

ТЕЗИСЫ

1. КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Т.А. Абдылдаев¹, С.Ш. Найзабекова¹, С.М. Адекенов²
**АРГЛАБИН
В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОГО РАКА
ШЕЙКИ МАТКИ**

¹Национальный центр онкологии МЗ Кыргызской Республики, г. Бишкек

²Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Казахстан, г. Караганда

Цель исследования. Изучить эффективность нового противоопухолевого препарата арглабин в сочетании с другими цитостатиками при местнораспространённом РШМ.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 32 больных РШМ IIб-IIIб стадии, получавших лечение в отделении химиотерапии Национального центра онкологии МЗ Кыргызской Республики с октября 2009 по февраль 2010 г. Ранее больным не проводилось предшествующего лечения (ХТ, ЛТ). Арглабин применяли в оптимальной дозе 5 мг/кг перед введением ХТ. Последняя проводилась в режиме 5-фторурацил 500 мг/м² в/в с 1 по 4 день; цисплатин в дозе 75 мг/м² в/в капельно на 5 день с гидратацией. Проведено 2–3 курса ПХТ. 10 пациенток получили 1 курс химиотерапии с арглабином, 14 больных – 2 курса, 8 больных – 3 курса с арглабином. Эффективность лечения оценивалась по стандартным критериям ВОЗ.

Результаты. Изучение непосредственных результатов клинического эффекта в исследуемой группе показало: полная регрессия опухоли у 1 из 32 больных (3,2%), частичная регрессия опухоли достигнута у 16 (50%) больных, у 15 (46,8%) – отмечена стабилизация процесса. Общая эффективность (полная, частичная регрессия) составила 53,2%. Токсичность проведенного режима химиотерапии с арглабином была умеренной. Ни у одной больной не отмечено ФН. Гематологическая токсичность I–II степени наблюдалась у 6 женщин (18,7%).

Выводы. Изученный режим химиотерапии с включением арглабина оказался эффективным, частота общего эффекта составила 53,2%.

Ю.А. Белый¹, А.В. Терещенко¹, А.В. Шацких²
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ
ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПОВЫШЕНИЯ
ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО ЛИЗИСА
В ОФТАЛЬМООНКОЛОГИИ**

¹Калужский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Росмедтехнологии», г. Калуга;

²ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Росмедтехнологии», г. Москва

Цель – изучение влияния интратуморального введения раствора NaCl различных концентраций на эффективность электрохимического лизиса (ЭХЛ) при больших внутриглазных новообразованиях.

Материалы и методы. ЭХЛ проводили на 6 све-

жезунклеированных глазах с опухолями больших размеров: проминенция – > 9 мм, ширина основания: 16–19 мм. В 2 случаях до и через каждую минуту после начала ЭХЛ добавляли 0,9 %-ный р-р NaCl; в 2–10 %-ный, в 2 – 26 %-ный. ЭХЛ выполняли на аппарате «ECU-300» («Soring», Германия) с силой тока 20 мА в течение 10 мин, использовали 2 электрода, катод и анод.

Проведены гистологические исследования с количественным анализом зон электрохимического повреждения опухоли.

Результаты. Наибольшим разрушениям опухоль подвергалась в области постановки катода. Отмечено полное разрушение клеток, с нитевидными структурами, представляющими собой истонченные волокна стромы опухоли и стенки разрушенных сосудов.

В зоне воздействия анода опухоль теряла свою компактность в строении, появлялись щелевидные пространства между клетками, а сами клетки меняли форму и структуру ядра. В зоне перекрещивания воздействий катода и анода разрушение опухоли проявлялось образованием полостей с бесклеточным миксоидным компонентом. Количественный анализ гистологических препаратов показал, что площадь поврежденной опухолевой ткани при применении 26 %-ного солевого раствора в 2,5–3 раза превышала таковую в случаях с 10 %-ным солевым раствором и в 6–7 раз – в случаях с 0,9 %-ным.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения насыщенного солевого раствора NaCl для повышения эффективности ЭХЛ внутриглазных новообразований.

Ю.А. Белый, А.В. Терещенко, Н.Н. Юдина
**ПРИМЕНЕНИЕ АНТИVEGF-ФАКТОРОВ
В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ
МЕЛАНОМ ХОРИОИДЕИ**

Калужский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Росмедтехнологии», г. Калуга

Цель – оценка клинической эффективности фотодинамической терапии в сочетании с интравитреальным введением антиVEGF-факторов в лечении хориоидальной меланомы.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 3 пациента (3 глаза) с меланомами хориоидеи (МХ) средних размеров преэкваториальной локализации. По данным В-сканирования размеры основания не превышала 8,5×6,6 мм, высота проминенции – до 4,0 мм. По данным цветового и энергетического доплеровского картирования (ЦДК и ЭДК) тип кровоснабжения опухоли во всех случаях соответствовал гиперваскулярному. Острота зрения при поступлении составляла в 2 случаях 0,2 и в 1 – 0,4.

Всем пациентам проводили транспупиллярную фотодинамическую терапию с хлориновым ФС – бис-N-метилглюкаминовой солью хлорина еб. Через одни сутки и через один месяц после ФДТ проводилось интравитреальное введение препарата ранибизумаб в дозе 0,5 мг. Срок наблюдения – до 1,5 лет.

Результаты. Через 6 месяцев во всех случаях отмечалась практически полная регрессия МХ с формированием на месте опухоли слегка проминирующего фиброзного очага с незначительной неравномерной пигментацией.

По данным серошального В-сканирования отмечено значительное уменьшение высоты опухоли (0,4–0,8 мм). Данные ЦДК и ЭДК свидетельствовали об отсутствии внутриопухолевого кровотока (аваскулярный очаг).

Следует отметить сохранение относительно высоко-го центрального зрения (в 2 случаях 0,1 и в 1 – 0,2 мм) после лечения.

Результаты прослежены в течение 18 мес., признаков рецидива новообразования ни в одном случае не отмечено.

Заключение. Сочетание ФДТ и интравитреально-го введения антиVEGF-факторов позволяет достичь полной регрессии МХ с сохранением функциональ-ных показателей и отсутствием рецидивов в сроки наблюдения до 1,5 лет.

*И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева, А.В. Новик,
О.Л. Фахрутдинова, А.Б. Данилова, А.О. Данилов,
Е.В. Зуева, В.М. Моисеенко*

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА В ELISPOT-ТЕСТЕ У БОЛЬНЫХ

С ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ
ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтех-нологий», С-Петербург

Задачи исследования. Изучение продукции IFN-γ опухоль-специфическими Т-лимфоцитами в ELISPOT-тесте у больных с диссеминированной МК в процессе вакцинотерапии аутологичными ДК.

Материалы и методы. В исследование включено 40 образцов МНПК 5 больных с диссеминированной МК, получавших вакцинотерапию на основе аутологичных ДК, и 4 контрольных образца МНПК, полученных от здоровых лиц. Использовали стандартные IFN-γ ELISPOT тест-системы и ростовые факторы Т-клеток (IL-7, IL-12) в различных сочетаниях.

Мишенями для активации специфических Т-клеток в ELISPOT-тесте был коктейль из 4 аллогенных клеточ-ных линий меланомы (Mel 226, Mel 263, Mel 253, Mel 515), экспрессирующих рга (NY-ESO-1, MAGE, HAGE, GAGE), и их лизат, который также использовался для нагрузки вакцинных ДК и соответствовал иммунофено-типу аутологичной опухоли.

Результаты. Продукция IFN-γ опухоль-специфес-кими Т-клетками была зарегистрирована в ELISPOT-тес-те в присутствии аллогенных клеточных линий мелано-мы и их лизата:

1. у 3 из 5 больных после 1 введения вакцины (от 3 до 8 IFN-γ-продуцирующих клеток из 105 МНПК);
2. у 4 из 5 – после 2 вакцинации (10–30 IFN-γ-про-дуцирующих клеток из 105 МНПК);
3. у 5 из 5 – после 3 вакцинации (12–40 IFN-γ-про-дуцирующих клеток из 105 МНПК) как в сочетании с IL-7, так и в сочетании IL-7+IL-12.

У здоровых лиц и больных до вакцинотерапии IFN-γ-продуцирующие клетки не выявлялись.

