

УДК 616–006–085.37

*L.V. Platinskiy, V.V. Bryuzgin, Yu.I. Podistov, V.D. Sokolova,
I.S. Alekseeva, Zh.A. Zavolskaya, A.A. Markovich, Z.P. Rakhmankulova*

THE OPPORTUNITY OF IMMUNOTHERAPY IN CANCER

*Department of outpatient methods of diagnosis and treatment
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow*

ABSTRACT

Experience accumulated on the clinical application of new drug Ingarone, the analog of Interferon- γ , by the staff of Department of outpatient methods of diagnosis and treatment of Russian Cancer Research Center. The authors discuss the effect of Ingarone in combination with different chemotherapy regimens of stomach, head and neck, breast cancer, cervical and uterine carcinoma patients' treatment.

Key words: Interferon- γ , immunotherapy, cytokines.

*Л.В. Платинский, В.В. Брюзгин, Ю.И. Подистов, В.Д. Соколова,
И.С. Алексеева, Ж.А. Завольская, А.А. Маркович, З.П. Рахманкулова*

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Отделение амбулаторных методов диагностики и лечения ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

РЕЗЮМЕ

Коллективом врачей отделения амбулаторных методов диагностики и лечения ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН накоплен опыт клинического применения нового препарата на основе интерферона-гамма Ингарона®. В статье представлен анализ применения данного лекарственного препарата в сочетании с различными химиотерапевтическими режимами при следующих онкопатологиях: рак желудка, опухоли головы и шеи, рак молочной железы, рак шейки и тела матки.

Ключевые слова: интерферон-гамма, иммунотерапия, цитокины.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы все большее внимание начинают привлекать к себе методы иммунотерапевтического воздействия на опухолевые заболевания [2; 5; 14]. Налицо появление нового направления в лечении новообразований — иммунотерапии (иммунокоррекции) злокачественных опухолей [7; 8; 9; 10]. В настоящее время иммунотерапия представляет апробированный метод лечения злокачественных новообразований. Поэтому нет необходимости обосновывать актуальность и доказывать значение лечения больных препаратами, обладающими иммунокорректирующим действием. Более важно четко представлять современные возможности и потенциал этого метода и его место в комплексном лечении рака. Распространению и внедрению методов иммунотерапии способствует физиологичность их воздействия на опухолевые заболевания. Если в основу химиотерапии изначально заложено токсическое воздействие на здоровые и больные клетки, то иммунотерапия осуществляет эффект посредством активации собственных механизмов защиты организма [14].

Сочетание химиотерапии с иммунотропными веществами может значительно снижать токсический и иммуносупрессивный эффект противоопухолевых препаратов [22; 23;

24]. К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт клинического применения таких классических иммунокорректирующих лекарств, как альфа-2-интерферон, имунофан, полиоксидоний, неовир [11; 13; 25; 26].

Значительно менее известен клиницистам отечественный препарат Ингарон® представляющий собой интерферон-гамма [6; 17]. По своим свойствам он является уникальным природным цитокином, обеспечивающим формирование и стимуляцию клеточного иммунитета [18]. Многочисленные исследования подтвердили высокую противовирусную эффективность препарата, включая такие опасные заболевания, как оспа и «птичий грипп» [3]. В сферу лечебного действия препарата Ингарон входят острые и хронические инфекции, вирусные гепатиты, болезни костно-мышечной и соединительной ткани [6]. Ингарон обладает рядом свойств, ставящих его в ряд важных противоопухолевых агентов. Уже в первых клинических исследованиях интерферон-гамма продемонстрировал эффективность при далеко зашедших стадиях онкологических заболеваний [6]. Еще недавно Ингарон исследовался и назначался лишь при раке шейки матки и раке молочной железы [16]. Однако в настоящее время спектр злокачественных новообразований, при которых используется этот препарат и показания к его применению стреми-

тельно расширяются. Последние исследования подтвердили целесообразность использования гамма-интерферона в сочетании с химиотерапией при ряде злокачественных опухолей [1; 15; 16]. Установлена противоопухолевая активность препарата при меланоме, раке шейки матки, молочной железы, почки, яичников и саркоме Капоши [17; 18; 19; 21; 22; 27]. При этом Ингарон не влияет на показатели иммунитета, находящиеся в пределах нормальных значений, не нарушает естественных механизмов торможения иммунных процессов.

В настоящем исследовании, проведенном в отделении амбулаторной диагностики и лечения РОНЦ, была поставлена задача изучить влияние Ингарона на эффективность химиотерапии и продолжительность ремиссии, оценить роли препарата в снижении побочных явлений, в частности, лейкопении, тромбоцитопении, астенического синдрома и гепатотоксичности. Кроме того, предстояло изучить динамику некоторых иммунологических показателей в процессе лечения и оценить возможности препарата в предотвращении сопутствующих заболеваний (гриппа, респираторных инфекций, герпеса и др.).

