

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН
ФГБУ «Научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского Минздрава РФ
ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированной медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА
России АНО «Национальный институт регенеративной медицины»
ЗАО Клиника восстановительной интервенционной неврологии и терапии «НейроВита»

«УТВЕРЖДЕН»

на заседании Ученого Совета НИИ экспериментальной
диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Российский
онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»
Российской Академии Медицинских Наук

Протокол заседания № от «26» июня 2012 г.

«УТВЕРЖДЕН»

на заседании Ученого Совета ФГБУ Федеральный
научно-клинический центр специализированной
медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА
России

Протокол заседания № от «20» июня 2012 г.

ПРОТОКОЛ № 1 MCL/2012

НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

«ПРОТЕОМ-ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ МЕТАТСТАЗОВ РАКА ЛЕГКОГО В ГОЛОВНОЙ МОЗГ»

ОТКРЫТОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Тип документа: клинический протокол

Фаза: I/IIa

Дата выпуска: 26.05.2012

Количество страниц: 95

Запрещается использование, опубликование, разглашение без письменного согласия ФГБУ РОНЦ им Н.Н.Блохина РАМН, ЗАО Клиника восстановительной интервенционной неврологии и терапии «НейроВита», ФГБУ «Научный центр социальной и судебной психиатрии им В.П.Сербского» Минздрава РФ, АНО «Национальный институт регенеративной медицины», ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России

Москва 2012

СПИСОК ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ:

Главный исследователь:

Барышников Анатолий Юрьевич д.м.н. профессор, член –корр. РАМН Директор НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ РОНЦ им Н.Н.Блохина РАМН

Координаторы исследования:

Научный координатор :Полоцкий Борис Евсеевич д.м.н. профессор ведущий научный сотрудник отделения хирургического торокального НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им Н.Н.Блохина РАМН

Организационный координатор : Брюховецкий Андрей Степанович д.м.н., профессор, директор АНО «Национальный институт регенеративной медицины», генеральный директор ЗАО Клиника восстановительной интервенционной неврологии и терапии «НейроВита»

Рабочая исследовательская группа протокола:

Менткевич Г. Л., -Заместитель директора по лечебной и научной работе НИИ детской онкологии ФГБУ РОНЦ им Н.Н.Блохина РАМН д.м.н., профессор

Евсеев Н.Г. д.м.н.профессор Заместитель генерального директора по научной и лечебной работе - Главный врач ЗАО Клиника «НейроВита»

Долгополов И.С. Руководитель отделения гемабластозов и трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии ФГБУ РОНЦ им Н.Н.Блохина РАМН д.м.н.

Чехонин В.П. д.м.н., профессор, академик РАМН Руководитель отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «Научный центр социальной и судебной психиатрии им В.П.Сербского»,

Бекашев А.Х. д.м.н. Руководитель нейрохирургического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им Н.Н.Блохина РАМН

Молчанов И.А. д.м.н. Руководитель онкологического центра ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированной медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России

Фу Р.Г. к.м.н., научный сотрудник нейроонкологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им Блохина РАМН

Коваленко Н.И. Руководитель стационарного отделения ЗАО Клиника «НейроВита»

Казьмин С.Н. к.м.н. Руководитель отделения анестезиологии и реанимации ЗАО Клиника «НейроВита»

Мхеидзе Д.М., к.м.н. Руководитель Банка костного мозга НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им Блохина РАМН

Тупицын Н.Н. д.м.н., профессор Руководитель лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Чкадуа Г.З. к.м.н, Научный сотрудник НИИ экспериментальной терапии опухолей ФГБУ РОНЦ им Блохина РАМН .

Орехов М.Н. врач –онколог ЗАО Клиника «НейроВита»

Илюхов А. Н. врач- онколог ЗАО Клиника «НейроВита»

Шевченко В.Е. д.б.н., профессор Руководитель лаборатории онкопротеомики НИИ канцерогенеза ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Ковалев С.В. аспирант лаборатории онкопротеомики НИИ канцерогенеза ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Аушкап С.С. м.н.с. лаборатории онкопротеомики НИИ канцерогенеза ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Введение

1. Проблема терапии рака легкого

В начале XXI века рак легкого (РЛ) остается одной из основных причин смерти онкологических больных в мире (Н. И. Переводчикова, 2003). Ежегодно в мире раком легкого заболевает более миллиона человек и если учесть, что число умерших от этого заболевания близко к числу заболевших (ежегодно регистрируется более 900 тысяч смертей от рака легкого) очевидна социально-экономическая значимость проблемы предупреждения, диагностики и лечения рака легкого.

Парадоксально, но несмотря на то, что важнейший этиологический фактор этого заболевания известен (86% случаев заболевания среди мужчин и 49% среди женщин связаны с курением), успехи в области профилактики рака легкого остаются достаточно скромными. В России в 2000 году раком легкого заболело 63,1 тыс. человек, что составляет 14,1% в структуре заболевания населения России, а число умерших от рака легкого равнялось 58,9 тысячам, т. е. отношение числа умерших к числу заболевших "груз заболевания" составило 0,93 (общемировой показатель 0,86). Статистика заболеваемости и смертности от рака легкого представлена в обзоре Е. М. Аксель (2003)

Классическое разделение РЛ на 2 основные группы - мелкоклеточный (МРЛ) и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), сложившееся еще в семидесятые годы на основании различий в течении опухолевого процесса, теперь получило свое объяснение в особенностях молекулярно-генетических характеристик различных типов рака легкого (Зборовская И. Б., Чижиков В. В., 2003). С созданием в последние 5 лет молекулярно-нацеленных "таргетных" препаратов (target - мишень, цель), таких как Иресса, Герцептин и других изучение молекулярных особенностей опухоли приобрело практическое значение для выбора оптимальной терапевтической тактики.

К сожалению, хирургия остается ведущим методом лечения больных раком легкого. Совершенствование и реальное улучшение хирургического лечения НМРЛ связано прежде всего с расширением объема операций на путях лимфооттока. Выполнение ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекции, позволяющее повысить радикальность хирургического метода, становится современным стандартом оперативного вмешательства. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможности хирургического лечения НМРЛ представлены в ряде работ М. И. Давыдовым и Б. Е. Полоцким (2003, 2005, 2011) и в данном протоколе обсуждаться не будут.

Новым в лечении НМРЛ является возможность использование неоадьювантной химиотерапии, целесообразность которой доказана у больных с III стадией заболевания и возможность применения которой у больных с более ранними стадиями продолжает изучаться. Этой проблеме, также как и проблеме адьювантной химиотерапии, посвящены ряд статей А. М. Гарина с соавт. (2003, 2006, 2012), в котором рассматриваются современные возможности неоадьювантной и адьювантной химиотерапии при НМРЛ и МРЛ. В то время как неоадьювантная химиотерапия при НМРЛ все больше завоевывает признание, отсутствуют доказательства целесообразности адьювантной химиотерапии при этом типе опухоли. В противоположность этому при МРЛ адьювантная комбинированная химиотерапия является обязательным условием успеха хирургического лечения, которое возможно для ограниченной группы больных в ранней стадии заболевания, а неоадьювантная химиотерапия пока не находит практического применения.

Успехи химиотерапии в лечении РЛ очевидны. За последние годы определилось место новых цитостатиков 90х годов - таксанов, ингибиторов топоизомеразы I, гемцитабина, навельбина в химиотерапии рака легкого. При НМРЛ включение этих препаратов в режимы комбинированной химиотерапии позволило не только преодолеть 30% порог эффективности, характерный для возможностей химиотерапии девяностых годов, но и увеличить выживаемость больных с местнораспространенным и метастатическим НМРЛ.

Целая группа принципиально новых молекулярно нацеленных или таргетных препаратов изучается в клинике при НМРЛ и МРЛ. Реально можно говорить о доказанной противоопухолевой активности ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) Ирессы (ZD1839) при НМРЛ. Есть основания рассчитывать на то, что включение препаратов этой группы в режимы комбинированной химиотерапии позволит улучшить результаты лечения больных раком легкого, увеличив их выживаемость. Обязательным условием клинического изучения таргетных препаратов, обладающих истинной избирательностью действия, является четкая молекулярно-генетическая характеристика опухоли у каждого больного.

Проблемы химиотерапии НМРЛ сегодня хорошо разработаны и рекомендованы качественные схемы использования новых противоопухолевых препаратов (В. А. Горбунова и А. Ф. Маренич, 2003,) применение таргетных препаратов (С. А. Тюляндин, 2003, 2007, 2009). Получены определенные достижения в терапии МРЛ. При МРЛ возможности терапии за последние годы изменились менее существенно, чем при НМРЛ. Стандартом лечения локализованного МРЛ остается комбинированная химиотерапия в сочетании с облучением опухоли и средостения. Показана возможность излечения до 25% больных с локализованным МРЛ, начавших лечение в хорошем общем состоянии и ответивших полной регрессией опухоли на индукционную терапию. В рандомизированных исследованиях показано, что профилактическое облучение головного мозга не только снижает риск развития церебральных метастазов, но и увеличивает выживаемость больных (Н. И. Переводчикова и М. Б. Бычков, 2003).