Медиана продукции IFN-γ поствакцинальными опухоль-специфическими Т-клетками в присутствии аллогенных клеточных линий меланомы в сочетании с IL-7 и IL-7 + IL-12, составили $5,7 \times 10^5$ МНПК и $34,15 \times 10^5$ МНПК; в присутствии лизата клеточных ли-ний – $0,5 \times 10^5$ МНПК и $15,05 \times 10^5$ МНПК соответствен-но. Различия были статистически достоверны в парном тесте Wilcoxon ($p \leq 0,003$).

*Н.В. Бочкова³, В.Б. Сирота¹, А.Х. Досаханов²,
Е.В. Кострова³, Н.Л. Целикова³*

ВЛИЯНИЕ АРГЛАБИНА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

¹Карагандинский государственный медицинский уни-верситет, Караганда, Казахстан

²Национальный научный медицинский центр МЗ РК, Астана, Казахстан

³КГКП «Областной онкологический диспансер», Караганда, Казахстан

Задачи исследования. изучение влияния арглабина на выживаемость больных РП при ЛТ.

Материалы и методы исследования. Проанализи-рованы результаты лечения 79 больных РП.

Средний возраст – 63,9 лет, с III стадией рака – (71,4±6,5)%. Из них 30 получали ЛТ классическим фракционированием дозы: по 2 Гр один раз в день, 5 раз в неделю до СОД 60-62 Гр (группа контроля). 49 больных получали ЛТ динамическим фракциониро-ванием дозы (ДФ): первые 3 дня РОД – 4,0 Гр.

Далее методом мультифракционирования: РОД – 1,2 Гр × 2 раза в день с интервалом в 4,5 часа до СОД, изозффективной 64-68 Гр классического фракциони-рования.

Пациенты основной группы методом слепой рандо-мизации разделены на две подгруппы. Из них 14 боль-ных получали только ЛТ ДФ (I подгруппа).

На фоне ЛТ 35 больным основной группы (II под-группа) перед сеансом вводили внутривенно 20 дней арглабин из расчёта 370 мг/м².

Суммарная доза варьировала от 8000 до 14000 мг. Определяли функцию выживания в программе Statistica 5.5 и общую наблюдаемую выживаемость по E. Kar- lan–P. Meier.

Результаты. Одногодичная общая наблюдаемая выживаемость больных раком пищевода основной группы по методу Karlan–Meier составила 82 %, 2-летняя – 70 %, 3-летняя – 50 %. В группе контроля 1-годичная выживаемость составила 85 %, 2-летняя – 56 %, 3-летняя – 36 %.

Функция выживания в основной группе 1 год равна (99,0±0,01) %, на 2 год снижается до (69,8±0,12) %, на 3 год – до (41,2±0,17) %.

В контрольной группе:

1 год опускалась до (84,9±0,09) %;

2 год до (55,9±0,15) %;

3 год до (35,6±0,15) % ($p \leq 0,001$).

В I подгруппе больных функция выживания 1 год варьировала от (96,4±0,05) % до (75,8±0,14) %, 2 год – (45,2±0,17) %, 3 год – (26,4±0,14) %.

В II подгруппе больных функция выживания на первый год имеет показатель от (97,7±0,03) % до (86,9±0,09) %, 2 год – (65,2±0,17) %, 3 год – (35,7±0,21) %.

Во II подгруппе больных, получавших ЛТ ДФ дозы с арглабином, функция выживания на первый и второй годы жизни выше на 20%, на третий год – на 9,3% по сравнению с таковой у больных I подгруппы, получав-ших ЛТ ДФ дозы без арглабина.

Выводы. Применение арглабина в комбинации с ЛТ ДФ дозы повышает показатели выживаемости больных раком пищевода, данные статистически зна-чимы ($p \leq 0,001$).

Обнаружение опухоль специфических Т-клеток в ELISPOT-тесте и их рост в процессе вакцинотерапии аутологичными ДК, нагруженными опухолевым лиза-том, у больных с диссеминированной МК, может рас-сматриваться как суррогатный маркер специфического поствакцинального иммунного ответа.

¹Бычков М.Б., ¹Горбунова В.А., ¹Гарин А.М.,
²Борисов В.И., ³Гершанович М.Л., ¹Трещалина Е.М.,
⁴Небольсин В.Е.

ДИКАРБАМИН В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, Москва

²ГУЗ ОКД №1 Департамента Здравоохранения Москвы,

³ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий, С.-Петербург

⁴ОАО «Валента Фармацевтика», Москва

Введение. Нейтропения является одним из наиболее грозных осложнений миелосупрессивной ПХТ онкологических больных и развивается в 35–52% случаев при раке яичников, молочной железы и легкого, лимфомах. При развившейся нейтропении применяются колоние-стимулирующие факторы, которые нельзя использовать с профилактической целью или на фоне введения цитостатиков. Среди отечественных препаратов для предупреждения нейтропении используется цитокин беталейкин, который не свободен от выраженных побочных эффектов. В 2009 г. в практику вошел новый гематопротектор дикарбамин (Dcg), который применен пациентам с солидными опухолями и гемобластомами при проведении полихимиотерапии. Результаты исследования представлены в настоящем сообщении.

Материал и методы. В исследование включены 138 пациентов, в том числе 92 больных РЯ и 46 пациентов с ЛГМ и НХЛ с исходно нормальными или низкими показателями кроветворения. Было проведено 495 циклов лечения с Dcg и использованием стандартных схем ХТ, вызывающих лейко- и нейтропению III и IV ст. в 40–60% случаев. Dcg применялся в стандартной схеме: за 5 дней до начала первого цикла ХТ и на фоне всего лечения ежедневно в разовой дозе 100 мг на больного. Оценка гематокоррекции проведена по стандартным показателям: частоте, глубине и длительности осложнений, срокам восстановления показателей кроветворения, отсрочке последующих циклов ПХТ, а также необходимости снижения доз препаратов в сравнении с ПХТ без дикарбамина.

Результаты. Применение дикарбамина при ПХТ больных раком яичников с исходно нормальными показателями позволило достоверно снизить частоту лейкопении в 1,7–2,7 раза по числу курсов лечения; уменьшить частоту нейтропении по числу больных в 1,9 раза (24%) против 45,8%, $p < 0,045$) и по числу курсов в 2,6 раза (14,9 против 38,9%, $p < 0,023$). Отсрочка лечения на 7 дней отмечалась в 1,8 раз реже (38 против 66%, $p < 0,033$) а 15% больных с исходно низкими показателями кроветворения Dcg позволил выполнить ПХТ в полных дозах. У 82% больных ЛГМ, получавших схему ABVD, Dcg позволил предупредить лейкопению и гранулоцитопению III и IV ст. и провести лечение при 100 %-ной миелодепрессии в предыдущих циклах лечения. У 7 из 8 больных НХЛ, получавших схемы СНОР или СНОЕР, на фоне Dcg число случаев нейтропении IV степени уменьшилось в 2 раза.

Заключение. Дикарбамин при пероральном приеме $per os$ 1 р в день по 100 мг эффективно предупреждает лейко/нейтропению после миелосупрессивной ПХТ более чем у 50% больных РЯ при исходно нормальных кроветворения за счет уменьшения частоты лейко/нейтропении III+IV в 1,7–2,7 раза. У 82% больных ЛГМ, получающих лечение по схеме ABVD с миелодепрессией в предыдущем цикле, особенно при лейко/гранулоцитопении III и IV ст. дикарбамин позволяет провести следующий курс ХТ в запланированных дозах. У большинства больных с неходжкинскими лимфомами ПХТ по схемам СНОР или СНОЕР с дикарбамином не вызывает фебрильной нейтропении и уменьшает число осложнений IV степени в 2 раза.