Химиотерапия в сочетании с Ингароном (X + И) проведена 160 больным различными злокачественными опухолями — основная группа (табл. 1). В контрольную группу вошли 150 пациентов, в прошлом получавшие аналогичные курсы химиотерапии без Ингарона. Он назначался по 500 000 ЕД внутримышечно ежедневно (48 больных) или через день (112 больных). Курс лечения состоял из 5 (107 больных) или 10 инъекций (53 больных).

9 больным Ингарон назначался до начала химиотерапии. 147 пациентов получали препарат через 1–3 дня после окончания химиотерапии. У 4 пациентов лечение начиналось до и продолжалось во время химиотерапии. При прогрессировании заболевания последующая 2-я линия химиотерапии осуществлялась без Ингарона. Число курсов — от 1 до 9, в среднем 2,4 курса. Всего больные получили 384 курса. Краткая информация о пациентах представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общие сведения о больных

Метод лечения	X + И*	X**
Возраст больных (годы)	29 – 83	32 – 81
Возраст больных (в среднем)	51,6	54
Общее состояние по критериям ВОЗ в среднем	1,9	1,7
Диагноз		
Злокачественные опухоли головы и шеи	37 больных	31 больной
Рак молочной железы	36	29
Рак желудка	44	32
Рак шейки матки	28	24
Рак тела матки	15	34
Всего	160	150

*Химиотерапия в сочетании с Ингароном;

**Химиотерапия; данное сокращение далее в табл. 2 – 10, 12, 13.

Использовались различные комбинации противоопу-

холевых препаратов. Главным компонентом всех комбинаций являлся паклитаксел (таксол, митотакс, абитаксел). Больным с диагнозом злокачественные опухоли головы и шеи, рак желудка, рак шейки и тела матки назначалась активно используемая в поликлинике РОНЦ с 1998 г. комбинация препаратов РСФ, включающая паклитаксел, цисплатин и фторурацил и хорошо зарекомендовавшая себя при различных злокачественных опухолях. При создании комбинации РСФ учитывались экспериментальные и клинические данные, указывающие на потенцирование лечебного действия цисплатина и фторурацила. У больных раком тела матки в указанной схеме вместо фторурацила использовался доксорубин. Больным раком молочной железы паклитаксел добавлялся к стандартной схеме САФ. При саркомах мягких тканей и матки применялась комбинация препаратов, включающая паклитаксел и гемцитабин.

Химиотерапия проводилась по схеме: паклитаксел 125 – 140 мг/м² в 1-й день лечения, цисплатин по 60 – 70 мг/м² во 2-й, фторурацил 300 – 400 мг/м² ежедневно с 1-го по 5-й дни лечения. Доксорубин при химиотерапии рака тела матки использовался в дозе 50 мг/м² в 1-й день лечения.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАРОНА® ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Злокачественные опухоли головы и шеи (ОГШ) всегда являлись объектом особого внимания в отделении амбулаторной диагностики и химиотерапии. Изучались десятки различных комбинаций противоопухолевых препаратов. Химиотерапию злокачественных опухолей головы и шеи (ОГШ) отличают специфические особенности, связанные с возможностью возникновения кровотечения, опасностью появления рвотных реакций, трудностью приема лекарственных препаратов через рот и недостаточностью питания у многих пациентов [12]. Для лечения этого контингента больных Ингарон включен в наиболее эффективную и наименее токсичную схему лечения. У больных, включенных в исследование, рацион питания составлял не менее 2000 ккал/сут, а предполагаемая продолжительность жизни — не менее 2 мес.

Возраст в группе больных (31 мужчина и 6 женщин), получавших Ингарон, — от 40 до 69 лет. 7 больных в прошлом перенесли операции. В группе больных, получавших только химиотерапию первичная опухоль удалена у 6 пациентов. Средний возраст больных в группе X + И 54 года, в группе X — 58 лет. Среднее общее состояние по критериям ВОЗ в группе X + И — 2,1, в группе X — 1,9, ранее получали лучевую терапию соответственно 14 и 9. Общее состояние по критериям ВОЗ в среднем 1,9. На эффективность химиотерапии ОГШ влияет локализация первичной опухоли, степень дифференцировки новообразования и предшествующая лучевая терапия [12].

