

УДК 616.24+616.33]-006.6-085.277.3:061.6

*A. M. Garin, A. Yu. Baryshnikov, Z. G. Kadagidze, I. S. Bazin***THE EXPERIENCE OF KANGLAITE INJECTION GAINED IN
N. N. BLOKHIN RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTER RAMS***N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow***ABSTRACT**

Kanglaite (KLT), an oil ultraemulsion, has been prepared in China by extraction of anticancer components from Coix seed.

The clinical investigations in China demonstrated that KLT increases the effect of combined chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and gastric cancer about 15-20 %. It was also noted that such treatment strategy gives a 5-years and more survival in few cases. There were 17 patients with lung cancer in the combination group at the Russian Cancer Research Center. The results of therapy with KLT in combination with Etoposid (E) and Cisplatin (P) or Gemcitabin (G) indicated that the median survival was to 16,1 months in compare to monotherapy with EP - 9,7 months or GP - 9 months. The combined therapy with KLT and ELF (Etoposid + Leikovorin + 5-flourouracil) of 18 patients with gastric cancer increased the survival time of these patients up to 9 months in compare to 7 months survival without KLT.

Key words: non-small cell lung cancer, gastric cancer, chemotherapy, Kanglaite.

*A. M. Гарин, А. Ю. Барышников, З. Г. Кадагидзе, И. С. Базин***ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КАНГЛАЙТА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ В
РОССИЙСКОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ НАУЧНОМ ЦЕНТРЕ
ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН***ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва***РЕЗЮМЕ**

Канглайт приготовлен в Китае путем экстракции эффективных противоопухолевых компонентов из семян Коикса, лекарственная форма — жировая ультраэмульсия.

В клинических исследованиях в Китае установлено, что Канглайт повышает эффект химиотерапевтических комбинаций у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и раком желудка (РЖ) на 15-20 %, отмечены случаи долгожительства некоторых пациентов с указанными опухолями. В Российском онкологическом научном центре проведено комбинированное лечение Канглайтом для инъекций (КЛТ) и режимами с включением этопозид и цисплатина или гемцитабина и цисплатина у 17 больных раком легкого. Медиана выживаемости этих пациентов составила 16,1 мес (стандартная медиана выживаемости при лечении по схеме EP — 9,7 мес, по схеме GP — 9 мес). При лечении 18 больных раком желудка КЛТ и режимом ELF (этопозид + лейковорин + фторурацил) медиана выживаемости составила 9,3 мес. По литературным и собственным данным, режим ELF (без КЛТ) приводит к медиане выживаемости в 7 мес.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, рак желудка, химиотерапия, Канглайт.

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях методы молекулярной терапии, которые стали возможными после идентификации мишеней, ответственных за раковую трансформацию, серьезно теснят химиотерапевтические принципы лечения раковых больных. Препараты, связывающие эти мишени, прерывающие или восстанавливающие

последствие мутаций онкогенов и супрессорных генов, получили название таргетных.

Российские исследователи А. Ю. Барышников и другие заинтересовались информацией о таргетных свойствах китайского препарата КЛТ. Их внимание привлекли сообщения китайских авторов о способности КЛТ индуцировать апоптоз в опухолевых клетках,

ингибировать образование новых сосудов в опухолях, регулировать экспрессию некоторых опухолеассоциированных антигенов, снижать метастатическую активность опухолей, блокировать множественную лекарственную устойчивость, задерживать клеточный цикл в фазе G₂, проявлять иммуномодулирующее действие [5; 6; 8; 9].

Злак Коикс, произрастающий в Китае, тысячу лет использовался в традиционной китайской медицине для лечения различных хронических болезней и опухолей в том числе. Профессором Ли Дапенг осуществлена экстракция эффективных противоопухолевых компонентов из семян Коикса. В китайских лабораториях и клиниках создан и широко изучен препарат КЛТ для инъекций (ультражировая эмульсия).

После констатации эффекта КЛТ в режиме монотерапии рака легкого (12,5 %) препарат изучен в комбинациях с различными химиотерапевтическими режимами. Оказалось, что сочетание с КЛТ приводит к синергическому эффекту. Например, режим винорельбин + ифосфамид эффективен у 36,6 %, а при сочетании с КЛТ — у 53,1 % больных. Режим MVP активен у больных НМРЛ в 22 %, при сочетании с КЛТ — в 45 % случаев [4; 7].