П.М. Бычковский¹, Т.Л. Юркинович¹, С.А. Беляев¹,
Д.А. Адамчик¹, Ф.Н. Капуцкий¹, Э.А. Жаврид²,
А.В. Ваккер², Ю.Г. Шанько³, Е.А. Короткевич³

«ЦИСПЛАЦЕЛ» – НОВЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

¹Учреждение БГУ «НИИ физико-химических проблем», Минск

²ГУ «РНЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск

³ГУ «РНЦ неврологии и нейрохирургии» МЗ РБ, Минск

В представленной работе исследован процесс имобилизации на биodeградируемом полимере – ОЦ ЦП, одного из наиболее эффективных противоопухолевых препаратов для системной и внутриаптериальной химиотерапии злокачественных новообразований. В результате был разработан способ получения лекарственного препарата «Цисплацел», заключающийся в имобилизации ЦП окисленной целлюлозой посредством ионообменного взаимодействия из водного раствора цитостатика с концентрацией, не превышающей 8×10^{-3} моль/л. Установлено, что релиз ЦП из фазы полимера в физиологический раствор протекает в две стадии. Причем, на начальной стадии вблизи пораженного органа создается ударная доза цитостатика, а на протяжении конечной происходит постепенная “подпитка” пораженного органа небольшим количеством лекарственного вещества, что создает эффект пролонгированного действия.

В условиях *in vitro* была проведена оценка цитостатического эффекта препарата «Цисплацел» на модели клеточной культуры HeLa. Результаты проведенных исследований показали, что препарат обладает цитостатическим эффектом, и особенно важно, что он по своей выраженности не только не уступает действию чистого цисплатина, но и превосходит его. Нейротоксическое действие препарата было исследовано *in vivo* на двух однородных группах по 10 животных. Установлено, что «Цисплацел» не обладает значительным повреждающим действием на интактную ткань головного мозга, даже в условиях релиза цитостатического препарата в спинномозговую жидкость.

Клинические испытания препарата «Цисплацел» были проведены на 45 больных с различными новообразованиями головы и шеи. В результате местного применения «Цисплацела» после не радикальных удалений первичных (17) и рецидивных (28) новообразований различной локализации на голове и шее, в настоящее время здоровы 23 человека (51%), а рецидивы возникли у 22 (49%). При его использовании частота рецидивов уменьшилась в среднем на 25–40% по сравнению с контрольной группой больных в зависимости от локализации опухоли, что свидетельствует об эффективности местного применения препарата «Цисплацел». Медиана выживаемости больных, которым была проведена локальная ХТ с препаратом «Цисплацел» составила 433 дня, что в 2 раза превышало этот показатель при стандартном комбинированном лечении (214 дней). При применении лекарственного препарата «Цисплацел» 7 больных пережили 1 год после операции, в контрольной группе – только 2 больных.

В результате проведенных клинических испытаний установлено: эффективность препарата «Цисплацел» в качестве противоопухолевого средства послеоперационной локальной ХТ супратенториальных глиом ГМ оценивается положительно; достоверное увеличение продолжительности БРВ с $31,9 \pm 2,8$ нед до $50,8 \pm 3,2$.

Кумулятивная выживаемость, рассчитанная по таблицам продолжительности жизни (*Life table method*) в основной группе, была выше, чем в контрольной, что также свидетельствует о большей эффективности полученного препарата, в сравнении с нативным цисплатином.

Лекарственный препарат «Цисплацел» зарегистрирован на территории Республики Беларусь (регистрационное удостоверение №09/09/1667 от 30.09.2009 года) и рекомендован к применению в медицинской практике в качестве лекарственного средства для имплантации в ложе удаленной супратенториальной нейроэпителиальной опухоли головного мозга, а также в мягкие ткани и полости в месте удаленной опухоли органов головы и шеи с целью обеспечения локального цитостатического противоопухолевого воздействия.

Л.Ю. Владимирова, И.Л. Попова

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ МАВЕРЕКС В ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РНИОИ, Ростов-на-Дону

Задача исследования. Оценка эффективности маверекса отечественного производства при лечении метастатического РМЖ и связанной с ним токсичности.

В исследование вошли 45 пациенток с генерализацией РМЖ, находившихся на лечении в РНИОИ в 2009 г., в возрасте от 30 до 70 лет (средний возраст – 47,9 года). У всех имелись множественные висцеральные метастазы: в печень у 51% (23), легкие и плевру – у 80% (36), в мягкие ткани – у 20% (9), в кости – у 55% (25). Из них у 28% (13) пациенток было локализованное поражение легких и плевры, у 62% (32) – сочетание нескольких очагов метастазирования. Необходимо отметить, что маверекс применялся в качестве 3 и последующей линий терапии «отчаяния» генерализованного РМЖ, в основном – при прогрессировании заболевания на антрациклинах и/или таксанах. Препарат вводился в дозе 30 мг/м² 1 раз в неделю в монорежиме у 17% (8) пациенток; в сочетании с кселодой – в 55% (25), с гемзаром – в 8% (4), 5-ФУ – в 8% (4), с VP-16 – в 8% (4) случаях. Проводили 3–6 курсов (ch/4,5) ХТ, терапию продолжали до достижения максимального эффекта или прогрессирования, а также прекращали в связи с негативными проявлениями. Эффект на проведенное лечение в виде улучшения и стабилизации процесса был зарегистрирован в 75% (34) наблюдений; прогрессирование на фоне лечения – в 25% (11). Препарат больные переносили относительно удовлетворительно, анализы крови сдавали перед каждым введением маверекса. Осложнения: преобладала гематологическая токсичность, лейко/нейтропения II и III степени зарегистрированы в 34% случаев (70 из 202 курсов). Из негематологических осложнений, связанных непосредственно с маверексом, отметили развитие после 2 и более курсов лечения флебитов в 26% наблюдений (12 из 45). Приведенные данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности и хорошей переносимости отечественного маверекса при лечении генерализаций РМЖ.

Л.Ю. Владимирова, Н.А. Абрамова

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПАКЛИТАКСЕЛА В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РМЖ РИОИ, Ростов-на-Дону

Задача исследования. Оценка эффективности паклитаксела-ЛЭНС (Верофарм, Россия) при лечении метастатического РМЖ и связанной с паклитакселем токсичности.

В исследование вошли 44 пациентки с метастатическим РМЖ, находившиеся на лечении в РНИОИ в 2009 г., в возрасте от 39 до 65 лет (средний возраст 53,9 года). Из них 5 имели первично генерализованный процесс, у 39 пациенток отмечена генерализация процесса после радикального комбинированного и комплексного лечения. У всех женщин имелись множественные висцеральные метастазы: в печень – 59% (26), легкие и плевру у 61,3% (27), яичники – 8,25% (3), надпочечники и щитовидную железу – по 2,3% (1), сочетающиеся с метастазами в отдаленные лимфоузлы в 50% (22) и кости в 63,6% (28). Паклитаксел применялся в качестве 1 линии терапии метастатического РМЖ у 35 женщин, в качестве второй – у 9, после антрациклин-содержащих режимов. Препарат вводился в дозе 175 мг/м² 1 раз в 3 недели на фоне стандартной премедикации и необходимой сопроводительной терапии в сочетании с антрациклинами в 27,3% (12), митоксантроном в 27,3% (12), винорельбином в 20,4% (9), карбоплатином в 4,5% (2), фторурацилом в 11,4% (5), в монорежиме – в 9,1% (4) случаях. Проводили от 3 до 8 курсов ХТ, в среднем – 3,6; терапию продолжали до достижения максимального эффекта, прогрессирования или прекращали в связи с негативными проявлениями.

Объективный ответ на лечение в виде частичной ремиссии был зарегистрирован в 45,5% (20) наблюдений, стабилизация процесса в 38,6% (17), прогрессирование на фоне лечения в 15,9% (7). Из осложнений химиотерапии преобладала гематологическая токсичность, лейкопения и нейтропения III и IV степени зарегистрированы в 28,3% случаев (45 из 159 курсов), фебрильная нейтропения – в 5,6% (9 из 159). При выраженной нейтропении производилось снижение дозы паклитаксела на 25% в последующих курсах. Из негематологических осложнений, связанных непосредственно с паклитакселем, следует отметить развитие после 2 и более курсов лечения периферической нейропатии II в 38,6% наблюдений (17 из 44) и III степени в 4,5% (2). 1 пациентке лечение паклитакселем было прекращено из-за проявлений нейропатии.

Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости паклитаксела-ЛЭНС при лечении метастатического РМЖ.

Л.Ю. Владимирова, Козлова Т.И., Н.А. Абрамова
**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАУТАКСА В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РМЖ
РИОИ, Ростов-на-Дону**

Задача исследования. Оценка эффективности Таутакса при лечении метастатического РМЖ и связанной с паклитакселем токсичности.