Анализ наблюдений показывает, что применение Ингарона повышает эффективность химиотерапии при ОГШ на 7,4 % (статистически не достоверно). Наиболее значительная разница в эффективности отмечалась при раке гортани и ротоглотки (табл. 2). Установлена зависимость эффективности химиотерапии ОГШ от общего состояния больных. Эффективность при неудовлетворительном состоянии больных (общее состояние по ВОЗ более 2) при

Таблица 2

Результаты лечения злокачественных опухолей головы и шеи

Заболевание	Число больных		Полный эффект		Полный + частичный эффект	
	X + И	X	X + И	X	X + И	X
Рак гортани	5	8	–	–	4 (80 %)	5 (63 %)
Рак глотки	21	14	2	1	17 (82 %)	10 (71 %)
Рак языка и полости рта	11	9	1	1	8 (73 %)	7 (78 %)
Всего	37	31	3	2	29 (78,3 %)	22 (70,9 %)

применении Ингарона почти в 1,5 раза выше. Длительность ремиссий при использовании иммунокоррекции составляет в среднем на 6 нед больше.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАРОНА® ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Химиотерапия рака желудка, несмотря на активное изучение большого числа новых комбинаций, включающих современные противоопухолевые препараты, остается актуальной и трудной проблемой. При неоперабельных формах рака желудка применение химиотерапии позволяет добиться существенной регрессии опухоли у 20 – 45 % больных. Следует сказать, что последнее десятилетие характеризуется применением при раке желудка большого числа комбинаций, включающих новые препараты: паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, капецитабин. Продолжительность жизни успешно леченных пациентов составляет 10 – 12 мес. Поэтому используемая нами схема лечения PCF представляет несомненный интерес. Оценивались эффективность и токсичность у пациентов, ранее не получавших химиотерапию. Ингарон включался в схему PCF у 44 больных (X + И) (табл. 3). В группе, получающей Ингарон, 17 больных получили 1 курс химиотерапии, 10 больных — 2 курса, 7 больных — 3 курса, 5 больных — 4 курса, 5 больных получили 6 и более курсов химиотерапии. В среднем 2,3 курса. Общее число курсов — 102. В контрольной группе 32 пациента получали только химиотерапию (X).

Таблица 3

Характеристика больных раком желудка

Метод лечения	X + И	X
Число больных	44	32
Средний возраст	52	55
Среднее общее состояние	1,8	1,5
Мужчины	29	20
Женщины	15	12
Морфологический диагноз:		
Аденокарцинома	25	17
Перстневидноклеточный рак	10	7
Без уточнения строения	9	8
Неоперабельная опухоль	8	6
Первичная опухоль с метастазами	25	16
Метастазы в печень	21	15
Метастазы в лимфатические узлы	19	13
Метастазы в яичники	18	14
Метастазы в легкие	10	11

Общее состояние по ВОЗ в группе X + И от 1,0 до 1,9 — у 24 больных, а 2,0 и больше — у 20 пациентов, в среднем 1,8. В группе, получающей лечение без Ингарона (X), от 0 до 1,9 — 6 больных, а 2,0 и больше — 5 больных, в среднем 1,5.

Число наблюдений превышает число больных в связи с тем, что у 25 пациентов отмечалось одновременное поражение нескольких органов. Наибольшая эффективность отмечена при метастазах в периферические лимфатические узлы в 14 из 19 случаев (73,7 %), метастазах в яичники у 13 из 18 больных (72,2 %). При метастазах в печень объективный эффект наблюдался у 11 больных из 21 (52,3 %). В меньшей степени подвержена воздействию химиотерапии в сочетании с иммунотерапией первичная опухоль — у 15 из 33 больных (45,5 %). Продолжительность эффекта составила от 2 до 9 мес (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная оценка эффективности химиотерапии и химиотерапии в сочетании с Ингароном у больных раком желудка

Схема химиотерапии	Метод лечения	Число больных	Частичный эффект		Продолжительность ремиссии, в нед
			число больных	%	
PCF	X + И	44	30	68	15
PCF	X	32	20	63	12

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАРОНА® ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований женских половых органов [20]. Неуклонный рост запущенных случаев, а также увеличение заболеваемости РШМ среди лиц молодого возраста диктуют необходимость разработки новых, более совершенных методов комбинированного и комплексного лечения этой патологии. В настоящее время отмечаются негативные тенденции, касающиеся роста случаев первично регистрируемой запущенности процесса: у 40 – 46 % больных заболевание диагностируется в III – IV стадии [5]. Особую сложность представляют пациенты с распространенными формами заболевания, имеющие неблагоприятный прогноз. К этой категории относятся пациентки, имеющие отдаленные метастазы, а также больные с рецидивами и/или отдаленными метастазами после проведенного ранее радикального лечения. Основной вид лечения для них — системная химиотерапия. Возможности химиотерапии в лечении РШМ в последние 20 – 30 лет изучались достаточно интенсивно, но до последнего

времени успехи лекарственного воздействия по сравнению с хирургическими и лучевыми методами оставались весьма скромными. Взгляды большинства специалистов на химиотерапию рака шейки матки претерпели существенные изменения: от выраженного скептицизма до оптимистических сообщений после внедрения в клиническую практику таксанов. Химиотерапия и лучевая терапия могут применяться в лечении больных как последовательно, так и одновременно. Основываясь на ряде исследований, в настоящее время принято лечение начинать с лучевой терапии. Однако следует отметить, что в большинстве исследований, касающихся последовательности химиолучевой терапии, применялись цитостатики «старого» поколения. В настоящее время надежды возлагаются на комбинации препаратов, в которых основным компонентом является цисплатин [9; 42; 43; 46]. Согласно наблюдениям разных авторов, первичный ответ на химиотерапию колебался от 38 до 78 % [15]. Несмотря на то, что цисплатин с фторурацилом являются достаточно активной комбинацией при раке шейки матки, результаты лечения при рецидивах и далеко зашедших стадиях заболевания разочаровывают. При использовании комбинаций, включающих современные препараты, результат получается иной. Zanetta et al. использовали для терапии диссеминированного или рецидивного РШМ комбинацию ТР (таксол, ифосфамид и цисплатин). Эффект наблюдали в 79 % случаев у больных, не получавших ранее облучения, и в 62 % случаев у больных, подвергнутых в анамнезе лучевой терапии.

