

УТВЕРЖДАЮ:

Заместитель директора по науке
Российского онкологического
научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН
чл. корр. РАН, д.м.н., профессор
М.Р. Личинпер личинпер

Российская Академия Медицинских Наук
ГУ Российской Онкологический Научный Центр
им. Н.Н. Блохина

**Отчет о клиническом изучении Ингарона при
злокачественных опухолях**

оглавление	
1.	База исследования
2.	Исполнители
3.	Основания для проведения исследования
4.	Фармакологические свойства рекомбинантного интерферона гамма человека – Ингарона
5.	Цель исследования
6.	Задачи исследования
7.	Отбор больных с диссеминированной меланомой кожи
7.1.	Критерии включения в исследование
7.2.	Критерии исключения из исследования
8.	Отбор больных с местно-распространенным или диссеминированным раком молочной железы
8.1.	Критерии включения в исследование
8.2.	Критерии исключения из исследования
9.	Отбор больных с плоскоклеточным раком шейки матки
9.1.	Критерии включения в исследование
10.	Режим лечения больных с диссеминированной меланомой кожи Ингарон + Нидран + Дакарбазин + Цисплатин
11.	Режим лечения больных при местно-распространенном или диссеминированном раке молочной железы Ингарон + Адриамицин + Циклофосфан + 5-фторурацил
12	Режим лечения больных с плоскоклеточным раком шейки матки
12.1.	Методика применения комбинации Ингарона с химиотерапией
13.	Схема обследования больных
13.1.	Прекращение исследования
14.	Методы оценки безопасности препарата
15.	Критерии оценки результатов лечения
16.	Результаты

16.1.	Результаты лечения при диссеминированной меланоме кожи	
16.1.1.	Пример №1	
16.1.2.	Пример №2	
16.2.	Результаты лечения больных раком молочной железы	
16.2.1.	Пример №3	
16.3.	Результаты лечения больных раком шейки матки	
16.3.1.	Пример №4	
16.3.2.	Пример №5	
16.3.3.	Пример №6	
17.	Изучение влияния Ингарона в сочетании с полихимиотерапией на основные показатели иммунологической реактивности у больных меланомой, раком шейки матки и раком молочной железы	
17.1.1.	Выделение клеток из цельной крови на градиенте плотности фиколл-верографина	
17.1.2.	Непрямая реакция поверхностной иммунофлуоресценции	
17.1.3.	Проточно-цитофлуориметрический анализ	
17.1.4.	Изучение цитотоксической активности естественных киллеров (NK- клеток)	
17.1.5.	Определение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови	
17.2.	Статистическая обработка результатов	
17.3.	Результаты	
17.4.	Заключение	
18.	Обобщенное обсуждение и выводы	

1. База исследования

Исследование проводилось в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина Российской Академии медицинских наук.

2. Исполнители:

- Старший научный сотрудник отделения комбинированных методов лечения и химиотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, кандидат медицинских наук, М.Е. Абрамов.
- Руководитель гинекологического отделения ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, доктор медицинских наук, профессор, В.В. Кузнецов.
- Заведующая централизованным клинико-лабораторным отделом ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, академик РАЕН, профессор З.Г. Кадагидзе

3. Основания для проведения исследования

Основанием для проведения исследования препарата Ингарон, производства ООО «Фармаклон», Россия, является приказ Росздравнадзора №63-Пр-рег/05 от 18 ноября 2005г. Ингарон (интерферон гамма) выпускается в виде лиофилизата для внутримышечного и подкожного введения, во флаконах, в дозе: 100 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ, 2 000 000 МЕ.

4. Фармакологические свойства рекомбинантного интерферона гамма человека – Ингарона

Ингарон – рекомбинантный интерферон гамма человека, состоит из 144 аминокислотных остатков, лишен первых 3 аминокислотных остатков Cys-Tut-Cys, замененных на Met. Молекулярная масса 16,9 кДа. Получен микробиологическим синтезом в рекомбинантном штамме *Escherichia coli* и очищен колоночной хроматографией.

Интерферон - γ является важнейшим цитокином, продуктами которого в организме человека являются естественные киллерные клетки CD4 Th1 клетки и

CD8 цитотоксические супрессорные клетки. Рецепторы к интерферону гамма имеют макрофаги, нейтрофилы, натуральные киллерные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты. Активирует эфекторные функции этих клеток, в частности их микробиоцидность, цитотоксичность, продукцию ими цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов. Интерферон γ блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков и сборку зрелых вирусных частиц. Ингибитор B-клеточный ответ на интерлейкин-4, подавляет продукцию IgE и экспрессию CD23 – антигена. Является индуктором апоптоза дифференцированных B-клеток, дающим начало аутореактивным клонам. Отменяет супрессивный эффект интерлейкина-4 на интерлейкин-2- зависимую пролиферацию и генерацию лимфокин-активированных киллеров. Активирует продукцию белков острой фазы воспаления, усиливает экспрессию генов C2 и C4 компонентов системы комплемента. В отличие от других интерферонов – повышает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости как I-го, так и II-го классов на разных клетках, причем индуцирует экспрессию этих молекул даже на тех клетках, которые не экспрессируют их конститутивно. Тем самым повышается эффективность презентации антигенов и способность их распознавания Т-лимфоцитами. Интерферон - γ , как и интерфероны α и β , обладает противоопухолевым и противовирусным действием. Интерферон γ в большей степени стимулирует процесс распознавания опухолевых антигенов (усиливая экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости как I-го, так и II-го классов). Являясь гуморальным продуктом цитотоксических Т- и NK-клеток, он, по-видимому, участвует в реализации цитотоксического эффекта. Одним из важных механизмов действия также является подавление ангиогенеза в опухоли. В последние сорок лет различные формы интерферонов оценивались как терапевтические средства для использования при различных злокачественных и доброкачественных заболеваниях. Основное онкологическое применение для интерферонов включает меланому, карциному почки, ВИЧ-ассоциированную саркому Капоши, фолликулярную лимфому, волосатоклеточный лейкоз и хронический миелолейкоз.

Особый интерес привлекают сведения о том, что применение Интерферона - γ , при метастатической меланоме повышает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости на опухолевых клетках, индуцирует повышение маркеров моноцитоидной активации и усиливает эффективность цитостатической химиотерапии.

Результаты клинических исследований при диссеминированной меланоме кожи, полученные в последнее время, показали новые возможности современной химиотерапии при этом заболевании. Так в наших исследованиях доказана эффективность комбинации производных нитрозомочевины с Дакарбазином и Цисплатином.

Существует перспектива улучшения режимов лечения при использовании современной химиотерапии и иммунотерапии, в частности гамма - интерферона.

5. Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных диссеминированной меланомой кожи, раком шейки матки, раком молочной железы при комбинации химиотерапии и Ингарона, характеристика иммуно-модулирующего действия Ингарона у онкологических больных.

6. Задачи исследования

1. Изучить эффективность и переносимость комбинации Ингарон + химиотерапия (Нидран + Дакарбазин + Цисплатин) при диссеминированной меланоме кожи.
2. Изучить эффективность и переносимость комбинации Ингарон + химиотерапия (Адриамицин + Циклофосфан + 5-фторурацил) при местно-распространенном и диссеминированном раке молочной железы.
3. Изучить эффективность и переносимость комбинации Ингарон + химиотерапия (Цисплатин + Паклитаксел) при системном и

внутриопухолевом введении у больных плоскоклеточным раком шейки матки.

4. Дать характеристику побочных эффектов комбинации Ингарон + химиотерапия (Нидран + Дакарбазин + Цисплатин) при диссеминированной меланоме кожи.
5. Дать характеристику побочных эффектов комбинации Ингарон + химиотерапия (Адриамицин + Циклофосфан + 5-фторурацил) при местно-распространенном и диссеминированном раке молочной железы.
6. Дать характеристику побочных эффектов комбинации Ингарон + химиотерапия (Цисплатин + Паклитаксел) при системном и внутриопухолевом введении у больных плоскоклеточным раком шейки матки.
7. Дать характеристику показателей иммунитета и уровня цитокинов при использовании комбинации Ингарон + химиотерапия при диссеминированной меланоме кожи, при местно-распространенном или диссеминированном раке молочной железы и у больных плоскоклеточным раком шейки матки.

7. Отбор больных с диссеминированной меланомой кожи.

7.1 Критерии включения в исследование

- Больные диссеминированной меланомой кожи.
- Морфологическое (гистологическое или цитологическое) подтверждение диагноза.
- Возраст не более 70 лет.
- Общее состояние 0-2 (ВОЗ).
- Предполагаемая продолжительность жизни не менее 3 мес.
- Число гранулоцитов более $1500/\text{мм}^2$, тромбоцитов более $150000/\text{мм}^2$.
- Уровень креатинина не должен превышать 1,5 норм, печеночные ферменты (АЛТ, АСТ и ЩФ) не должны превышать 3 норм.
- Согласие на лечение по данному протоколу.

7.2 Критерии исключения из исследования

- Тяжелые проявления сердечно-сосудистых заболеваний в прошлом и в настоящее время (инфаркт миокарда, гипертония, инсульт, флеботромбоз, коронарная недостаточность, требующая лекарственного контроля и др.).
- Аллергические реакции,
- Язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки (в фазе обострения), не корригируемый сахарный диабет.
- Психические заболевания, препятствующие пониманию плана лечения.
- Беременность.
- Метастазы злокачественной опухоли в головной мозг (по клиническим данным).
- Предшествующее лечение по поводу распространенной болезни.
- Постоянный прием кортикоидов или иммуносупрессантов.

8. Отбор больных с местно-распространенным или диссеминированным раком молочной железы.

8.1 Критерии включения в исследование

- Больные с местно-распространенным и диссеминированным раком молочной железы.
- Морфологическое (гистологическое или цитологическое) подтверждение диагноза.
- Возраст не более 70 лет.
- Общее состояние 0-2 (ВОЗ).
- Предполагаемая продолжительность жизни не менее 3 мес.
- Число гранулоцитов более $1500/\text{мм}^2$, тромбоцитов более $150000/\text{мм}^2$.
- Уровень креатинина не должен превышать 1,5 норм, печеночные ферменты (АЛТ, АСТ и ЩФ) не должны превышать 3 норм.
- Допускается в анамнезе нео – и адьювантное лечение (химиотерапия или гормонотерапия).

- Срок от окончания предшествующего лечения (химиотерапии и гормонотерапии) должен быть не менее 6 месяцев.
- Согласие на лечение по данному протоколу.

8.2 Критерии исключения из исследования

- Тяжелые проявления сердечно-сосудистых заболеваний в прошлом и в настоящее время (инфаркт миокарда, гипертония, инсульт, флеботромбоз, коронарная недостаточность, требующая лекарственного контроля и др.).
- Аллергические реакции.
- Язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки (в фазе обострения), не корригируемый сахарный диабет.
- Психические заболевания, препятствующие пониманию плана лечения.
- Беременность.
- Метастазы злокачественной опухоли в головной мозг (по клиническим данным).
- Предшествующее лечение по поводу распространенной болезни.
- Постоянный прием кортикоидов или иммуносупрессантов.

9. Отбор больных с плоскоклеточным раком шейки матки.

9. 1 Критерии включения в исследование

- больные раком шейки матки $T_{1b2-2b}N_0-M_0$ стадий;
- гистологическое подтверждение диагноза;
- возраст больных — от 18 до 65 лет;
- предполагаемая продолжительность жизни не менее 3 мес.;
- общее состояние больного по шкале ВОЗ не более 2;
- больные ранее не получавшие специфического лечения;
- количество нейтрофилов более $1500/\text{мм}^2$, тромбоцитов более $150000/\text{мм}^2$.
- биохимические показатели: креатинин — не более 1,5 норм.
- АЛТ или АСТ не более 3 верхней границы нормы;
- общий билирубин не более 1,5 верхней границы нормы.

- согласие больной на лечение по данной программе.

9.2 Критерии исключения из исследования

- специфическое лечение по поводу рака шейки матки в прошлом;
- выраженный воспалительный процесс в малом тазу;
- общее тяжелое состояние больной, обусловленное сопутствующими заболеваниями печени, почек, сердечно-сосудистой системы, нервно-психическими расстройствами и т. д.;
- язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки (в фазе обострения), не корригируемый сахарный диабет;
- любые интеллектуальные или другие нарушения, влияющие на способность следовать процедурам, предусмотренным протоколом;
- постоянный прием кортикоステроидов или иммуносупрессантов;
- беременность;
- отдаленность места жительства больной, препятствующая регулярному наблюдению.

10. Режим лечения больных с диссеминированной меланомой кожи (Ингарон + Дакарбазин + Нидран + Цисплатин).

С 1 по 5 дни до начала химиотерапии вводится Ингарон подкожно в дозе

500 000 ЕД, а при наличии внутрикожных метастазов дополнительное внутриопухолевое введение ежедневно 1- 5 дни до начала химиотерапии в дозе 250 000 ЕД. При отсутствии значимой токсичности доза Ингарона может быть увеличена по согласованию с ответственным исследователем.