Аналогичные данные были получены при исследовании комбинаций химиопрепаратов с КЛТ при первичном раке печени, раке желудка, пищевода и других опухолях [6].

Отмечена низкая токсичность препарата и яркий симптоматический эффект. Обращали на себя внимание случаи долгожительства отдельных больных диссеминированным раком разных органов, в комплексную терапию которых был включен КЛТ.

КЛТ находится в арсенале противоопухолевых средств Китая с 1997 г. За этот период препарат получили сотни тысяч больных.

ИССЛЕДОВАНИЕ 1

В начале 2002 г. ФК МЗ России было разрешено клиническое изучение КЛТ при НМРЛ с последовательным применением химиотерапии [1; 2]. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

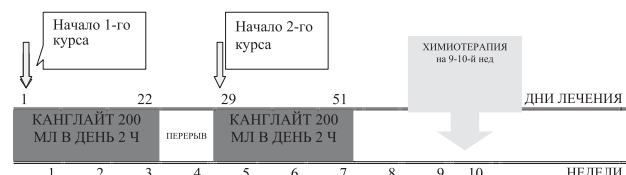


Рис. 1. Дизайн исследования применения КЛТ при НМРЛ с последовательным применением химиотерапии

КЛТ вводился по 200 мл в день, 2 ч в течение 6 нед с перерывом с 22-го по 29-й дни.

В качестве последовательно назначаемой химиотерапии были избраны 2 режима:

- 1) ЕР — этопозид 100 мг/м² внутривенно (в/в) 1—3-й дни, цисплатин 75 мг/м² в/в д. 1, каждые 3 нед;
- 2) GR — гемцитабин 1000-1200 мг/м² в 1-й и 8-й дни, цисплатин 80 мг/м² д. 1, каждые 3 нед.

Химиотерапия по данным схемам проводилась до прогрессирования заболевания. Испытания выполнялись в Российском онкологическом научном центре и Российском научном центре рентгенорадиологии (РНЦРР), ответственные исследователи Э. К. Возный и Н. Добровольская.

После окончания испытаний в 2003 г. представлен отчет в ФК МЗ России. Сводные данные отражены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты применения КЛТ + химиотерапия при НМРЛ

Число больных	Оценено	Объективный эффект*	Стабилизация*	Прогрессирование*
25	22	4 (18,2)	13 (59)	5 (22,7)
Получили только КЛТ 11	8	1 (12,5)	5 (62,5)	2 (25)
Получили КЛТ + химиотерапию 14	14	3 (21,4)	8 (57,2)	3 (21,4)

* В скобках — %.

Из отчета следует, что эффект у всей группы зарегистрирован в 18,2 %, стабилизация — в 59,1 %, прогрессирование — в 22,7 % случаев. Клиническое улучшение наблюдалось у 17 (77,2 %) из 22 пациентов и сопровождалось симптоматическим эффектом (ослабление одышки, уменьшение кашля и общей слабости). Средняя выживаемость в тот период в группе с клиническим улучшением составила 284,6 дня. 11 больных прожили 300 дней (9 из них были во время отчета живы). Средняя выживаемость больных, леченных КЛТ ± химиотерапия, без эффекта составила 176,4 дня.

Переносимость препарата в дозах 200-300 мл внутривенная инфузия 2-4 ч была вполне удовлетворительная. Побочные эффекты КЛТ характеризовались I степенью снижения гемоглобина у 13 %, переходящим повышением трансаминаз у 13 %, гипертермией у 30 %, аллергической сыпью у 4,3 % больных.

Подтверждено иммуномодулирующее действие КЛТ. На основании результатов отечественных исследований и материалов клинического использования КЛТ на тысячах больных в Китае МЗ России зарегистрировал в 2003 г. КЛТ для лечения диссеминированного НМРЛ в комбинации с химиотерапией.

Поскольку настоящая статья посвящена изложению опыта ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и нам не известны иные данные о прослеженности больных в РНЦРР, подробно остановимся на собственном материале.