28 больным раком шейки матки проведено 75 курсов химиотерапии по схеме РСF + Ингарон (табл. 5). В группе пациенток, не получавших Ингарон, вошли 24 человека. Курсы повторялись каждые 3–4 нед. Возраст больных от 34 до 58 лет (при лечении по схеме РСF + Ингарон) и от 29 до 64 (в среднем 45) лет при лечении по схеме РСF. Общее состояние от 0 до 3, в среднем 1,8 (X + И) и от 0 до 2, в среднем 1,4 (X).

Частичное объективное улучшение зарегистрировано у 21 – 75 % пациенток, леченных по схеме X + И. При этом в 3 (10,7 %) случаях получен полный эффект (табл. 6).

Таблица 5

Характеристика больных раком шейки матки

Метод лечения	X+И	X
Число больных	28	24
Средний возраст	49	45
Среднее общее состояние	1,8	1,4
Морфологический диагноз:		
Плоскоклеточный рак	22	18
Аденокарцинома	3	2
Без уточнения строения	3	6
Ранее оперированы	7	11
Лучевая терапия	12	18
Первичная опухоль с метастазами	6	5
Метастазы в печень	7	4
Метастазы в лимфатические узлы	19	20
Метастазы в органы малого таза	18	12
Проращение во влагалище	9	5
Метастазы в легкие	10	6

При лечении по схеме X объективный эффект отмечался у 14 (58,3 %) больных. Полный эффект получен у 2 больных (8,3 %). Введение Ингарона привело к увеличению продолжительности ремиссии на 30 %. Таким образом, применение Ингарона существенно улучшает как непосредственные результаты химиотерапии рака шейки матки, так и продолжительность ремиссии. Интересно отметить влияние предшествующей лучевой терапии на эффективность химиотерапии. Сроки проведения лучевой терапии составили от 2 мес до 4 лет до начала химиотерапии. В группе леченных по схеме X + И из 16 больных, ранее не получавших лучевую терапию объективное улучшение отмечено у 13 (81,3 %) пациенток, а из 6 больных, леченных по схеме X, эффект наблюдался у 5 (83,3 %) больных. Среди больных, ранее получавших лучевую терапию, эффект зарегистрирован у 7 (58,3 %) из 12 больных в группе леченных по схеме X+И и у 9 (50 %) из 18 пациенток, леченных по схеме X.

**ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАРОНА®
ПРИ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ**

Рак тела матки — самая распространенная злокачественная опухоль органов малого таза у женщин. Результаты лечения больных раком тела матки зависят от ряда причин, в числе которых, помимо основных клинкоморфологических признаков, имеют значение степень дифференцировки опухоли и содержание рецепторов стероидных гормонов в опухоли. Результаты химиотерапии рака эндометрия, представленные в литературе, весьма противоречивы. Наиболее эффективными являются схемы полихимиотерапии, включающие доксорубин, цисплатин, циклофосфан, вызывающие эффект у 55 – 60 % больных. С нашей точки зрения, потенциальный резерв химио- и гормонотерапии в лечении рака тела матки далеко не исчерпан. Все больше появляется работ, указывающих на возможное использование паклитаксела при распространенном раке эндометрия, его рецидивах и метастазах как в режиме монохимиотерапии, так и в сочетании с другими препаратами. Так, комбинация таксола (175 мг/м²), цисплатина (50 мг/м²) и эпирубина (70 мг/м²) привела к увеличению эффективности до 64 % [20].

В поликлинике РОНЦ с 2002 г. у больных с рецидивом или метастазами рака тела матки изучались различные комбинации противоопухолевых препаратов, в том числе включающие паклитаксел. 34 пациентки (группа X), ранее не получавшие химиотерапии, лечились по схеме РСА: паклитакселом по 175 мг/м² и доксорубицином по 45 мг/м² в 1-й день лечения. Во 2-й день лечения больные получали цисплатин по 70 мг/м². 12 больным к указанной комбинации противоопухолевых препаратов добавлялся Ингарон (группа X + И) (табл. 7). В группе X у 30 отмечалась аденокарцинома, 2 недифференцированных рака, 1 муцинозный и 1 светлоклеточный рак. Во 2-й группе аденокарцинома установлена у 10 пациенток, недифференцированный и муцинозный рак по 1 случаю. Метастазы в забрюшинные и паховые лимфатические узлы выявлены у 24 больной (X) и 6 (X + И); метастазы в печень 11 (X) и 3 (X + И) соответственно; метастазы в легкие у 10 (X) и 3 (X + И); одновременное метастатическое поражение нескольких органов наблюдалось у 14 (X) и 3 (X + И) пациенток. Больные, ле-