Современная лучевая терапия, являющаяся важнейшим компонентом комплексного лечения больных как МРЛ так и НМРЛ, освещается в соответствующих разделах З. П. Михиной, также как и возможности комплексного лечения при метастазах в головной мозг с использованием лучевой терапии, химиотерапии и комбинации этих методов. Рак легкого, особенно НМРЛ чаще поражает больных пожилого возраста. Особенности лечения таких больных, для которых сам по себе возраст не является основанием к отказу от химиотерапии, рассматриваются в разделе, написанном Н. С. Бесовой. Традиционно итоги новейших исследований по лечению различных форм злокачественных опухолей обсуждаются на ежегодной конференции ASCO. Краткое изложение итогов обсуждения результатов лечения рака легкого на ASCO 2002 представлены в обзоре М. Б. Бычкова (2003).

2. Метастазы рака легкого в головной мозг

По данным ряда ведущих отечественных исследователей рака легкого (Михина З. П., Бычков М. Б., Насхлеташвили Д. Р., 2003) метастатическое поражение головного мозга - серьезное осложнение течения рака легкого, которое отмечается в 34 - 66% случаев. По числу больных, у которых выявлены метастазы в головной мозг, рак легкого (РЛ) занимают ведущее место. Это связано с высокой заболеваемостью раком легкого и со значительной частотой метастазирования в мозг. Внутримозговые метастазы в 10 - 22% могут быть первым проявлением заболевания либо обнаруживаться во время индукционного курса лечения больных (1). При мелкоклеточном раке легкого (МРЛ) метастазы в головном мозгу обнаруживаются в большинстве случаев в течение первого - второго года заболевания.

По данным разных авторов частота их колеблется при жизни от 14,8% до 48,8%, по данным аутопсии - от 30% до 70%, рассчитанные по прогностическим кривым (актуриальная частота) - от 47% до 80% (2).

За последние годы все больше появляется публикаций о росте частоты метастазов немелкоклеточного рака легкого в головной мозг, особенно в группах больных, у которых современными методами лечения удается увеличить продолжительность жизни.

В исследовании SWOG 9504 (3) 83 пациента с доказанной при медиастиноскопии IIIВ стадией НМРЛ, были пролечены одновременной лучевой (СОД 61 Гр) и химиотерапией (этопозид+ цисплатин) с последующими 3 курсами "консолидации" доцетакселом. При увеличении среднего срока наблюдения до 28 мес. медиана выживаемости больных составила 27 мес. Достигнутая медиана времени до прогрессирования (16 мес.) на 6 - 8 мес. превышала показатели, полученные в ранее проводимых кооперированных исследованиях. Интересно, что почти у трети больных с прогрессированием заболевания развивались метастазы в головной мозг. Эти наблюдения даже позволили некоторым исследователям высказать идею о необходимости профилактического облучения головного мозга у больных местнораспространенным НМРЛ, закончившим комбинированное лечение.

Burkes с соавт. (4) предоставил данные исследования, где 65 больных с гистологически верифицированной IIIА (N2) стадией НМРЛ, получали MVP (митомин С, Винбластин и цисплатин) с последующей операцией. Среди пациентов с рецидивом заболевания у 42% выявлены метастазы в головной мозг, причем у 32% они были единственным проявлением прогрессирования.

Таблица 1

Результаты исследований различных режимов химиотерапии при метастатическом поражении головного мозга у больных НМРЛ

Схемы химиотерапии	Число пациентов	ЧР	ПР	ОЭ абс. (%)	Выживаемость в мес.	Литература
Вепезид	14	2	2	4 (29%)	-	(5)
Карбоплатин, вепезид	18	3	3	6 (33%)	6,5	(6)
Цисплатин	24	2	3	5 (21%)	-	(7)
Цисплатин, фотемустин	31	2	0	2 (6%)	4	(8)
Карбоплатин, вепезид	39	1	4	5 (13%)	5,5	(9)
Цисплатин, тенипозид	23	3	5	8 (35%)	5	(10)
Тенипозид, ломустин	30	0	5	5 (17%)	-	(11)

ПР - полная регрессия, ЧР - частичная регрессия, ОЭ - общий эффект

Следует также отметить, что в публикациях результатов лечения метастазов в мозг, больные с первичным раком легкого не разделяются по морфологическим формам, соответственно первичной опухоли. Так в исследованиях при изучении прогностических факторов у 1292 больных с метастазами в головной мозг, 721 пациента, имеющих рак легкого, были разделены на две группы: 136 больных с аденокарциномой и 585 - с другими формами рака. При аденокарциноме медиана выживаемости и процент больных, проживших 6 мес., один и два года, были достоверно выше аналогичных показателей при прочих морфологических формах (4.1 мес., 40%, 18% и 7% против 3 мес., 25%, 6% и 1%, соответственно).

Однако в связи с тем, что при мелкоклеточном раке легкого с 80 годов разрабатывается проблема профилактического облучения головного мозга, а появившиеся метастазы высокочувствительны к лучевой и химиотерапии, большее число исследований до настоящего времени осуществляется при данной форме рака.

Наиболее информативными современными методами диагностики внутримозговых метастазов являются магнитный резонанс (МР) и рентгеновская компьютерная томография (РКТ). МР позволяет выявить метастатическое поражение задней черепной ямки и коры головного мозга, а РКТ более чувствительна в определении острого кровоизлияния и изменений костной структуры черепа. РКТ с контрастированием позволяет обнаруживать в 95 - 100% случаев метастазы в мозг, кровоизлияния, кальцинаты и отек нормальных тканей мозга, а также оценивать их изменения в динамике .

Отличительной особенностью метастазов в головной мозг является их расположение в замкнутом объеме черепной коробки. Рост опухоли с сопутствующим отеком вследствие повышения внутричерепного давления может вызвать смещение ствола мозга и вклинение его в большое затылочное отверстие, приводя к нарушению наиболее важных функций организма (дыхания, сердечно-сосудистой и регуляторной деятельности). Отсутствие лимфатической системы приводит к плохому дренажу мозга, а наличие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) служит "убежищем" для опухолевых клеток и предохраняет их от различных воздействий, что, как считалось ранее, обуславливало неэффективность почти всех химиотерапевтических препаратов.

Причина отека головного мозга вторична и обусловлена повышением проницаемости сосудов с последующим выходом жидкости в межклеточное пространство белого вещества.

Для восстановления тонуса сосудов головного мозга и уменьшения их проницаемости используются кортикостероиды: преднизолон, дексаметазон. Kofman с соавт. (1957) одними из первых описали благоприятный эффект кортикостероидов у 22 больных первичными и вторичными опухолями мозга при приеме внутрь или внутривенно с улучшением неврологической симптоматики у 14 (63,6%). У части больных авторы отметили быстрое и значительное улучшение в течение нескольких часов после введения препарата, в то время как у других эффект развивался более постепенно в течение нескольких дней. В других исследованиях после приема кортикостероидов было получено быстрое уменьшение признаков повышенного внутричерепного давления у 70 -80% больных. Эффект обычно проявлялся в течение 12-18 часов и достигал максимума в течение 4 дней. Симптоматическое улучшение сопровождалось увеличением церебрального кровотока и ангиографическими признаками снижения отека вокруг опухоли. Более выраженный эффект отмечался у больных с общемозговой симптоматикой при распространенном отеке мозга и признаках вклинения. При этом у таких больных кортикостероиды могут спасти жизнь (21).

Дексаметазон предпочтительнее преднизолона и метилпреднизолона из-за его низкой минералкортикоидной активности, пролонгированного действия и быстрого эффекта.

На основании эмпирических данных чаще всего применяется дексаметазон в дозах 10-16 мг в день, но при отсутствии эффекта доза может быть повышена. В идеальном случае, только больные, ответившие на кортикостероиды, могут продолжать их прием длительное время. После исчезновения или смягчения клинических симптомов назначается поддерживающая доза дексаметазона 2-4 мг в сутки. Важно поддерживать уровень доз по возможности наименьшим, так как потенциальными побочными эффектами являются инфекционные осложнения, гипергликемия, системные отеки, кушингоподобное состояние, диспепсия, увеличение веса, миопатия, остеопороз и различные неврологические симптомы (22).

Продолжительность жизни больных при использовании кортикостероидов увеличивается по сравнению с нелечеными пациентами в среднем на один месяц (22, 23).

Лучевая терапия при лечении метастазов в головной мозг применяется более 30- лет. Значительный вклад в определение эффективности лучевого лечения внесли работы Онкологической группы лучевой терапии (RTOG), проанализировавшие результаты 1812 больных, из которых у 1067 пациентов первичной локализацией был рак легкого. (24, 25). Сравнивая эффективность четырех различных схем облучения - 30 Гр в 2-3 недели и 40 Гр в 3-4 недели, авторы не обнаружили существенных различий ни в частоте уменьшения неврологической симптоматики, ни в сроках наступления улучшения и степени выраженности. Изучая выживаемость больных с метастазами в мозг, авторы выделили группы риска, которые определялись исходным состоянием пациентов по Карновскому (КС) и тяжестью неврологической симптоматики (НФК). Применение стероидной терапии совместно с лучевой терапией не оказало заметного влияния на среднюю продолжительность жизни, но у больных с тяжелыми неврологическими нарушениями (III - IV НФК) при их использовании отмечена лучшая переносимость лечения и более быстрое наступление улучшения. Наибольшее число публикаций, свидетельствующих о высокой эффективности облучения при метастатическом поражении головного мозга, представлено при МРЛ.

