

Таблица 3

Побочные явления при использовании инфузий биокарбазина

Вид токсичности	Степень				Всего	
	I	II	III	IV	абс.	%
Гастроинтестинальная:						
тошнота и рвота	3	7	27	4	41	93
диарея	—	4	—	—	4	9
Гематологическая:						
лейкопения	11	4	2	—	17	38
тромбоцитопения	4	2	1	—	7	16
анемия	7	—	—	—	7	16
Боли по ходу вены	17	12	3	1	33	75
Флебиты	—	—	—	—	5	11
«Гриппоподобный синдром»	—	—	—	—	6	14

получивших биокарбазин в суточной дозе 1000 и, особенно, 1500 мг/м². У 4 больных, получавших лечение в 4-м режиме при проведении повторных курсов, рвота была непрерывной и требовала введения наркотических средств. Лишь в одном случае инфузия была прервана в связи с неукротимой рвотой. У 4 больных отмечена преходящая диарея в течение суток после окончания введения биокарбазина.

Гематологическая токсичность также была умеренной. Лейкопения была зарегистрирована у 17 (38 %) больных. Снижение числа лейкоцитов обычно отмечалось на 8—10-е сутки после окончания инфузии и длилось 7—9 дней. У 2 больных, получивших суточную дозу препарата 1500 мг/м², отмечено снижение числа лейкоцитов III степени, в связи с чем при следующих курсах дозу биокарбазина редуцировали до 1000 мг/м²/сут.

Тромбоцитопения наблюдалась у 7 (16 %) больных. Лишь в одном случае при дозе 1500 мг/м² отмечено уменьшение числа тромбоцитов ниже 50 000 /мм³. К моменту начала очередного курса лечения число тромбоцитов восстанавливалось до нормы. К сожалению, мы не располагаем достаточными данными для полной характеристики сроков наступления и длительности тромбоцитопении при применении суточных инфузий биокарбазина.

У 7 (16 %) больных в процессе лечения отмечено снижение гемоглобина I степени. Все эти больные ранее получали комбинированную химиотерапию с включением платидиама.

Другим побочным явлением, зарегистрированным нами при проведении инфузий, являются боли по ходу вены, в которую вводили препарат. Мы наблюдали это осложнение у 33 (75 %) больных. При дозе препарата 1000—1500 мг/м² боли по ходу вены отмечались чаще и были интенсивнее, что связано с более высокой концентрацией биокарбазина в инфузируемом растворе. Болевые ощущения самостоятельно проходили после прекращения инфузии и извлечения периферического катетера. У 5 (11 %) больных после окончания лечения отмечено развитие флебита.

При использовании имидазол-карбоксамидов возможно появление гипотермии, головной боли, миалгии. Такое состояние часто называют «гриппоподобным синдромом». В нашем исследовании мы наблюдали развитие этого симпто-

комплекса у 6 (14 %) больных в конце суточной инфузии биокарбазина. Симптоматическое лечение улучшало состояние больных.

Заключение. Изучены эффективность и побочные явления биокарбазина, вводимого в повышенной дозе 500—1500 мг/м² методом 24-часовой внутривенной инфузии с интервалом между курсами 3—4 нед. Общая частота полных и частичных регрессий при диссеминированной меланоме кожи составила 34 %, а в группе больных, ранее не получавших химиотерапию, — 45 %.

Лечебный эффект получен при метастазах в мягкие ткани, лимфатические узлы, легкие, печень и молочные железы в основном при введении биокарбазина в суточной дозе 750—1500 мг/м².

Основные побочные явления — тошнота и рвота, их интенсивность возрастает вместе с повышением суточной дозы препарата.

Гематологическая токсичность режима умеренная: лейкопения II—III степени отмечена у 6 (14 %), тромбоцитопения II—III степени — у 3 (7 %) больных.

В сопоставлении с 5-дневным «стандартным» режимом применения биокарбазина суточная инфузия в дозе 750—1000 мг/м² рекомендуется как менее токсичный и равноэффективный метод лечения больных с диссеминированной меланомой кожи.