Таблица 6

Сравнительная оценка эффективности химиотерапии и химиотерапии в сочетании с Ингароном у больных раком шейки матки

Метод лечения	Число больных	Полный эффект	Полный + частичный эффект	Стабилизация	Прогрессирование	Продолжительность ремиссии, нед
Х + И	28	3 (11 %)	21 (75 %)	1 (3,6 %)	6 (21 %)	16
Х	24	2 (8 %)	14 (58 %)	2 (8,3 %)	8 (33 %)	12
Всего	52	5 (10 %)	35 (67 %)	3 (5,8 %)	14 (27 %)	средняя 13

Таблица 7

Характеристика больных раком тела матки

Метод лечения	Х + И	Х
Число больных	12	34
Средний возраст	55	62
Среднее общее состояние	1,7	1,8
Морфологический диагноз:		
Аденокарцинома		30
Недифференцированных рак	10	2
Муцинозный рак	1	1
Светлоклеточный рак	1	1
Ранее оперированы	7	24
Лучевая терапия	9	28
Первичная опухоль с метастазами	6	15
Рецидив	4	18
Метастазы в печень	7	4
Метастазы в лимфатические узлы	19	20
Метастазы в органы малого таза	1	5
Метастазы во влагалище	4	11
Метастазы во влагалище и органы малого таза	3	8
Метастазы в легкие	3	6
Метастазы в печень	2	6

ченные только химиотерапией, получили 94 курса химиотерапии, а в сочетании с Ингароном — 34 курса.

Число наблюдений превышает число больных в связи с тем, что у части пациентов отмечалось одновременное поражение нескольких органов. В группе, получающей Ингарон 3 больных получили 1 курс химиотерапии, 3 больных — по 2 курса, 3 больных — по 3 курса, 4 больных — по 4 курса. Общее число курсов — 34.

Частичное объективное улучшение получено у 11

(73,3 %) пациенток, леченных по схеме Х + И (табл. 8). 2 полных и 24 частичных эффекта (76,4 %) зарегистрированы у больных, получавших химиотерапию без Ингарона. Продолжительность ремиссии составила 20 нед в группе больных, получавших химиотерапию в сочетании с Ингароном, и 17 нед у больных, леченных только химиотерапией. По нашим данным применение Ингарона не вызывает повышения эффективности у больных раком тела матки, но несколько увеличивает продолжительность ремиссии.

Таблица 8

Сравнительная оценка эффективности химиотерапии и химиотерапии в сочетании с Ингароном у больных раком тела матки

Метод лечения	Число больных	Полный эффект	Полный + частичный эффект	Стабилизация	Прогрессирование	Продолжительность ремиссии, нед
Х+ И	15		11 (73 %)	2 (13,3 %)	2 (13,3 %)	20
Х	34	2 (5,8 %)	25 (74 %)	3 (8,8 %)	6 (18 %)	17
Всего	46	2 (4,3 %)	34 (74 %)	4 (8,7 %)	8 (17 %)	средняя 18

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАРОНА® ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак молочной железы — актуальная проблема современной онкологии. В последнее время наблюдается неуклонный рост заболеваемости РМЖ, что является одной из основных причин смерти среди женского населения в России и в мире.

В лечении больных раком молочной железы использовалась стандартная комбинация FАС в несколько сниженном дозовом режиме, к которой на 3-й день лечения добавлялся паклитаксел (фторурацил по 500 мг/м², циклофосфан 450 мг/м², доксорубицин 40 мг/м², паклитаксел 175 мг/м²). Контингент больных был достаточно тяжелым (табл. 9). У

Таблица 9

Характеристика больных раком молочной железы

Метод лечения	X + И	X	Всего
Общее число больных	36	29	65
Возраст			
До 45 лет	10	6	16
45 -65 лет	17	18	35
66 лет и старше	9	5	11
Общее состояние по ВОЗ в среднем	2,0	1,8	1,9
Локализация процесса:			
Первичная опухоль	24	18	42
Метастазы в кожу	47	30	77
Метастазы в лимфатические узлы	25	28	53
Метастазы в легкие	25	18	43
Метастазы в печень	17	11	28
Метастазы в кости	12	9	21
Метастазы в головной мозг	3	2	5

большинства пациенток с раком молочной железы определялась далеко зашедшая стадия заболевания с обширной, зачастую изъязвляющейся опухолью и множественными метастазами в различные органы.

Число наблюдений превышает число больных в связи с тем, что у многих пациентов метастазы выявлялись в нескольких органах. Больные получили от 1 до 7 курсов химиотерапии, в среднем 3,4 курса.