В протокол последовательного назначения КЛТ по 200 мл в/в в течение 8 нед, а затем с 9–10-й нед проведение химиотерапии по схеме ЕР были включены 13 пациентов. Характеристика больных представлена в табл. 2.

Таблица 2
Характеристика больных НМРЛ, исследование 1

Число больных	13
Средний возраст	57,4
Плоскоклеточный рак	7
Аденокарцинома	4
Недифференцированный рак	2
Стадия IV	7 (53,8 %)
Стадия III б	6 (46,2 %)
Первичная опухоль	13
Метастазы в лимфатические узлы	13
Метастазы в печень	2 (15,3 %)
Метастазы в легкие	3 (23 %)
Метастазы в кости	2 (15,3 %)

Всем пациентам ранее не назначалась химиотерапия. 4 больных получали только КЛТ, 2 — не оценены в связи с ранним прогрессированием заболевания (прожили 26 и 49 дней), у 2 других больных отмечена стабилизация процесса, они прожили 167 и 132 дня, время до прогрессирования заболевания 3,5-4,0 мес, 9 пациентам выполнена программа исследования. Они получили и КЛТ, и химиотерапию. У 4 больных наблюдалась частичная ремиссия, у 2 — стабилизация и у 3 — прогрессирование процесса. Результаты обобщены в табл. 3.

Таблица 3
Результаты последовательного применения КЛТ и химиотерапии (этопозид + цисплатин) при лечении НМРЛ

Всего больных	13
Оценено	11
Частичный эффект	4 (36,3 %)
Эффект < 50 % и стабилизация	4 (36,3 %)
Прогрессирование	3 (27,2 %)
Выжили от 2 до 3 лет	3 (27,2 %)
Выжили от 1 до 1,5 лет	2 (18,2 %)
Всего выжили > 1 года	5 (45,4 %)

Следовательно, выживаемость более года 5 (45,4 %) из 11 больных, 3 (27,2 %) из них выжили от 2 до 3 лет. Медиана выживаемости всей группы больных составила 11,2 мес. Медиана выживаемости 9 пациентов, получавших КЛТ + химиотерапию, составила 383 дня (12,7 мес).

Нами изучался иммунологический статус всех 11 больных, леченных с эффектом [3]. Мы разделили пациентов на 2 группы:

1) прожившие более года после начала терапии КЛТ (n=5);

2) умершие в ранние сроки (n=6).

В табл. 4 представлены средние показатели разных параметров. Из таблицы можно увидеть, что стимулированы в обеих группах CD3⁺, CD8⁺, CD5⁺, CD38⁺, CD7⁺. В таблице выделены жирным шрифтом параметры, которые значительно отличаются в двух группах, в большей степени они стимулированы среди долгоживущих пациентов.

Процент Т-хелперов/индукторов CD4⁺ был ниже нормы у 4 из 5 больных, выживших более года. После применения Канглайта показатель достиг нормы у всех пациентов этой подгруппы, его значение составляло до лечения 32,6 %, после — 48,7 %. Во 2-й подгруппе средний показатель практически не изменился (34,1 % до лечения и 34,0 % после).

Иммунорегуляторный индекс CD4⁺/CD8⁺ увеличился в подгруппе долгоживущих в большей степени после применения КЛТ (до лечения 1,69, после — 1,91); в подгруппе сравнения — 1,22 и 1,28.

Активационный антиген HLA-DR (В-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты) снижен у 6 из 11 пациентов, после применения КЛТ он достиг нормы у всех пациентов обеих подгрупп, но его средний показатель был выше у долгоживущих (14,5 %), чем у рано умерших (11,4 %).

Молекула адгезии, семейство кадгерина — CD50⁺ (норма 85-100 %), очень важный показатель прогноза. Уменьшение Т-кадгерина приводит к опухолевой дедифференцировке, увеличению метастазов в лимфоузлах, худшей выживаемости больных раком легкого (Sulzer, 1998).

Этот показатель у 2 из 5 больных, проживших более 1 года, ниже нормы, он был стимулирован в результате терапии у всех 5 больных. Средние показатели до и после лечения — 89,6 % и 95,5 %. В группе рано умерших стимуляция была менее выражена.