В исследование вошли 26 пациентки с метастатическим РМЖ, находившиеся на лечении в РНИОИ в 2009 г., в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст – 54,1 года). Из них 8 (30,8%) имели первично генерализованный процесс, у 18 (69,2%) пациенток отмечена генерализация процесса после радикального комбинированного и комплексного лечения.

У всех больных имелись множественные метастазы: висцеральные в печень, легкие и плевру, метастазы в отдаленные лимфоузлы и кости. Таутакс вводился в дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 недели на фоне стандартной премедикации и необходимой сопроводительной терапии в сочетании с антрациклинами (доксорубицин по 50 мг/м², эпирубицин по 70 мг/м²). Проводили от 3 до 6 курсов химиотерапии, в среднем 4, терапию продолжали до достижения максимального эффекта, прогрессирования или прекращали в связи с негативными проявлениями.

Объективный ответ на лечение в виде частичной ремиссии был зарегистрирован в 19,2% (5) наблюдений, стабилизация процесса в 69,2% (18), прогрессирование на фоне лечения в 11,5% (3). Из осложнений химиотерапии преобладала гематологическая токсичность, лейкопения и нейтропения 3 и 4 степени зарегистрированы в 6,4% случаев (5 из 78 курсов). При выраженной нейтропении производилось снижение дозы Таутакса на 25% в последующих курсах. Из негематологических осложнений отмечены миалгии и оссеалгии, периферическая нейропатия II степени после 2 и более курсов лечения.

Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости Таутакса при лечении метастатического РМЖ.

Л.Ю. Владимирова, Н.А. Лейман

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ОКСИЧНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ОКСАЛИПЛАТИНА (ЭКЗОРУМ) В ЛЕЧЕНИИ РЖ И КРР РНИОИ, Ростов-на-Дону

Задача исследования: оценить эффективность Экзорума ("Veropharm") при лечении рака.

В исследование вошли 15 пациентов, страдавших КРР и РЖ, находившихся на лечении в РНИОИ в 2009 г., в возрасте от 30 до 75 лет (средний возраст 52,5 года). Из них 7 имели первично-генерализованный процесс, у 5 пациенток отмечена генерализация процесса после радикального комбинированного и комплексного лечения, а 3 пациента получали послеоперационную ПХТ по поводу местнораспространенного КРР. У 12 больных имелись множественные висцеральные метастазы: в печень – у 50% (6), легкие – у 16,6% (2), яичники – у 25% (3), сочетающиеся с метастазами в забрюшинные лимфоузлы в 25% (3), большой сальник в 25% (3), прорастанием в чревный ствол в 16,6% (2) и метастазами по брюшине с асцитом в 16,6% (2) случаев. Экзорум вводился в дозе 100 мг/м² 1 раз в 3 недели на фоне необходимой сопроводительной терапии в сочетании с 5-фторурацилом и лейковорином в 93,3% (14), кселодой в 6,7% (1) случаях. Проводили от 1 до 8 курсов ХТ, в среднем 3,3. Терапию продолжали до достижения максимального эффекта или прогрессирования, а также прекращали в случае негативных проявлений. Было проведено 50 курсов ПХТ с Экзорумом.

Результаты: объективный ответ на лечение в виде ЧР зарегистрирован в 66% случаев (10 случаев), стабилизация – в 20% (3), прогрессирование на фоне лечения – в 13% (2). Введение химиопрепаратов больные переносили относительно удовлетворительно. Из осложнений преобладала негематологическая токсичность: тошнота I степени в 4% случаев (2 курса), тошнота II степени – в 12% (6 курсов), диарея II степени в 2% (1 курс), головная боль в 6% (3 курса), полинейропатия в 8% (4 курса), анемия I степени – в 2% случаев (1 из 50 курсов). В 74% (37 курсов) патологических реакций не было.

Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости отечественного оксалиплатина при лечении РЖ и КРР.

И.Г. Гатауллин, А.В. Жинов, С.В. Петров, С.В. Городнов

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА РПК ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛТ С РАДИОМОДИФИКАЦИЕЙ ВИХРЕВЫМИ МАГНИТНЫМИ ПОЛЯМИ

КОД МЗ РТ, г. Казань; Ульяновский областной онкологический диспансер, г. Ульяновск

Актуальность. Отдаленные результаты хирургического метода лечения больных РПК за последние 20

лет практически не изменились. Дальнейший прогресс в этом направлении следует связывать с мерами, обеспечивающими максимальное подавление агрессивности опухоли до начала оперативного вмешательства, что должно предотвратить лимфогематогенную диссеминацию. Это положение является научной основой концепции комбинированного метода лечения с неоадьювантным компонентом.

Материалы и методы. В основу работы положены данные о лечении 123 больных РПК I–III стадии, которые были разделены на две группы:

1. 64 пациента – выполнены радикальные операции;
2. 59 пациентов – получали неоадьювантное лечение по двум схемам:
 - 30: предоперационная ЛТ средними фракциями;
 - 29: предоперационная ЛТ+магнитотерапия как радиомодифицирующий фактор.

Иммуногистохимические исследования проведены с помощью набора МКАТ к Ki-67, bcl-2, к РЭА, к Е-кадгерину, к CD68 (маркеру гистиоцитов/макрофагов), к p21, к антигену CD45RO, к CD95/Fas.

Результаты. При анализе широкого спектра биомаркеров РПК отмечен высокий уровень экспрессии РЭА, маркера клеточной пролиферации Ki-67. Отмечена слабо- и умеренно положительная экспрессия CD68 и инфильтрация Т-лимфоцитами во всех случаях. Слабоположительная экспрессия p21 в половине наблюдений. Слабо положительная экспрессия Е-кадгерина в 33,3%. Отрицательная реакция на bcl-2 и CD95 во всех наблюдениях. Применение предоперационной ЛТ с радиомодификацией вихревыми магнитными полями изменяет иммуноморфологический фенотип РПК, проявляющийся в снижении пролиферации (Ki-67 слабая активность в 100%), уменьшение экспрессии p21 (отрицательная реакция в 100 % случаев), усиление дифференцировки опухоли (Е-кадгерин – экспрессия в 88,9% случаев), и повышение внутритканевого иммунитета (Т-клеточная инфильтрация в 88,9% случаев).

Выводы. Предоперационная лучевая терапия средними фракциями до СОД 25 Гр в сочетании с радиомодификацией вихревыми магнитными полями оказывает выраженное тумороцидное воздействие на структуру опухоли.

Это проявляется в снижении пролиферативной активности, усилении дифференцировки и Т-клеточной инфильтрации опухоли. Логично предположить, что данные изменения отразятся на результатах лечения больных РПК.

Е.А. Дудко¹, Н.И. Троянова², Р.Ю. Рамануйскайте¹, Т.А. Бозуш¹, А.А. Каменский²

ТАМОКСИФЕН КАК ИНГИБИТОР ПРОТЕИНКИНАЗЫ

¹РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

²МГУ им. М.В. Ломоносова, Биологический факультет.

Цель исследования. К настоящему моменту тамоксифен (ТАМ) – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов – остаётся одним из важнейших препаратов в терапии и профилактике РМЖ.

Кроме того, он проявляет ряд других клинически важных эффектов, воздействуя на различные белки, участвующие во внутриклеточной сигнализации, в частности, на протеинкиназу с РКС.

В литературе описаны случаи эффективности лечения злокачественных опухолей ГМ при применении высоких доз тамоксифена и достижении в крови концентраций, в которых он способен ингибировать *in vitro* активность РКС, поскольку прямое цитотоксическое действие тамоксифена на опухоль исключено.

Его эффективность в этом случае связывают с возможным ингибирующим воздействием на РКС, которая является ключевым регулятором процессов роста опухолей ГМ и клинически значимым маркером прогноза течения заболевания. Влияние РКС на процессы пролиферации и апоптоза зависит от того, какая именно форма фермента активна в опухоли, при этом *in vitro* показана способность ТАМ модулировать активность большинства, если не всех, изоформ РКС. Однако механизм этого воздействия до сих пор остаётся неясным.