Высокая чувствительность МРЛ к ионизирующему излучению, а также накопленный опыт по снижению частоты поражения головного мозга в 2,5 - 4 раза при использовании "профилактического" облучения мозга (ПОМ), обусловили введение его во многие лечебные схемы (27, 28, 29). При проведении ПОМ многие авторы обычно применяют суммарные дозы 25-30Гр за 10 фракций, но имеются работы, в которых указано на необходимость подведения более высоких доз - до 40-45Гр (26).

В результате рандомизированных испытаний создалось мнение, что ПОМ уменьшало частоту метастазов в мозг, но не влияло на выживаемость, и увеличивало число больных с серьезными неврологическими изменениями, которые связывали с лучевым методом. В течение последних лет, роль и риск ПОМ были частично разъяснены двумя крупномасштабными рандомизированными испытаниями и одним мета анализом (27, 29, 30). Эти исследования позволили сделать следующие комментарии:

1) Частота метастазов в мозг без ПОМ увеличилась с увеличением времени наблюдения за больными и достигала 67%;

2) ПОМ уменьшало частоту поражения мозга от 67 % до 40 % при наблюдении за больными 2 года;

3) За этот же срок не отмечено значительных неврологических повреждений от ПОМ, оцененных по РКТ или при неврологических исследованиях и наблюдении за больными;

4) Большинство больных имели неврологические нарушения перед началом ПОМ;

5) Пациенты с полной регрессией первичной опухоли и ПОМ имели увеличение выживаемости на 5,4 % при наблюдении 3 года. Улучшение выживаемости отмечено у больных, у которых метастазы в мозг были единственным местом прогрессирования (31).

Несмотря на положительную оценку роли ПОМ в настоящее время, ряд вопросов все еще остаются нерешенными: оптимальный выбор времени проведения ПОМ, суммарные дозы и возможные лучевые повреждения мозга через 5 лет. Данные мета-анализа и исследования (30, 31) позволили предложить более раннее начало ПОМ и в более высоких дозах, что повысило результативность лечения. Вопрос, касающийся суммарной дозы ПОМ, решается действующим Европейским исследованием.

Продолжаются поиски оптимальных режимов фракционирования и в лечении выявленных метастазов в головной мозг (25, 32, 33, 34, 35). Считается, что причинами недостаточной эффективности и рецидивов метастазов в большинстве случаев (50-75%) являются низкие суммарные дозы, используемые при облучении всего головного мозга.

В последние годы вопрос о совместном действии лекарственного и лучевого метода у больных МРЛ решается не только для первичной опухоли, но и относительно отдаленных метастазов, особенно внутримозговых.

Первые имеющиеся сведения об эффективности различных химиопрепаратов были зачастую противоречивы (36, 37). Применение эндоксана, фторафура и циклофосфана не показало у больных сколько-нибудь заметной регрессии неврологической симптоматики, однако использование винкристина, метотрексата, производных нитрозомочевины и препаратов платины способствовало достижению ремиссии у части больных (38, 39). К тому же такие препараты, как винбластин, 5-фторурацил, циклофосфан, блеомицин, цисплатин, митоксантрон и этопозид обнаруживались в метастатической опухолевой ткани в достаточно высокой концентрации, тогда как их содержание в окружающих нормальных тканях было минимальным. Этот факт позволил предположить, что опухоль каким-то образом позволяет "обходить" ГЭБ, возможно путем неоваскуляризации (Ushio с соавт., 1977). При изучении конкретных препаратов стало ясно, что чувствительность опухоли к препарату более важна, чем его способность проникать в ткани мозга. Исследованиями (38, 40) установлено, что внутримозговые метастазы не отличаются от других метастазов по чувствительности к полихимиотерапии, поэтому желательно определить наиболее эффективные схемы химиотерапии.

Postmus с соавт. (1995) вводили тенипозид в/в по 150 мг/м², в 1, 3, 5 дни с интервалами 3 недели, 80 больным с метастазами МРЛ в головной мозг. Ответ со стороны метастазов оценивался по РКТ после 2,6 и 12 курсов ХТ. Улучшение получено у 26 из 80 (33%) больных с медианой продолжительности ответа 5,4 месяца для пациентов с полной регрессией и 4,2 месяца - с частичной. На результаты лечения влияло состояние больных по Карновскому и число курсов ХТ, которые проводились до появления метастазов в головной мозг. Смерть от токсичности ХТ отмечена у восьми пациентов, семь из которых прежде получали химиотерапию (41).

В настоящее время проходят клинические испытания ингибиторы топоизомеразы I (топотекан и иринотекан) и таксаны (Таксотер и Таксол). Приводятся сведения об активности топотекана при метастазах МРЛ в головной мозг (50, 51).

Glantz с соавт. (1999), изучали эффективность совместного применения облучения головного мозга (36 Гр за 12 сеансов) и паклитаксела (250 мг/м² в неделю № 3) по сравнению с только лучевой терапией у 86 пациентов. Пациенты в I группе имели лучшую годовичную выживаемость (9,6%), но и более высокую токсичность, в основном в виде периферической нейропатии (52).

В РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в настоящее время проведен анализ комплексного лечения 106 больных МРЛ с метастазами в головной мозг. Мужчин было 102, женщин - четыре, средний возраст больных составил $53,8 \pm 0,83$ года (медиана - 55 лет). Диагноз МРЛ верифицирован у всех больных, РКТ головного мозга при первичном обследовании проведено у 90 из 106 (84,9%) пациентов. Локализованная форма МРЛ установлена у 46 (43,4%), распространенная у 60 (56,6%) больных.

При лечении первичной опухоли применяли, как правило, химио- и лучевой методы в последовательном режиме. Лучевую терапию на область первичной опухоли и лимфатических узлов корня и средостения провели 71 из 106 (67%) пациенту. Разовые очаговые дозы (РОД) колебались от 2 до 4Гр, а суммарные очаговые дозы (СОД) на первичную опухоль в легком составили 26 - 70Гр (медиана - 48Гр). Лучевая терапия отдаленных метастазов использовалась у 32 из 48 (66,7%) больных. Чаще всего проводилось облучение различных отделов скелета - 38,5%, в 17% случаев - отдаленных лимфатических узлов. В 15,4% случаев лучевая терапия на область метастазов в надпочечники.

Таблица 2

Результаты исследований различных режимов химиотерапии при метастатическом поражении головного мозга у больных МРЛ

Схемы химиотерапии	Число пациентов	ПР	ЧР	ОЭ абс. (%)	Выживаемость в мес.	Литература
Цисплатин, Вепезид, винкристин	21	4	7	11(48%)	3,5	(42)
Карбоплатин, Вепезид	12	3	4	7 (58%)	23	(43)
Циклофосфамид, доксорубин, винкристин	14	1	8	9 (64%)	8,5	(44)
Циклофосфамид, Вепезид, винкристин	25	1	8	9 (36%)	7,5	(45)
Цисплатин, тенипозид или вепезид	21	-	-	11 (52%)	10	(46)
Вепезид	28	3	7	10 (36%)	8	(47)
Тенипозид	80	6	0	26 (33%)	2,9	(41)
Карбоплатин	20	2	6	8 (40%)	4	(48)
Тенипозид	60	5	8	13 (22%)	3,2	(49)

ПР - полная регрессия, ЧР - частичная регрессия, ОЭ - общий эффект

Химиотерапия являлась основным методом первичного лечения больных (99,1%) как при локализованном, так и распространенном опухолевом процессе. При локализованном МРЛ чаще всего применяли схемы с включением антрациклинов, а комбинация САМ (циклофосфан + Адриамицин + метотрексат) была использована в 72,5% случаев.

Полная регрессия первичной опухоли в результате комплексного лечения была достигнута при локализованном МРЛ у 30 из 46 (65,2%), при распространенном - у 20 из 58 (34,5%) больных.

Рецидивы первичной опухоли возникли в 32% случаев, в сроки с медианой 7,3 мес. Повторные полные ремиссии были получены у 23% больных, в основном в результате ХТ. У пяти из 24 (20,8%) больных МРЛ при лечении отдаленных метастазов получены полные и у 13 (54,2%) - частичные ремиссии.

У всех 106 больных метастазы в головной мозг были верифицированы данными РКТ или МР. У 40 из 90 больных поражение ЦНС выявлено при первичном обследовании. У остальных 66 больных метастазы выявлялись в сроки 1,0- 35,2 мес., медиана - 7,8 мес., при локализованном процессе - 8,1 мес., распространенном - 6,1 мес. Изолированное поражение головного мозга отмечено у 17 пациентов.

