# ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Росздрава»

# ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА (рекомбинантного интерлейкина-2) В ОНКОЛОГИИ

Пособие для врачей издание 3-е, обновлённое и дополненное

Санкт-Петербург Альтер Эго 2010

#### ББК 55.6 УДК 616

Автор: Молчанов О. Е.

П75

Применение ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в онкологии: пособие для врачей. Издание 3-е, обновлённое и дополненное /ФГУ Рос. науч. центр радиологии и хирург. Технологий Росздрава; [Молчанов О. Е.] — Санкт-Петербург: Новая Альтернативная Полиграфия, 2010. — 44 с.

#### ISBN 978-5-903481-08-8

I. Молчанов, О. Е.

«Каталогизация перед публикацией», РНБ

В пособии для врачей обобщены результаты клинических испытаний (1995-2010 гг.) эффективности и переносимости Ронколейкина® при лечении злокачественных новообразований (почечно-клеточный рак, рак мочевого пузыря, распространённый колоректальный рак, диссеминированная меланома кожи, злокачественные глиомы головного мозга, увеальная меланома, рак шейки матки), а также при использовании Ронколейкина® с целью иммунопрофилактики хирургических инфекций. Показана целесообразность и необходимость включения Ронколейкина® в комплексные схемы лечения больных онкологического профиля.

Пособие предназначено для онкологов, химиотерапевтов, радиологов и хирургов.

ББК 55.6 УДК 616

ISBN 978-5-903481-08-8

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Применение Ронколейкина® при лечении	
различных злокачественных новообразований	10
Диссеминированные и местно-распространённые формы	
почечно-клеточного рака	10
Рак мочевого пузыря	
Распространённый колоректальный рак	
Диссеминированная меланома кожи	
Злокачественные глиомы головного мозга	
Увеальная меланома	28
Рак шейки матки	
Иммунопрофилактика постхирургических инфекций	
Заключение	36
Литература	37

#### Введение

Возможность воздействия на иммунную систему организма с целью борьбы с опухолью интересовала ученых еще с тех пор, как иммунология еще только формировалась как самостоятельная наука. С конца XIX и до 80-х годов XX века взаимоотношения опухоли и иммунной системы однозначно рассматривались как антагонистические. Сначала центральную роль в противоопухолевой защите, как и в иммунной системе в целом, отводили фагоцитам. И.И. Мечников показал, что в ходе эволюции фагоцитоз стал использоваться специализированными клетками, впоследствии названными макрофагами, для осуществления защитных функций. В 1909 году П. Эрлих создал «теорию боковых цепей», согласно которой на поверхности иммунокомпетентных клеток имеются специфические рецепторы, высвобождающиеся под воздействием антигенов, в том числе опухолевых, в виде антител. Оба ученых в том же году получили Нобелевскую премию за фундаментальные работы в области иммунологии. Таким образом, существенная роль в противоопухолевой защите отводилась как факторам врождённого, так и адаптивного иммунитета. В середине XX века эксперименты на животных по ксенотрансплантации опухоли показали, что эффективный иммунный ответ возможен лишь при наличии опухоль-специфических антигенов в большой концентрации. Основываясь на этих данных, в 1957 году М. Бернет сформулировал «клонально-селекционную теорию» и ввел термин «иммунологический надзор». Одним из постулатов нового направления было представление о том, что ежедневно в огромном количестве в организме образуются трансформированные клетки, экспрессирующие чужеродные антигены, которые элиминируются компонентами иммунной системы. При этом возникновение злокачественного новообразования, а также прогрессирование на фоне лечения рассматривалось как проявление иммунодефицита, а в клинической практике широкое распространение получили различные методы иммуностимуляции.

К середине 90-х годов накопилось огромное количество информации по иммунобиологии опухоли, а также появились клинические данные об особенностях иммунного ответа у больных с разным течением заболевания. Выяснилось, что иммунная система влияет на опухоль разнонаправлено. С одной стороны, различные компоненты

противоопухолевого механизма способствуют элиминации злокачественных клеток, а с другой, они не только не подавляют рост опухоли, но в ряде случаев способствуют его интенсификации.