Мы предположили, что инактивация РКС происходит за счёт непосредственного связывания с ферментом молекулы ТАМ. В настоящей работе исследована возможность взаимодействия ТАМ с РКСdelta

Материалы и методы. Работа проведена методом иммунофлуоресценции с использованием проточной цитофлуориметрии и флуоресцентной микроскопии на культуре клеток НМРЛ человека линии А549, фиксированных 4 %-ным формальдегидом. Использованы АТ фирмы Абсам: первичные моноклональные – IgG кролика против человеческой РКСdelta (ab52763), вторичные поликлональные – козий IgG, конъюгированный с FITC, против кроличьего IgG (ab6108); изотипический контроль – кроличий IgG (ab37415). Важно отметить, что эпитоп анти-РКСdelta антител располагается вблизи С-конца молекулы, в месте локализации каталитического домена. Время инкубации как с первичными, так и со вторичными антителами составляло 1,5 часа. Среднее значение флуоресценции клеток определяли с помощью программы WinMDI, процент окрашенных клеток – статистическим методом Колмогорова-Смирнова.

Результаты.

1. Экспрессия РКСdelta выявлена приблизительно в 70 % клеток А549.
2. Методом проточной цитофлуориметрии показано, что предварительная инкубация с ТАМ снижает интенсивность специфической флуоресценции и число специфически флуоресцирующих клеток при окрашивании моноклональными антителами к РКСdelta в 1,5 и более раз.
3. При визуализации окраски клеток с помощью флуоресцентного микроскопа получены сходные результаты: отмечено снижение числа интенсивно флуоресцирующих клеток при их окрашивании моноклональными антителами к РКСdelta после воздействия ТАМ.
4. При использовании обоих методов не выявлено влияния ТАМ на неспецифическое (изотипическое) окрашивание клеток и интенсивность автофлуоресценции.

Выводы. Снижение интенсивности флуоресценции клеток при воздействии ТАМ свидетельствует об уменьшении доступности каталитического домена РКС для антител, что может являться следствием изменения пространственной структуры фермента под действием препарата. Поскольку в фиксированных клетках отсутствует внутриклеточная сигнализация, и возможны только энергонезависимые взаимодействия молекул, по-видимому, происходит прямое взаимодействие ТАМ с молекулой РКС, которое и приводит к изменению конформации. Этот факт согласуется с литературными данными о существовании в каталитическом домене РКС специфических сайтов связывания трифенилэтиленов, к которым относится и ТАМ. Изменение формы молекулы, в свою очередь, может модулировать ее ферментативную активность. Изменение же активности РКС за счет непосредственного связывания с ней ТАМ может являться одним из механизмов клинической эффективности данного антиэстрогена при лечении опухолей ГМ, в которых РКС является ключевым регулятором клеточного роста.

Поддержано РФФИ (Грант № 09-04-13560).

С.В. Зинченко², Р.Ш. Хасанов¹

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ МЕЛАНОМЫ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

¹Приволжский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН РФ, Казань

²РКОД МЗ РТ, Казань

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 581 больных с метастазами меланомы без выявленного ПО, обследованных и получивших лечение в РКОД МЗ РТ с 1996 по 2008 г.

У 36 пациентов (6,2%) на основании морфологического исследования метастазов диагностирована меланома. Из них 22 (61,1%) мужчины, 14 (38,9%) женщины. Пациенты находились в возрасте от 28 до 74 лет, средний возраст пациентов составил 52,0±2,05 лет.

Результаты и обсуждение. Из 36 случаев диагностированной меланомы первичная опухоль была идентифицирована лишь у 5 пациентов. У всех пациентов метастаз меланомы был доказан с помощью иммуногистохимического метода.

Согласно классификации TNM-2002, у 22 пациентов метастазы меланомы были расценены как регионарные (N), у 14 как отдаленные (M).

Первичный очаг в дальнейшем выявлен у 5 пациентов: в 2 случаях отмечалась спонтанная регрессия опухоли (в одном полная), в 3 случаях меланома была беспигментной, что затрудняло визуализацию.

Только хирургическое лечение было выполнено пациентам с регионарными метастазами в объеме подмышечной лимфодиссекции 2–3 степеней радикальности (у 2 пациентов двухсторонняя); шейной лимфодиссекции 1–5 уровней и пахово-подвздошной лимфаденэктомии (операция Дюкена Мельникова).

У 19 пациентов хирургическое лечение было дополнено иммунотерапией (3 млн. ЕД интерферона через день не менее 6 мес.). Пациентам, имевшим органное распространение метастазов, была проведена монокимиотерапия дакарбазином 2–6 курсов.

Таблица
Выживаемость пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага

Группы пациентов	№	Выживаемость, %			
		1 год	3 года	5 лет	5 лет (ESMO, 2009) ¹
III стадия	22	95,5	54,5	18,2	15-18,4 (p=0,042)
IV стадия	14	50,0	21,4	7,1	2,5-6,0 (p=0,078)
Всего	36	—			

Выводы:

1. На долю пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага приходится 6,2 %.
2. Иммуногистохимическое исследование играет ведущую роль в морфологической идентификации опухоли у данной категории пациентов.
3. Стадирование при диагностированных метастазах меланомы целесообразно проводить согласно классификации TNM-2002, при этом данные выживаемости сопоставимы с результатами, полученными у пациентов с известным первичным очагом.
4. Отсутствие первичного очага при метастазах меланомы не является неблагоприятным фактором.

В.М. Моисеенко

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

ФГУ «НИИ онкологии им.Н.Н. Петрова Росмедтехнологий», кафедра онкологии ГОУ ДПО «Санкт-Петербургской МА ПО» Росздрава

В последнее десятилетие отмечается значительный прогресс в лекарственном лечении злокачественных опухолей. Вместе с тем остаются нерешенными ряд важнейших проблем, одна из которых – эмпирический выбор терапии. Необходимость индивидуализации лекарственного лечения злокачественных опухолей обусловлена ограниченной эффективностью противоопухолевых препаратов (20-50 %), высокой частотой побочных токсических эффектов, высокой «ценой» ошибочного выбора (эффективность II линии ниже таковой I), неуклонным ростом стоимости лекарственного лечения (1980 – 100 долл./мес.; 2000 – до 30 000 долл./мес.).

Доминирующий в настоящее время эмпирический выбор терапии основывается на вероятностных показателях эффективности (публикации, стандарты), клинических данных (особенности течения заболевания: индолентное или агрессивное) и интуиции врача. Очевидно, что такой подход неизбежно сопровождается высокой частотой ошибочного выбора терапии для конкретного больного и значительными экономическими потерями для государства.

Наиболее перспективными представляются молекулярно-генетические маркеры, которые могут характеризовать индивидуальные особенности опухоли у конкретного пациента. В клинической практике в качестве стандарта уже используется определение уровня HER2, рецепторов стероидных гормонов для выбора терапии при РМЖ, CD20 – при НХЛ, c-kit – при гастроинтестинальных стромальных опухолях. Применение этих маркеров позволяет сузить круг лиц, подлежащих дорогостоящему лечению, и повысить его эффективность. При этом, однако, важно, что эти маркеры не обладают 100 %-ной прогностической значимостью.

Поиски новых предиктивных и прогностических молекулярно-генетических особенностей опухолей позволили выявить большую группу маркеров, которые апробируются при KPP (DPD, TS, TP, UGT1A1, K-ras, B-RAF), PJI (ERCC1, мутации EGFR), РМЖ и РЯ (BRCA1, топоизомераза II). Наиболее перспективными в настоящее время представляются определение мутации EGFR при раке легкого и мутации BRCA1 при опухолях молочной железы и яичников. Выявление подобных молекулярных нарушений (20% – больных аденокарциномой легкого) позволяет получить выраженный лечебный эффект в 60–80 % случаев при использовании дорогостоящих ингибиторов тирозинкиназы (гефитиниб, эрлотиниб), что в 3 раза превышает эффективность высокотоксичной стандартной ХТ. Выявление же мутации BRCA1 у больных РМЖ и РЯ (5–7 % случаев) позволяет с помощью монотерапии цисплатином достичь значимого регресса опухоли в 80–100 % наблюдений, что также в несколько раз превышает эффективность стандартного лечения.