Средние показатели NK клеток — CD16⁺ изменились в группе выживших более 1 года и умерших до этого периода следующим образом: 17,9 % — 27,8 % и 19 % — 17,7 % соответственно

Активированный антиген CD25⁺ (альфа-цепь рецептора интерлейкина 2) был стимулирован лишь в 1-й подгруппе с 1,5 % до 4,1 %, во 2-й подгруппе он оставался стабильным.

Суммарный показатель, экспрессированный на В-лимфоцитах, Т-лимфоцитах и NK-клетках, антиген CD45RA⁺ был стимулирован в подгруппе выживших более года с 55,2 % до 58 % и даже несколько снизился в другой подгруппе (с 47 % до 44,6 %).

CD20⁺ антиген (В-лимфоциты, норма 5-15 %) стимулирован в 1-й подгруппе с 7,9 % до 17,9 %, среди рано умерших — 5,8 % и 6,1 %.

Из иммунологических исследований, проведенных в Китае, известно, что КЛТ индуцирует апоптоз опухолевых клеток, уменьшая экспрессию гена *Bcl2*, сдерживающего процесс их физиологической смерти. Стимуляция CD95 (FAS-APO-1 антиген, опосредующий апоптоз, норма 23-60 %) отмечена у 8 из 11 больных и более выражена в группе долгоживущих — до лечения 39,2 %, после лечения — 53,9 % (в группе рано умерших — до лечения 32,8 %, после лечения — 35,4 %). О симптоматическом и побочном эффектах мы упоминали выше при характеристике кооперированных материалов 2 институтов.

ИССЛЕДОВАНИЕ 2

2-е исследование, проведенное нами на больных НМРЛ, было осуществлено в преддверии совместного

Таблица 4

Динамика иммунологических параметров до и после применения КЛТ

Иммунологические параметры, норма	До или после применения КЛТ	Выживаемость больных	
		> 1 года (n=5)	< 1 года (n=6)
CD3+, 23-60 %	до	60,8 %	53,9 %
	после	63,1 %	60,4 %
CD4+, 35-46 %	до	32,6 %	34,1 %
	после	48,7 %	34,0 %
CD8+, 25-30 %	до	21,1 %	25,6 %
	после	30,2 %	32,0 %
CD4+/CD8+, 1,2-2,4	до	1,69	1,22
	после	1,91	1,28
HLA-DR, 7-15 %	до	6,1 %	7,2 %
	после	14,5 %	11,4 %
CD50+, 85-100 %	до	89,6 %	91,5 %
	после	98,4 %	94,5 %
CD16+, 10-20 %	до	16,1 %	20,5 %
	после	27,1 %	18,3 %
CD25+, 0-5 %	до	1,5 %	4,9 %
	после	4,1 %	4,7 %
CD5+, 60-80 %	до	68,0 %	61,0 %
	после	76,2 %	68,9 %
CD38+, 28-40 %	до	23,7 %	39,3 %
	после	38,1 %	42,3 %
CD7+, 60-80 %	до	71,1 %	67,2 %
	после	78,2 %	69,7 %
CD45RA, 45-65 %	до	55,1 %	47,0 %
	после	58,1 %	44,6 %
CD20+, 5-15 %	до	7,9 %	5,8 %
	после	17,9 %	6,1 %
CD95+, 23-60 %	до	39,2 %	32,8 %
	после	53,9 %	35,4 %
CD11b+, 10-35 %	до	29,9 %	24,9 %
	после	32,0 %	20,6 %
CD71+, 0-5 %	до	6,9 %	6,2 %
	после	6,0 %	4 %
IgG, 12,8 г/л	до	23,0	22,8
	после	24,9	31,5
IgA, 2,05 г/л	до	4,8	4,5
	после	3,9	6,1
IgM, 1,33 г/л	до	0,83	1,27
	после	1,01	1,5

российско-китайского рандомизированного сравнения одновременного применения КЛТ и химиотерапии гемцитабином и цисплатином и только химиотерапии этими препаратами (без КЛТ).

Мы апробировали режим одновременного назначения КЛТ, гемцитабина и цисплатина на 7 больных. Дизайн исследования представлен на рис. 2.