В 1 день химиотерапии вводится Дакарбазин 250мг/м² внутривенно струйно. Нидран 1мг/кг вводится внутривенно струйно только в 1 день курса через 3 часа после введения Дакарбазина (или Ломустин 80мг/м² внутрь). Во 2 день вводится только Дакарбазин 250мг/м² внутривенно струйно. В 3 день вводится Дакарбазин 250мг/м² внутривенно струйно, далее через 1 час – Цисплатин 80мг/м² с предварительной стандартной гипергидратацией.

Антиэметическая терапия – стандартная. В перерыве между курсами химиотерапии (2, 3, 4 недели курса) вводится Ингарон подкожно 3 раза в неделю через день в той же дозе.

Перерыв между курсами составляет 5 недель. Планируемое число курсов для оценки эффекта - 2. При отсутствии положительной динамики - решение по усмотрению врача. Должно быть проведено не менее 2 курсов.

Использование стандартной противоэметической терапии: блокаторы 5-HT₃ рецепторов (Зофран 24мг, или Навобан 5 мг, или Китрил 3мг) и Дексаметазон 8мг внутривенно струйно до введения блокаторов 5-HT₃ рецепторов в 1 день и во 2 – 5 дни – использование Метоклопрамида по 20 мг внутримышечно до 3 - 4 раз в сутки, Дексаметазона 8 мг внутримышечно и ± назначение Реланиума и Зофрана по 8 мг внутрь дважды в день.

Для предотвращения побочных эффектов, связанных с применением Ингарона – рекомендуется прием Парацетамола в дозе 500 мг внутрь за 30 мин до инъекции.

11. Режим лечения больных при местно-распространенном или диссеминированном раке молочной железы.

(Ингарон + Адриамицин + Циклофосфан + 5-фторурацил)

Ежедневно в течение 5 дней до начала химиотерапии вводится Ингарон подкожно, а при наличии внутрикожных метастазов или первичной опухоли дополнительное внутриопухолевое введение с 1 по 5 дни до начала химиотерапии. При отсутствии значимой токсичности доза Ингарона может быть увеличена по согласованию с ответственным исследователем. В 1 день химиотерапии вводятся: Адриамицин 50мг/м² внутривенно капельно в 200 мл. физиологического раствора NaCl, Циклофосфан 500мг/м² внутривенно капельно в 200 мл. физиологического раствора NaCl, 5-фторурацил 500мг/м² внутривенно струйно в 1 день.

Антиэметическая терапия – стандартная.

После химиотерапии Ингарон вводится с 1 по 2 неделю курса подкожно 3 раза в неделю через день, а перед началом химиотерапии 1 – 5 дни системно и в опухоль. При местно-распространенном процессе после 2 или 3 курса планируется консультация хирурга - возможность оперативного лечения. Решение вопроса о адъювантном лечении будет приниматься после получения данных гистологического исследования операционного материала. В послеоперационном периоде планируется проведение адъювантной химиотерапии и эндокринотерапии.

Перерыв между курсами химиотерапии составляет 3 недели. Планируемое число курсов для оценки эффекта – 2-4.

12. Режим лечения больных с плоскоклеточным раком шейки матки.

На I этапе проводятся 3 курса химио-иммунотерапии препаратами Ингарон, Цисплатин и Паклитаксел с интервалом 21 день. Через 3 недели после последнего курса химиотерапии выполняется операция — расширенная экстирпация матки, ревизия поясничных лимфатических узлов, удаление увеличенных поясничных лимфатических узлов со срочным гистологическим исследованием. Продолжение лечения будет планироваться в зависимости от лечебного эффекта по результатам послеоперационного гистологического исследования:

- при лечебном патоморфозе первичной опухоли IV степени и отсутствии метастазов в тазовых и поясничных лимфатических узлах — дальнейшее лечение не проводится;
- при
 1. наличии опухоли в краях резекции,
 2. прорастании опухоли в параметрии,
 3. поражении тазовых лимфатических узлов,

4. инвазии опухоли $\geq 2/3$ толщины шейки матки и наличии опухолевых эмболов в лимфатических щелях при опухолях более 4 см

проводится послеоперационное химиолучевое лечение;

- при сочетании 2 и более факторов:

1. инвазии опухоли $1/3 \leq \dots < 2/3$ толщины шейки матки,
2. наличии опухолевых эмболов в лимфатических щелях,
3. размер опухоли ≥ 4 см

проводится послеоперационная сочетанная лучевая терапия.

• при наличии метастазов в поясничных лимфатических узлах проводится послеоперационное химиолучевое лечение в 2 этапа с интервалом 2 недели:

- ◆ на 1 этапе — химиолучевое лечение
- ◆ на 2 этапе — дистанционная лучевая терапия поясничной зоны

• в остальных случаях — проводится послеоперационная дистанционная лучевая терапия малого таза.

Послеоперационное лечение планируется начать через 3—4 недели после операции.

При невозможности выполнения хирургического этапа лечения после 3 курсов индукционной химио-иммунотерапии вследствие недостаточного эффекта, химио-иммунотерапия продолжается (до 6 курсов). Эффект оценивается после каждого последующего курса. Если опухоль признается резектируемой, выполняется хирургический этап лечения. При невозможности выполнения хирургического этапа лечения после 6 курсов индукционной химио-иммунотерапии вследствие недостаточного эффекта, на II этапе проводится химиолучевое лечение.

12.1 Методика применения комбинации Ингарона с химиотерапией.

Ингарон вводится с 1 по 5 дни до начала химиотерапии и далее в перерыве между курсами (1 и 2 недели) 3 раза в неделю в дозе 500 000 ЕД подкожно, дополнительное внутриопухолевое введение в дозе 250 000 ЕД ежедневно с 1 по

5 дней до начала химиотерапии. В 1 день химиотерапии вводится Паклитаксел 175 мг/м² 3-часовая внутривенная инфузия со стандартной премедикацией. Цисплатин 75 мг/м² внутривенно в 1 день со стандартной гипергидратацией и использованием стандартной антиэметической терапии.

Интервал между курсами составляет 3 недели. Химио-иммунотерапия проводится под контролем показателей крови, функции почек и общего состояния больного, на фоне симптоматической терапии. Доза препаратов может быть изменена в связи с токсичностью.

13. План обследования больных

	Исходно	после каждого 2 курса	еженедельно
описание и измерение проявлений болезни +\ - фото	+	+	-
Маммография (при необходимости)	+	+	-
ультразвуковая томография проявлений болезни	+	+	-
рентгенография легких	+	+ при наличии проявлений болезни	-
клинический анализ крови	+	+	+
bioхимический анализ крови	+	+	-
иммунологические тесты	+	+	-
осмотр	+	+	

невропатолога	при необходимости или наличии проявлений болезни	при наличии проявлений болезни	-
компьютерная томография легких, печени, и других проявлений болезни (при необходимости).	+	+	
клинический анализ мочи	+	+	-
описание побочных явлений: во время курса ежедневно, затем пациент ведет дневник.			+ + ежедневно пациент ведет дневник

Обследование больного исходно должно быть проведено в период не более чем за 14 дней до начала лечения.

- УЗИ (печени и другие зоны, необходимые для контроля заболевания).
- Рентгенологическое исследование легких, если необходимо для контроля заболевания.
- Маммография при необходимости.
 - любые другие методы исследования, необходимые для контроля заболевания и определения динамики процесса лечения.
- до начала лечения утром, натощак забирается кровь для определения биохимических показателей (АСТ, АЛТ, ЩФ, глюкоза, мочевина, креатинин, билирубин общ., альбумин), клинического анализа крови (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты и их состав в периферической крови),

- иммунологических тестов, для определения уровня иммуноглобулинов (см. приложение N1).
- в перерыве между курсами проводится еженедельное исследование клинического анализа крови.
- обследование для оценки эффекта проводят после каждого 2 курса лечения.
- любые побочные эффекты лечения должны быть зафиксированы врачом.
- все процедуры должны быть зафиксированы врачом в дневнике.

13.1 Прекращение исследования.

Больной будет исключен из исследования при следующих условиях:

- в случае установленного прогрессирования заболевания
- если, по мнению исследователя в интересах больного необходимо изменить терапию
- если больной требует прекратить участие в исследовании
- при проявлении непереносимой токсичности
- если интервал между курсами составляет более чем 6 или 8 недель (при раке молочной железы и диссеминированной меланоме кожи соответственно)
- при редукции доз препаратов вследствие гематологической или другой токсичности более 50 %
- оценка эффективности будет проводиться по критериям RECIST.

14. Методы оценки безопасности препарата

Токсичность режимов лечения оценивалась по шкале токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC), version 3.

15. Критерии оценки результатов лечения

Оценка эффективности лечения проводится по критериям RECIST на каждом из этапов: в период лечения, непосредственно после его завершения.

Измеряемые проявления болезни:

- Полная регрессия — полная регрессия первичной опухоли.
- Частичная регрессия — уменьшение первичной опухоли в наибольшем диаметре на 30% и более.
- Прогрессирование — увеличение первичной опухоли в наибольшем диаметре на 20% и более или появление новых проявлений заболевания.
- Стабилизация — изменения не соответствующие ни частичной регрессии, ни прогрессированию заболевания.

Неизмеряемые проявления болезни:

- Полная регрессия — полная регрессия.
- Стабилизация болезни
- Прогрессирование — увеличение существующего или появление новых очагов.

Таблица №1

Оценка лечебного эффекта.

Измеряемая опухоль	Неизмеряемая опухоль	Новые очаги	Общий эффект
Полная регрессия	Полная регрессия	Нет	Полная регрессия
Полная регрессия	Неполная регрессия	Нет	Частичная регрессия
Частичная регрессия	Неполная регрессия	Нет	Частичная регрессия
Стабилизация	Неполная регрессия	Нет	Стабилизация
Прогрессирование	Любой	Да или нет	Прогрессирование
Любой	Прогрессирование	Да или нет	Прогрессирование

16. Результаты.

Всем пациентам проводился анализ иммунологических показателей до начала лечения и в процессе терапии. Проведен анализ 36 иммунологических тестов. Анализировались показатели: CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, HLA-DR, CD38, CD25, CD50, CD16, CD11b, CD20, CD95, CD45RA, CD71, активность NK клеток; показатели гуморального иммунитета: иммуноглобулины G, A, M.

14 больных получили 49 курсов лечения с включением Ингарона. Проведено суммарно 772 введения Ингарона. Из них: 702 введения – системное (подкожное) введение и 70 случаев внутриопухолевого введения. При диссеминированной меланоме кожи проведено 398 системных введений Ингарона, при раке молочной железы – 104 введения системных и 20 введений внутриопухолевых, при раке шейки матки проведено 200 системных и 50 внутриопухолевых введений.

16.1 Результаты лечения при диссеминированной меланоме кожи.

В настоящий момент в исследование включено 8 пациентов диссеминированной меланомой. Из них 2 мужчин и 6 женщин. Средний возраст составляет 58 лет (от 49 лет до 67 лет). Все больные имеют распространенную болезнь (более 2 очагов).

Таблица №2

Проявления болезни

Проявления болезни	Количество случаев
Мягкие ткани и лимфоузлы	6
Печень	2
Легкие	2
Кости	1

Ранее больным не проводилось лечения по поводу диссеминации болезни. Все больные имеют гистологически или цитологически верифицированный диагноз.

В настоящий момент проведен 31 курс химио-иммунотерапии; от 2 до 6 курсов. Все пациенты имели обследование после 2 курсов. Ни в одном случае не зафиксировано прогрессирование болезни. Эффективность лечения составляет:

- полная ремиссия болезни зафиксирована в 1 (12,5%) случае (лечение продолжено)
- частичная ремиссия зафиксирована в 2 (25%) случаях (лечение продолжено)
- стабилизация болезни зафиксирована в 5 (62,5%) случаях (лечение продолжено).

Таким образом, в короткие сроки от начала лечения достигнута полная и частичная ремиссия в 37,5% случаях, прекращение роста опухоли ещё в 62,5% случаев.

В этой группе больных проведено 398 системных введений Ингарона. При анализе побочных эффектов не было выявлено какой либо значимой токсичности, связанной с введением Ингарона. Отмечено 3 кратное повышение температуры тела до 37,5⁰С и ринорея I ст. (купировалась самостоятельно) у 1 пациента. В 1 случае отмечено развитие ОРВИ (на фоне нормальных показателей крови), которое вероятнее всего мало связано с Ингароном. Таким образом, Ингарон показал очень хорошую переносимость.

Гематологическая токсичность режима Ингарон + Дакарбазин + Ломустин + Цисплатин является незначительной и обратимой. Только в 2,6% случаев отмечалась нейтропения IV ст. Фебрильной нейтропении не отмечено. Однако, в связи с хронической почечной инфекцией 2 пациенткам с нейтропенией IV ст. в профилактических целях был назначен Нейпоген и антибактериальная терапия.

В 2 случаях в связи с нейтропенией и тромбоцитопенией IV ст. проведена редукция доз Ломустина и Цисплатина на 25%, в одном случае потребовалась повторная редукция доз на 25% тех же препаратов. В этом случае лечение продолжено уже без выраженной токсичности. В 3 случаях лечение отложено на 1 неделю в связи с гематологической токсичностью.