Один очаг в головном мозгу имели 31% больных, 2-3 - 42,5%, множественные метастазы - 26,4%. Размеры метастазов колебались от 0,5 до 6,5 см, медиана - 2 см. Большие размеры метастазов нередко сочетались с их распадом, выраженным отеком окружающего вещества мозга, что приводило к смещению срединных структур, появлению гидроцефалии. Мы выделили все подобные случаи, обозначив их как "осложненные метастазы". К осложненным формам поражения мозга отнесли 53 из 106 (50%) больных. По одному признаку осложненных метастазов имели 39 (73,6%) пациентов, сочетание двух - трех признаков отмечено в 14 (26,4%) случаях. Наиболее часто отмечалось смещение срединных структур головного мозга (51,3%), метастазы с распадом - (30%), выраженный отек головного мозга (или гидроцефалия) - 23,4%.

При МРЛ наиболее частыми из общемозговых симптомов были головные боли (38,0%), реже - головокружение (25,2%), тошнота (13,4%), рвота (9,4%). Локальные или общие эпилептические припадки отмечены у 10,4% больных.

Наиболее частыми очаговыми симптомами были двигательные нарушения в виде слабости в конечностях, односторонних парезов - в 33,5% случаев. Симптомы, связанные с поражением мозжечка, черепно-мозговых нервов отмечались у 25,9% и 24,5% больных, соответственно.

После установления диагноза метастазов в головной мозг назначалась дегидратационная терапия. Основными препаратами были кортикостероиды и мочегонные, снижающие внутричерепное давление. Дозы кортикостероидов определялись, исходя из неврологического статуса больных, выраженности общемозговых симптомов, данных объективных исследований (РКТ, МР головного мозга). При отсутствии симптомов или минимальной их выраженности назначались небольшие дозы кортикостероидов, как правило, для перорального применения, не более 20-30 мг преднизолона, или дексаметазон, в эквивалентной дозировке, начиная с первого дня лучевой терапии. При средней и выраженной степени общемозговых симптомов, наличии признаков осложненных метастазов (распад, смещение срединных структур, обширный перифокальный отек, кровоизлияние в мозг) кортикостероиды назначали за 2-3 дня до начала лечения, в виде

внутримышечных инъекций и/или через рот, в пределах 60-120мг преднизолона, или 8-24мг дексаметазона.

Дегидратационная терапия проводилась у 81 из 106 (76,4%) больных. У всех 81 пациента использовались кортикостероиды, в том числе у 70 - с мочегонными препаратами, а при осложненных случаях - с включением манитола (17 больных). 16 пациентам вводились противосудорожные средства. Эффект от применения дегидратационной терапии возможно было оценить в 68 случаях.

Выраженный положительный ответ в виде значительного улучшения неврологического состояния при применении кортикостероидов и мочегонных отмечен в 13,2% случаев, умеренный - в 70,6%, эффект отсутствовал у 16,2% больных.

Из специфических методов при метастазах в мозг чаще использовалась химиотерапия (ХТ) в самостоятельном варианте (17%) или в сочетании с лучевой терапией (ХТ-ЛТ) в разной последовательности обоих методов (57,5%). Лучевая терапия на область головного мозга в самостоятельном варианте применялось у 25,5% больных. В качестве первой линии лекарственного лечения наиболее часто у 43,7% пациентов использовалась схема AVP. Схемы с антрациклинами (САМ, САУ) и нитрозопроизводными (кроме схемы AVP) применяли - в 34,2 и 19,7% случаев, соответственно, за весь период лечения внутримозговых метастазов.

Схема AVP является новой и впервые разработана в отделении химиотерапии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, где проводилось изучение её эффективности и токсичности при метастазах в головной мозг мелкоклеточного рака легкого (53). Больные, получавшие химиотерапию по схеме AVP, выделены в отдельную группу. Режим схемы AVP представлен ниже:

АСNU (Нидран) - 2-3 мг/кг внутривенно струйно в 1 день

Вепезид - 100 мг/м² внутривенно капельно в 4, 5, 6 дни

Цисплатин - 40 мг/м² внутривенно капельно во 2 и 8 дни

Интервал между курсами - 6 недель.

В группе больных, получавших лучевую терапию, в большинстве случаев (98,9%) лучевое лечение начинали с облучения всего головного мозга. После подведения запланированной суммарной очаговой дозы (СОД) у части больных, при показаниях, дополнительно проводили облучение отдельных метастазов. Облучение всего головного мозга проводили с двух боковых фигурных полей, с экранированием лицевой части черепа свинцовыми блоками. Локальное облучение отдельных метастазов осуществляли после изготовления поперечных срезов по данным "разметочного" РКТ, используя 1-2 поля или метод ротации. Начинали облучение всего мозга с 2-4 мелких фракций (1-2Гр) только у больных с полостью распада в метастазе, с обширным перифокальным отеком, при смещении срединных структур, на фоне массивной дегидратационной терапии. При удовлетворительном состоянии больных им продолжали облучение с запланированных доз, обычно 2,5-3Гр. Суммарные очаговые дозы на весь мозг были в пределах 16-52Гр, медиана 38Гр, а на отдельные метастазы 34-72Гр, медиана 54Гр.

Динамику общемозговых неврологических симптомов при облучении всего головного мозга можно было оценить у 54 пациентов, а очаговых - у 34.

Улучшение неврологического статуса начиналось на дозах от пяти до 40Гр, (медиана - 15Гр), а выраженное улучшение отмечалось при подведении доз от 14 до 60Гр, (медиана - 30Гр). К окончанию лучевого лечения полная регрессия неврологических жалоб отмечена у 18,2% больных.

При проведении ХТ динамика общемозговых симптомов оценена у 39 больных, а очаговых - у 24. Выявлена полная регрессия симптомов в 28%, улучшение в - 48,7% случаев. Очаговые симптомы регрессировали или уменьшались у 75% оцененных больных.

Объективный эффект лечения по данным РКТ головного мозга был оценен у 86 (81%) из 106 пациентов МРЛ, что позволило исследователям (Михина З. П., Бычков М. Б., Насхлеташвили Д. Р., 2003) ответить на ряд вопросов (Табл. 3).

Таблица 3
Непосредственный эффект лечения 86 больных МРЛ по данным РКТ

Вид лечения (число больных)	Эффективность лечения - абс. и в (%)			
	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование
ЛТ (20)	10 (50,0)	8 (40,0)	1 (5,0)	1 (5,0)
ХТ (39)	11 (28,2)	9 (23,1)	13 (33,3)	6 (15,4)
ХТ+ ЛТ (27)	3 (48,2)	8 (29,6)	6 (22,2)	-
Всего больных (86)	34 (39,5)	25 (29,1)	20 (23,3)	7 (8,1)

Как видно из таблицы 3, частота объективного положительного ответа (полная + частичная регрессия) после лечения внутримозговых метастазов составила 68,6% и была выше после лучевой терапии на область головного мозга (90%) и химиолучевого лечения (77,8%) по сравнению с одной химиотерапией (51,3%), $p=0.033-0.005$. Но по частоте полных регрессий в группах лечения, достоверных различий не выявлено, $p=0,1$.

Учитывая, что при МРЛ одной из задач являлась разработка схемы химиотерапии для лечения внутримозговых метастазов, оценка эффективности комбинации АVP с помощью РКТ проводилась по максимальному эффекту.

Из 29 оцененных, полная регрессия выявлена у 15 (52,0%) больных, частичная - у трех (10,3%), стабилизация либо прогрессирование - у 10 (37,7%) пациентов. Полная регрессия при применении схемы АVP наблюдалась у 7 больных после первого курса, у 7 больных - после второго курса, у одного - после 4-х. Всего у 15 больных с полной регрессией проведен 51 курс, в среднем 3, 4 курса на больного. У оцененных больных полная ремиссия сохранялась от 3 до 22 мес., медиана -5,5 мес. При возобновлении роста метастазов у 7 больных им проводилось повторное лечение другими схемами ХТ, осуществлялась ЛТ или ХТ+ ЛТ.

Для сравнения проведен анализ эффективности других схем ХТ (САМ, САV, ЕР и др.) применяемых при лечении метастазов в головной мозг. Из оцененных 25 больных МРЛ

объективный эффект отмечен у 6 (24%) с полной регрессией у 3 (12%), на схемах с нитрозопроизводными (кроме AVP), антрациклинами, производными платины. При сравнении эффективности схемы AVP с эффективностью вышеуказанных схем ХТ отмечаются достоверно лучшие показатели как по полным эффектам (52% и 12%), так и объективным ответам (62,3% и 24%) при лечении метастазов в головной мозг при использовании AVP ($p=0,0035$ и $0,0067$ соответственно).

Анализ эффективности лечения по данным РКТ показал, что при осложненных метастазах (44 больных) частота полных регрессий была достоверно ниже (29,5%), чем в группе больных с неосложненными метастазами (42 пациента) (50%). В то же время по общему объективному эффекту (ПР+ ЧР) группы не различались (осложненные - 65,9%, неосложненные - 71,4%).