Нелеченные больные с метастатическим НМРЛ получали в/в КЛТ по 300 мл (инфузия 2,5 ч), 4 3-нед цикла по 5 дней в нед. Одновременно применялся ре-

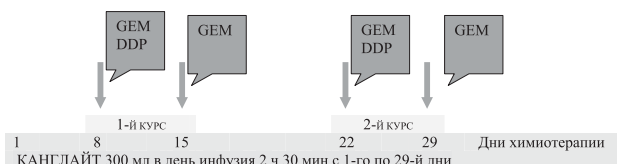


Рис. 2. Дизайн исследования одновременного применения КЛТ и химиотерапии

Таблица 5

Характеристика больных НМРЛ, исследование 2

Количество больных	7
Оценено	6
Средний возраст	60,7
Плоскоклеточный рак	3
Аденокарцинома	2
Недифференцированный рак	1
Стадия IV	6
Первичная опухоль	6
Метастазы в лимфатические узлы	6
Отдаленные метастазы	6
Опухолевый плеврит	4

жим химиотерапии: цисплатин 75 мг/м² д. 8 + гемцитабин 1250 мг/м² 8-й и 15-й дни каждые 3 нед.

Характеристика больных видна из табл. 5. Оценка эффекта производилась по динамике суммы наибольших измеряемых диаметров опухолевых образований (система re cist), более 30 % уменьшения размеров по данной системе означает частичный эффект. Результаты лечения представлены в табл. 6 и 7.

Таблица 6

Сумма наибольших опухолевых диаметров до и после лечения

Инициалы	До лечения, мм	После лечения, мм	Оценка эффекта, %, PR
ААР	86	58	32,6
ИАЗ	54	28	48,2
ЮАХ	32	10	68,7
НАС	48	30	37,5
ВВШ	114	77	32,5
НИШ	73	48	34,3

Симптоматический эффект характеризовался следующими показателями:

- уменьшение кашля — у 5/6;
- ослабление одышки — у 3/4;
- прекращение кровохаркания — у 1/1;
- ослабление болей — у 1/2;
- ЕСОГ после лечения 1 у всех больных.

Таблица 7

Исследование одновременного применения КЛТ + гемцитабина + цисплатина у больных НМРЛ

№	Инициалы больных	Время до прогрессирования, мес	Продолжительность жизни в днях
1	НИШ	4	727
2	НАС	8	690
3	ЮАХ	9	485
4	ВВШ	7	599
5	ИАЗ	8	742
6	ААР	5,5	180
7	ИЭА	Не оценена	

Более 1 года выжили 5 из 6 больных (83,3 %), в том числе 2 из 6 более 1,5 лет (33,3 %) и 2 из 6 более 2 лет (33,3 %). Медиана выживаемости этой группы больных составила 640 дней — 21,3 мес.

Осложнений от введения КЛТ ни у одного из больных не наблюдалось. Токсичность химиотерапии охарактеризована в табл. 8.

Таблица 8

Осложнения от применения гемцитабина и цисплатина

Нейтропения	IV ст. — 2, III ст. — 2
Фебрильная нейтропения	1
Лейкопения	III ст. — 1
Анемия	II ст. — 3
Тромбоцитопения	IV ст. — 3, II ст. — 2
Тошнота и рвота	I ст. — 6
Инфекция	III ст. — 1
Повышение креатинина	I ст. — 1
Боли	II ст. — 2

Только у одной больной тяжелая тромбоцитопения и фебрильная нейтропения были причиной прекращения терапии. У остальных больных осложнения носили преходящий характер и к очередному курсу химиотерапии прекращались.

Отмечена стимуляция следующих иммунологических параметров после лечения КЛТ + GEM + DDP: CD3, CD20, HLA-DR, CD50, CD45RA, CD5, CD7, CD95, CD4/CD8.

Российско-китайское рандомизированное исследование начато в 3 учреждениях России — ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, институте онкологии им. П. И. Герцена, больнице № 62. Результаты еще не подытожены.

Таким образом, применение КЛТ при НМРЛ в последовательной комбинации с этопозидом и цисплатином или одновременное применение КЛТ с гемцитабином и цисплатином увеличивает общую выживаемость больных. Из 17 пациентов 2 (11,7 %) прожили 3 года, 3 (17,6 %) — 2 года, 4 (23,5 %) — от 1 года до 1,5 лет, лишь 7 (41,1 %) больных — менее 1 года. Таким образом, более 1 года прожили 58,9 %. Медиана выживаемости всей группы составила 485 дней — 16,1 мес. График выживаемости представлен на рис. 3.