Представляется целесообразным дальнейшее изучение при меланоме суточных инфузий биокарбазина в составе лекарственных комбинаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bellet R. E., Mastrangelo M. J., Berd D., Lustbader E. Chemotherapy of metastatic malignant melanoma / Eds Clark W. H., Goldman L. I., Mastrangelo M. J. // Human Malignant melanoma.— New York, 1979.
2. Coates A. S., Durant J. R. Chemotherapy for metastatic melanoma / Eds Balch C. M., Milton G. W., Shaw H. M. // Cutaneous Melanoma Clinical Management and Treatment Results Worldwide.— Philadelphia, 1985.
3. Chabner B. A., Myers C. E. Clinical pharmacology of cancer chemotherapy / Eds De Vita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A. // Cancer Principles and Practice of Oncology.— Philadelphia, 1982.
4. Comis R. L., Carter S. K. // Cancer Treat. Rev.— 1974.— Vol. 1.— P. 285—304.
5. Costanzi J. J. The chemotherapy of human malignant melanoma / Ed. Costanzi J. J. // Cancer Treatment and Research. Vol. 9. Malignant melanoma I.— Hague, 1983.
6. Pritchard K. I., Quirt I. C., Cowan D. H., Osoba D. // Cancer Treat. Rep.— 1980.— Vol. 64.— P. 1123—1125.
7. Rumke P. The use of chemotherapy in the management of patients with malignant melanoma / Ed. Mackie R. // Clinics in Oncology: Melanoma.— London, 1984.
8. Thatcher N., James R., Davenport P. // Cancer (Philad.)— 1986.— Vol. 57.— P. 2103—2107.
9. Vogelzang N. J. // J. Clin. Oncol.— 1984.— Vol. 2.— P. 1289—1304.

Послупила 31.01.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991
УДК 618.19-006.04-085.28:573.6

С. А. Тюлядин, М. Р. Личиницер, Д. Глазпи, М. Б. Стенина,
Е. А. Соловьева, Е. В. Артемова, З. Рахманкулова, Н. Ю. Сидорова,
Н. В. Любимова, Р. Стеккел, А. М. Гарин

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ КОЛОНИЕ-
СТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ

АДРИАМИЦИНОМ И ТИОТЭФ У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ ИЛИ ДИСSEМИНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии, Медицинский факультет Калифорнийского университета, Лос-Анджелес

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) стимулирует образование зрелых нейтрофилов за счет усиления пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников нейтрофильного ряда в костном мозге [2, 9]. Одновременно он регулирует функциональную активность зрелых нейтрофилов, усиливая их антителозависимую цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам и фагоцитоз бактерий [5]. Клонирование и последующая экспрессия в кишечной палочке гена Г-КСФ позволили получить достаточное количество рекомбинантного Г-КСФ для проведения клинических испытаний [11]. Внутривенное или подкожное введение Г-КСФ вызывает быстрое увеличение числа зрелых нейтрофилов в периферической крови [9]. Препарат обладает минимальной токсичностью, максимально переносимая доза Г-КСФ не была достигнута [7]. Введение Г-КСФ после проведенной стандартной химиотерапии сокращало длительность нейтропении и число инфекционных осложнений [2, 6, 8]. У больных, подвергшихся трансплантации костного мозга, использование Г-КСФ достоверно уменьшает период восстановления до нормы числа нейтрофилов [10].

В отделении клинической фармакологии ранее была показана высокая эффективность комбинации адриамицина в дозе 25 мг/м² и ТиоТЭФ в дозе 20 мг/м² с 1—3 дня у больных диссеминованным раком молочной железы [1]. Объективный эффект был зарегистрирован у 12 (60 %) из 20 больных, из них полный у 5. Основным проявлением токсичности была лейкопения, требовавшая редукции доз и увеличения интервала между курсами лечения. Именно эта комбинация была выбрана для совместного использования с Г-КСФ. На первом этапе в рандомизированном исследовании планировалось оценить способность Г-КСФ предотвращать развитие нейтропении и связанных с ней инфекционных осложнений. На втором этапе предусматривалось повысить дозу ТиоТЭФ до 30 мг/м² в 1—3 дни с целью интенсификации терапии.

Данное исследование выполнялось по согласованию с Национальным институтом рака США в сотрудничестве с Медицинским факультетом Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США) и фирмой «Amgen» (США). Протокол исследования разработан совместно с д-рами Р. Стеккелом и Д. Гласпи, представляющими Медицинский факультет Калифорнийского университета. В данной статье представлены результаты первого этапа исследования.

Материалы и методы. В исследование включались больные местнораспространенным или диссеминованным раком молочной железы, ранее не получавшие химиотерапии или лучевой терапии, в общем удовлетворительном состоянии, с числом нейтрофилов до лечения более $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $150,0 \cdot 10^9/\text{л}$, с уровнем билирубина менее 3 мг % и креатинина менее 1,6 мг %. Пациенты с наличием метастазов в головной мозг, серьезными сопутствующими заболеваниями в исследование не включались. До начала лечения все больные давали письменное согласие на проведение лечения по данному протоколу.