Не было выявлено отличий в непосредственном эффекте в зависимости от размеров метастаза: полные регрессии отмечены в 39,4 и 39,6% случаев в группах при среднем диаметре узла до 2 см. и более 2 см. Данный факт можно предположительно объяснить активным использованием химиопрепаратов в схемах лечения метастазов у 74,5% больных.

В процессе и по окончании лучевого лечения у части пациентов наблюдались реакции в виде усиления имеющейся общемозговой и очаговой симптоматики. У всех больных по окончании облучения всего головного мозга в суммарных дозах более 30Гр отмечалось полное выпадение волос (эпиляция). В ближайшие 3-4 недели наблюдались реакции кожи в виде эритемы или шелушения, фолликулиты. На фоне продолжающейся дегидратационной терапии других реакций отмечено не было.

При проведении курсов химиотерапии возникали побочные явления, характерные для лекарственных препаратов.

Учитывая, что схема AVP разрабатывалась специально для лечения метастазов в головном мозгу, реакции на эту схему анализированы более детально. У 36 больных было проведено 88 курсов AVP. Оценено по токсичности 34 курса с дозой нидрана 3 мг/кг веса и 41 курс - с дозой 2 мг/кг веса. Основное внимание было уделено гематологической токсичности, так как частота остальных реакций (тошнота и рвота, реакции слизистых) практически не отличалась от реакций при других схемах химиотерапии.

При использовании нидрана (ACNU) в дозе 3 мг/кг веса в схеме AVP отмечались реакции в виде лейкопении и нейтропении, практически при проведении всех курсов ХТ, причем более чем в трети (35,3% и 41,1% соответственно) случаев III и IV степени выраженности. Реже наблюдались анемии и тромбоцитопении, но с высоким процентом тромбоцитопении III - IV степени (32,3%). Фебрильная лихорадка на фоне нейтропении IV степени наблюдалась при проведении пяти курсов ХТ (14,7%), геморрагический синдром на фоне тромбоцитопении IV степени - при проведении пяти курсов (14,7%). Инфекционные осложнения в виде пневмонии на фоне нейтропении IV степени сопровождали три курса AVP с дозой нидрана 3 мг/кг (8,8%), причем в одном случае со смертельным исходом (3,0%).

При использовании нидрана в дозе 2 мг/кг веса реакции со стороны лейкоцитов и нейтрофилов III и IV степени выраженности наблюдались в меньшем проценте случаев (24,4% и 34,1% соответственно), однако различия от схемы AVP с дозой 3 мг/кг веса статистически недостоверны, $p=0,1-0,3$. Фебрильная лихорадка на фоне нейтропении IV степени отмечена только при проведении одного курса ХТ (2,4%), а геморрагический синдром на фоне тромбоцитопении IV степени - при проведении трех курсов (7,3%). Не было отмечено случаев пневмонии и летального исхода.

Хотя снижение дозы нидрана с 3 мг/кг до 2 мг/кг в схеме AVP позволило уменьшить гематотоксичность, эффективность была выше при схеме AVP с дозой ACNU 3 мг/кг. Так частота полных регрессий у 21 оцененных больных была 62%, а у 8 пациентов с дозой нидрана 2 мг/кг -12,5%.

Основным критерием эффективности любого метода лечения онкологических больных является продолжительность жизни. Она определяется рядом факторов, которые характеризуют состояние больных, проявления заболевания, методы лечения.

Как следует из таблицы 4, после появления метастазов в головной мозг, выживаемость была одинаковой у больных с разной исходной распространенностью заболевания. Это позволило изучить влияние некоторых факторов на выживаемость в группе больных МРЛ. В таблице 5 представлены показатели выживаемости в зависимости от некоторых факторов.

Таблица 4

Продолжительность жизни больных МРЛ в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Характер процесса	Число больных	Медиана продолжительности жизни (от начала лечения МРЛ)	Медиана продолжительность жизни (от начала лечения метастазов в головной мозг)
Локализованный	46	17,0	7,5
Распространенный	60	9,4	8,0
Всего больных	106	12,6	8,0

Из таблицы 5 следует, что показатели выживаемости были хуже у больных со статусом 3, повышенных значениях ЛДГ, при недостаточном ответе со стороны внутримозговых метастазов на лечение.

Распространенность опухолевого процесса (состояние первичной опухоли и наличие других отдаленных метастазов) на момент выявления внутримозговых метастазов по данным литературы является существенным прогностическим показателем.

В нашем исследовании первичная опухоль на момент выявления внутримозговых метастазов определялась у 75 больных, была излечена - у 31. Медиана продолжительности жизни с начала лечения метастазов в головном мозгу составила 7,5 мес. - у больных с полной регрессией первичной опухоли по сравнению с 8,0 мес. - у остальных пациентов. Один год прожили 25,1 % и 20,8%, два - 15,1 % и 7,9% и три года - 15,1% и 4,0% больных, соответственно. Достоверными были различия только к третьему году наблюдения, $p=0.047$.

Другие отдаленные метастазы в момент выявления внутримозговых наблюдались у 54 из 106 пациентов МРЛ. У остальных 52 больных метастазы в головной мозг являлись единственным проявлением отдаленного метастазирования. При изучении медианы продолжительности жизни в указанных группах установлено отсутствие достоверных различий (от 7,5 мес. до 8,1 мес.).

Таблица 5
Факторы прогноза и выживаемость

Факторы	Число больных	Медиана выживаемости	Выживаемость (в %)		
			мес.	12 мес.	24 мес.
Статус (ВОЗ)					
1	41 (38,7%)	8,3	0,3	16,8	12,6
2	41 (38,7%)	8,0	37,6	17,1	13,7
3	24 (22,6%)	5,2	26,4	10,6	-
ЛДГ норма*	47 (73,4%)	8,0	7,2	19,4	11,1
повышен**	19 (26,6%)	8,0	17,0	17,0	-
Эфф ект ПР	34	10,2	1,1	25,6	11,0
ЧР, Стаб. Прогр.	52	8,0	6,9	15,8	12,6
AVP ПР	18	9,4	00,0	40,0	27,0
ЧР, Стаб., Прогр.	11	7,0	7,0	-	-

* норма: 104-449 МЕ, ** повышен: 468-2431 МЕ

У больных МРЛ был проведен анализ показателей выживаемости с учетом чувствительности как внутримозговых очагов, так и других проявлений опухолевого процесса (первичная опухоль, другие отдаленные метастазы). 1-летняя выживаемость была достоверно выше в группе больных, у которых отмечался объективный эффект (ПР или ЧР) как внутримозговых метастазов, так и экстракраниальных поражений (27,2%) при сравнении с пациентами, у которых была отмечена стабилизация или прогрессирование (2,9%), $p=0.0087$.

Проведенное исследование указывает на высокую непосредственную эффективность лучевой терапии при лечении метастазов в головной мозг. Применение химиотерапии по схеме AVP также эффективно у значительного числа больных, при этом достигаются полные регрессии метастазов в мозг. Необходима дальнейшая разработка новых эффективных режимов химиотерапии при метастатическом поражении головного мозга, учитывая невозможность повторного применения лучевой терапии при рецидивах метастазов в мозг из-за опасности поздних постлучевых повреждений тканей мозга, а также изучение эффективности комбинированной химиолучевой терапии метастазов МРЛ в головной мозг.

Общая методология и существующие методы иммунотерапии солидных опухолей и рака легких

Несмотря на значительные достижения современной онкологии, выживаемость больных со злокачественными опухолями ГМ и СМ остается крайне низкой. Медиана выживаемости

онкологических пациентов с возвратными и рефрактерными злокачественными опухолями зависит от степени пролиферативности неопластического процесса и находится на уровне 2-3-х лет. Лишь при небольшом количестве отдельных возвратных форм рака выживаемость составляет более 5 лет.

Как мы отмечали выше, применяемые противоопухолевые методы лечения, среди которых основными, наряду с хирургическими, являются химиотерапия, отдельно или в сочетании с лучевой и радиотерапией, часто бывают недостаточно эффективны. Кроме того, все эти воздействия сами по себе вызывают иммуносупрессию, следствием которой являются подавление костно-мозгового кроветворения и инфекционные осложнения, а также развитие дисбиоза кишечника. В итоге, иммунная система, возможно, уже ослабленная в результате развития опухоли, подвергается еще одному, дополнительному удару, подавляющему ее активность. Отсюда следует, что успешное излечение от опухоли может зависеть от баланса между противоопухолевой эффективностью химиотерапевтических комплексов и потенциалом иммунной системы, достаточным (или недостаточным) для того, чтобы справиться с оставшимся после лечения количеством опухолевых клеток. В связи с этой проблемой было предложено несколько дополнительных или альтернативных способов лечения опухолей, большинство из которых направлено на усиление противоопухолевой активности иммунной системы. Это новое направление в современной онкологии, получило название иммунотерапия. Иммунотерапия различных злокачественных опухолей уже давно доказала необходимость своего клинического применения в структуре комплексной терапии рака и других онкологических заболеваний, однако широкого клинического применения она пока к сожалению не приобрела.