Несомненным прорывом в лечении больных меланомой кожи является выявление B-RAF- мутаций и синтез специфических ингибиторов этого пути сигнальной трансдукции. Как показывают результаты исследований I-II фазы, их эффективность может достигать 60-70 %. Несколько менее значимыми, но практически целесообразными представляются также другие маркеры и их комбинации.

Чрезвычайно перспективным является также изучение метромомного использования цитостатических

препаратов с конечной целью увеличения выживаемости путем стабилизации процесса. Предклинические и клинические данные свидетельствуют о целесообразности такого подхода.

Таким образом, определение молекулярно-генетических особенностей опухоли является перспективным направлением клинической онкологии, так как позволяет повысить его эффективность в силу индивидуализации и обладает несомненным экономическим эффектом.

Проданец Н.Н., Снопина Л.Б., Загайнова Е.В.,
Стрельцова О.С., Орлова А.Г.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И ОПТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ РАННЕГО РМП

НГМА, Н. Новгород, ИПФ РАН, Н. Новгород

Цель исследования. Изучение неэкзофитных флюоресцирующих зон в стенке мочевого пузыря с использованием молекулярно-биологических маркеров, флюоресцентной цистоскопии и ОКТ. Иммуногистохимическое исследование проведено стрептавидин-биотин-пероксидазным методом по общепринятой схеме с использованием МКА к белкам: Ki-67 – маркер пролиферации, p-53 – супрессор опухолевого роста, цитокератину 20 и антигенам группы крови ABO(H). Использован биопсийный материал от пациентов с неинвазивными формами рака мочевого пузыря – T_a, T₁ (неэкзофитные флюоресцирующие зоны, опухоли). Гистологически в изучаемых зонах слизистой оболочки мочевого пузыря выявлена морфологическая картина воспаления.

Умеренная пролиферативная активность Ki-67 и патологический тип экспрессии цитокератина 20 отмечались как в неэкзофитных флюоресцирующих зонах, так и в опухоли. Однако у 25% пациентов в неэкзофитных флюоресцирующих зонах наблюдался нормальный тип экспрессии цитокератина 20. Экспрессия p-53 составила 41 %, в – опухолях 56%. Потеря антигенов групп крови ABO(H), характерная для переходноклеточных раков, показана нами для 50% опухолей. В неэкзофитных флюоресцирующих зонах преобладало позитивное окрашивание на данные антигены. Из 163 плоских флюоресцирующих зон 150 были доброкачественными по данным гистологии и, следовательно, имели ложноположительную флюоресценцию.

По данным ОКТ 79% неэкзофитных флюоресцирующих зон были верно распознаны как доброкачественные. Таким образом, комбинированное использование в диагностике флюоресцентной цистоскопии, ОКТ и молекулярно-биологических маркеров, несомненно, улучшают качество диагностики рака мочевого пузыря. В то же время, характер и уровень экспрессии изученных маркеров указывает на вероятность появления неопластических нарушений в неэкзофитных флюоресцирующих зонах, что должно вызывать настороженность при обследовании больного и более обоснованно выбирать тактику лечения.

А.Н. Рудык, С.В. Зинченко, Р.Ш. Хасанов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ

ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ШЕИ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

РКОД МЗ РТ, г. Казань

Приволжский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Задачи исследования. На долю пациентов с метастазами в лимфатические узлы шеи приходится до 30% всех больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага.

Диагностическая и лечебная тактика для этой группы пациентов остается нерешенной проблемой.

Материалы и методы. Произведен анализ медицинской документации 66 пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага.

Результаты и выводы. Отмечено расхождение между первичным цитологическим заключением и последующим гистологическим у 16 (34%) из 47 пациентов. Первичный очаг выявляется у 39,4% пациентов в среднем спустя 7 мес. от момента обращения. Наилучшие показатели демонстрируют пациенты, получившие комплексное лечение и комбинацию ЛТ и ПХТ, одно- и трехлетняя выживаемость составляет 91,7 и 64,8% соответственно после комплексного и 87,5 и 72,9% после химиолучевого лечения при средней продолжительности жизни 44,6 и 29,9 мес.

В. Б. Сирота¹, Г. О. Олжатаева², С. Х. Исакова²

ВЛИЯНИЕ АРГЛАБИНА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛТ РАКА СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА

¹КГМУ, Караганда, Казахстан

²КГКП ООД, Караганда, Казахстан

Задачи исследования: повышение эффективности ЛТ рака слизистой полости рта путем комбинации ЛТ с арглабином в качестве радиомодификации.

Материалы и методы. В 2006–2008 гг. в ООД пролечено 38 больных раком слизистой полости рта и глотки. Всем пациентам проведена ЛТ классическим фракционированием дозы: по 2 Гр один раз в день, 5 раз в неделю до СОД 60–62 Гр. Первая группа (16) больных – только ЛТ. Вторая группа (22) больных на фоне ЛТ перед сеансом вводили в/в 2 % раствор арглабина по 370 мг/м² до СД 8000–14000 мг. Средний возраст больных составил 56,8 года. В первой группе запущенный опухолевый процесс имели 14 больных (87,5%), во второй – 17 больных (77,3%). Плоскоклеточный рак без ороговения наблюдали у (42,1±8,0)%, плоскоклеточный рак с ороговением – в (36,8±7,8)% случаев.

Эффективность комбинированного лечения оценивали по стандартным критериям ВОЗ (1978) с использованием клинического, ультразвукового и эндоскопического методов. Оценка гематологической токсичности проводили согласно рекомендациям ВОЗ.

Полученные результаты и обсуждение. Полный регресс опухоли наблюдали в группе больных, получавших на фоне ЛТ арглабин, у (31,8±9,9)% пациентов; в группе больных, получавших ЛТ без арглабина, – у (12,5±8,3)% ($p>0,05$). Частичный ответ опухоли: в группе больных с арглабином – у (50,0±10,7)% пациентов, в группе без арглабина – у (18,8±9,8)% ($p\leq 0,05$). У (68,8±11,6)% больных, получавших ЛТ без арглабина, стабилизация опухолевого процесса. В группе больных, получавших лучевую терапию в комбинации с арглабином, частичный ответ получен в 2,6 раза чаще, чем в группе пациентов, получавших лучевую терапию без арглабина. При использовании арглабина при ЛТ не наблюдали анемии и агранулоцитоза. В то время как при ЛТ без арглабина гематологические изменения проявились более рельефно: анемия в 12,6±8,3 % случаев, лейкопения – в 31,2±11,6 %, агранулоцитоз – в 12,5±4,6 % случаев. Тромбоцитопения не отмечена ни в одной из групп.

Выводы. Наблюдается общая положительная динамика ЛТ у больных раком слизистой полости рта и глотки, получавших ЛТ с арглабином. Необходимо отметить положительную субъективную оценку состояния больных при введении арглабина, что способствует улучшению качества жизни данных пациентов.

*В.В. Слугарев, С.В. Гамаюнов, А.Н. Денисенко,
И.С. Шумская, С.Р. Пахомов, А.А. Артифксова,
С.С. Кузнецов, Н.М. Шахова*

МОТИВАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ХТ В ЛЕЧЕНИЕ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РЖ ГУЗ НООД ГОУ ВПО НГМА

Цель исследования. Оценить целесообразность комплексного лечения операбельного рака желудка распространенных стадий.

Материалы и методы. Основанием для настоящего исследования послужили клинические наблюдения за 96 больными в возрасте от 33 до 77 лет с морфологически верифицированным диагнозом «рак желудка». Из них 39 пациентов в раннем послеоперационном периоде получили курс эндолимфатической ПХТ (два введения по схеме этопозид 100 мг, фторурацил 750 мг) и 6 курсов системной полихимиотерапии по схеме ELF, остальные получали только хирургическое лечение. Группы были сопоставимы по основным показателям. В обеих преобладали распространенные стадии заболевания (IIA–IV – 80%).

Результаты. Запланированное лечение полностью завершили 90% пациентов (36/40 случаев). Местные осложнения эндолимфатической ПХТ составили 17%, системная токсичность – 15% без проявления токсичности III–IV ст. Системная токсичность III–IV ст при проведении курсов внутривенной ПХТ составила 8%. В группе комплексного лечения отмечено увеличение медианы ОБ на 16,7±5,0 мес., БРВ ($P=0,049$, разница медианы составила 17,7±7,19 мес.), снижение частоты внутрибрюшинных рецидивов в первые два года наблюдения на 22±18,2% ($P<0,05$).

