская М.В. Органосохраняющее хирургическое лечение рака молочной железы с применением онколитического вируса болезни Ньюкасла: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009.
7. Харченко В.П., Хмелевский Е.В., Чиквадзе В.Д. и др. Особенности развития и факторы риска постмастэктомических местно-регионарных рецидивов рака молочной железы // Вестник Российской ассоциации радиологов. 2009. № 1. С. 88 – 93.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). – М., 2008. – 248 с.
9. Ahlert T. Tumor cell vaccination and IL-2 therapy // Hybridoma. 1993; 12 (5): 34.
10. Anton P., Kirchner H., Jonas U. et al. Cytokines and tumor vaccination // Cancer Biother. Radiopharm. 1996; 11 (5): 315 – 318.
11. Batliwalla F.M., Bateman B.A., Serrano D. et al. A 15-year follow-up of AJCC stage III malignant melanoma patients treated postsurgically with Newcastle disease virus (NDV) oncolysate and determination of alterations in the CD8 T cell repertoire // Mol. Med. 1998; 4 (12): 783 – 794.
12. Csatory L.K., Bakács T. Use of Newcastle disease virus vaccine (MTH-68/H) in a patient with high-grade glioblastoma // JAMA. 1999; 281 (17): 1588, 1589.
13. Fábán Z., Töröcsik B., Kiss K. et al. Induction of apoptosis by a Newcastle disease virus vaccine (MTH-68/H) in PC12 rat pheochromocytoma cells // Anticancer Res. 2001; 21 (1A): 125 – 135.
14. Ferlay J. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base, Lyon, 2004.
15. Phuangsab A., Lorence R.M., Reichard K.W. et al. Newcastle disease virus therapy of human tumor xenografts: antitumor effects of local or systemic administration // Cancer Lett. 2001; 172 (1): 27 – 36.
16. Schirmacher V., Bai L., Umansky V. et al. Newcastle disease virus activates macrophages for anti-tumor activity // Int. J. Oncol. 2000; 16 (2): 363 – 373.
17. Zorn U., Dallmann I., Grosse J. et al. Induction of cytokines and cytotoxicity against tumor cells by Newcastle disease virus // Cancer Biother. 1994; 9 (3): 225 – 235.

ОФИЦИАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

О ходе иммунизации населения в рамках Национального календаря профилактических прививок

(Из протокола заседания Роспотребнадзора № 19 от 6.09.2010 г.)

В 2010 году продолжается снижение заболеваемости инфекциями, управляемыми средствами специфической профилактики: острым гепатитом В – на 22,5%, краснухой – в 2,5 раза, эпидемическим паротитом – в 2,1 раза.

Продолжают регистрироваться стабильно низкие уровни заболеваемости дифтерией (всего в стране 7 случаев) и коклюшем (1,52 на 100 тыс. населения).

Вместе с тем отмечен рост заболеваемости корью за счет вспышки в Амурской области и Республике Бурятия, при этом показатель заболеваемости в целом по Российской Федерации, удерживается на уровне, не превышающем 1 случай на миллион населения (0,07 на 100 тыс. населения).

В текущем году отмечались трудности с поставками МИБП. Наиболее сложная ситуация сложилась с обеспечением субъектов вакциной БЦЖ-М и вакцинами против гепатитов (детской без консервантов и вакциной для взрослых). Поставки вакцины против гепатита В для иммунизации взрослого населения до настоящего времени не начаты.

За 8 месяцев 2010 года в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок в целом по Российской Федерации иммунизировано от 65 до 75,6% детей и взрослых, подлежащих прививкам в 2010 году (против туберкулеза – 72,6%, дифтерии, коклюша, столбняка – 69,2%, кори и эпидемического паротита – 68,4%, краснухи – 67,5%, полиомиелита – 69,5%).

В текущем году ситуация по заболеваемости полиомиелитом в Европейском регионе осложнилась в связи со вспышкой в Республике Таджикистан.

Проведенный анализ прививочной работы против полиомиелита (по педиатрическим участкам на 1 января 2010 г.) показал, что в 42 субъектах Российской Федерации в 516-ти ЛПУ на 1652-х педиатрических участках не был достигнут необходимый 95%-ный уровень охвата, в связи с чем в данных ЛПУ организовано проведение двухтуровой подчищающей иммунизации против полиомиелита детей в возрасте от 12 месяцев до 3-х лет.

В ходе первого тура подчищающей иммунизации против полиомиелита привито 98,7% детей данной возрастной группы, при этом в 40 субъектах – свыше 95%. Во втором туре иммунизации – 39,1% от числа подлежащих, из них в 38 субъектах РФ – с охватом прививками свыше 95%. В Республике Дагестан, Пермском и Хабаровском краях второй тур иммунизации будет завершен позже.

В целях повышения иммунной прослойки детского населения, в результате пересмотра медицинских отводов и проведения информационной работы с родителями, численность детей в возрасте 3-х месяцев – 17 лет, не имеющих прививок против полиомиелита, сократилась на 16,3 тыс. человек – с 67 153 (на 7.06.2010 г.) до 50 864 человек (на 13.09.2010 г.).

Вместе с тем остаются не привитыми против полиомиелита дети в возрасте от 3-х месяцев до 5 лет – 82% от общего числа непривитых детей.

Наличие не привитых против полиомиелита детей создает условия для возникновения местных случаев заболевания в результате его завоза.

В преддверии эпидсезона 2009 – 2010 годов в целом по стране против гриппа было привито 34,4 млн человек, что составило 24% от общей численности населения, из них в рамках Приоритетного национального проекта – 27 млн человек и более 7,3 млн человек привито дополнительно, за счет других источников финансирования – областных и местных бюджетов, страховых компаний, средств организаций и граждан.

В 2010 году запланировано привить около 29,7 млн человек из групп риска (дети детских дошкольных учреждений и школьники 1 – 11-х классов, студенты, медицинские работники, работники образования, лица старше 60 лет и прочие).

В состав сезонных противогриппозных вакцин в соответствии с рекомендациями ВОЗ включены следующие штаммы: А(Н1N1)/California/07/2009, А(Н3N2)/Perth/16/2009 и В/Brisbane/60/2008.

Руководитель Г.Г. Онищенко