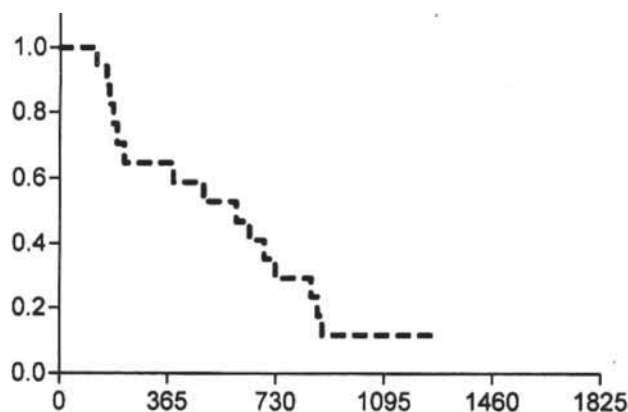


Рис. 3. Общая выживаемость больных НМРЛ при лечении КЛТ + химиотерапия

По современным представлениям, эффективность лечения распространенного НМРЛ дуплетами DDP+Tax, DDP+Txd, DDP+Vp-16, DDP+GEM, CBDCA+Tax одинакова. Медиана выживаемости варьирует от 8 до 10 мес, более 1 года живут 30 % больных (Natabe 2004).

По нашим данным, соотношение медианы выживаемости в группах со стандартной химиотерапией к медиане выживаемости в группе с применением КЛТ составляет 0,62 %. Это означает, что средняя выживаемость после лечения по программе КЛТ + химиотерапия на 38 % лучше, чем после одной химиотерапии.

ПРИМЕНЕНИЕ КЛТ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

По данным китайских исследователей, проводивших испытание КЛТ в Anhui Tumor Hospital, уменьшение метастазов РЖ на 25 % зарегистрировано у 8 (15,1 %) из 53 больных.

Клиническое улучшение, характеризующее улучшение качества жизни, отмечено у 90 %, статус по Карновскому улучшился на 20 % у 90 % больных, ослабление болей зафиксировано у 60,4 %. По данным Li Dapeng (2002), эффект КЛТ при РЖ в режиме монотерапии не превышает 20 %.

Эффект комбинации ELF по международным данным составляет 30 %, медиана выживаемости — 7 мес. В Китае продемонстрировано синергическое действие КЛТ и комбинации ELF.

После соответствующего разрешения департамента государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники МЗ РФ было организовано изучение комбинации КЛТ и химиотерапии по схеме ELF (этопозид + лейковорин + фторурацил) в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, онкологическом клиническом диспансере №1 г. Москвы (профессор В. И. Борисов и др.), НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (проф. М. Л. Гершанович и др.).

В этой статье мы подробно приведем собственные данные и кратко представим сведения, полученные в других учреждениях.

КЛТ в дозе 200 мл инфузирался ежедневно с 1-го по 21-й дни, в течение 2 ч. Этопозид 120 мг/м² вводился внутривенно с 19-го по 21-й день, в эти же дни в/в вводились фторурацил 500 мг/м² и лейковорин 20 мг/м². После интервала в 7 дней осуществлялся 2-й курс. В дальнейшем больные продолжали химиотерапию ± КЛТ (в зависимости от эффекта).

Оценивался объективный эффект по сумме наибольших диаметров измеряемых опухолей, регистрировалась также стабилизация, время до прогрессирования, продолжительность жизни больных. Дизайн исследования представлен на рис. 4.



Рис. 4. Дизайн исследования применения КЛТ и химиотерапии (этопозид, фторурацил, лейковорин)

Характеристика больных представлена в табл. 9 и 10.

Измеряемые проявления локализовались в лимфоузлах у 17 (80,9 %) больных из 21, в печени — у 8 (38,1 %) из 21, в желудке — у 3 (14,3 %) из 21.