В одном случае потребовалось однократное переливание тромбоконцентрата в связи с тромбоцитопенией IV ст. (отмечались частые носовые кровотечения).

В сравнении с историческим контролем данный режим лечения не является более токсичным. Тромбоцитопения и нейтропения III – IV ст. вероятнее всего связана с проведенной химиотерапией, а не с Ингароном.

Анализ данных по тромбоцитопении и нейтропении представлен ниже в таблице №3.

Таблица №3.

Гематологическая токсичность комбинации Ингарон + Дакарбазин + Ломустин + Цисплатин (31 курс)

	Степень токсичности			
	1 степень (%)	2 степень (%)	3 степень (%)	4 степень (%)
Лейкопения	4 (5,2%)	8 (10,4%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Нейтропения	4 (5,2%)	6 (7,8%)	2 (2,6%)	2 (2,6%)
Тромбоцитопения	9 (11,7%)	3 (3,9%)	4 (5,2%)	3 (3,9%)
Лимфопения	4 (5,2%)	3 (3,9%)	1 (1,3%)	-
Анемия	6 (7,8%)	6 (7,8%)	1 (1,3%)	-
АЛТ/АСТ	2 (2,6%)	-	-	-

Негематологическая токсичность данного режима в основном представлена тошнотой, рвотой и слабостью. Данные проявления токсичности мало выражены и легко купируются стандартными схемами поддерживающей терапии. Не отмечено негематологической токсичности III – IV ст. Ниже представлена Таблица №4 негематологической токсичности комбинации Ингарон + Дакарбазин + Ломустин + Цисплатин.

Таблица №4

Негематологическая токсичность комбинации
Ингарон + Дакарбазин + Ломустин + Цисплатин

	Степень токсичности	
	1 степень (%)	2 степень (%)
Рвота	1 (1,3%)	-
Тошнота	1 (1,3%)	2 (2,6%)
Слабость	2 (2,6%)	-

В сопоставлении с историческим контролем можно предположить, что Ингарон снижает проявления негематологической токсичности в комбинации с химиотерапией.

При анализе полученных данных следует отметить высокую эффективность комбинации Ингарона с химиотерапией при диссеминированной меланоме кожи.

Ниже представлены случаи эффективного лечения диссеминированной меланомы кожи.

16.1.1 Пример №1.

А.Н.В 56л.

Диагноз: меланома кожи спины, состояние после оперативного лечения 09.12.05г, метастазы в аксилярные, шейно-надключичные слева л/у.

Гистологическое исследование первичной опухоли кожи (иссечение опухоли)
— эпителиоидно клеточная пигментная меланома с участками веретеноклеточного строения, 5мм.

Цитологическое исследование: меланома (пункция аксилярного л/у).

Анамнез: 09.12.05 выполнено иссечение меланомы кожи спины. В п/о периоде лечения не получала. При обследовании в 01.2006г. выявлены Mts в аксилярные, шейно-надключичные слева л/у (цитологически верифицированные - меланома).

Свободный интервал:

№1 - 1 месяц.

Проявления болезни исходно:

- лимфоузлы

Клинический осмотр:

До начала лечения:

В левой аксилярной области пальпируется увеличенный л/у до 2,2 см в диаметре.

После 4 курса

При осмотре: пальпаторно увеличенный л/у не определяется.

Данные обследования

До начала лечения:

По данным ультразвуковой томографии:

Слева в шейно-надключичной области определяется л/у 1,0x0,6 см.

В аксилярной области слева л/у 1,4x1,1 см.

После 2 курса

По данным ультразвуковой томографии:

Слева л/у в шейно-надключичной области - 0,7x0,4 см.

Слева аксилярный л/у 1,2x0,9 см.

После 4 курса

По данным ультразвуковой томографии:

Данных за метастазы в л/у не получено.

Эффект лечения - полная регрессия - (после 4 курса, при цитологическом исследовании л/у - пункция под контролем ультразвукового исследования - детрит).

Максимальная гематологическая токсичность:

Тромбоцитопения III ст, нейтропения I ст., повышение ЩФ I ст., анемия II ст.

Максимальная негематологическая токсичность:

Алопеция I ст.

16.1.2 Пример №2

А.Н.И, 56 л.

ДИАГНОЗ: Диссеминированная меланома слизистой левой $\frac{1}{2}$ носа, Mts в печень, подчелюстные, подбородочные л/у.

Гистологическое исследование: меланома.

Анамнез: В августе 2005г самостоятельно обнаружил опухоль в левой ½ носа. При обследовании по м/ж установлен диагноз меланома. Специфического лечения не получал.

Проявления болезни исходно:

- Mts в печень,
- подчелюстные,
- подбородочные л/у
- шейные л/у.

Эффект лечения - после 2 курса - частичный эффект (полная регрессия Mts в печень, уменьшение количества л/у на шее). После 4 курса - дальнейшее уменьшение количества и размеров л/у.

Инструментальные методы:

По данным ультразвуковой томографии:

до лечения:

в III сегменте печени метастаз 0,8см,

в IV сегменте - 1,4x2,0см.

в подбородочной области л/у 0,7см.

в подчелюстных - справа - 0,8x1,3см., слева - 1,0x1,5см. (№ 5-6).

в нижней трети шеи слева - л/у 0,9x0,3см.

По данным ультразвуковой томографии:

после 2 курса

в печени без признаков метастазов.

в подбородочной области л/у 0,6x0,4 см.

в подчелюстных областях: справа - 0,7x1,5см., слева - 1,3x0,8см. и 0,9x0,6см (№ 2)

в нижней трети шеи слева - л/у 1,2x0,3см.

По данным ультразвуковой томографии:

после 4 курса

в печени без признаков метастазов

в подбородочной области л/у 0,5x0,4 см. – гиперплазия.

в подчелюстной области: слева - 1,2x0,8см.

в нижней трети шеи слева - л/у 1,2x0,3см.

Эффект лечения – частичная регрессия.

Максимальная гематологическая токсичность:

Лейкопения II ст, тромбоцитопения I ст, нейтропения I ст., анемия II ст.,

лимфопения I ст., повышение сывороточного креатинина Iст.

Максимальная негематологическая токсичность:
Не отмечена.

16.2 Результаты лечения больных раком молочной железы.

В период клинических испытаний комбинации Ингарона с химиотерапией наблюдали случай необычно высокой эффективности лечения.

До начала лечения у 1 пациентки выявлен рак левой молочной железы и множественные метастазы в кости, у второй больной – местно распространенный рак левой молочной железы (T4N2M0, III В ст.).

В одном случае опухоль имела строение инфильтративно - протокового рака, (имmunогистохимическое исследование: РЭ - 0 Н-баллов, РП - 0 Н-баллов, Her2/new - отрицательная (+1)); и во втором случае опухоль представлена инфильтративно - протоковым раком, солидного строения, 3⁺ ст. злокачественности (имmunогистохимическое исследование: РЭ - 0 Н-баллов, РП - 60 Н-баллов (+), Her2/new – отрицательная).

Ранее пациентки не получали никакого лечения.

В обоих случаях проведено по 4 курса лечения. В одном случае Ингарон вводился в опухоль и системно (подкожно), во втором случае Ингарон использован только системно.

При оценке эффекта отмечено, что в одном случае после 4 курсов лечения зарегистрирован полный эффект и, пациентке с опухолью T4N2M0, (III В ст.) выполнена радикальная мастэктомия после 4 курсов лечения. Полная ремиссия гистологически доказана (патоморфоз IV степени, опухолевые клетки исчезли полностью). Данный случай описан ниже как пример № 4.

Во втором случае – отмечена стабилизация болезни, лечение продолжено.

Проведено суммарно 8 курсов химио-иммунотерапии по вышеприведенной схеме. За период лечения этим пациенткам проведено 20 внутриопухолевых введений Ингарона и 104 системных (подкожных) введений Ингарона согласно протоколу. При анализе полученных данных не

было отмечено какой либо токсичности, связанной с Ингароном, при внутриопухолевом и подкожном введении препарата. В 1 случае отмечалось развитие нейтропении IV ст. без повышения температуры. В большинстве случаев отмечено развитие лейкопении и нейтропении II-III степени. Однако следует отметить, что нейтропении были кратковременны и обратимы. Негематологическая и гематологическая токсичность режима - низкая. В таблице приведены данные по гематологической токсичности. Из негематологической токсичности следует отметить алопецию Пст., связанную с проводимой химиотерапией. Ниже представлена таблица №5 гематологической токсичности.

Таблица №5

Гематологическая токсичность режима Ингарон + Адриамицин + Циклофосфан + 5-фторурацил

	Степень токсичности			
	1 степень (%)	2 степень (%)	3 степень (%)	4 степень (%)
Лейкопения	-	6 (75%)	-	-
Нейтропения	-	2 (25%)	4 (50%)	-
Тромбоцитопения	2 (25%)	-	-	-
Лимфопения	3 (37,5%)	-	-	-
Анемия	3 (37,5%)	-	-	-

Ниже приведен пример эффективного лечения рака молочной железы.

16.2.1 Пример №3.

M.3.X. 42 г.

Диагноз: Рак левой молочной железы T4N2M0 III B ст.

Гистология (биопсия до начала лечения): инфильтративно - протоковый рак, ИГХ - РЭ- 0 Н-баллов, РП - 0 Н-баллов, Her2/new – отрицат. (+1).

Проявления болезни исходно:

- аксилярные л\у и молочная железа.

Данные обследования

До начала лечения:

По данным ультразвуковой томографии:

- в подключичной области слева - группа л/у (3 - 4) от 0,6см до 1,2x0,7см.
- по передне - аксилярной линии слева л/у 1,7x1,0см.
- в аксилярной области слева конгломерат л/у 3,0x1,7см и
- отдельные л/у от 0,6см до 2,3x1,4см.

После 2 курса

По данным ультразвуковой томографии:

- в подключичной области слева - группа л/у (3 - 4) - не определяются
- по передне - аксилярной линии слева л/у не определяется.
- в аксилярной области слева конгломерат л/у не определяется и
- отдельные л/у от 0,6см до 1,6x0,7см.

После 4 курса

По данным ультразвуковой томографии:

- в подключичной области слева - группа л/у (3 - 4) - не определяются
- по передне - аксилярной линии слева л/у не определяется.
- в аксилярной области слева конгломерат л/у не определяется и
- отдельные л/у не определяются.

По данным маммографии:

До начала лечения:

Ткань левой молочной железы диффузно инфильтрирована. В верхне-наружном квадранте - уплотнение - инфильтрат до 5см, чуть ниже ещё 2 уплотнения с неровными контурами 1,5см и 0,9см. В левой аксилярной области конгломерат л/у 3,1см - 2,5см - 1,7см - 1,5см - 0,8см. В левой подключичной области Mts л/у 1,5см и 0,8см. Надключичные л/у не определяются. Правая молочная железа в состоянии выраженной ФК мастопатии.

После 2 курса:

Кожа левой молочной железы без отека, на фоне диффузного уплотнения во внутреннем квадранте нечеткое уплотнение 1,6 см.

После 4 курса

Инфильтрация ткани левой молочной железы уменьшилась. Узловые образования четко не определяются. Регионарные л/у не визуализируются.

До начала лечения:

Клинический осмотр:

В верхне-наружном квадранте левой молочной железе определяется узел 6,0x6,0 см, в левой аксилярной области пальпируется конгломерат увеличенных л/у до 3-4 см в диаметре.

После 2 курса

В левой молочной железе узел четко не определяется, тяжистость без четких границ 4x2 см, в аксилярной области л/у 2x2 см в диаметре.

После 4 курса

В левой молочной железе узел не определяется, отёчность кожи и ткани молочной железы не определяется, в аксилярной области л/у не определяются.

Эффект лечения (по данным обследования) - полная регрессия опухоли после 4 курса лечения.

Выполнена радикальная мастэктомия слева. По данным гистологического исследования удаленного материала – патоморфоз IV ст. Опухоль не определяется.



Рисунок №1.

Патоморфоз IV ст. в опухоли молочной железы после проведенного лечения.

16.3 Результаты лечения больных раком шейки матки

В данное исследование включено 4 больных плоскоклеточным раком шейки матки.

Все пациенты имеют гистологически верифицированный диагноз: плоскоклеточный рак шейки матки и ранее не получали никакого лечения.

Проведено суммарно 10 курсов химио-иммунотерапии по вышеприведенной схеме.

Зарегистрирована в 3 случаях частичная ремиссия, в 1 случае – стабилизация болезни. Все 4 больных продолжают получать лечение согласно протоколу.

За период лечения этим пациентам проведено 50 внутриопухолевых введений Ингарона и 200 системных (подкожных) введений Ингарона согласно протоколу. При анализе полученных данных не было отмечено какой либо токсичности, связанной с Ингароном, при внутриопухолевом и подкожном введении препарата. Негематологическая и гематологическая токсичность режима низкая. В таблице №6 приведены данные по гематологической токсичности. Не было отмечено ни одного случая гематологической токсичности II, III или IV степени. Следует отметить, что не было отмечено случаев тромбоцитопении.