Относительно невысокая результативность комбинации объясняется достаточно тяжелым контингентом больных. У пациентов в удовлетворительном состоянии (до 1,8 по ВОЗ), общая эффективность составила 81,8 % при X + И и 80 % при X. Прослеживается влияние Ингарона на эффективность лечения у больных, находящихся в тяжелом состоянии (более 2,5 по ВОЗ): 58,8 % при X + И и 46,2 % при X. Следует подчеркнуть влияние Ингарона на увеличение продолжительности ремиссии (табл. 10).

Таблица 10

Результаты лечения больных раком молочной железы

Метод лечения	Число больных	Полный эффект	Полный + частичный эффект	Средняя продолжительность ремиссии, нед
X + И	36	4 (11 %)	25 (69,4 %)	29
X	29	3 (9 %)	16 (55,2 %)	23

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ИНГАРОНА®

Располагая определенным опытом применения различных иммунопрепаратов, мы остановили выбор на Ингароне, так как в собственной клинической практике получили подтверждение его антипролиферативной и иммуномодулирующей активности, что в конечном итоге влияет на повышение эффективности химиотерапии (табл. 11).

Использование Ингарона у 160 больных показало, что в большинстве локализаций опухолевого процесса в группе больных, получавших Ингарон, отмечается некоторая тенденция к улучшению непосредственных результатов (в среднем на 7,9 %) по сравнению с больными, леченными только противоопухолевыми препаратами (табл. 12). Наибольшая разница в эффективности отмечалась при раке молочной железы и раке шейки матки. Выявлено влияние Ингарона на эффективность у больных с различным общим состоянием (менее и более 2,0 по критериям ВОЗ). По сводным данным средняя разница в эффективности составила 4,5 % при общем состоянии менее 2,0 и 12 % при общем состоянии более 2,0 по критериям ВОЗ, т.е. у ослабленных больных, и пациентов с ограничением активности Ингарон способствовал определенному улучшению результатов лечения.

При химиотерапии опухолей различных локализаций Ингарон снижает частоту возникновения тромбоцитопении I – II степени на 4 – 30 % (в среднем на 22 %). Влияния препарата на лейкопению не отмечено.

23 больным проводилось элементарное иммунологическое исследование. В его задачу входило изучение динамики иммунологических показателей в процессе химиотерапии в зависимости от применения Ингарона.

Исходные иммунологические данные, в частности, содержание антигенположительных клеток, существенно отличались в зависимости от локализации первичной опухоли. Разница в процентном содержании CD3, CD4, CD16 — лимфоцитов, цитотоксической активности NK-клеток составляла 9 – 22 %. Результаты применения Ингарона показали, что препарат у 11 (48 %) больных восстанавливал или улучшал процентное содержание антигенположительных клеток. При этом нормализация иммунорегуляторного индекса отмечалась у 10 – 43 % пациентов.

В течение 2-летнего исследования многие пациенты болели вирусными инфекциями: гриппом, острыми респираторными заболеваниями и герпесом. Проанализированы только те случаи, у которых данное заболевание послужило причиной прекращения или отсрочки курса химиотерапии (табл. 13). Полученные данные указывают, что сопутствующие вирусные заболевания при использовании Ингарона возникают в 1,5 – 2 раза реже.

ТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Побочные эффекты схемы PCF обуславливались токсичностью входящих в комбинацию препаратов. В амбулаторных условиях побочные явления химиотерапии приобретают особое значение. Возникновение тяжелых осложнений во внебольничных условиях может иметь роковой исход. Поэтому профилактика и лечение осложнений при амбулаторной химиотерапии занимает ведущее место. Те или иные побочные эффекты отмечались у 85 (92,4 %) больных, причем нередко с каждым последующим курсом

Таблица 11

Сводные данные об эффективности Ингарона в зависимости от числа введений препарата

Нозологическая форма	5 введений Ингарона на курс			10 введений Ингарона на курс		
	Число больных	Эффект	Средняя продолжительность ремиссии, недели	Число больных	Эффект	Средняя продолжительность ремиссии, нед
Опухоли головы и шеи	27	21(77,7 %)	16	10	8 (80 %)	18
Рак молочной железы	22	15 (69 %)	28	14	10 (71 %)	30
Рак желудка	31	21 (68 %)	14	13	9 (69 %)	16
Рак шейки матки	16	12 (75 %)	15	12	9 (75 %)	17
Рак эндометрия	11	7 (64 %)	19	4	3 (75 %)	15
Всего	107	76 (71 %)		53	39 (73,6 %)	

Таблица 12

Сводные данные об эффективности Ингарона в зависимости от продолжительности ремиссии