Неизмеряемые опухоли отмечены как рецидивные или первичные в желудке у 15 (71,4 %) больных из 21, как диссеминация по брюшине — у 13 (61,9 %) из 21, мелкие метастазы в печени — у 5 (23,8 %), метастазы

Таблица 9

Характеристика больных РЖ, включенных в исследование КЛТ + химиотерапия по схеме TLF

Число больных	21
Средний возраст	57,6 лет
Ранее не получали химиотерапии:	
Мужчины	18
Женщины	3
Аденокарцинома	21
Статус по Карновскому:	
80–90 %	11
70–60 %	10
Вес: > 60 кг	15
< 60 кг	6

Таблица 10

Проявления РЖ

Первичная опухоль	16
Метастазы в регионарных лимфоузлах	14
Отдаленные метастазы	18
Асцит	3
Жалобы на слабость 15/24	71,4 %
Желудочный дискомфорт 15/21	71,4 %
Дисфагия 4/21	19 %
Боли 12/21	57,1 %

в лимфоузлы у 4 (19 %) больных. Асцит зарегистрирован у 3 (14,2 %) пациентов.

Эффективность лечения оценивалась у 18 больных, токсичность — у 19. Эти пациенты получили по 2 3-недельных цикла терапии КЛТ (38 циклов) и 2 цикла терапии по программе ELF. Леченные с эффектом или стабилизацией продолжали терапию по схеме ELF. После прогрессирования процесса больные пере-

Таблица 11

Результаты лечения РЖ

Всего больных	21
Оценено	18
Частичный эффект*	8 (44,5), время до прогрессирования 188 дней
Стабилизация*	6 (33,3), время до прогрессирования 155 дней
Прогрессирование*	4 (22,2), время до прогрессирования 68 дней
* В скобках — %.	

водились на терапию кселодой или митомидином (комбинация MVP) или фторурацилом.

Сводные данные о результатах лечения представлены в табл. 11.

Более года прожили 7 (38,8 %) больных, 4 (22,2 %) из них выжили 2 года, 1 больной жив, 3 (16,6 %) больных жили от 1 до 1,5 лет. Медиана выживаемости составила 8,9 мес. Клиническое улучшение, включающее стабилизацию и эффект, отмечено в 77,8 %. Обращает на себя внимание, что среди выживших более 2 лет — 1 больной с оценкой «частичный эффект», 2 — со стабилизацией и 1 — с оценкой «прогрессирование». Среди выживших от 1 до 1,5 лет 2 с оценкой «частичный эффект» и 1 с оценкой «прогрессирование».

Симптоматический эффект зарегистрирован у 7 из 8 леченных с частичной регрессией, у 4 из 5 больных с оценкой «стабилизация» и у 1 из 5 с прогрессированием заболевания. Всего симптоматический эффект отмечен у 12 (66,7 %) из 18 больных.

Побочных эффектов от инъекций КЛТ не зафиксировано. При проведении 38 циклов ELF на фоне терапии КЛТ осложнения зарегистрированы со следующей частотой:

Нейтропения III и IV степеней зафиксирована после 17 (44,7 %) из 38 циклов терапии. У всех больных нейтропения была обратимой. Лейкопения III и IV степеней зарегистрирована в 8 (21 %) из 38 циклов терапии.

Тромбоцитопения была слабо выраженной (I и II степеней) после 9 (23,6 %) циклов.

Анемия — у 7 (36,8 %) из 19 больных, у 6 — II степени, у 1 — IV степени.

Тошнота и рвота (I и II степени) наблюдались после 9 (44,7 %) из 38 циклов. Стоматит (I–II степени) отмечен после 5 (13,6 %) циклов, диарея (I степени) — после 4 (10,5 %) циклов, гипоальбуминемия (I степени) — у 6 (31,5 %) из 19 больных, гипопроteinемия у 4 (21,6 %) из 19 пациентов, гипертермия (I и II степени) после 2 (5,2 %) циклов, алоpecia у 8 (44,5 %) из 18 пациентов (I, II степени), астения у 2 (10,5 %) из 19 больных.

При оценке иммунологического статуса 7 больных, проживших от 1 до 2 лет после начала терапии КЛТ, иммунологические параметры характеризуются следующим образом: CD3⁺ до лечения 56,8 %, после — 60,8 %, CD4⁺ 34 % и 43,7 %, CD8⁺ 28,4 % и 24,5 %, CD5⁺ 58,6 % и 65,9 %, CD4/CD8 — 1,25 и 3,13; такие показатели, как CD20⁺, HLA-DR⁺, CD38⁺, CD50⁺, CD7⁺, CD95⁺, были у этих больных в норме и оставались в норме после лечения.