Таблица №6

Гематологическая токсичность режима Ингарон + Паклитаксел + Цисплатин

	Степень токсичности	
	1 степень (%)	2 степень (%)
Лейкопения	2 (20%)	-
Нейтропения	2 (20%)	-
Тромбоцитопения	-	-
Анемия	2 (20%)	-

Таблица №7

Негематологическая токсичность режима Ингарон + Паклитаксел + Цисплатин

	Степень токсичности	
	1 степень (%)	2 степень (%)
Тошнота	2 (20%)	2 (20%)
Рвота	2 (20%)	1 (10%)

Данный режим лечения хорошо переносился. Тошнота и рвота II степени отмечались в 2 и в 1 случае соответственно и купировались стандартной антиэметической терапией. Других видов токсичности при анализе всех курсов лечения отмечено не было. Лечение не откладывалось в связи с токсичностью.

В двух случаях к настоящему времени согласно протоколу проведено оперативное лечение. В обоих случаях по данным ультразвуковой томографии был достигнут частичный эффект.

При анализе всех случаев внутриопухолевого и системного (подкожного) введения Ингарона не было отмечено никакой токсичности.

При сопоставлении исторических данных об эффективности режима Паклитаксел + Цисплатин с и без Ингарона можно предположить, что Ингарон улучшает результаты лечения и не увеличивает токсичность режима. Сделать однозначный вывод об увеличении эффективности комбинации Паклитаксел + Цисплатин + Ингарон в настоящий момент затруднительно, в связи с небольшой группой больных.

Ниже представлены случаи эффективного лечения плоскоклеточным раком шейки матки.

16.3.1 Пример №4.

К.Л.В.

Диагноз: рак шейки матки Т2bN1M0

До начала лечения:

Клинический осмотр: при гинекологическом исследовании в зеркалах слизистая нижних 2/3 влагалища визуально не изменена. Влагалищная порция шейки матки опухолево изменена, опухоль размерами 5x5 см легко кровоточит при дотрагивании. Отмечается переход опухоли на левый боковой свод влагалища. Отмечается инфильтрация правого и левого боковых сводов влагалища. Параметрий слева свободен, справа — инфильтрат, не доходящий до стенки таза.

По данным ультразвуковой томографии: справа в подвздошной области л/узлы до 2,3x1,0 см, слева в подвздошной области л/узлы до 1,5 см. Шейка матки увеличена, бугристая за счет опухоли размером 5,0x4,6 см с переходом на перешеек. В области сводов инфильтрация.

После 3 курсов химио - иммунотерапии:

Клинический осмотр: при гинекологическом исследовании в зеркалах слизистая влагалища визуально не изменена. На влагалищной порции шейки матки, больше на задней губе, определяется опухоль, размерами 3x4 см. Своды глубокие. Параметрии свободны.

По данным ультразвуковой томографии после 3 курсов: слева подвздошные л/узлы не увеличены, справа — сливаются между собой до 2,7x1,5 см (кзади от подвздошных сосудов). Шейка матки с бугристым контуром толщиной до 4,6 см, явных опухолевых узлов не определяется.

Максимальная гематологическая токсичность:

лейкопения 1 ст., анемия 1 ст.

Максимальная негематологическая токсичность:

тошнота 1 ст.

Клинический эффект: первичная опухоль — стабилизация, параметральный инфильтрат — полная регрессия.

Эффект по данным ультразвуковой томографии: первичная опухоль — полная регрессия, метастазы в лимфатические узлы — стабилизация.

Общий эффект лечения – частичная регрессия.

25.04.06 г. расширенная экстирпация матки с придатками. При гистологическом исследовании 10281/06 — в шейке матки опухоль размерами 3,5x3 см, представленная разрастаниями плоскоклеточного ороговевающего рака без признаков лечебного патоморфоза, прорастающего на всю толщу шейки матки (2 см) до параметрия. В параметрии в одном из участков с фокусом периневрального роста. В 3 лимфатических узлах справа и в 1 лимфатическом узле слева метастазы аналогичного строения без признаков лечебного патоморфоза. Лечение продолжено по прежней схеме.

16.3.2 Пример №5.

В.Е.С.

Диагноз: рак шейки матки T2bN1M0:

До начала лечения:

Клинический осмотр: при гинекологическом исследовании в зеркалах слизистая нижних 2/3 влагалища визуально не изменена. Влагалищная порция шейки матки опухолево изменена, опухоль размерами 5x5 см легко кровоточит при дотрагивании. Отмечается переход опухоли на левый боковой свод влагалища. Отмечается инфильтрация левого бокового сводов влагалища. Параметрий справа свободен, слева — инфильтрат, не доходящий до стенки таза.

По данным ультразвуковой томографии забрюшинные л/узлы не определяются. Шейка матки бочкообразной формы, размером 4,3x5,2x4,6 см полностью выполнена изоэхогенными солидными опухолевыми структурами с распространением вплоть до серозы. Область внутреннего зева сглажена. Полость матки отчетливо не дифференцируется, структура миометрия представляется неоднородной в н/з и с/з тела, исключить распространение процесса на тело матки не представляется возможным.

После 3 курсов химио-иммунотерапии:

При гинекологическом исследовании в зеркалах слизистая влагалища визуально не изменена. Влагалищная порция шейки матки превращена в

опухоль, которая уменьшилась после 3 курсов химио-иммунотерапии размерами 2x3 см. Отмечается остаточная инфильтрация левого бокового сводов влагалища. Параметрии свободны.

При УЗИ от 02.06.06 г. — Забрюшинные л/узлы не определяются. Шейка матки размером 2,4x1,7x2,3 см неоднородной структуры с гипоэхогенными, вероятно фиброзными включениями.

Максимальная гематологическая токсичность:

тромбоцитопения 1 ст.

Максимальная негематологическая токсичность:

тошнота 2 ст., рвота 1 ст.

Клинический эффект: первичная опухоль — частичная регрессия, параметральный инфильтрат — полная регрессия.

Эффект по данным ультразвуковой томографии: первичная опухоль — полная регрессия.

После 3 курсов выполнена расширенная экстирпация матки с придатками. При гистологическом исследовании 06/13925 — в шейке матки практически на всем протяжении опухоль 3x3x2,5 см, представленная разрастаниями плоскоклеточного рака низкой степени дифференцировки, на некоторых участках с тенденцией к ороговению. Опухоль прорастает в окружающую шейку матки клетчатку, в единичных лимфатических щелях опухолевые эмболы. В крае резекции влагалища без элементов опухолевого роста. В эндометрии и миометрии, прорастая всю толщину стенки матки до серозной оболочки, разрастания плоскоклеточного рака. В одном из лимфатических узлов справа — микрометастаз рака.

16.3.3 Пример №6

М.Л.К.

Диагноз: рак шейки матки T2aNxM0.

До начала лечения:

Клинический осмотр: при гинекологическом исследовании в зеркалах слизистая нижних 2/3 влагалища визуально не изменена. Влагалищная порция

шейки матки опухолево изменена, опухоль размерами 5x5,5 см легко кровоточит при дотрагивании. Отмечается переход опухоли на передний и левый боковой своды влагалища. Отмечается инфильтрация переднего и левого бокового сводов влагалища. Параметрии свободны.

По данным ультразвуковой томографии: забрюшинные л/узлы не определяются. Шейка матки с опухолью размером 4,2x5,2 см, гипоэхогенной структуры.

После 2 курсов химио-иммунотерапии:

Клинический осмотр: при гинекологическом исследовании в зеркалах слизистая нижних 2/3 влагалища визуально не изменена. Влагалищная порция шейки матки опухолево изменена, экзофитный компонент опухоли уменьшился после 2 курса химио-иммунотерапии, опухоль размерами 3x2 см. Переход опухоли на передний и левый боковой своды влагалища не определяется. Отмечается остаточная опухолевая инфильтрация переднего и левого бокового сводов влагалища. Параметрии свободны.

По данным ультразвуковой томографии: забрюшинные л/узлы не определяются. Шейка матки размером 4,5x3,1 см, с участком сниженной интенсивности без четких контуров 1,7 см.

Максимальная гематологическая токсичность:

лейкопения 1 ст., нейтропения 1 ст., анемия 1 ст.

Максимальная негематологическая токсичность:

тошнота 1 ст., рвота 1 ст.

Клинический эффект: первичная опухоль — частичная регрессия.

Эффект по данным ультразвуковой томографии: первичная опухоль — частичная регрессия.

17. Изучение влияния Ингарона в сочетании с полихимиотерапией на основные показатели иммунологической реактивности у больных меланомой, раком шейки матки и раком молочной железы.

Интерфероны представляют собой семейство цитокинов, обладающих множественным биологическим действием. Интерфероны были первыми цитокинами, показавшими эффективность в терапии рака. Применение ИФН-ов улучшало как качество, так и продолжительность жизни больных при различных злокачественных новообразованиях. Противоопухолевый эффект интерферонов является комплексным. Он может осуществляться как путем прямого влияния на пролиферацию и дифференцировку опухолевых клеток, так и путем модуляции иммунологического ответа на опухоль, а также модуляции ангиогенеза. IFN- γ - лимфоцитарный иммунный интерферон является ключевым цитокином как естественного, так и адаптивного иммунитета. Он играет центральную роль в защите организма от патогенных микроорганизмов и является необходимым компонентом системы иммунологического надзора и регуляции опухолевого роста. Нарушение продукции этого цитокина повышает чувствительность организма к инфекционным заболеваниям, а также способствует развитию опухолей. IFN- γ продуцируется активированными Т-лимфоцитами и NK-клетками. Продуцентами IFN- γ являются как цитотоксические CD8 $^{+}$, так и хелперные CD4 $^{+}$ -клетки. При этом способность вырабатывать интерферон характерна только для Th1, но не для Th2. IFN- γ играет важную роль в иммунорегуляции. Он участвует в обеспечении взаимосвязи между лимфоцитами и макрофагами, стимулирует антигенпрезентирующую функцию макрофагов, усиливает продукцию ими цитокинов ИЛ-1 и 12, регулирует соотношение клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа. Он усиливает развитие клеточного иммунитета и подавляет гуморальный иммунный ответ. IFN- γ повышает экспрессию антигенов Главного комплекса гистосовместимости MHC I и II класса на поверхности опухолевых клеток как *in vitro*, так и *in vivo*. Наличие на опухолевых клетках

молекул МНС I и II класса необходимо для развития специфического противоопухолевого иммунного ответа. IFN- γ оказывает также прямое антитрополиферативное действие на опухолевые клетки и индуцирует их апоптоз как *in vitro*, так и *in vivo*. Противоопухолевое действие IFN- γ связано также с его способностью активировать NK-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты и макрофаги. По-видимому, противоопухолевое действие IFN- γ обусловлено комбинацией его иммуномодулирующей активности, прямого антитрополиферативного действия на опухолевые клетки и подавлением ангиогенеза. Отторжение опухоли, как правило, является результатом действия цитотоксических лимфоцитов, убивающих опухолевые клетки. В настоящее время показано, что процессы отторжения опухоли могут происходить и при отсутствии лизических механизмов. Во многих случаях Т-клетки, обладающие лизической функцией, но не способные продуцировать IFN- γ не способны отторгнуть опухоль. В экспериментах на мышах было продемонстрировано, что отторжению различных опухолей (фибросаркома, ras-трансформированные фибробласты, карцинома толстого кишечника, плазмоцитома), осуществляемому цитотоксическими CD8 $^{+}$ Т-клетками, предшествует подавление опухолеиндуцированного ангиогенеза гамма - интерфероном. Торможение ангиогенеза и отторжение опухоли наблюдались у перфорин-, но не у IFN- γ - дефицитных мышей. По-видимому, IFN- γ - зависимый антиангиогенез играет важную роль в отторжении опухоли CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ клетками. IFN- γ способен также повышать цитотоксическую активность химиопрепаратов.

В лаборатории клинической иммунологии опухолей НИИ Клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН проводилось изучение влияния терапии ингароном (интерферон-гамма) в сочетании с химиотерапией на основные показатели иммунологической реактивности организма (субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови, цитотоксическую активность естественных киллеров (NK), концентрацию иммуноглобулинов IgG, IgA и IgM в сыворотке крови) у больных меланомой, раком молочной железы и раком шейки матки на разных этапах лечения.

Таблица №8. Основные свойства IFN- γ .

Свойства	IFN- γ
Клетки - продуценты	T клетки, NK клетки
Рецепторы	Тип II. (IFN- γ -R-1, IFN- γ - R -II)
Прямое антитрополиферативное действие	+
Стимуляция экспрессии МНС I класса	+
Стимуляция экспрессии МНС II класса	+
Стимуляция активности NK клеток	+
Повышение чувствительности опухолевых клеток к апоптозу	+
Подавление ангиогенеза	+

17.1 Материалы и методы.

17.1.1. Выделение клеток из цельной крови на градиенте плотности фиколл-верографина.