Все больные были рандомизированы на 2 группы: в 1-й группе проводилась только химиотерапия (контрольная), во 2-й химиотерапия дополнялась введением Г-КСФ (Г-КСФ-группа). Рекомбинантный Г-КСФ был предоставлен фирмой «Amgen» (США) во флаконах, содержащих 2 мл прозрачной жидкости с концентрацией Г-КСФ 250 мкг/мл. Все больные получали химиотерапию препаратами адриамицин в дозе 25 мг/м² внутривенно струйно в 1—3 дни и ТиоТЭФ по 20 мг/м² также внутривенно струйно в 1—3 дни. Интервал между курсами лечения составлял 21 день (начиная с 1-го дня лечения), планировалось проведение 5 подобных курсов химиотерапии. Во 2-й группе, начиная с 4-го дня лечения, вводили Г-КСФ в дозе 200 мкг/м² подкожно ежедневно в утренние часы и продолжали до 12-го дня. Если на 12-й день лечения число нейтрофилов составляло $> 5,0 \cdot 10^9/\text{л}$, введение Г-КСФ прекращали, в противном случае продолжали его введение до достижения уровня нейтрофилов более $5,0 \cdot 10^9/\text{л}$.

Все последующие курсы химиотерапии в обеих группах начинали, если на 22-й день число нейтрофилов было более $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$. В случае если эти показатели были меньше указанных, увеличивали интервал между курсами на 1 нед. Если и после увеличения интервала число нейтрофилов и тромбоцитов не достигало необходимого уровня, то лечение по данному протоколу прекращали.

До начала лечения больному проводилось полное клиническое обследование, включающее общий осмотр с оценкой размеров опухоли, массы, температуры тела, общего статуса, проведение клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови, ЭКГ, рентгенографии грудной клетки, маммографии, сканирование скелета, компьютерную томографию головного мозга, грудной клетки и брюшной полости, трепанобиопсию и пункцию костного мозга.

В процессе лечения ежедневно до и после введения Г-КСФ определяли температуру тела, пульс, частоту дыхания и уровень АД, 3 раза в неделю производили клинический анализ крови, 1 раз в неделю — биохимический анализ крови. На 1-м курсе лечения в 1-й группе на 12—14-й день, а во 2-й после отмены Г-КСФ производили пункцию костного мозга.

Перед началом каждого нового курса лечения выполняли ЭКГ, рентгенографию грудной клетки, контрольную оценку размеров опухоли. После окончания лечения по протоколу или досрочного прекращения повторяли полное клиническое обследование, аналогичное проводимому до начала лечения. Прогрессирование болезни служило причиной досрочного прекращения лечения.

Оценка результатов лечения и токсичности производилась согласно классификации ВОЗ. Достоверность различия определялась с помощью теста Вилкоксона.

Результаты лечения. В исследование было включено 13 больных: в 1-й группе 6 и во 2-й — 7 больных. Во 2-й группе одна больная отказалась от дальнейшего лечения после 1-го курса терапии и анализировалась только для оценки токсичности. Характеристика больных и проявлений болезни представлена в табл. 1. Всего 12 больным проведено 34 курса лечения: в 1-й группе в среднем 2 курса, во 2-й — 3,7. Причины прекращения лечения указаны в табл. 1, главной из которых является нейтропения ниже $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ на 28-й день лечения. Только 2 из 6 больных во 2-й группе получили 5 курсов химиотерапии, предусмотренные протоколом, в 1-й группе у всех пациентов лечение было прекращено досрочно. Результаты лечения в обеих группах представлены в табл. 1. Объективный эффект отмечен у 5 (1 полный) из 6 больных во 2-й группе и у 3 — в 1-й. Только у 1 пациентки в 1-й группе отмечено прогрессирование болезни после 3 курсов лечения. Очевидно, что число курсов химиотерапии, проведенных в 1-й группе, недостаточно для оценки ее противоопухолевой активности. Вместе с тем можно сделать вывод, что адриамицин в комбинации с ТиоТЭФ — эффективная индукционная комбинация для лечения больных раком молочной железы, частота полных и частичных регрессий составила 75 % (у 8 из 12 больных, получавших лечение в обеих группах).

Таблица 1

Сведения о больных, состоянии болезни и проведенном лечении в двух группах

Сведения о больных	1-я группа (контроль)	2-я группа (Г-КСФ)
Возраст, годы	47,5	50,4
Стадия заболевания:		
местнораспространенный рак (T4N1—2M0)	4	1
метастатический	2	6
Общее состояние (статус по ECOG):		
0	6	6
1	—	1
Гормонорецепторы опухоли:		
положительные (ER+ и/или PR+)	4	3
отрицательные	2	3
неизвестны	—	1
Число курсов лечения:		
1	3	—*
2	1	1
3	1	2
4	1	1
5	—	2
всего	12	22
на 1 больного	2	3,7
Причина исключения из исследования:		
отказ больного	—	1
завершение протокола	—	2
прогрессирование болезни	1	—
нейтропения $<2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ на 28-й день	5	4
Эффективность лечения:		
полная регрессия	—	1
частичная »	3	4
стабилизация	2**	1
Прогрессирование	1	—
Не оценена	—	1

* Больная исключена из исследования по причине отказа от лечения, произведена только оценка токсичности.