История иммунотерапии рака и опухолей мозга обращается к 1891 году, когда доктор W.Coley в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (США, Нью-Йорк) впервые предпринял попытки лечения больных раком вытяжками из культур стрептококка. В результате, у некоторых больных рост опухолей подавлялся, другие же погибали от кахексии, не связанной с онкологическим заболеванием. Именно тогда и возникло предположение о губительном воздействии на опухоль каких-то факторов, появляющихся в ответ на введение бактериальных вытяжек. В 1962 году O'Malley с соавторами в опытах на мышах доказали, что геморрагические некрозы в опухолях после введения бактериального липополисахарида (ЛПС) обусловлены действием не самого ЛПС, а какого-то промежуточного фактора, который появляется в сыворотке крови в ответ на инъекцию ЛПС. Эта сыворотка обладала способностью убивать опухолевые клетки при введении другим мышам, которые не получали инъекций ЛПС. И, наконец, в 1975 году, опять же в Memorial Sloan-Kettering Cancer Institute, E. Carswell с соавторами открыли и описали медиатор, обладающий цитотоксическим действием на различные опухолевые клетки, появляющийся в крови мышей в ответ на введение ЛПС от Bacillus Calmette-Guerin и назвали его "Tumor necrosis factor" - фактором некроза опухоли (А.М.Попович, 2010).

Еще в начале XX века о вирусной природе злокачественных опухолей высказывались И. И. Мечников и Н. Ф. Гамалея. В 50-е годы XX века Л. А. Зильбер создал вирусогенетическую концепцию опухолей. Его работы по иммунологии опухолей привели к исследованию опухолевых антигенов и, в конце концов, - к открытию специфического печеночного альфа-фетопротеина, что позволило разработать ценную диагностическую реакцию на рак печени. В апреле 1981 года Национальный Институт по Изучению Рака (США) начал широкомасштабную научную программу по исследованию биологических методов в лечении рака. В течение 10 лет работы над этой программой ученые института разработали 3-х ступенчатую методику оценки эффективности методов биотерапии рака. На основании этой методики была подробно изучена эффективность существующих на тот момент времени способов биотерапии рака (интерферонов альфа, бета, гамма, ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО, КСФ, ЛАК и ТИЛ терапии, моноклональных антител, ростовых факторов) и определены основные направления для создания новых методов лечения этого заболевания.

Иммунотерапия рака основана на том, что многие опухоли характеризуются слабым иммунным ответом и выраженным иммуносупрессивным действием, механизмы формирования которого до конца еще не исследованы. Состояние иммунодепрессии расценивается как важный патогенетический фактор неблагоприятного течения злокачественных опухолей, а перспективы их лечения связывают с разработкой и внедрением в практику методов иммунотерапии. Основными положениями иммунологии опухолей, которые создали теоретические предпосылки для

иммунотерапии, являются следующие: 1) клетки опухолей экспрессируют на поверхностной мембране антигены, отличающиеся от нормальных; 2) при экспериментальном канцерогенезе и предраковых заболеваниях человека наблюдается недостаточность иммунной системы; 3) клинически выявляемый рост новообразований происходит при нарушении состояния иммунной системы, которое усугубляется противоопухолевым лечением; 4) более высокая реактивность иммунной системы до и после лечения коррелирует с лучшим прогнозом.

Доказано, что иммунотерапия эффективна для опухолевых клеток, но она не воздействует на раковые стволовые клетки (РСК) опухоли, так на поверхностной мембране РСК нет презентации специфических раковых антигенов. В настоящее время общепризнано в свете концепции раковой стволовой клетки, что опухоль начинается с РСК, которая делится симметричным делением (на две РСК или две РСК-прогениторные клетки) или асимметричным делением (на РСК и РСК-прогениторию клетку). По современным представлениям РСК это аутологичная стволовая клетка, получившая в процессе своей жизнедеятельности и функционирования критический набор мутаций генов и анеуплоидий, в результате которых у нее сформировалась неустойчивость генома (кариотипа), она вышла из под контроля регуляторных механизмов иммунной системы и регионарных противоопухолевых систем, стала неуправляемо пролиферировать и делиться, а также приобрела характеристики бессмертной клеточной системы. Потомки РСК имеют различную степень дифференцировки и характеризуются более быстрым и частым делением клеток, по сравнению с их нормальными аналогами. Раковые клетки приобретают генетические мутации, которые наделяют их аномальными характеристиками. Эти мутации воздействуют на способность иммунной системы распознавать раковые клетки как аномальные. Для них характерно отсутствие регуляции роста, зависимой от факторов роста. Раковые клетки приобретают способности к росту в суспензии, имеют высокий индекс митозов, характеризуются бессмертием, резистентность к апоптозу, потерей «гена – супрессора опухоли». И конечно же, на поверхностной мембране раковых клеток различной стадии дифференцированности имеет место презентация раковых антигенов, которые могут быть выявлены специфическими онкомаркерами.

Возникает вопрос: Как раковые клетки и РСК вторгаются в иммунную систему? Ответ на этот вопрос сегодня однозначен. Раковые клетки растут быстрее, чем обычные клетки, имеют сниженную экспрессию антигенов и соответственно сниженную иммуногенность, выделяют иммуносупрессорные факторы, снижающие отклик хозяина, ингибируют апоптоз, могут быстро давать метастазы в другие органы и ткани. Соответственно иммунная система реагирует на интервенцию раковых клеток активацией и напряжением всех своих компонентов. Напряжение иммунной системы проявляется клеточным ответом (активация лейкоцитов), тканевым ответом (иммунная реакция кожи, реакция первичных лимфоидных органов: костный мозг, тимус, активацией вторичных лимфоидных органов: печень, селезенка, лимфоузлы ...), а также выделяемыми молекулами (цитокины, факторы роста) разных клеток, антителами (иммуноглобулины) вырабатываемыми В-клетками. В итоге, клеточный иммунитет проявляется специфической цитотоксичностью Т-клеток, NK-клеток, макрофагов и опосредуют цитотоксичность, выделяя цитокины, а гуморальный иммунитет реагирует на опухоль образованием антиопухолевых антител В-клеток.

При этом вся современная иммунотерапия пытается усилить иммунный ответ организма пациента: активация NK-клеток (усиливает контроль за раком), активация макрофагов (усиливает цитотоксичность), иммунизация В-клеток (выработка анти-опухолевых антител), активация Т-клеток (усиливает специфическую цитотоксичность Т-клеток).

В Интернете (<http://www.lechenie-raka.ru/tradicionnaja/tradicionnye-metody-lechenija-opuholej/26-immunoterapiya.html>) мы нашли еще несколько различных определений и разновидностей иммунотерапии. Так, вариантом иммунотерапии является *иммунокоррекция* - исправление дефектного функционирования иммунной системы. Иммунокоррекция достигается применением методов заместительной или *иммуномодулирующей* (стимулирующей или депрессивной) терапии, а также *иммунореконструкции*. Заместительная иммунотерапия — восполнение недостающих эффекторов иммунитета главным образом за счет антител, содержащихся в лечебных препаратах иммуноглобулина (гамма-глобулина), плазмы, иммунных сывороток. Применение для заместительной иммунотерапии жизнеспособных донорских клеток имеет крайне ограниченные показания. Иммуномодулирующая терапия — воздействие на нарушенный или нормальный

иммунитет через регуляторные механизмы. Ее осуществляют с помощью иммуномодуляторов — препаратов, способных в зависимости от дозы и способа применения стимулировать или угнетать иммунитет либо активировать одни элементы иммунной системы и подавлять другие. Препараты, которые в диапазоне обычно назначаемых доз и схем стабильно проявляют депрессивный эффект, называют иммунодепрессантами, а препараты, обладающие стимулирующим эффектом, — иммуностимуляторами (стимуляторами иммуногенеза). Иммунореконструкция — восстановление иммунитета, как правило, путем трансплантации живых полипотентных гемопоэтических стволовых клеток костного мозга или эмбриональной печени, реже центральных органов иммуногенеза, например вилочковой железы.

На сайте <http://www.tumor.su/leshenie/immunother.html> было показано, что различные иммунные агенты могут воздействовать на опухоль посредством одного или более механизмов, а именно: 1. Стимулировать противоопухолевый иммунный ответ, увеличивая количество эффекторных клеток (например, лимфокинов); 2. Выступать в качестве эффектора или медиатора; 3. Подавлять иммунодепрессивный эффект опухоли на организм; 4. Влиять на опухолевые клетки так, чтобы повышалась их иммуногенность и вероятность повреждения за счет иммунологических реакций; 5. Увеличивать устойчивость организма к цитотоксической или лучевой терапии.

Как утверждает М.В. Киселевский (2002) эффект иммунотерапии зависит от основных антигенных различий опухолевых и нормальных клеток. Преимущество иммунотерапии заключается в возможности подавления пролиферации опухолевых клеток без подавления пролиферации нормальных. К опухолям, в отношении которых уже доказана эффективность иммунотерапии, относятся: 1) меланома; 2) рак почки; 3) неходжкинская лимфома; 4) волосатоклеточный лейкоз; 5) рак прямой кишки; 6) рак яичника; 7) глиома и глиобластома; 8) саркома мягких тканей.