Выделение мононуклеарной фракции клеток периферической крови проводили в градиенте плотности фиколл-верографин ($d=1.076$ г/л). Гепаринизированную кровь разводили в 2 раза PBS и осторожно насыщали на фиколл в следующих соотношениях: 3 объема разведенной крови на 1 объем фиколла и центрифугировали при 1500 об/мин (30 мин) при комнатной температуре. Мононуклеарные клетки собирали из интерфазы автоматической пипеткой. Клетки отмывали первый раз PBS (20 мин) при 1500 об/мин, а затем еще 2 раза по 10 мин при 1000 об/мин при комнатной температуре.

17.1.2. Непрямая реакция поверхности иммунофлуоресценции.

На первом этапе 5×10^5 клеток инкубировали в 96- луночных культуральных планшетах (Costar, США) с 20 мкл МКА (моноклональные антитела серии ИКО к дифференцировочным антигенам лимфоцитов) в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем клетки отмывали в 150 мкл PBS центрифугированием в течение 7 мин. при 1000 об/мин. На втором этапе клетки инкубировали 30 мин при 4°C с 20 мкл F(ab)2 фрагментов кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченых FITC,

(производство ООО «Сорбент»). После чего клетки дважды отмывали PBS и ресуспендировали в 150 мкл PBS, содержащем 1 % формалин.

Процентное содержание основных субпопуляций лимфоцитов [CD3⁺ (T клетки), CD5⁺ (Тклетки), CD7⁺ (T клетки, NK-клетки), CD4⁺ (T хелперы), CD8⁺ (цитотоксические T лимфоциты, NK клетки), HLA-DR⁺ (B лимфоциты, активирование T лимфоциты), CD38⁺ (активированные лимфоциты, NK-клетки), CD25⁺ (активированные T и B клетки, регуляторные T клетки), CD20⁺ (B клетки), CD16⁺ (NK клетки), CD11b⁺ (NK- клетки), CD95⁺ (Fas/Apo-1 антиген, опосредующий апоптоз) и CD71⁺ (рецептор трансферрина) CD45RA⁺ (наивные T- и B-лимфоциты, NK- клетки), CD50⁺ (молекула адгезии)] анализировали методом проточной цитофлуориметрии (Таблица 8).

17.1.3. Проточно-цитофлуориметрический анализ

Проточно-цитофлуориметрический анализ проводили на проточных цитофлуориметрах FACScan и FACSCalibur производства корпорации Becton Dickinson, США. укомплектованных воздухо-охлаждаемым аргоновым лазером (длина волны возбуждения - 488 нм). Сбор и анализ материала проводили с использованием коммерческого программного обеспечения Lysis II и CELLQuest. Клетки анализировали на основе параметров, измеряемых проточной цитофлуориметрией. В момент прохождения через луч лазера клетки рассеивают свет во всех направлениях и испускают небольшое количество света за счет флуоресценции. Прямое рассеивание света (FCS) (количество света в направлении лазерного пучка под углом 0°) определяет размер и форму клеток, тогда как боковое (SSC) (под углом 90° по отношению к лазерному пучку) определяет структурные особенности различных популяций клеток. На цитограмме устанавливали соответствующее окно дискриминации (гейт), в котором на основании FSC и SSC вырезали основной пул клеток с целью удаления мелких (дебрис) и крупных (агрегаты) частиц. Интенсивность флуоресценции проводилась с учетом анализа гистограмм. В каждом образце накапливали не менее 5-10 тысяч событий в зависимости от цели исследования. Длина волны для зеленой флуоресценции (FITC) устанавливалась в канале FL1 (515-545 нм). Данные получали в

логарифмическом измерении для канала FL1 (FITC).

Таблица №9. Субпопуляции лимфоцитов периферической крови.

Маркер лимфоцитов	Субпопуляции лимфоцитов
CD3	Т лимфоциты
CD5	Т лимфоциты
CD7	Т лимфоциты, NK клетки
CD4	Т хелперы
CD8	Т лимфоциты (цитотоксические)
HLA-DR	В-лимфоциты, активированные Т лимфоциты
CD38	Активированные лимфоциты
CD25	α – цепь рецептора IL-2, активированные Т лимфоциты, регуляторные Т клетки
CD50	Все лейкоциты (молекула адгезии)
CD16	NK клетки
CD11b	C3b _i рецептор комп. комплемента)
CD20	В лимфоциты
CD95	(Fas/Apo-1 – антиген, опосредующий апоптоз).
CD45RA	Т и В лимфоциты, NK клетки
CD71	Рецептор трансферрина. Активированные лейкоциты.

17.1.4. Изучение цитотоксической активности естественных киллеров (NK-клеток).

Активность NK-клеток изучали в цитотоксическом тесте против линии клеток эритролейкемии K-562 в модификации, с помощью полуавтоматического спектрофотометрического MTT-теста, основанного на способности митохондрий живых клеток редуцировать растворимую соль тетразолия (MTT) в нерастворимый окрашенный формазан. Цитотоксическую активность NK клеток оценивали при соотношении эфектор: мишень равном 5:1, 10:1, 20:1 и 40:1, соответственно. Оптическую плотность определяли с помощью планшетного восемиканального вертикального фотометра (Мультискан MS, LabSystem, Финляндия) при длине волны 540 нм.

Цитотоксическую активность клеток рассчитывали по стандартной формуле.

17.1.5. Определение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови

Концентрацию иммуноглобулинов в сыворотке крови определяли по методу Манчини.

17.2 Статистическая обработка результатов.

Статистическую обработку проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни, связь между факторами определяли путем вычисления коэффициента корреляции при помощи пакета статистических программ «Статистика».

17.3 Результаты.

1. Исследование иммунологического статуса проводилось у больных распространенными формами злокачественной меланомы, получавших химиотерапию и ингарон. В соответствии с протоколом лечения больные обследовались до лечения и перед каждым следующим курсом. Определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных меланомой показало, что практически у всех исследованных больных после 2-х курсов терапии отмечалось повышение % лимфоцитов, экспрессирующих маркер Т лимфоцитов CD5 по сравнении с исходным уровнем (Рис.2). Практически у всех больных до лечения отмечались нарушения %-го содержания NK клеток ($CD16^+$): это выражалось как в увеличении показателя выше нормы, так и в снижении его ниже нормы. Проведенное лечение способствовало нормализации % NK клеток ($CD16^+$), как у больных с показателями, превышающими норму, так и с показателями ниже нормы (Рис.3). Представляется особенно важным, что при этом статистически значимое снижение % $CD16^+$ клеток сопровождалось повышением цитотоксической активности NK клеток. Полученные данные указывают на повышение цитотоксического потенциала естественных киллеров под влиянием ингарона. У больных с исходно низким % этих клеток, повышение их %-го содержания

также сочеталось с повышением цитотоксической активности. Таким образом, цитотоксическая активность естественных киллеров после 2-х курсов терапии возрастила (Рис.4). NK клетки являются специализированными естественными киллерами. Они играют важную роль при различных физиологических и патологических процессах, ответственные за противоопухолевую и противовирусную резистентность. NK клетки способны лизировать определенные клетки-мишени без предварительного контакта с ними и взаимодействуют с опухолевыми клетками на всех этапах развития опухоли. Особенно важным является тот факт, что NK клетки осуществляют контроль процессов диссеминации и метастазирования. Экспериментальные исследования показали, что удаление NK клеток приводит к резкому увеличению количества метастазов у мышей. Помимо цитотоксической функции естественные киллеры могут также содействовать функционированию антигенспецифических ЦТЛ. Показано, что у больных со злокачественными опухолями количество NK клеток может, как снижаться, так и повышаться. Изменение количества этих клеток в ту или другую сторону, в достаточном числе случаев, сопровождается снижением их цитотоксической активности. Нормализация количества этих клеток и, особенно повышение их цитотоксического потенциала имеют большое значение для обеспечения противоопухолевой защиты организма.

У обследованной группы больных меланомой до лечения отмечался повышенный по сравнению с нормой уровень CD38⁺ лимфоцитов. В результате проведенного лечения произошло снижение до уровня нормальных показателей % лимфоцитов, экспрессирующих этот маркер. Наблюдалось также снижение % наивных лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD45RA, и, хотя оно было в пределах нормы, различие было статистически значимым ($P = 0,019$) (Рис.5).

2. Обследование больных раком шейки матки (РШМ) показало, что у большинства пациентов до начала лечения % CD3⁺ Т лимфоцитов был ниже нормы. В процессе лечения ингароном произошло повышение этого показателя до нормы (Рис.6). Как и у больных меланомой у больных РШМ также отмечалась нормализация %-го содержания CD16⁺ лимфоцитов (Рис.7). Интересно, что у больных РШМ, как и у больных меланомой, % лимфоцитов,

экспрессирующих активационный маркер CD38⁺ до лечения превышал норму. В процессе лечения % - е содержание этих клеток приходило к норме (Рис.8). У обследованных больных также до лечения был повышен и % лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR, после проведенного лечения наблюдалось снижение этого показателя до нормальных значений (Рис.9). У больных РШМ до лечения отмечалось значительно превышающее норму количество CD25⁺ лимфоцитов. В процессе лечения % этих клеток сильно снижался и приходил к норме (Рис.10). Важно отметить, что маркер CD25 является не только маркером активации лимфоцитов, но в большей степени маркером регуляторных Т клеток, препятствующих эффективному иммунологическому ответу на опухоль. В настоящее время ключевая роль в иммунологической защите организма от опухоли отводится Т клеткам. Т клетки, специфические в отношении опухолеассоциированных антигенов (ОАА), обнаруживаются как в крови, так и непосредственно в опухолевой ткани, что является доказательством того, что иммунная система способна распознавать опухоль. Опухоль обладает различными механизмами преодоления иммунологического надзора, а иммунная система способна как поражать опухолевые клетки, так и содействовать их росту. Многочисленные эксперименты на животных и клинические исследования показали, что большую роль в предупреждении эффективного иммунного ответа на опухоль играют механизмы периферической толерантности, ограничивающие способность антиген-специфических Т клеток отвечать на опухолевые антигены. В настоящее время установлено, что важную роль в индукции толерантности к опухолевым клеткам играет немногочисленная популяция регуляторных (супрессорных) CD4⁺ Т клеток, имеющих высокую экспрессию маркера CD25⁺, которые предупреждают развитие различных органоспецифических аутоиммунных поражений, а также способны эффективно подавлять противоопухолевый иммунитет. Клетками-мишениями Трег являются как CD4⁺, так и CD8⁺ Т клетки, а также NKT и NK клетки. In vitro они подавляют пролиферацию CD4⁺ и CD8⁺ Т клеток, продукцию ими IL-2 и цитотоксическую активность NK и NKT клеток контакт - зависимым и дозозависимым путем. В многочисленных

экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что при большинстве злокачественных опухолей популяция регуляторных Т клеток увеличивается. Одним из современных направлений терапии злокачественных новообразований является поиск путей преодоления толерантности к аутоантигенам, экспрессированным на поверхности опухолевых клеток. Одним из подходов к решению этой проблемы является подавление функции регуляторных Т клеток, ингибирующих иммунологический ответ на них. Полученные результаты позволяют предположить, что возможно ингарон может способствовать снижению супрессорного потенциала регуляторных Т клеток.

Одновременно происходила и нормализация % лимфоцитов, экспрессирующих рецептор трансферрина CD71, показатель до лечения был выше нормы (Рис11).

3. У больных распространенными формами рака молочной железы (РМЖ) проведенное лечение приводило к увеличению % - го содержания различных субпопуляций лимфоцитов. Особый интерес представляет анализ иммунологических данных у больных с клиническим эффектом. В качестве примера можно привести данные больной М. (рис. 12), у которой проведенное лечение привело к полному клиническому эффекту. Иммунологическое обследование выявило повышение % лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD3, CD4, CD38, CD95. Несмотря на то, что % CD16⁺ клеток практически не изменялся в процессе лечения, цитотоксическая активность естественных киллеров возрастила. Таким образом клинический эффект сопровождался улучшением иммунологических показателей. У больной после 4-х курсов лечения была выполнена радикальная мастэктомия. По данным гистологического исследования удаленного материала был отмечен патоморфоз IV степени.

17.4 Заключение.

Проведенное исследование влияния терапии ингароном на основные показатели иммунологической реактивности показало, что ингарон оказывает иммуномодулирующее действие у больных меланомой, раком шейки матки и раком молочной железы: наблюдается тенденция к повышению % лимфоцитов,

экспрессирующих CD5, нормализация % CD3⁺, CD38⁺, CD71⁺, CD25⁺ и HLA-DR⁺ лимфоцитов. Наиболее интересным является влияние ингарона на естественные киллеры. Препарат приводит к нормализации как повышенного, так и пониженного % CD16⁺ клеток. При этом цитотоксическая активность NK-клеток возрастает по отношению к исходному уровню не только у больных, у которых % этих клеток повышается, но и у больных, у которых он снижается до нормы. Таким образом, повышается цитотоксический потенциал естественных киллеров. Полученные данные свидетельствуют, что ингарон играет важную роль в повышении результативности клинического эффекта терапии. Ингарон обладает уникальными эффектами на иммунитет у онкологических больных.

18. Обобщенное обсуждение и выводы.