** У одной больной отмечен минимальный эффект ($<50\%$), который, однако, позволил выполнить радикальную мастэктомию.

Динамика показателей периферической крови

У 4 больных было проведено изучение показателей периферической крови в течение 4 ч после введения Г-КСФ. Через 30 мин после введения препарата отмечено значительное, более чем в 2 раза, снижение числа лейкоцитов ($2,0\text{--}4,6 \cdot 10^9/\text{л}$) и нейтрофилов с последующим восстановлением их до исходного уровня через 1 ч. Дальнейший подъем уровня гранулоцитов достигал максимальной величины ($10,5\text{--}26,0 \cdot 10^9/\text{л}$) через 24 ч после введения препарата и определялся увеличением количества зрелых нейтрофилов (палочкоядерных и сегментоядерных). Падение числа лейкоцитов ($0,7\text{--}1,8 \cdot 10^9/\text{л}$) и нейтрофилов отмечалось на 10-й день от начала курса химиотерапии. Вторая волна увеличения числа лейкоцитов ($5,5\text{--}15,8 \times 10^9/\text{л}$) на фоне продолжающегося введения Г-КСФ определялась на 12—15-й день от начала лечения, при этом в крови наряду с увеличением содержания палочкоядерных и сегментоядерных форм нейтрофилов отмечалось появление нейтрофильных миелоцитов и метамиелоцитов (рис. 1). После отмены Г-КСФ происходило постепенное снижение числа лейкоцитов и нейтрофилов.

Таким образом, установлены два пика увеличения числа лейкоцитов и нейтрофилов при введении Г-КСФ после предшествовавшей интенсивной химиотерапии. Первый, наиболее выраженный, наступающий спустя 24 ч после введения препарата, по-видимому, определяется выходом гранулоцитов из зон краевого стояния и костномозговых

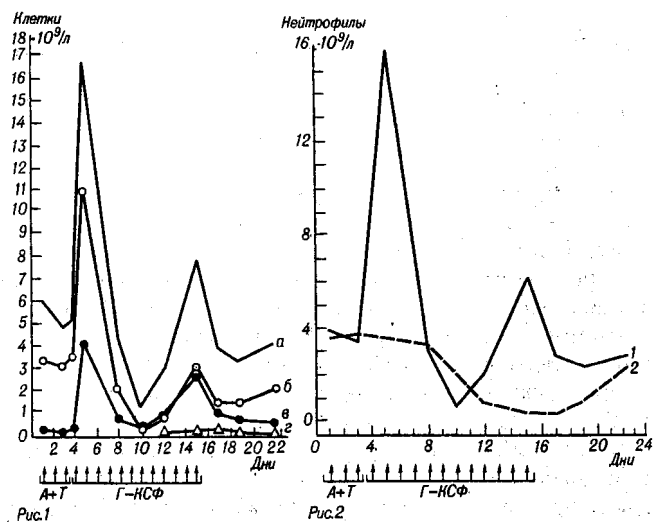


Рис. 1. Динамика уровня лейкоцитов и морфологического состава крови при введении Г-КСФ после 1-го курса химиотерапии.

а — лейкоциты, б — сегментоядерные нейтрофилы, в — палочкоядерные нейтрофилы, г — миелоциты и метамиелоциты. Здесь и на рис. 2: А+Т — введение адриамицина и ТиоТЭФ.

Рис. 2. Динамика уровня нейтрофилов периферической крови у больных обеих групп после 1-го курса химиотерапии.

1 — Г-КСФ-группа, 2 — контрольная группа.

депо (эффект сходен с таковым при введении пирогенала). Второй выброс является результатом непосредственного воздействия Г-КСФ на костномозговые предшественники гранулоцитопоэза. Динамика изменения уровня лейкоцитов и морфологического состава крови при введении Г-КСФ после 1-го курса химиотерапии представлена на рис. 1.

При сравнении показателей периферической крови после первого курса химиотерапии у всех больных отмечено уменьшение числа нейтрофилов, однако продолжительность глубокой нейтропении ($<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$) у больных, получавших Г-КСФ, была достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем в контрольной группе (2,5 и 8,9 дней соответственно) (рис. 2). При последующих курсах лечения не было установлено достоверной разницы в длительности периода глубокой нейтропении между группами, хотя тенденция к меньшей ее продолжительности отмечена у больных, получавших Г-КСФ. С каждым курсом химиотерапии длительность глубокой нейтропении увеличивалась, при этом требовалось более продолжительное введение Г-КСФ для достижения уровня нейтрофилов более $5,0 \cdot 10^9/\text{л}$, необходимого для отмены препарата. После отмены Г-КСФ наблюдалось возникновение вторичной нейтропении ($2,0 \cdot 10^9/\text{л}$), что послужило причиной увеличения интервала между курсами химиотерапии в 5 случаях и прекращения лечения у 4 больных.

Абсолютное количество лимфоцитов и моноцитов после введения Г-КСФ существенно не изменялось.