Нозологическая форма	X + И			Химиотерапия		
	Число больных	Эффект	Средняя продолжительность ремиссии, недели	Число больных	Эффект	Средняя продолжительность ремиссии, нед
Опухоли головы и шеи	37	29(78 %)	19	31	22 (70,9 %)	13
Рак молочной железы	36	25 (69 %)	29	29	16 (55,2 %)	23
Рак желудка	44	30 (68 %)	14	32	20 (63 %)	12
Рак шейки матки	28	21 (75 %)	15	24	14 (58 %)	12
Рак эндометрия	15	11 (73 %)	20	34	25 (74 %)	17
Всего	160	116 (72,5 %)		150	97 (64,6 %)	

Таблица 13

Сведения о заболевших вирусными инфекциями

Диагноз	Метод лечения	Число больных	
		абс.	%
Грипп	X	17	14
	X + И	8	8
Острые респираторные заболевания	X	66	57
	X + И	31	27
<i>Herpes zoster</i>	X	6	5
	X + И	2	3

степень токсичности нарастала. Однако следует отметить, что у большинства пациентов побочные явления проявлялись в умеренной степени и лишь у 10 человек токсичность послужила причиной досрочного прекращения лечения. Сведения о токсичности химиотерапии III – IV степени представлены в табл. 14.

Как видно из таблицы, применение Ингарона на частоту возникновения токсических реакций практически не влияет. Однако следует подчеркнуть, что тромбоцитопении III – IV степени при использовании Ингарона возникают вдвое, а тромбоцитопении I – II степени в 3 раза реже, чем без

интерферона-гамма. Кроме того, отмечено положительное влияние Ингарона на развитие астенического синдрома

Побочные явления непосредственно Ингарона выявлены у 12,4 % больных (табл. 15).

Все указанные токсические реакции, связанные с приемом Ингарона, характеризовались умеренной выраженностью и продолжались после отмены препарата не более 1 нед. Из существенных побочных явлений следует отметить выраженные аллергические реакции у 4 больных в виде затрудненного дыхания. Беспокойство, возбуждение наблюдались в 7 случаях.

Таблица 14

Токсичность комбинации препаратов РСФ (150 больных, 314 курсов) и РСФ в сочетании с Ингароном (160 больных, 384 курса)

Вид токсичности	Токсичность III – IV степени у пациентов, получавших химиотерапию, % (исторический контроль)		Токсичность III – IV степени у пациентов, получавших химиотерапию + Ингарон, %	
	От числа курсов (314)	От числа больных (150)	От числа курсов (384)	От числа больных (160)
Лейкопения	27	47	30	52
Тромбоцитопения	8	11	4	5
Анемия	10	15	15	14
Алоpecia	91	100	88	100
Рвота*	19	24	20	22
Стоматит	13	22	11	24
Диарея	12	17	14	25
Нефротоксичность	5	12	8	16
Гепатотоксичность	8	10	10	9
Нейротоксичность	11	21	12	20
Кардиотоксичность	0,5	1	–	–
Артралгия	15	15	13	17
Астенический синдром	12	28	6	16

*Могла быть вызвана проведенной химиотерапией.

Таблица 15

Побочные явления Ингарона

Токсические реакции	Число больных, %	
	5 инъекций	10 инъекций
Повышение температуры	65	75
Артралгии*	30	20
Миалгия	7	9
Головная боль	28	25
Озноб	9	15
Сыпь	5	5
Диарея*	4	6
Рвота	5	8
Тошнота*	16	20
Слабость*	8	12
Боль и эритема в области инъекции	5	5

*Могли быть вызваны проведенной химиотерапией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование Ингарона в сочетании с химиотерапией позволяет усилить действие противоопухолевых препаратов, по-видимому, за счет его антипролиферативной и иммуномодулирующей активности, а также прямого активирующего влияния на клетки и функции иммунной системы. Применение Ингарона у больных различными злокачественными опухолями привело к увеличению числа пациентов, леченных с эффектом на 5 – 14 %. Однако преимущество в эффективности как при режимах, включающих Ингарон, так и при схемах лечения, использующих лишь химиотерапию, лишено статистической достоверно-

сти. Тем не менее, применяя Ингарон у пациентов с различными злокачественными опухолями, удалось достичь более длительных ремиссий, чем при использовании только химиотерапии. При этом большинство пациентов, получающих Ингарон, отмечали улучшение самочувствия. Иммунотерапия (иммунокоррекция) еще не готова кардинально решить все проблемы, связанные с онкологическими заболеваниями. Иммунотерапевтическое воздействие на злокачественные опухоли прошло путь от БЦЖ до препаратов, влияющих на конкретные звенья иммунных реакций. В настоящее время в онкоиммунотерапии идет интенсивное накопление экспериментальных и клинических данных.

Дальнейший прогресс этого направления, возможно, будет связан с разработкой методов оптимального выбора препаратов и схем их применения для каждого конкретного пациента.