Из отчета онкологического клинического диспансера №1 Департамента здравоохранения г. Москвы следует, что из 12 больных РЖ, включенных в аналогичный протокол исследования, оценены по эффекту 10, частичная ремиссия зафиксирована в 1 (10 %) случае, стабилизация в 6 (60 %), прогрессирование в 3 (30 %) случаях. Больной с частичной ремиссией прожил 374 дня, больные со стабилизацией — 307 дней, с прогрессированием — 272 дня. Медиана выживаемости по нашим расчетам составила 9,6 мес. 20 % больных прожили более года.

В НИИ онкологии им. Н. П. Петрова (профессор М. Л. Гершанович) из 9 оцененных больных у 1 — частичный эффект, у 3 — стабилизация, время до прогрессирования процесса — 145 дней. 3 из 9 больных живы более года. Медиана выживаемости по нашим расчетам составила 8,4 мес.

Медиана выживаемости всех больных в 3 учреждениях составила 9,3 мес.

Так же, как и при раке легкого, мы отметили, что 7 из 18 больных РЖ жили более года (38 %), в том числе 4 пациента — 2 года (22,2 %), что необычно для режима ELF.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании своего опыта мы подтверждаем случаи необычного долгожительства после комбинированного применения КЛТ и химиотерапии при лечении диссеминированного НМРЛ и РЖ. Они отмечены соответственно в 10 из 17 и 7 из 18 случаев. Медиана выживаемости демонстративно выше у больных НМРЛ при применении комбинации КЛТ + ЕР или КЛТ + GP — 16,1 мес и несколько выше стандартных результатов от ELF при РЖ (7 мес, в наших исследованиях — 9,3 мес). Несомненен иммуномодулирующий эффект КЛТ. Иммунологический статус больных, проживших более 1 года, выгодно отличается от статуса

умерших раньше этого срока по таким параметрам, как CD4⁺, CD4/CD8, HLA-DR⁺, CD50⁺, CD95⁺, CD16⁺, CD25⁺, CD20⁺, CD45RA⁺.

ЛИТЕРАТУРА

1. Возный Э. К., Кононенко И. Б., Бычков Ю. М. Опыт применения Канглайта у больных с немелкоклеточным раком легкого // Материалы Всекитайской научно-практической противоопухолевой конференции. — Ханчжоу, 2002.
2. Гарин А. М., Тюляндин С. А., Базин И. С. и др. Клиническое исследование препарата Канглайт при немелкоклеточном раке легкого в России // Материалы Всекитайской научно-практической противоопухолевой конференции. — Ханчжоу, 2002.
3. Кадагидзе З. Г., Короткова О. В. Динамика иммунологического статуса у больных раком легкого, леченных Канглайтом в инъекциях // Материалы Всекитайской научно-практической противоопухолевой конференции. — Ханчжоу, 2002.
4. Chy Datong et al. Collection of the studies of Kanglaite injection against tumors // Zhejiang Univ. Press., 2002. — P. 192–197.
5. Jiang Xialing et al. Effect of Kanglaite injection on angiogenesis // Материалы Всекитайской научно-практической противоопухолевой конференции. — Ханчжоу, 2002.
6. Li Dapeng Progress in Basis studies and clinical Application of Kanglaite injection // Материалы Всекитайской научно-практической противоопухолевой конференции. — Ханчжоу, 2002.
7. Piao Bingkui et al. Collection of the studies of Kanglaite injection against tumors // Zhejiang Univ. Press., 1998. — P.152–168.
8. Wang Junjei et al. Apoptosis induced by KLT injection and its relation with expression of p53, Bcl2 in renal cancer cell lines // Материалы Всекитайской научно-практической противоопухолевой конференции. — Ханчжоу, 2002.
9. Zheng Shi-Ying et al. In vivo study on inducing apoptosis and reducing cell proliferation by Kanglaite in mice with CGC7901 Gastric Cancer // Материалы Всекитайской научно-практической противоопухолевой конференции. — Ханчжоу, 2002.

Поступила 26.04.2006.