Активная специфическая терапия опухолей основывается на способности иммунной системы воздействовать на рост опухоли. Целью такой терапии является усиление иммунного ответа организма на опухоль. Оказалось, что иммунная система «умеет» отличать опухолевые клетки организма от нормальных и избирательно убивать клетки опухоли. Задача онколога провести активацию иммунной системы для её эффективной работы против опухоли.

Внутри активной иммунотерапии существует три основных подхода: первый — это стимуляция Т-лимфоцитов, второй (менее распространенный) — это стимуляция нормальных киллеров (NK cells), третий — манипуляции с дендритными клетками. Последние методы в основном определяются как вакциноterapia опухолей. В литературе, посвященной вопросам иммунотерапии опухолей, достаточно часто можно встретить термин "противораковая вакцина". К сожалению, в некоторых случаях авторами это понятие используется ошибочно или некорректно. Вакцинация — способ создания активного иммунитета с помощью вакцин. Необходимое условие при этом — способность к правильной иммунной реакции у пациента на вакцину (отсутствие иммунодефицита, правильное распознавание и презентация клетками иммунной системы антигена). Другой термин — "иммунизация" — имеет более широкое понятие, подразумевает возможность создания не только активного, но и пассивного иммунитета. Это может быть достигнуто различными способами, в том числе путем введения в организм готовых факторов иммунной защиты (антител, иммунокомпетентных клеток и др.). Пассивная иммунизация часто проводится на фоне имеющегося у пациента иммунодефицита.

В связи с этим к противоопухолевым вакцинам относятся только те методы иммунотерапии, которые приводят к созданию у пациента специфического активного противоопухолевого иммунитета или противовирусного иммунитета к онкогенным вирусам (<http://www.anticancer.net/reviews/immunotherapy.php>). Противоопухолевая вакцинация — это способ создания активного специфического противоопухолевого иммунитета в организме с помощью вакцины, содержащей иммуногенные антигены. Противоопухолевые вакцины могут включать в свой состав целые опухолевые клетки либо только их антигены. В зависимости от их состава и, следовательно, механизма формирования иммунного ответа противоопухолевые вакцины классифицируются следующим образом: 1. Вакцины на основе целых клеток: а) аутологичные; б) аллогенные. 2. Антигенные вакцины: а) белки или фрагменты белков опухолевых клеток; б) ДНК и

РНК-содержащие вакцины; в) рекомбинантные вирусы; г) антиидиотипические вакцины. 3. Вакцины на основе дендритных клеток.

В случае *клеточных вакцин* опухолевые клетки берутся непосредственно у пациента и выращиваются в специальных условиях. Затем эти клетки используют в лечебных целях, предварительно убедившись, что они больше не размножаются и не содержат никакого материала, способного инфицировать пациента. При введении клеточной вакцины у пациента генерируется иммунный ответ против опухолевых антигенов. Существует два типа клеточных противоопухолевых вакцин. 1. Аутологичные клеточные вакцины содержат собственные клетки пациента (предварительно инактивированные). 2. Аллогенные клеточные вакцины изготовлены из целых инактивированных клеток другого пациента или представляют собой комбинацию из клеток нескольких пациентов.

Антигенные вакцины не содержат в своем составе целых клеток, а только антигены опухолевых клеток. Одна опухоль может быть представлена широким спектром антигенов. Некоторые антигены представлены у всех опухолей определенного типа, а некоторые антигены уникальны и могут быть обнаружены только у данного пациента. Существует много путей включить антиген в состав антигенной вакцины. Белки или фрагменты белков опухолевых клеток непосредственно вводятся в организм в качестве вакцины. В организм вводится генетический материал, кодирующий эти протеины (ДНК- и РНК-вакцины). В качестве «средства доставки» антигена в организм пациента может быть использован вирус. Вирусы, используемые подобным образом, называют «вирусными векторами» и не обладают никакими инфекционными свойствами. Эти вирусы в лабораторных условиях инфицируют клетки организма человека и становятся носителями на своей поверхности опухолевых антигенов. Вирус способен инфицировать только небольшое количество клеток организма — достаточное для генерации иммунного ответа, но недостаточное для того, чтобы вызвать заболевание.

С помощью методов генной инженерии можно также использовать вирусы для выработки цитокинов или встраивать протеины в поверхность вируса, что способствует активации иммунокомпетентных клеток. Таким образом, модифицированные вирусы можно вводить в организм пациента самостоятельно или в комбинации с вакциной для усиления генерации иммунного ответа.

Иногда в качестве антигенов в вакцине используют антитела. Пациенту вводят антитела к опухолевым антигенам, затем В-лимфоциты вырабатывают антитела к этим антителам, которые также распознают опухолевые клетки. Это так называемые «антиидиотипические вакцины», отличающиеся от пассивного лечения антителами.

АПК-вакцины изготовлены на основе антигенпрезентирующих клеток, которые обладают наибольшей способностью активировать Т-лимфоциты для уничтожения опухолевых клеток. Чаще всего используются дендритные клетки. Противоопухолевые вакцины содержат в своем составе дендритные клетки, которые либо подвержены первичному воздействию антигена, либо растут в его присутствии. Дендритные клетки (или другие АПК), подверженные воздействию антигена, несут опухолевые антигены на своей поверхности и при попадании в организм готовы активировать размножение Т-лимфоцитов и уничтожение ими опухолевых клеток.

Клиническое применение противоопухолевых вакцин — разновидность иммунотерапии, которая пока является преимущественно экспериментальной. В настоящее время проводятся клинические испытания множества вакцин против различных злокачественных опухолей. 8 апреля 2008 года биотехнологическая компания Antigenics сообщила о государственной регистрации в Российской Федерации препарата Oncophage® (витеспен, HSPPC-96) для лечения пациентов с раком почки с риском рецидивирования. Вакцина представляет собой белок теплового шока, выделенный из опухоли определенного пациента и направленный именно против нее. Препарат Oncophage проходил испытания в качестве вакцины для профилактики рецидивов рака почек, точнее от гипернефромы. Исследование показало, что у пациентов с раком почки, у которых вероятность рецидива была минимальна, "Oncophage" удлинил период ремиссии на 45%, в среднем на 1,8 года по сравнению с контрольной группой, сообщает Antigenics.

Противоопухолевая вакцина Onyvax (антиидиотипическая вакцина на основе моноклональных антител 105AD7) с 25 апреля 2002 года по настоящее время проходит клинические испытания (лечение поздних стадий колоректальной аденокарциномы) в одной из больниц Лондона (St. George's Hospital, London, UK). Вакцину назначают внутривенно одновременно с вакциной BCG или внутримышечно одновременно с адьювантом – гидроксидом алюминия.

Cancer VAX (поливалентная вакцина против меланомы) с 17 февраля 2000 года используется совместно с хирургическим лечением при лечении 3-й стадии меланомы в трех медицинских центрах Австралии, во Франции (Pitie-Salpetriere, Paris), в Израиле и в 25 центрах США. Для усиления клеточного иммунного ответа эту вакцину назначают совместно с вакциной BCG.

С 1 марта 2001 года в Университете штата Техас (University of Texas, USA) для лечения пациентов с II-IV стадиями раковых опухолей желудочно-кишечного тракта (пищевода, желудка, поджелудочной железы, толстой кишки), содержащих клетки с канцероэмбрионическим антигеном (carcinoembryonic antigen – CEA) на их мембранах, используются пептидные фрагменты этого антигена из семи аминокислот (пептид канцероэмбрионического антигена 1-6D). Совместно с этим пептидом назначают GM-CSF (NLM Identifier <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00012246>).

Со 2 апреля 2001 года в Нью-Йорке, США (Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, New York) применяется пептидная вакцина NY-ESO-1, которую вводят внутривенно при II-IV стадиях сарком мягких тканей, если данная опухоль экспрессирует антигены NY-ESO-1, LAGE NY-ESO-1 или LAGE. Совместно с этой вакциной подкожно вводят гранулоцит-макрофаг колониестимулирующий фактор (granulocyte-macrophage colony stimulating factor - GM-CSF). GM-CSF вводят в течение 5 дней, начав курс за 2 дня до назначения вакцины (NLM Identifier <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00027911>).

С 8 ноября 2001 года в Калифорнии, США (Hoag Memorial Hospital Presbyterian, Newport Beach, California) для лечения пациентов с рецидивами рака почек III-IV стадии применяют аутологичные дендритные и опухолевые клетки, а также рекомбинантный гранулоцит-макрофаг колониестимулирующий фактор (NLM Identifier <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00014131>).

С 9 ноября 2001 года в Чикаго, США (University of Chicago Cancer Research Center, USA) для лечения метастатического гормонрезистентного рака простаты применяют вакцину, разработанную на основе простатоспецифического мембранного антигена (prostate specific membrane antigen). Кроме того, для подавления ангиогенеза в метастазах вводят IL-12 (NLM Identifier <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00015977>).