Зарегистрирована высокая эффективность комбинации Ингарон + Дакарбазин + Ломустин + Цисплатин при лечении диссеминированной меланомы кожи. Эффективность лечения составила: полная ремиссия отмечена в 12,5% случаев, частичная ремиссия – в 25% случаев, стабилизация болезни – в 62,5% случаев. Не было отмечено ни одного случая прогрессирования болезни. Во всех случаях лечение продолжается согласно протоколу.

Проведен 31 курс лечения. Гематологическая токсичность режима Ингарон + Дакарбазин + Ломустин + Цисплатин является незначительной и обратимой. Только в 2,6% случаев отмечалась нейтропения IV ст. Фебрильной нейтропении не отмечено.

В сравнении с историческим контролем данный режим лечения не является более токсичным. Тромбоцитопения и нейтропения III – IV ст. вероятнее всего связана с проведенной химиотерапией, а не с Ингароном.

В этой группе больных проведено 398 системных введений Ингарона. При анализе побочных эффектов не было выявлено какой либо значимой токсичности, связанной с введением Ингарона. Отмечалось повышение температуры тела и ринорея I ст. Таким образом, Ингарон показал очень хорошую переносимость.

Обращает на себя внимание высокие результаты лечения плоскоклеточного рака шейки матки. Ни в одном из 4 случаев не отмечено прогрессирование болезни. В 3 случаях зарегистрирована частичная ремиссия опухоли, в 1 случае – стабилизация болезни. Лечение продолжается согласно протоколу.

Проведено суммарно 10 курсов химио-иммунотерапии. Негематологическая и гематологическая токсичность режима низкая. Не было отмечено ни одного случая гематологической токсичности II, III или IV степени. Следует отметить, что не было отмечено случаев тромбоцитопении.

Данный режим лечения хорошо переносился. Тошнота и рвота II степени отмечались в 2 и в 1 случае соответственно и купировались стандартной антиэметической терапией. Других видов токсичности при анализе всех курсов лечения отмечено не было. Лечение не откладывалось в связи с токсичностью.

За период лечения этим пациентам проведено 50 внутриопухолевых введений Ингарона и 200 системных (подкожных) введений Ингарона согласно протоколу. При анализе полученных данных не было отмечено какой либо токсичности, связанной с Ингароном, при внутриопухолевом и подкожном введении препарата.

В настоящий момент в данное исследование включены 2 пациентки раком молочной железы. Ранее пациентки не получали никакого лечения.

При оценке эффекта отмечено, что в одном случае после 4 курсов лечения зарегистрирован полный эффект и, пациентке с опухолью T4N2M0, (III B ст.) выполнена радикальная мастэктомия после 4 курсов лечения. Полная ремиссия гистологически доказана (патоморфоз IV степени). Во втором случае – отмечена стабилизация болезни, лечение продолжено.

Проведено суммарно 8 курсов химио-иммунотерапии по вышеприведенной схеме.

В 1 случае отмечалось развитие нейтропении IV ст. без повышения температуры. В большинстве случаев отмечено развитие лейкопении и нейтропении II-III степени. Однако следует отметить, что нейтропении были кратковременны и обратимы. Негематологическая и гематологическая

токсичность режима - низкая. Из негематологической токсичности следует отметить алопецию IIст., связанную с проводимой химиотерапией.

За период лечения этим пациенткам проведено 20 внутриопухолевых введений Ингарона и 104 системных (подкожных) введений Ингарона согласно протоколу. При анализе полученных данных не было отмечено какой либо токсичности, связанной с Ингароном, при внутриопухолевом и подкожном введении препарата.

За время проведения исследования было проведено суммарно 772 введения Ингарона. Из них: 702 введения – системное (подкожное) введение и 70 случаев внутриопухолевого введения. При диссеминированной меланоме кожи проведено 398 системных введений Ингарона, при раке молочной железы – 104 введения системных и 20 введений внутриопухолевых, при раке шейки матки проведено 200 системных и 50 внутриопухолевых введений.

При анализе токсичности, связанной с Ингароном, не было отмечено клинически значимой токсичности. Повышение температуры тела до 37,5⁰С и ринорея I ст. носили обратимый характер, не были выражены и не требовали медикаментозного лечения.

Обращает на себя внимание тенденция снижения гематологической токсичности при высокой эффективности лечения рака шейки матки. Отмечается корреляция между иммунологическим ответом на лечение и эффектом лечения. В процессе лечения у больных раком шейки матки произошло повышение CD3+ до нормы. Как и у больных меланомой у больных РШМ также отмечалась нормализация %-го содержания CD16⁺ лимфоцитов. Интересно, что % лимфоцитов, экспрессирующих активационный маркер CD38⁺ до лечения превышал норму. В процессе лечения процентное содержание этих клеток приходило к норме. У обследованных больных также до лечения был повышен и % лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR, после проведенного лечения наблюдалось снижение этого показателя до нормальных значений. До лечения отмечалось значительно превышающее норму количество CD25⁺ лимфоцитов. В процессе лечения % этих клеток сильно снижался и приходил к норме. Важно отметить, что маркер CD25 является не только маркером активации лимфоцитов,

но в большей степени маркером регуляторных Т клеток, препятствующих эффективному иммунологическому ответу на опухоль.

Обращает на себя внимание факт высокой эффективности лечения больных диссеминированной меланомой кожи. Из 8 больных, которым проведено не менее 2 курсов (от 2 до 6 курсов) в настоящее время не зарегистрировано ни одного случая прогрессирования болезни. В одном случае удалось достичь полной ремиссии болезни, что позволило провести оперативное лечение в профилактических целях. В другом случае отмечается полная регрессия метастазов в печень и уменьшение количества пораженных лимфоузлов. Эффект лечения нарастает. В дальнейшем планируется оперативное лечение для удаления оставшейся опухоли. Возможно ключевую роль в усилении эффективности лечения играет Ингарон.

Получены принципиально новые данные о влиянии Ингарона на иммунитет при злокачественных опухолях. Определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных меланомой показало, что практически у всех исследованных больных после 2-х курсов терапии отмечалось повышение % лимфоцитов, экспрессирующих маркер Т лимфоцитов CD5 по сравнению с исходным уровнем. Практически у всех больных до лечения отмечались нарушения процентного содержания NK клеток ($CD16^+$): это выражалось как в увеличении показателя выше нормы, так и в снижении его ниже нормы. Проведенное лечение способствовало нормализации % NK клеток ($CD16^+$), как у больных с показателями, превышающими норму, так и с показателями ниже нормы. Представляется особенно важным, что при этом статистически значимое снижение % $CD16^+$ клеток сопровождалось повышением цитотоксической активности NK клеток. Полученные данные указывают на повышение цитотоксического потенциала естественных киллеров под влиянием Ингарона. У больных с исходно низким % этих клеток, повышение их процентного содержания также сочеталось с повышением цитотоксической активности. Таким образом, цитотоксическая активность естественных киллеров после 2-х курсов терапии возрасала. Особенно важным является тот факт, что

NK клетки осуществляют контроль процессов диссеминации и метастазирования. Экспериментальные исследования показали, что удаление NK клеток приводит к резкому увеличению количества метастазов у мышей. У обследованной группы больных меланомой до лечения отмечался повышенный по сравнению с нормой уровень CD38⁺ лимфоцитов. В результате проведенного лечения произошло снижение до уровня нормальных показателей % лимфоцитов, экспрессирующих этот маркер. Наблюдалось также снижение % наивных лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD45RA, и, хотя оно было в пределах нормы, различие было статистически значимым ($P = 0,019$).

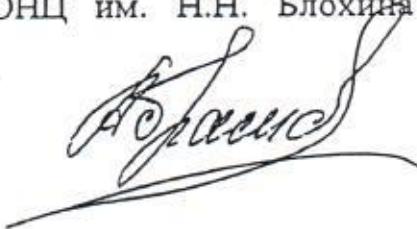
Одним из наиболее благоприятных факторов прогноза лечения при раке молочной железы является достижение полной, морфологически подтвержденной, регрессии болезни. Особый интерес представляет анализ иммунологических данных у больных с клиническим эффектом. В качестве примера можно привести данные больной М.З.Х. (пример № 3), у которой проведенное лечение привело к полному клиническому эффекту. Иммунологическое обследование выявило повышение % лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD3, CD4, CD38, CD95. Несмотря на то, что % CD16⁺ клеток практически не изменялся в процессе лечения, цитотоксическая активность естественных киллеров возрастила. Таким образом клинический эффект сопровождался улучшением иммунологических показателей. У больной после 4-х курсов лечения была выполнена радикальная мастэктомия. По данным гистологического исследования удаленного материала был отмечен патоморфоз IV степени (полное исчезновение рака молочной железы).

С учетом полученных данных о высокой эффективности лечения и низкой токсичности можно рекомендовать использование Ингарона в онкологической практике:

- в комбинации с химиотерапией
- в качестве иммуномодулятора

Исполнители:

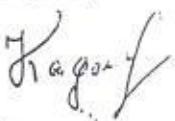
- Старший научный сотрудник отделения комбинированных методов лечения и химиотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, кандидат медицинских наук, М.Е. Абрамов.



- Руководитель гинекологического отделения ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, доктор медицинских наук, профессор, В.В. Кузнецов.



- Заведующая централизованным клинико-лабораторным отделом ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, академик РАЕН, профессор З.Г. Кадагидзе



Влияние терапии ингароном в сочетании
с химиотерапией на % CD5⁺ лимфоцитов
у больных меланомой

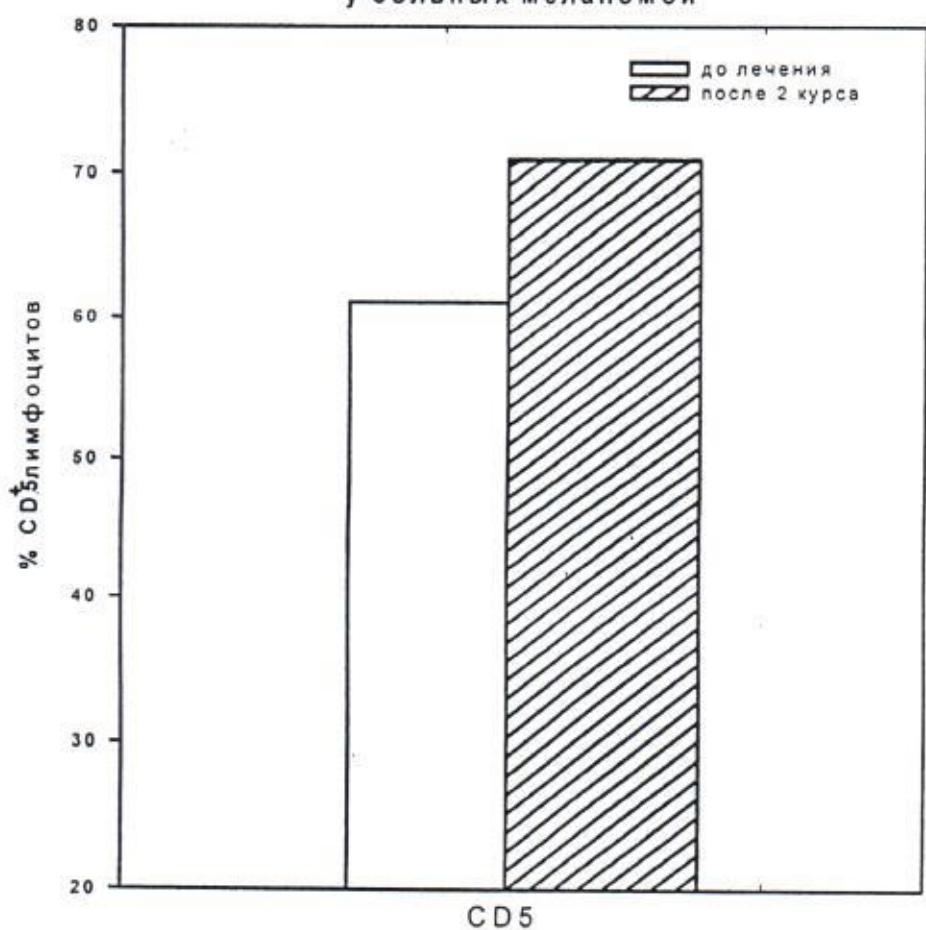
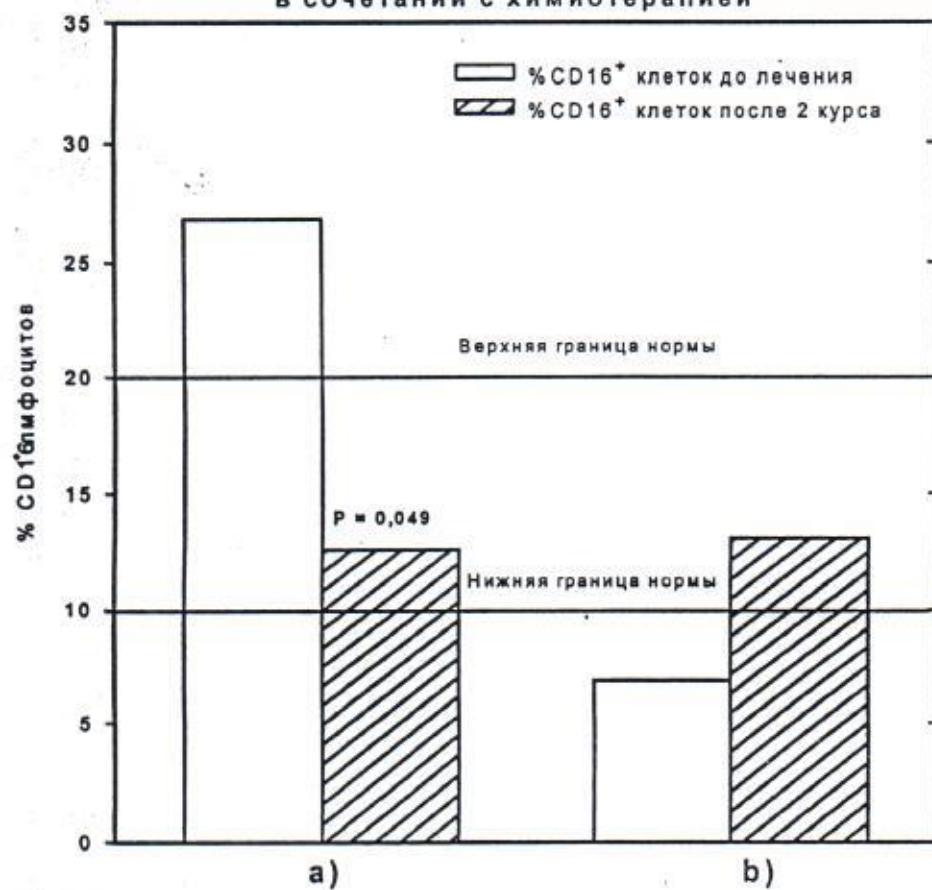