Результаты настоящего исследования показывают, что Ингарон безусловно должен занять свое место в комплексном лечении злокачественных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамов М.Е., Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г. и др.* Ингарон (интерферон-гамма) в сочетании с химиотерапией в лечении онкологических больных // Фарматека. – 2006. – 11(126). – С. 38–42.
2. *Дейл М.М., Формен Дж.К.* Руководство по иммунофармакологии. – М.: Медицина, 1998. – С. 464.
3. *Ершов Ф.И., Киселев О.И.* Интерфероны и их индукторы. – М.: Изд. «Геотар», 2005. – 356 с.
4. *Кадагидзе З.Г., Кутин В.И., Орел Н.Ф.* Роль и значение показателей иммунологического статуса в онкологической клинике. – Иммунология опухолей. – Рига, 1992. – С. 125–130.
5. *Каданер В.Я.* О списках новых путей лечения опухолей. – М.: Медицина, 1997. – С. 429.
6. *Киселев О.И., Ершов Ф.И., Деева Э.Г.* Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике «Ингарон», 2007. – С. 344.
7. *Киселевский М.В.* Иммуноterapia злокачественных опухолей // Вместе против рака. – 2005. – 3.
8. *Козлов В.А., Черных Е.Р.* Современные проблемы иммунотерапии в онкологии // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – 112(2). – С. 113–119.
9. *Макаров О.В., Сидорович И.Г., Новиков В.И. и др.* Иммуноterapia злокачественных новообразований яичников аутологичными препаратами в послеоперационном периоде // Гинекология. Журнал для практических врачей. – 1999. – 1(2). – С. 12–18.
10. *Новиков В.И., Карандашов В.И., Сидорович И.Г.* Иммуноterapia при злокачественных новообразованиях. – М.: Медицина, 1999. – 135 с.
11. *Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М.* Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения // Цитокины и воспаление. – 2004. – 3(3). – С. 41–47.
12. *Платинский Л.В., Брюзгин В.В., Соколова В.Д.* Возможности химиотерапии злокачественных опухолей головы и шеи в амбулаторных условиях / В кн.: Актуальные вопросы лекарственной терапии злокачественных опухолей в амбулаторных условиях, 2003. – С. 11–42.
13. *Платинский Л.В., Подистов Ю.И.* Применение иммунофана в химиотерапии злокачественных опухолей // Лечащий врач. – 2001. – 3. – С. 22–26.
14. *Столярова И.Д.* Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике. – СПб., 1999. – С. 176.
15. *Fulda S., Debatin K.M.* // Oncogene. – 2002. – 21. – P. 2295–2308.
16. *Harry J.L.* Management of cervical cancer: review of the literature // Journal of clinical oncology. 2007. – 25(20).
17. *Interferon-gamma — new cytokine in clinical usage: Monograph.* – Pharmacloone Ltd Publishers, 2006. – P. 120.
18. *Jonasch E., Haluska F.G.* Inerferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical application, and toxicities // The Oncologist. – 2001. – 6. – P. 34–55.
19. *Koga S., Nishikido M., Matsuya F. et al.* Subcutaneous administration of interferon alpha and gamma in patients with metastatic renal cell carcinoma // Anticancer Res. – 1999. – 19. – P. 5547–5550.
20. *Lissoni A., Gabriele A., Gorga G. et al.* Cisplatin - epirubicin - and paclitaxel - containing chemotherapy in uterine adenocarcinoma // Ann. Oncol. – 1997. – 8. – P. 969–972.
21. *Nemunaitis J., Fong T., Robbins J.M. et al.* Phase I trial of interferon-gamma retroviral vector administered intratumorally to patients with metastatic melanoma // Cancer Gene Ther. – 1999. – 6. – P. 322–330.
22. *Pavlidis N., Nicolades C., Athanassidis A.* Phase II study of 5-fluorouracil and interferon-gamma in patients with metastatic colorectal cancer. A Hellenic Cooperation Group // Oncology. – 1996. – 53 (2). – P. 159–162.
23. *Rosenberg S.A.* Principles and applications of biologic therapy in Cancer: principle and practice of Oncology / edit. V. T. De Vitta et al., 1993, Ch. 17, P. 293–324.
24. *Salvati F., Rasi G., Portalone L.* Combined treatment thymosin-alpha-i and low-dose interferon-alpha after isofamide in non-small cell lung cancer: phase II Trial // Anticancer Res. – 1996. – 16(2). – P. 1001–1004.
25. *Silva R.R., Bascioni R., Rossini S.* A phase II study mitomycin C, vindesine and cisplatin combined with alpha-interferon in advanced non-small cell lung cancer // Tumori. – 1996. – 82 (1).
26. *Stuart K., Tessitore J., Huberman M.* 5-Fluorouracil and alpha-interferon in hepatocellular carcinoma // Am J. Clin. Oncol. – 1996. – 19(2). – P. 136–139.
27. *Windbisher G.H., Hausmaninger H., Stummvoll W. et al.* Inerferon-gamma in the first-line therapy of ovarian cancer: a randomized phase III trial // Br. J. Cancer. – 2000. – 82(6). – P. 1138–1144.

Поступила 01.10.08.