Введение Г-КСФ не влияло на уровень тромбоцитов. С каждым последующим курсом химиотерапии глубина и продолжительность тромбоцитопении увеличивалась у больных обеих групп. Однако период глубокой тромбоцитопении ($<50,0 \cdot 10^9/\text{л}$) у большинства больных было срав-

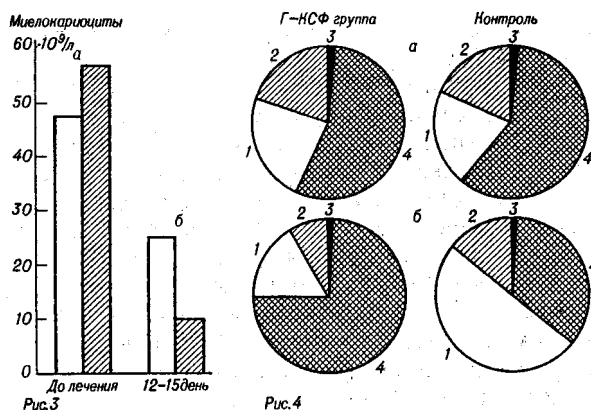


Рис. 3. Клеточность костного мозга больных до лечения (а) и на 12—15-й день от начала 1-го курса химиотерапии (б). Здесь и на рис. 5 светлые столбики — Г-КСФ-группа, заштрихованные — контрольная группа.

Рис. 4. Морфологический состав костного мозга больных обеих групп до лечения (а) и на 12—15-й день от начала 1-го курса химиотерапии (б).

1 — лимфоциты + моноциты + плазматические клетки; 2 — клетки красного ряда; 3 — бластные клетки; 4 — клетки гранулоцитарного ряда.

нительно коротким и не превышал 5 дней. Ни в одном случае тромбоцитопения не была основанием для увеличения интервала между курсами или прекращения лечения.

Влияния Г-КСФ на уровень эритроцитов и гемоглобина не отмечено. У больных обеих групп наблюдалось снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, усугублявшееся от курса к курсу. Увеличение количества ретикулоцитов в конце каждого курса лечения носило, по-видимому, компенсаторный характер.

Изменения костного мозга

Исходные показатели костномозгового кроветворения у всех больных были в пределах нормы. На 12—15-й день от начала лечения у больных обеих групп отмечалось снижение количества миелокардиоцитов, более выраженное у больных контрольной группы ($9,3$ и $24,5 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно) (рис. 3). Процентное содержание

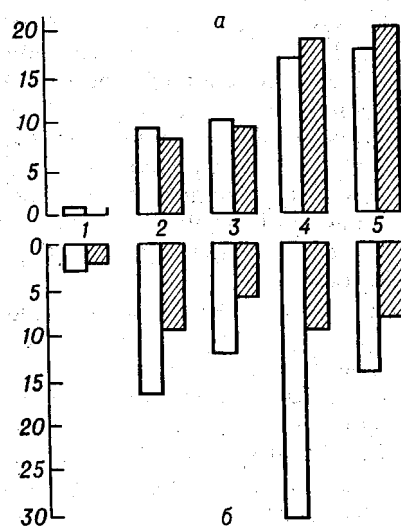


Рис. 5. Соотношение гранулоцитов различной степени зрелости в костном мозге больных обеих групп до лечения (а) и на 12—15-й день от начала 1-го курса химиотерапии (б).

1 — промиелоциты, 2 — миелоциты, 3 — метамиелоциты, 4 — палочкоядерные, 5 — сегментоядерные.

гранулоцитов у больных, получавших Г-КСФ, увеличилось с $56,2$ до $75,4$, тогда как у больных контрольной группы оно снизилось с $59,4$ до $35,0$ (рис. 4). Соответственно лейко-эритробластическое соотношение у больных 1-й и 2-й групп составило $3,1$ и $12,4$.

При анализе степени зрелости гранулоцитов оказалось, что у больных 2-й группы костномозговой индекс нейтрофилов к 12—15-му дню не отличался от исходного и составил $0,7$, что соответствовало норме, в то время как у больных 1-й группы этот показатель увеличился с $0,5$ до $1,4$, что свидетельствовало о преобладании молодых форм нейтрофилов. Соотношение гранулоцитов различной степени зрелости в костном мозге у больных обеих групп показано на рис. 5. Как видно из представленных данных, у больных, получавших Г-КСФ, к 12—15-му дню от начала химиотерапии наступило восстановление гранулоцитарного ростка, о чем свидетельствовало увеличение количества зрелых форм нейтрофилов, тогда как у больных контрольной группы в эти сроки отмечалась задержка созревания гранулоцитов.

Инфекционные осложнения и другие побочные эффекты

У 4 больных (табл. 2) во время глубокой нейтропении отмечено повышение температуры (у 3 в 1-й группе после 1-го и 4-го курсов лечения, у 1 во 2-й после 5-го курса химиотерапии). Установить источник инфекции не удалось, при бактериологическом исследовании крови и мочи роста патогенной флоры не получено. Длительность лихорадки не превышала 5 дней при использовании антибиотиков, общее число дней с повышенной температурой для больных 1-й группы составило 15, для 2-й — 5.