Выводы. Проведение эндолимфатической терапии может быть начато в ранние сроки после выполнения оперативного компонента лечения, что не увеличивает частоту и тяжесть послеоперационных осложнений и не оказывает негативного влияния на течение послеоперационного периода. Разработанная методика комплексного лечения отличается безопасностью и хорошей переносимостью. Полученные результаты БРВ и частоты внутрибрюшинных рецидивов в первые два года наблюдения свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения предложенной методики.

*В.А. Тронов¹, Д.Н. Артамонов², М.Е. Абрамов³,
Л.Б. Горбачева²*

ОТВЕТ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ НА ХТ. КОРРЕЛЯЦИЯ

С КЛИНИЧЕСКИМ ОТВЕТОМ ПАЦИЕНТОВ

¹ИХФ им. Н.Н.Семенова РАН, Москва

²ИБФ им. Н.М. Эммануэля РАН, Москва

³РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Задачи исследования. Меланома, высоко агрессивное неопластическое заболевание, поддается лечению на начальных стадиях. По мере прогрессии заболевания эффективность лечения снижается. Ведущее место среди терапевтических процедур, применяемых при меланоме, занимает цитотоксическая ХТ. Монофункциональные алкилирующие агенты (дакарбазин, прокарбазин) и нитрозомиочевина (кармустин и ломустин) лежат в основе распространенных терапевтических протоколов лечения меланомы. Частота положительного ответа больных не превышает 20%. Две исследовательские стратегии направлены на преодоления низкой эффективности химиотерапии: разработка новых терапевтических подходов и поиск маркеров, позволяющих прогнозировать индивидуальную устойчивость/чувствительность больных к ХТ.

Цель работы. Оценка возможности использовать повреждение ДНК, репарацию (BER и MMR), экспрессию рецепторного проапоптотического белка FasR и двух белков, участвующих в репарации ДНК (MLH1 и MSH2) как прогностические факторы комбинированной ХТ больных меланомой LDCI.

Материалы и методы. Параметры измеряли в лимфоцитах крови пациентов до и после 1 цикла ХТ и определяли их корреляцию с ответом больных после двух циклов ХТ LDCI: ломустин – 80 мг/м², *p.o.*, 1 день; дакарбазин – 250 мг/м², *в/в*, 1–3 дни; цисплатин – 80 мг/м², *в/в*, 3 день; ингарон – 5 МЕд, *в/м*, 3 дн/нед, 3 нед. Повреждение ДНК в лимфоцитах определяли с помощью метода ДНК-комет; эффективность MMR оценивали по формированию вторичных двунитевых разрывов в ДНК в ответ на тест-воздействие метилнитрозомочевинной *in vitro*; эффективность BER определяли по формированию одонитевых разрывов на фоне ингибирующего действия метоксимиана; экспрессию белков определяли иммуноцитохимически; долю погибших клеток оценивали как долю спонтанно пермеабильизованных клеток, выпетливающих нуклеоид.

Результаты. Показано, что АП-сайты и одонитевые разрывы являются основным типом повреждений ДНК в ответ на ХТ. Несмотря на межиндивидуальную вариабельность эффективности BER, повреждения одонитевой ДНК полностью удалялись спустя 30 дней после первого курса. Обнаружена корреляция между уровнем двунитевых разрывов ДНК в лимфоцитах после первого курса химиотерапии и эффективностью MMR в них ($R^2=0,89$, $p<0.0001$). Уровень вторичных двунитевых разрывов ДНК в лимфоцитах после первого терапевтического цикла коррелировал с эффективностью химиотерапии.

Выводы. Высокий уровень двойных разрывов ДНК в лимфоцитах больных, формирующихся в течение 24–48 ч после 1 цикла коррелирует с благоприятной динамикой заболевания. Повреждения на уровне одонитевой ДНК (АП-сайты и одонитевые разрывы) и эффективность BER не могут прогнозировать клинический ответ на LDCI-протокол ХТ.

Фрадкин В. Г.

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НУКЛЕОСПЕРМАТ НАТРИЯ в ГУЗ МООД ГУЗ МООД, Москва

Введение. В ГУЗ МООД использование препарата Нуклеоспермат натрия проводится с 2005 г. у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций, получающих лекарственное, комбинированное или комплексное лечение. Известно, что препарат активизирует процессы пролиферации, миграции и дифференцировки нейтрофильных гранулоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и лимфоцитов. Кроме того, лекарственное средство активизирует и повышает содержание клеток-киллеров CD4⁺, стимулирует антителообразование, что обуславливает резкое усиление иммунного ответа и оказывает положительное влияние на течение раневого процесса после обширных хирургических вмешательств, обладает дезинтоксикационным эффектом.

Цель исследования. Оценка гемостимулирующего эффекта препарата и действия на иммунный статус пациентов. Оценка возможности его профилактического применения для предотвращения развития нейтропении у пациентов, получающих ХТ и/или ЛТ.

Материалы и методы. Препарат применяли у 20 пациентов отд. общей радиологии с разными диагнозами. Проводили ЛТ в комбинации с разными режимами ХТ.

Нуклеоспермат натрия применяли в дозировке 75 мг/день в течение 3–10 дней и в максимальной суточной дозировке 150 мг у некоторых пациентов. Введение препарата проводили одновременно с продолжением химиолучевой терапии.

Результаты. Гемостимулирующий эффект отмечен у 18 пациентов (90%). Средний срок восстановления числа лейкоцитов составил от 4 до 9 дней. У большинства применение препарата купировало лейкопению, что дало возможность продолжить лечение по плану. Наиболее оптимальные результаты мы получили при введении препарата в дозе 75 мг в течение 5 дней. Отмечена положительная динамика течения раневого процесса у пациентов с обширными хирургическими вмешательствами, получающих комбинированное лечение. Введение препарата больные переносили удовлетворительно. Побочные эффекты были незначительны, проходили самостоятельно.

Выводы. Нуклеоспермат натрия показал высокую эффективность в профилактике нейтропении у пациентов, получающих комбинированное и комплексное лечение. Преимуществом средства является возможность его одновременного применения с курсами химиолучевой терапии. Наши данные позволяют рекомендовать препарат Нуклеоспермат натрия для профилактики и лечения нейтропении при проведении лучевой, химиолучевой терапии, а также для профилактики общих и местных реакций в период и после окончания комбинированного и комплексного лечения.

Чуксина Ю.Ю., Яздовский В.В., Катаева Е.В.,
Голенков А.К.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ В-ХЛЛ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

В рамках разработки и внедрения в практику противоопухолевых программ лечения, включающих новые препараты на основе МКАТ, был проведен иммунологический мониторинг группы пациентов (12 человек) с ранее установленным диагнозом В-ХЛЛ, получающих курс ХТ и препараты кэмпас или ритуксимаб методом 3-/4 цветной цитофлюориметрии.

В исследование были включены 12 пациентов с В-ХЛЛ. До начала терапии у всех была выявлена низкая экспрессия пан-В-клеточных антигенов, у части выявлено значительное увеличение CD25⁺/CD19⁺ лимфоцитов (в диапазоне 20,6–41,3%), увеличение числа лимфоцитов, экспрессирующих CD38⁺/CD19⁺ (среднее значение – 37,3%). Клиническую эффективность лечения больных ХЛЛ оценивали по критериям NCI (USA) как ПР, ЧР стабилизацию или прогрессирование.

При иммунофенотипировании лимфоцитов периферической крови с использованием 3-цветного цитометрического анализа (CD5/CD10/CD19; FMC7/CD23/CD19) через 7–9 нед. содержание опухолевого клона лимфоцитов составило от 0,27 до 2,5% (в среднем – 1,16%); содержание CD19⁺/CD38⁺ лимфоцитов ПК составило от 1,86 до 1,78% (в среднем 1,2 %). При оценке состояния Т-клеточного иммунитета у данной группы пациентов было отмечено резкое снижение относительного и абсолютного количества Т-хелперных лимфоцитов CD3⁺CD4⁺ ниже 200 клеток в мл у 5 пациентов; у 5 – больных абсолютное содержание Т-хелперных, Т-цитотоксических лимфоцитов в процессе терапии находилось в пределах нормальных значений (от 1110 до 1480 кл/мл и от 204 до 393 кл/мл соответственно). У 1 пациента было выявлено увеличение содержания CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов в периферической крови, что на данном этапе лечения сопровождалось присоединением вирусной инфекции.