Рис. 2

**Изменения % CD16⁺ лимфоцитов у больных
меланомой при лечении ингароном
в сочетании с химиотерапией**



**а) изменение % CD16⁺ лимфоцитов у больных
с исходно превышающими норму значениями.**

**б) изменение % CD16⁺ лимфоцитов у больных
с исходными значениями ниже нормы.**

Рис. 3.

Влияние терапии ингароной в сочетании
с химиотерапией на цитотоксическую
активность NK клеток у больных меланомой



Рис. 4

Изменение % CD38⁺ и CD45RA⁺ лимфоцитов
у больных меланомой при лечении ингароном
в сочетании с химиотерапией

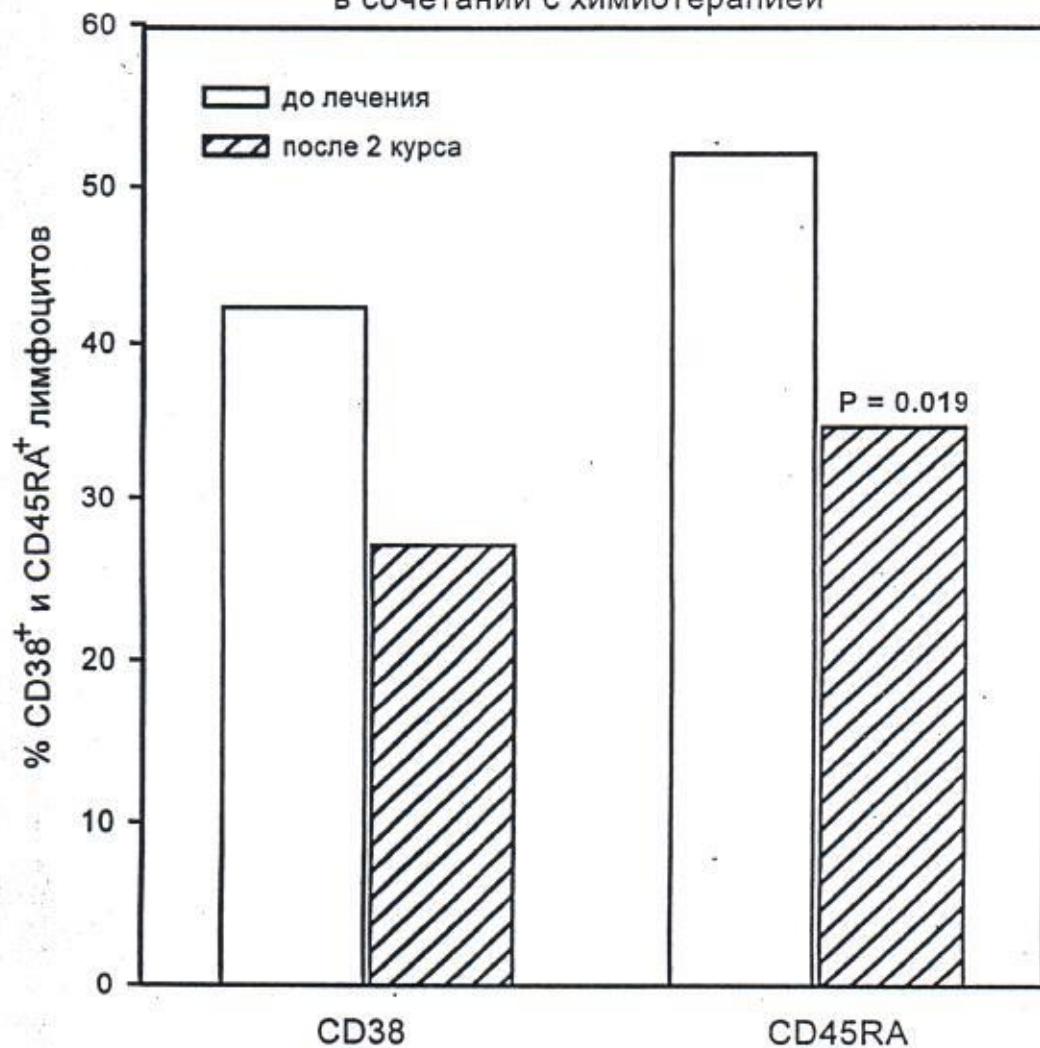


Рис. 5

Изменение % CD3⁺ лимфоцитов у больных
раком шейки матки при лечении ингароном
в сочетании с химиотерапией

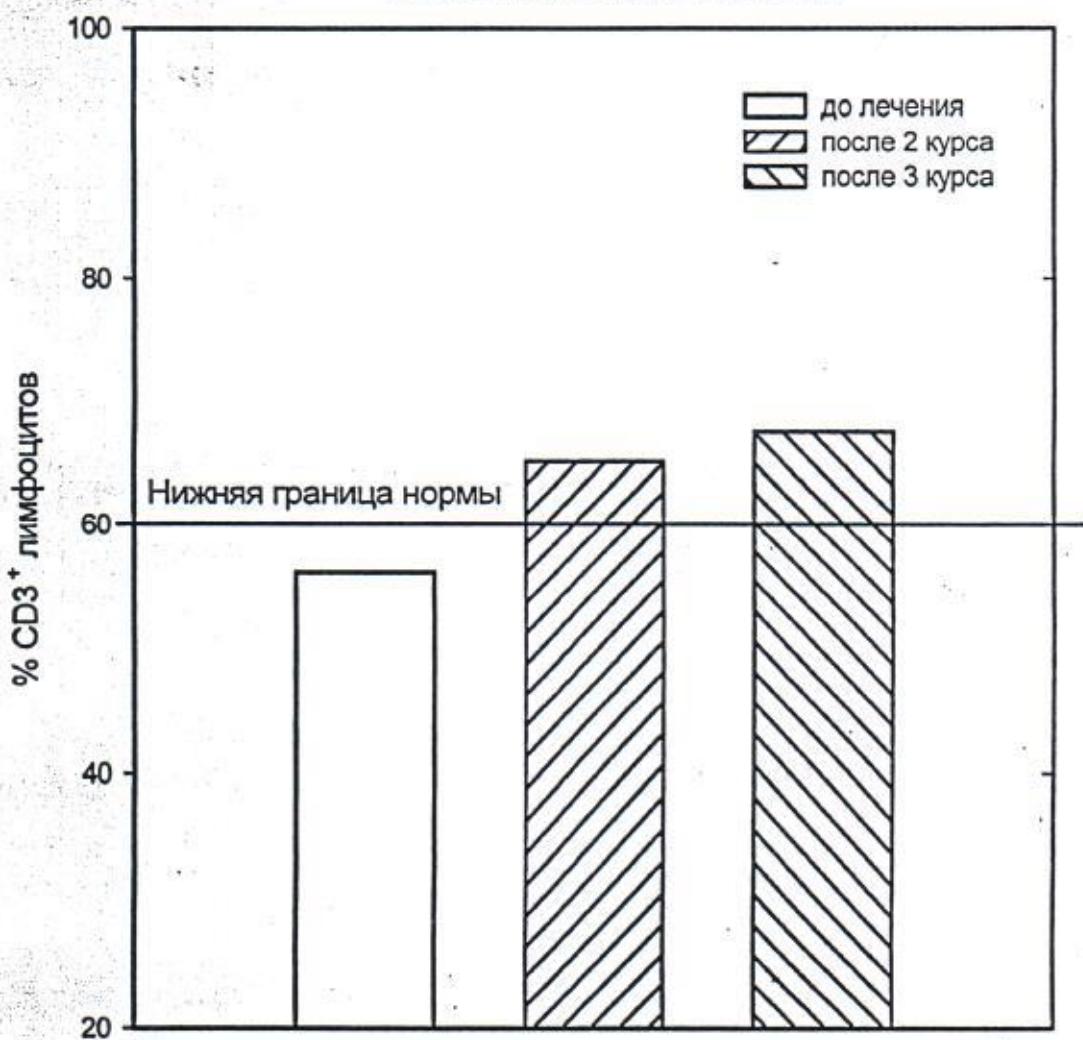


Рис. 6

Изменение % CD16⁺ лимфоцитов
у больных раком шейки матки при лечении ингароном
в сочетании с химиотерапией

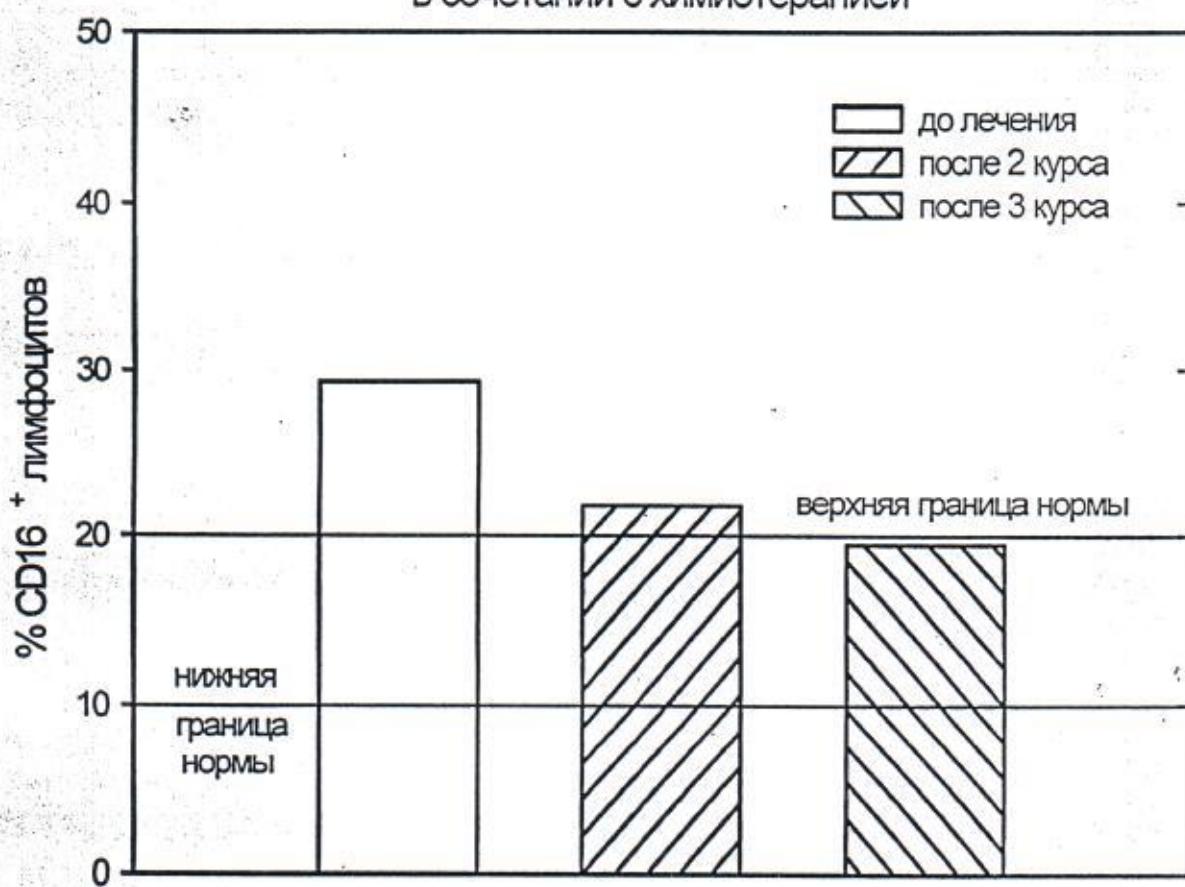


Рис. 7

Изменение % CD38⁺ лимфоцитов
у больных раком шейки матки при лечении ингароном
в сочетании с химиотерапией