В 1-й группе стоматит наблюдался в 4 случаях начиная с первого курса лечения. В группе с Г-КСФ стоматит (7 эпизодов) встречался, начиная с 3-го курса, и отмечался у всех больных, получавших 4-й и 5-й курсы лечения. Во всех случаях стоматит был умеренно выражен (I—II степень), за исключением одного, когда у больной во 2-й группе после 5-го курса химиотерапии наблюдали тяжелый (III степень) стоматит.

У больных, получавших Г-КСФ, не отмечено каких-либо побочных реакций от введения препарата. У всех больных имеется тенденция к увеличению уровня щелочной фосфатазы, из них только у 4 после окончания введения Г-КСФ она незначительно ($<25\%$) превысила верхнюю границу нормы. Остальные биохимические показатели не менялись на фоне введения Г-КСФ.

У всех больных обеих групп отмечены алоpecia, а также умеренно выраженная тошнота и периодически однократная рвота в первые дни после введения химиопрепаратов.

Дискуссия

Основным осложнением при проведении химиотерапии является нейтропения и связанный с ней риск инфекционных осложнений. Колонистимулирующие факторы, в частности Г-КСФ, способные стимулировать пролиферацию и дифференцировку нейтрофилов, позволяют уменьшить степень и длительность нейтропении при проведении стандартной химиотерапии. В связи с этим появляется возможность интенсификации режимов химиоте-

Таблица 2

Проявления токсичности от проведенной химиотерапии в группах больных

Проявления токсичности	1-я группа (контроль)	2-я группа (Г-КСФ)
Среднее минимальное АЧН·10 ⁹ /л:		
1 курс	0,208 (6)	0,412 (7)
2 курса	0,055 (3)	0,627 (6)
3 »	0,187 (2)	0,235 (5)
4 »	0,030 (1)	0,603 (3)
5 курсов	—	0,155 (2)
Средняя продолжительность АЧН 1,0·10 ⁹ /л, дни:		
1 курс	8,9 (6)	2,5 (7)
2 курса	8,7 (3)	3,2 (6)
3 »	8,8 (2)	4,6 (5)
4 »	7,0 (1)	4,7 (3)
5 курсов	—	7,5 (2)
Средняя продолжительность введения Г-КСФ, дни:		
1 курс		10,7 (7)
2 курса		11,0 (6)
3 »		12,4 (5)
4 »		14,8 (3)
5 курсов		18,0 (2)
Среднее минимальное число тромбоцитов, ·10 ⁹ /л:		
1 курс	117 (6)	107 (7)
2 курса	80 (3)	76 (6)
3 »	83 (2)	36 (5)
4 курса	61 (1)	26 (3)
5 курсов	—	22 (2)
Средняя продолжительность тромбоцитопении <50·10 ⁹ /л, дни:		
1 курс	0,7 (6)	0 (7)
2 курса	1,4 (5)	0,7 (6)
3 »	0 (2)	3,0 (5)
4 »	0 (1)	5,4 (3)
5 курсов	—	6,0 (2)
Стоматит:		
1 курс	2 (6)	0 (7)
2 курса	1 (3)	0 (6)
3 »	1 (1)	2 (5)
4 »	0 (1)	3 (3)
5 курсов	—	2 (2)
Лихорадка на фоне нейтропении:		
1 курс	2 (6)	0 (7)
2 курса	0 (3)	0 (6)
3 »	0 (2)	0 (5)
4 »	1 (1)	0 (3)
5 курсов	—	1 (2)

Примечание. АЧН — абсолютное число нейтрофилов; в скобках — число больных в группе.

рапии (сокращение интервалов между курсами или увеличение доз препаратов, лимитирующей токсичностью которых является нейтропения), что может привести к повышению эффективности лечения.

В нашем исследовании введение Г-КСФ после проведенной химиотерапии адриамицином и ТиоТЭФ позволило уменьшить продолжительность нейтропении. За счет короткого периода глубокой нейтропении в группе больных, получавших Г-КСФ, не отмечено возникновения инфекционных осложнений при проведении первых 2 курсов химиотерапии, в то время как в 1-й группе зарегистрировано 2 случая лихорадки на фоне глубокой нейтропении.