У одного пациента отмечалось резкое увеличение $CD3^+/CD4^+$ -лимфоцитов (87–74 %), снижение числа $CD3^+/CD8^+$ -лимфоцитов (26–17%), увеличение ИРИ.

Данные изменения сопровождалось значительным (от 63 до 96%) увеличением количества активированных ($CD3^+HLA-DR^+$)-лимфоцитов, в то время как число $CD4^+/CD25^+$ -лимфоцитов было низким (0,84–1,8%). У части пациентов при достижении ремиссии отмечалось увеличение минорной популяции T-NK-клеток (9,4±3,8%).

Чуксина Ю.Ю., Яздовский В.В., Катаева Е.В., Голенков А.К.

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Сегодня иммунофенотипирование пациентов с ЛПЗ представляет собой одно из наиболее востребованных клинических приложений ПЦ. Использование преимуществ многоцветного анализа позволяет проводить дифференциальную диагностику и мониторинг ЛПЗ в процессе лечения, оценивать прогноз заболевания.

Для диагностики и дифференциальной диагностики исследован фенотип лимфоцитов периферической крови и КМ методом 3/4-цветной лазерной ПЦ у 40 пациентов отделения гематологии МОНИКИ до начала лечения: интенсивность экспрессии пан-В-АГ ($CD19, CD20, CD22, FMC7$), $CD10, CD5$, Т-клеточных АГ ($CD2, CD7, CD3$), маркеров активации ($CD38, CD23, CD25$). Выделение анализируемой популяции лимфоцитов проводилось методом селективного гейтирования по панлейкоцитарному антигену $CD45$ против SSC. В-клеточная клоналность устанавливалась при обнаружении рестрикции легких цепей поверхностных иммуноглобулинов. Степень выраженности экспрессии антигенов оценивалась по параметру средней интенсивности флуоресценции (MFI). Для В-ХЛЛ характерна низкая экспрессия пан-В-АГ ($CD19, CD20, CD22dim$), $CD23, CD5$, отсутствие экспрессии $CD10, FMC7$. Обнаружение $CD38^+/CD19$ лимфоцитов в диапазоне 21,09–35,7%-позитивных клеток коррелировало с неблагоприятным прогнозом. Для лимфом характерна высокая интенсивность коэкспрессии $CD22^+/CD20^+$, наличие $FMC7^+$ клеток, отсутствие $CD23$. При лимфоме из клеток мантийной зоны выявлены экспрессия $CD5$, увеличение экспрессии активационных маркеров на $CD19^+$ клетках ($CD38^+$ и $CD25^+$). При лимфоме из клеток маргинальной зоны селезенки отсутствовала экспрессия $CD5^+/CD19^+$, выявлена высокая (bright) интенсивность экспрессии $CD22^+/CD20^+, CD20^+$, легких цепей иммуноглобулинов (κ), отсутствие $CD25^+/CD19^+$. При волосато-клеточном лейкозе выявлена коэкспрессия АГ $CD103^+/CD20^+$ (bright), $CD103^+/CD22^+$ (bright), $CD19^+/CD25^+$, высокий уровень экспрессии $CD22^+/CD20^+$, отсутствие $CD5$. Таким образом, оценка интенсивности экспрессии лимфоцитарных антигенов дает возможность провести дифференциальную диагностику ЛПЗ в сложных диагностических случаях и оценить их прогноз.

Шубина И.Ж., Титов К.С., Михайлова И.Н., Демидов Л.В., Киселевский М.В.

ЛОКОРЕГИОНАРНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕВЫХ СЕРОЗИТОВ РЕКОМБИНАНТНЫМ ИЛ-2 (Ронколейкин) РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Цель. оценка клинической эффективности и переносимости внутриплевральной моиммунотерапии рекомбинантным ИЛ-2 (способен индуцировать дифференцировку лимфоцитов, часто содержащихся в плевральном экссудате, усиливает их хелперную и киллерную активность).

Материалы и методы. В исследование включено 30 больных с метастатическими серозитами в состоянии

средней тяжести, получавших до начала локорегионарной терапии соответствующее комбинированное/комплексное лечение, как правило – хирургическое в комбинации с химио-, гормоно-, иммуно- или радиотерапией. Перед началом иммунотерапии из полости удалялось 1000–3000 мл серозного, серозно-геморрагического или геморрагического экссудата. Препарат вводили в пораженную полость по 1 млн. МЕ (1 мг) на 20 мл физ. р-ра 1-5 и 8-12 дни (Σ 10 млн. МЕ, т.е. 10 мг).

Результаты. Внутриполостная ИЛ-2 иммунотерапия, проведенная 30 больным с метастатическими экссудативными серозитами, показала высокую общую эффективность (86%), в виде полного прекращения (43%), существенного уменьшения (30%) или торможения экссудации (13%), что подтверждалось рентгенологически и цитологически. У подавляющего числа больных (26) в конце лечения (в остаточных количествах жидкости) опухолевые клетки в экссудате отсутствовали. В процессе наблюдения в течение 20 мес. 9 больных (30%) умерли от прогрессирования опухолевого процесса, 21 (70%) живы. Медиана ОВ не достигнута. Повторное накопление в различные сроки отмечено у 6 больных. Этот вид иммунотерапии хорошо переносим и практически не вызывал побочных эффектов, за исключением умеренной температурной реакции у некоторых больных. Внутриплевральная ИЛ-2-иммунотерапия может рассматриваться как этап комбинированного/комплексного лечения больных с диссеминированным раком.

Выводы. Учитывая высокую эффективность, хорошую переносимость и простоту применения внутриплевральная ИЛ-2-иммунотерапия может быть рекомендована для широкого использования в онкологической практике для лечения метастатических плевритов.

С.И. Яровая, К.Г. Пузаков, И.А. Зайцева, Ю.Н. Потапов
**ПРИМЕНЕНИЕ ОКСАЛИПЛАТИНА
В ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО РТК**
ОКОД, г. Воронеж

Лекарственное лечение генерализованного РТК недостаточно эффективно. Малая чувствительность РТК к ХТ обусловлена во многом низкой пролиферативной активностью опухолевых клеток. Поэтому целесообразно использование ХТ, создающих постоянную концентрацию препарата в организме. Длительная инфузия комбинации ФУ и лейковорина в сочетании с оксалиплатином – один из стандартов паллиативной ХТ РТК.

Задача. Оценить эффективность схемы FOLFOX4 при лечении больных генерализованным РТК.

Материал и методы. Пролечено 28 больных генерализованным раком ободочной кишки, 16 мужчин и 12 женщин ср. возраст 62 и 56 лет. У 8 пациентов (28,6%) в анамнезе оперативное лечение первичной опухоли, у 20 – генерализация при первичном обращении, 12 из них произведены паллиативные гемиколэктомии. У 21 больного (75%) манифестацией генерализации были метастазы в печень, у 7 – в лимфатические узлы и/или легкие, яичники, брюшину. Гистологически у всех пациентов была аденокарцинома разной степени дифференцировки. У 22 пациентов общее состояние оценивали в 1–26 (ECOG), у 6–36. Пациентам проводили ХТ FOLFOX4 в стандартном режиме.

Результаты. В среднем проведено 5 курсов ХТ (2–11). Осложнения: диспепсический синдром I ст., лейкопения, периферическая нейропатия II ст., не требовавшие вмешательства. Стабилизация до 6,8 мес. наблюдалась у 18 пациентов (64,3%), у 3 из них > 12 мес с улучшением качества жизни. У 4 пациентов (14,3%) достигнута ЧР 6,0 мес. Прогрессирование констатировано у 6 пациентов (21,4%).

ПР не было.

Выводы. FOLFOX4 хорошо переносим, применение позволяет в определенной степени контролировать генерализованный РТК.