Вакцина ALVAC-CEA/B7.1 представляет собой дезактивированный штамм вируса, антигенная структура которого во многом повторяет антигены, экспрессируемые колоректальными опухолями. Препарат проходит клинические испытания при лечении метастатического колоректального рака в нескольких крупных медицинских центрах Северной Америки (в Лос-Анжелесе, Нью-Йорке, Вашингтоне, Филадельфии, Чикаго и Онтарио). ALVAC-CEA/B7.1 назначается сразу же после установления диагноза вместе с химиотерапией, и уже получены первые обнадеживающие результаты без каких-либо побочных эффектов.

Вакцина VG-1000 действует против защитных механизмов злокачественных клеток. Эта вакцина наиболее эффективна в лечении карцином и меланом, а также с успехом применяется при некоторых видах сарком и лейкемии. Условием применения вакцины является отсутствие угнетения системы иммунитета вследствие предшествующей химиотерапии или лучевой терапии. VG-1000 может быть рекомендован в качестве препарата первой линии для пациентов с недавно диагностированным раком, а также для предотвращения рецидивирования рака. Этот метод лечения в настоящее время применяется в двух клиниках Северной Америки: во Фрипорте (Багамы) – The Immuno-Augmentative Clinic, Freeport, Grand Bahamas, а также в Тихуане (Мексика) – CHPSA's – Center for Integrative Medicine in Tijuana, Baja California, Mexico.

Исследователи из Нью-Йорка считают, что кратчайший путь к разработке новой вакцины против рака – использование особого класса протеинов, так называемых белков теплового шока (HEAT SHOCK PROTEINS: NEW AVENUE TO CANCER VACCINES).

В Мериленде (США) в настоящее время проводится вторая фаза клинических испытаний вакцины «TRICOM» для оценки эффективности лечения поздних стадий рака простаты с метастазами в кости. Название "Tricom" – сокращение для комбинации из трех взаимостимулирующих друг друга молекул, которые усиливают Т-клеточный ответ (B7-1, ICAM и LFA-3). Первая фаза клинических испытаний вакцины у пациентов со злокачественными новообразованиями (все раковые опухоли экспрессировали карциноэмбрионический антиген – СЕА) продемонстрировала безопасность препарата и его эффективность.

Обобщая вышесказанное, наиболее перспективным направлением иммунотерапии является иммунизация пациента опухолевыми антигенами, создание противоопухолевых вакцин на основе дендритных аутоклеток, а так же использование антигенспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов, полученных при активации лимфоцитов *ex vivo* в присутствие опухолевых антигенов. Для активации специфического противоопухолевого иммунитета в последнее время созданы методы получения автовакцин на основе дендритных клеток (ДК). ДК обладают высокой способностью презентировать Т-киллерам специфические опухолевые антигены и делать их иммунными по отношению к клеткам опухоли. ДК генерируются из периферических стволовых клеток или клеток костного мозга посредством культивирования с колониостимулирующими факторами (ГМ-КСФ, ИЛ-4 и др.). ДК инкубируются с опухолевыми антигенами, вводятся в организм больного и активируют *in vitro* специфический противоопухолевый иммунитет. Эта процедура позволяет повысить распознавание опухолевых клеток, характеризующихся низкой иммуногенностью, цитотоксическими Т-лимфоцитами. Клинические испытания этой вакцины проводятся у больных с распространенными формами злокачественных новообразований традиционно считающихся чувствительными к иммунотерапии (меланома, рак почки и колоректальный рак). Вместе с тем вакцинотерапия может быть использована и при раке яичников. Очевидно, что наиболее оптимально ее применение после радикальной операции и стандартной химиотерпии, т. е. после максимального удаления опухоли. Кроме того, хирургическое вмешательство позволит получить необходимое количество ткани, антигены которой будут презентированы дендритными клетками (Киселевский М.В., 2010).

Очень перспективным направлением применения иммунотерапии в нейроонкологии считаются работы в области направленного использования иммунной «реакции трансплантат против опухоли». Э.И. Подольцева, (2003) в своей статье «Реакция «трансплантат против опухоли» – перспективный метод иммунотерапии злокачественных новообразований» ([http:// www. practical - oncology.ru/arh015/07.pdf](http://www.practical-oncology.ru/arh015/07.pdf)) показала, что современная иммунотерапия может оказаться разумной альтернативой для больных, резистентных к химиотерапии. Несмотря на определенные успехи в лечении злокачественных новообразований различными режимами стандартной химиотерапии, их излечение до настоящего времени остается проблемой. Нарастание доз цитостатических препаратов до субмаксимальных с целью полной эрадикации остаточных клеток опухолевого клона потребовало введения в клиническую практику метода трансплантации аллогенных или аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Традиционно считалось, что высокодозная химиотерапия является основным компонентом в процедуре ТГСК и трансплантация совместимых гемопоэтических стволовых клеток выполняется для заместительной терапии пациентов, получивших летальные дозы химиопрепаратов. Однако в последующем, через многие годы наблюдения, было установлено, что у части пациентов все равно возникал рецидив, причем частота рецидивов была выше у больных с аутологичной или сингенной (от однойяцевых близнецов) ТГСК по сравнению с аллогенной ТГСК. Наименьшая частота рецидивов отмечалась у пациентов с аллогенной трансплантацией, имевших проявления реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Данный факт позволил предположить наличие у таких больных иммуноопосредованного эффекта «трансплантат против лейкемии» (ТПЛ), играющего ведущую роль в элиминации остаточных злокачественных клеток, «переживших» химио- или лучевую терапию. В дальнейшем это позволило сформулировать концепцию индукции эффекта «трансплантат против лейкемии» или «трансплантат против опухоли» инфузией донорских лимфоцитов после ТГСК.

Вероятность того, что аллогенные лимфоциты при ТГСК могут элиминировать лейкозные клетки благодаря иммуноопосредованному эффекту, ТПЛ предполагалась на основании полученных результатов экспериментальной и клинической ТГСК. Прямая корреляция между острой и хронической РТПХ и снижением частоты рецидивов лейкозов в клинической практике была впервые описана Р. Weiden и соавт. Эффект «трансплантат против опухоли» (ТПО), аналогичный эффекту ТПЛ, также был описан сначала в эксперименте у мышей со спонтанной саркомой, а затем и в клинике у пациентов с раком молочной железы. Роль иммуноопосредованного эффекта ТПЛ в течение ТГСК в дальнейшем была подтверждена наблюдениями, согласно которым, рецидивы, возникшие на фоне иммуносупрессивной терапии циклоспорином А (ЦСА), купировались при ее отмене. Было установлено также, что возникновение рецидивов уменьшалось у пациентов, получавших сниженные дозы ЦСА. Все эти данные свидетельствуют о том, что при аллогенной ТГСК иммунокомпетентные донорские Т-лимфоциты могут реагировать против остаточных опухолевых клеток. Таким образом, преимущество ТГСК перед стандартной химиотерапией заключается в комбинированном эффекте миелоаблативной дозы химио- или радиотерапии в предтрансплантационном периоде и в способности иммунокомпетентных аллогенных донорских Т-лимфоцитов элиминировать остаточные опухолевые клетки в результате эффекта ТПЛ или ТПО. Исходя из этого, возникло предположение, что инфузии донорских аллогенных лимфоцитов в посттрансплантационном периоде можно использовать для лечения или профилактики рецидивов у пациентов с высоким риском. Первая успешная инфузия донорских лимфоцитов (ИДЛ) была выполнена у двухлетнего ребенка с острым пре-В лимфобластным лейкозом в Иерусалиме в 1986 г.. В последующем этот метод лечения рецидивов после ТГСК стал применяться во многих клиниках мира у пациентов с острым лимфобластным (ОЛЛ) и миелобластным (ОМЛ) лейкозами, с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), миелодиспластическим синдромом (МДС). Основываясь на экспериментальных данных, полученных на мышах, для лечения рецидивов в некоторых клиниках стали также использовать ИДЛ, активированные рекомбинантным интерлейкином-2 (рИЛ₂).

Учитывая данные об эффективности лечения ИДЛ у пациентов с «минимальной остаточной болезнью», в настоящее время настоятельно рекомендуется у пациентов высокого риска рецидива после трансплантации проводить частый регулярный мониторинг химеризма (маркеров ДНК донора и реципиента). Наряду с Т-лимфоцитами другие типы клеток также вовлечены в индукцию и реализацию эффекта ТПЛ. ЕК-клетки, моноциты, макрофаги оказывают противоопухолевый эффект, независимый от экспрессии антигенов гистосовместимости. В то же время известно, что многие опухолевые клетки, в частности метастатические, не экспрессируют молекулы главного комплекса гистосовместимости.

Как следует из результатов исследований, выполненных на мышах и в клинике, аллореактивные ЕК-клетки могут быть хорошими индукторами эффектов ТПЛ и ТПО без активации РТПХ. Таким образом, в настоящее время имеются экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о возможности полной эрадикации опухолевых клеток в посттрансплантационном периоде ИДЛ как при злокачественных заболеваниях системы крови, так и при солидных опухолях. При этом в лечении злокачественных заболеваний системы крови важная роль принадлежит аллореактивным Т-лимфоцитам.