Комбинация адриамицина и ТиоТЭФ обладает выраженным миелосупрессивным эффектом. Об этом свидетельствует тот факт, что у всех больных 1-й группы при проведении каждого цикла химиотерапии наблюдалась нейтропения 4-й степени продолжительностью более 7 дней. Только 1 боль-

ная смогла получить 4 курса химиотерапии без введения Г-КСФ, а у 3 длительная нейтропения явилась причиной прекращения лечения уже после 1-го курса химиотерапии. Во 2-й группе введение Г-КСФ позволило увеличить продолжительность лечения. Только 1 больная прекратила лечение вследствие длительной нейтропении после 2 курсов химиотерапии. В этом случае при трепанобиопсии было установлено метастатическое поражение костного мозга. Еще 3 больным проведено 3 курса лечения, а у 2 выполнена намеченная протоколом программа. Несмотря на введение Г-КСФ, с каждым последующим курсом отмечалось увеличение периода длительной нейтропении (в среднем с 2,5 дней после 1-го курса лечения до 7,5 дней после 5-го). Снижалась и пролиферативная способность костного мозга, о чем свидетельствует необходимость с каждым курсом более длительного введения Г-КСФ для достижения числа нейтрофилов более 5,0·10⁹/л. Этим же объясняется возникновение вторичной нейтропении после отмены Г-КСФ, что приводило к увеличению интервалов между курсами лечения (на 5-х курсах) или служило причиной досрочного прекращения лечения (у 4 больных).

Таким образом, Г-КСФ в данном режиме не защищает полностью костномозговое кроветворение от проводимой химиотерапии адриамицином и ТиоТЭФ. В этих условиях планируемое повышение дозы ТиоТЭФ в этой комбинации невозможно. Учитывая высокую противоопухолевую эффективность данной комбинации, целесообразно продолжить ее изучение у больных диссеминированным раком молочной железы. Представляется перспективным увеличить дозу Г-КСФ с целью большей стимуляции пролиферации гранулоцитарного ряда костного мозга. Но еще более выгодным является удлинение периода введения Г-КСФ до 20-го дня. Возможно, в этом случае удастся избежать вторичного падения нейтрофилов после отмены Г-КСФ и проводить лечение строго каждые 3 нед без увеличения интервала между курсами. М. Bronchud и соавт. [4] использовали для лечения больных диссеминированным раком молочной железы высокие дозы адриамицина (75—150 мг/м²) каждые 2 нед и Г-КСФ в дозе 5—10 мкг/кг со 2-го по 12-й день. Подобный режим введения Г-КСФ позволил всем больным, получавшим дозу адриамицина не более 125 мг/м², восстановить нормальный уровень нейтрофилов (более 2,5·10⁹/л) к 9—12-му дню и провести 3 курса химиотерапии с интервалом 2 нед. Интервал в 2 дня между отменой Г-КСФ и очередным введением адриамицина был достаточен для нормализации уровня нейтрофилов.

Учитывая высокую эффективность комбинации адриамицина и ТиоТЭФ, особенно при проведении первых курсов лечения, выгодно использование ее в качестве предоперационной химиотерапии у больных местнораспространенным раком молочной железы. В этом случае будет достаточно провести 2—3 курса лечения, при этом введение Г-КСФ позволит сделать такое лечение безопасным и выполнить радикальную операцию не позднее чем через 3—4 нед после прекращения химиотерапии.

Использование Г-КСФ совместно с адриамицином и ТиоТЭФ позволило проводить лечение с

меньшим риском развития нейтропении и инфекционных осложнений. Появляется возможность дальнейшей интенсификации лечения с целью улучшения результатов терапии диссеминированного рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жарков С. А., Лобова Т. Г., Хлебнов А. В. // Химиотерапия опухолей в СССР. — 1985. — Вып. 43. — С. 156—160.
2. Тюлядин С. А., Гарин А. М. // Вестн. АМН СССР. — 1990. — № 2. — С. 54—48.
3. Bronchud M. H., Scarffe J. H., Thatcher N. et al. // Brit. J. Cancer. — 1987. — Vol. 56. — P. 809—813.
4. Bronchud M. H., Howell A., Crowter D. et al. // Ibid. — 1989. — Vol. 60. — P. 121—125.
5. Clark S. C., Kamen R. // Science. — 1987. — Vol. 236. — P. 1229—1237.
6. Gabrilove J. L., Jakubowski A., Fain K. et al. // J. Clin. Invest. — 1988. — Vol. 82. — P. 1454—1461.
7. Laver J., Moore M. // J. Nat. Cancer Inst. — 1989. — Vol. 81. — P. 1370—1382.
8. Morstyn G., Burgess A. W. // Cancer Res. — 1988. — Vol. 48. — P. 5624—5637.
9. Morstyn G., Souza L., Keech J. et al. // Lancet. — 1988. i. — P. 667—672.
10. Sheridan W. P., Wolf M., Lusk J. et al. // Ibid. — 1989. ii. — P. 891—895.
11. Souza L. M., Boone T. C., Gabrilove J. et al. // Science. — 1986. — Vol. 232. — P. 61—66.