Рис. 8

Изменение % HLA-DR⁺ лимфоцитов
у больных раком шейки матки при лечении ингароном
в сочетании с химиотерапией

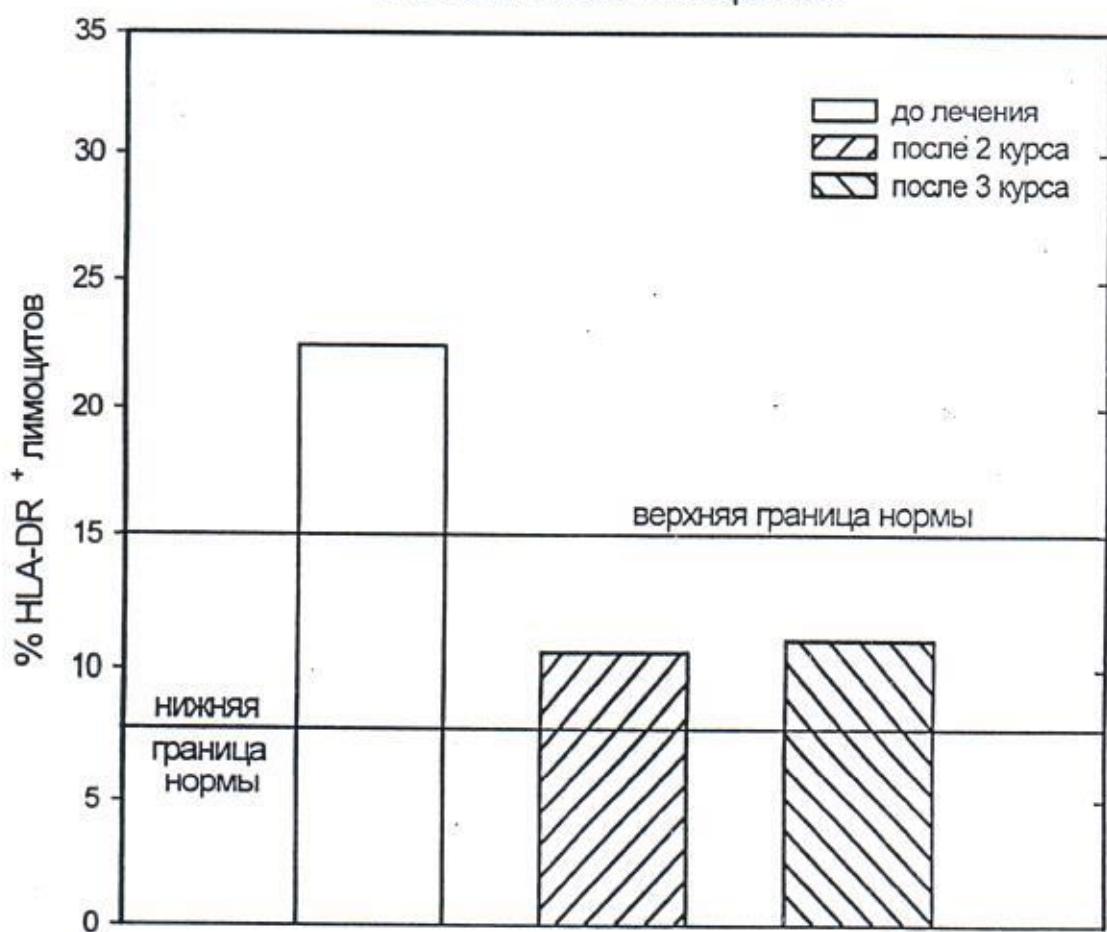


Рис. 9

Изменения % CD25⁺ лимфоцитов
у больных раком шейки матки при лечении ингароном
в сочетании с химиотерапией

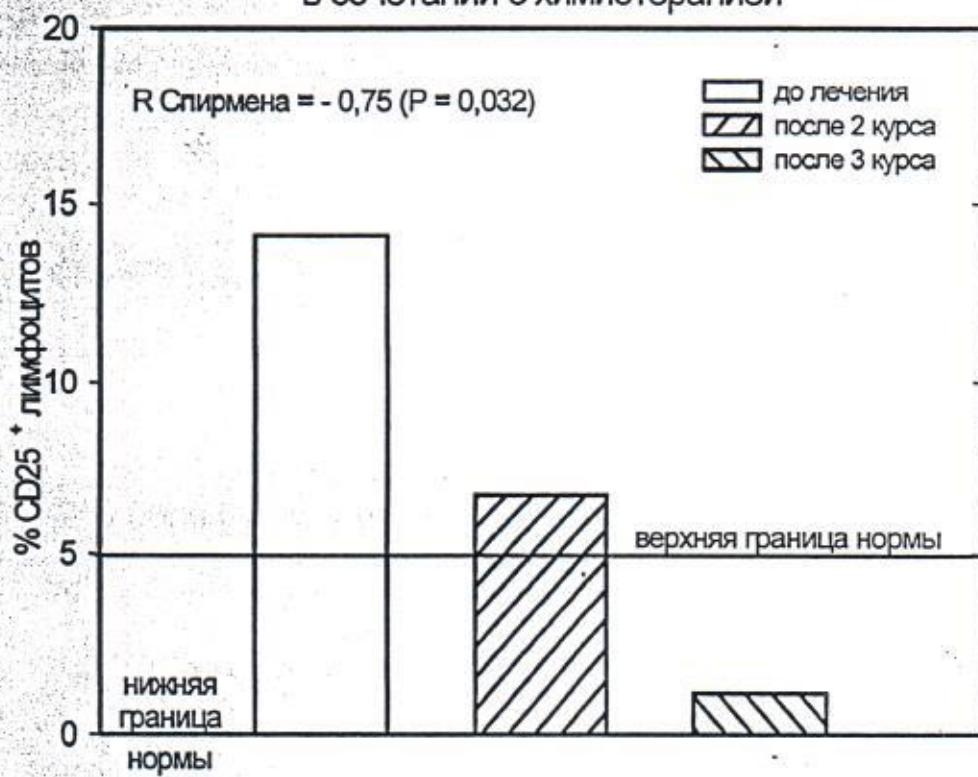


Рис.10

Изменения % CD71⁺ лимфоцитов
у больных раком шейки матки при лечении ингароном
в сочетании с химиотерапией

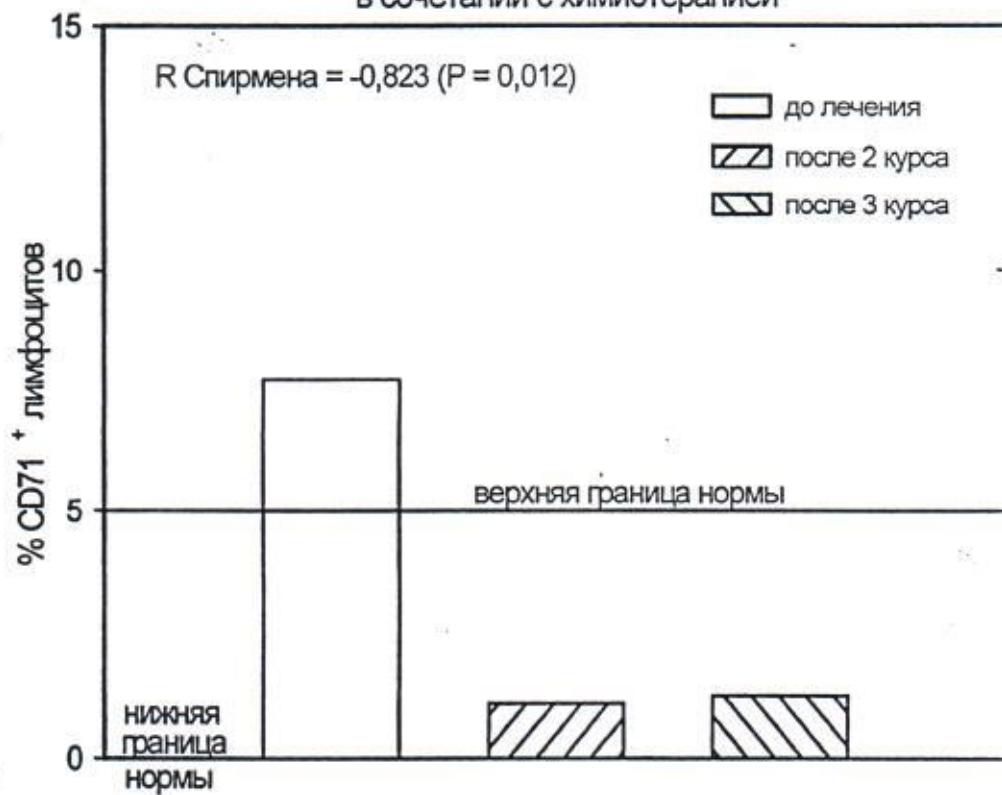


Рис. 11

**Изменение % CD3⁺, CD4⁺, CD38⁺, CD95⁺, CD16⁺ лимфоцитов
и цитотоксической активность NK клеток при раке молочной железы
в процессе лечения ингароном в сочетании с химиотерапией**

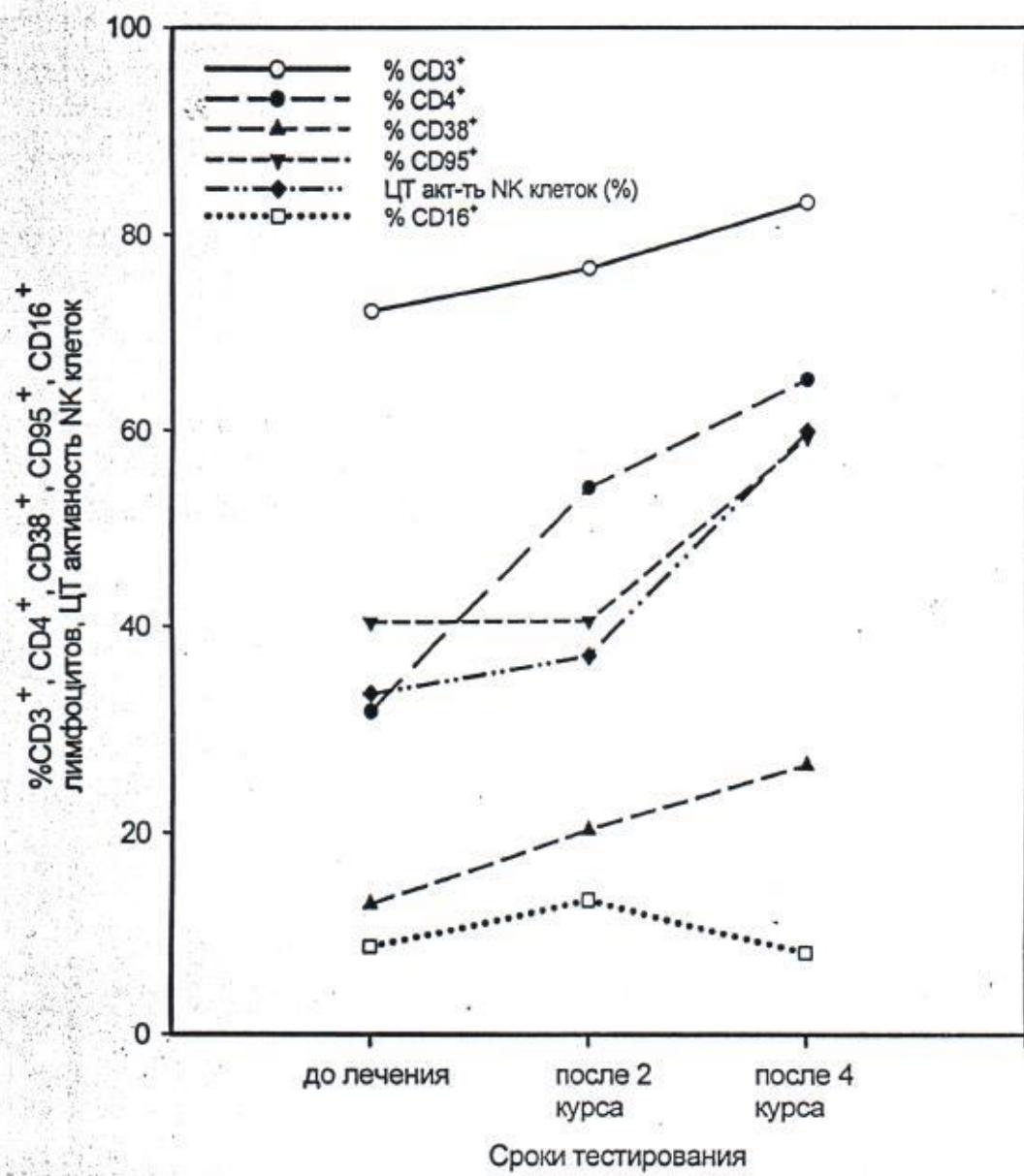


Рис. 12