Поступила 06.12.90.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.24-006.6-097

Л. П. Пашинцева, Е. А. Козырева, В. А. Хайленко, М. И. Давыдов, Д. В. Комов

ПЛАЦЕНТАРНАЯ ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЕВЫМИ И НЕОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

НИИ клинической онкологии

Исследование опухолевых маркеров — соединений, продуцируемых клетками злокачественных новообразований и нормальными клетками в ответ на опухолевую инвазию, приобретает все большую значимость в клинической онкологии [1].

В последнее десятилетие проводится интенсивное изучение активности нового опухолевого маркера — плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ), одного из изоферментов щелочной фосфатазы [1, 3, 6, 8].

Показано, что в среднем увеличение активности ПЩФ обнаруживается в сыворотке 5—20 % больных раком различных локализаций. Однако при ряде злокачественных опухолей (рак яичников, яичка) частота выявления повышенной активности ПЩФ гораздо выше — 30—50 %. Предложено использовать определение ПЩФ в качестве маркера преимущественно для раннего выявления рецидивов и метастазов рака яичников и яичка, а также мониторинга за эффективностью специальной терапии этих опухолей [1, 3, 4, 6, 8] как отдельно, так и в совокупности с другими маркерами рака.

Работы, касающиеся изучения ПЩФ у больных раком легкого, неоднозначны по уровню исполнения и характеру интерпретации полученных данных [5, 10].

Однако данные D. E. Pollet и соавт. [9] об обнаружении ПЩФ в ткани рака легкого в 96 % случаев побудили нас провести оценку диагности-

ческой значимости определения ПЩФ в сыворотке крови больных раком легкого и другой легочной патологией.

Материалы и методы. Было обследовано 110 человек. 1-ю группу составили 35 больных со злокачественными новообразованиями легких I—IV стадии заболевания в возрасте 32—75 лет (5 женщин и 30 мужчин). Опухоли легких были морфологически верифицированы (плоскоклеточный рак — у 16, железистый — у 9, мелкоклеточный — у 2, крупноклеточный — у 1, карциноид — у 2 больных). Во 2-ю группу вошел 31 больной с незлокачественными заболеваниями легких (НЗЛ) в возрасте 18—75 лет (6 женщин и 25 мужчин), из них 10 больных хроническим бронхитом, 5 хронической пневмонией, 4 острой пневмонией, 5 туберкулезом легких, 6 саркоидозом Бека и 1 больной с гамартомой легкого. Для установления нормальных значений активности ПЩФ было обследовано 44 практически здоровых человека в возрасте 24—45 лет (7 женщин и 37 мужчин), они составили 3-ю, контрольную, группу.

Активность ПЩФ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), подробно методика описана ранее [2, 3].

Активность ПЩФ исследовали во взятой натощак сыворотке крови здоровых лиц, 30 больных со злокачественными опухолями легких и 17 больных с НЗЛ, а также в бронхоальвеолярном смыве (БАС) 5 больных раком легкого и 14 больных с НЗЛ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ЭВМ «Искра-1256» методом вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. В таблице представлены средние значения активности ПЩФ ($\bar{X}$) и величины стандартных отклонений (S). Как видно, средняя активность ПЩФ сыворотки крови в группе практически здоровых людей составила $0,089 \pm 0,032$ (0—0,14) Ед/л. По результатам обследования группы здоровых лиц верхний предел активности ПЩФ в сыворотке крови был принят нами равным $\bar{X} + 2S$ и составлял 0,15 Ед/л. Активность ПЩФ в этой группе не превышала верхнюю границу нормы ни в одном случае.

Из 30 больных с различными гистологическими вариантами злокачественных опухолей легких активность ПЩФ сыворотки крови выше верхней границы нормы выявлена у 10 (33 %) больных. Средняя активность ПЩФ составила $0,23 \pm 0,41$ (0—1,8) Ед/л. Разница средних значений активности ПЩФ у больных раком легкого (всех гистологических вариантов) и здоровых доноров статистически недостоверна ($p > 0,05$). В то же время анализ данных показал, что у больных с плоскоклеточным раком легкого средняя активность ПЩФ в сыворотке крови составила $0,37 \pm 0,48$ (0—1,8) Ед/л и была достоверно выше ($p > 0,05$), чем у здоровых доноров. У больных с этим гисто-

Активность ПЩФ в сыворотке крови больных с различной легочной патологией и практически здоровых людей

Группа обследованных	Число обследованных	Активность ПЩФ, Ед/л $\bar{X} \pm S$
Больные плоскоклеточным раком легкого	16	$0,37 \pm 0,48$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$
Больные железистым раком легкого	9	$0,017 \pm 0,05$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Больные НЗЛ	17	$0,29 \pm 0,48$ $p > 0,05$
Здоровые лица	44	$0,089 \pm 0,032$

Примечание. p — достоверность различий в сравнении с группой здоровых лиц, p_1 — в сравнении с группой больных с НЗЛ, p_2 — между группами больных плоскоклеточным и железистым раком легкого.