Накопленные данные показали необходимость создания новой теории, объединяющей канцерогенез и иммунобиологию опухоли, а также принципиального изменения схем биотерапии. Для обозначения комплекса реакций, протекающих в системе «опухоль — организм» G. Dann в 2002 году ввел термин «иммуноредактирование» (immunoediting) и сформулировал новую концепцию, получившую в литературе название «три Е» (elimination, equilibrium, escape). Согласно ей, в процессе взаимодействия опухоли и иммунной системы можно выделить три фазы: элиминация, равновесие и ускользание. Каждая из них характеризуется определенным набором преобладающих иммунологических реакций и коррелирует с клиническим течением заболевания. Баланс процессов в микроокружении опухоли, противодействующих и способствующих пролиферации и инвазии злокачественных клеток, определяет исход заболевания.

Фаза элиминации характеризуется появлением единичных опухолевых клеток, которые распознаются и элиминируются компонентами врождённого и адаптивного иммунитета. Особенности взаимоотношения опухолевых клеток и иммунной системы в этот период изучены исключительно в эксперименте, так как клинических проявлений заболевания на этой фазе нет.

Фаза равновесия характеризуется интенсивным ростом опухоли и активацией процессов ангиогенеза. В микроокружении опухоли появляются дендритные клетки и макрофаги. Клинически опухоль чаще всего проявляет себя в виде локальных форм. В этот период иммунологические реакции аналогичны таковым в фазе элиминации, однако процессы канцерогенеза превалируют над защитными механизмами. В связи с этим наблюдается постепенное увеличение объема опухолевой массы. В этой фазе целесообразно сочетание циторедуктивных вмешательств со вторичной иммунопрофилактикой.

Фаза ускользания характеризуется сдвигом цитокиновой регуляции в сторону иммуносупрессии, дисбалансом эффекторных и супрессорных иммунокомпетентных клеток, наличием молекулярных дефектов на стадиях распознавания, презентации антигена и трансдукции сигнала внутрь клетки.

В клинической практике наиболее широкое распространение получили различные варианты цитокинотерапии вследствие высокой эффективности и простоты использования по сравнению с другими методами биотерапии. При цитокинотерапии в лечении онкологических заболеваний используют IL-2,4,10,12 (интерлейкины-2,4,10,12); TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухолей-альфа); IFN- $\alpha$  и - $\gamma$  (интерфероныальфа и -гамма).

Цитокины могут использоваться для системной и локо-регионарной иммунотерапии. При проведении локо-регионарной иммунотерапии в области контактов опухолевых и иммунокомпетентных клеток создаются высокие концентрации эффекторных молекул, что, с одной стороны, способствует активации тумор-инфильтрирующих лимфоцитов, а с другой — реализации неиммунологических механизмов. Для увеличения эффективности циокинотерапии злокачественных опухолей целесообразно сочетать системное воздействие с циторедукцией.

Наиболее широко изученным и известным аутокринным и паракринным модулятором различных биологических реакций является цитокин интерлейкин-2 (IL-2). Вскоре после открытия интерлейкина-2 была выявлена его противоопухолевая активность, и с 90-х годов прошлого столетия он широко используется для лечения онкологических заболеваний. Это послужило толчком к развитию иммунотерапии злокачественных опухолей как самостоятельного метода лечения.

Использование препаратов интерлейкина-2 при онкологических заболеваниях базируется, прежде всего, на том, что это основной цитокин, запускающий иммунный ответ и активирующий факторы, участвующие в противоопухолевой защите. Интерлейкин-2 обладает целым рядом свойств, которые позволяют использовать его как противоопухолевый агент. Интерлейкин-2 воздействует на опухолевые клетки как опосредованно через систему цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров и синтез эндогенных интерферонов, так и непосредственно вмешиваясь в процессы пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток [42]. Иммунологические механизмы, запускаемые интерлейкином-2, способствуют компенсации иммунологических расстройств, возникающих в иммунной системе онкологических больных.

Высокая эффективность препаратов на основе рекомбинантного интерлейкина-2 впервые продемонстрирована в классических работах Стива Розенберга [63-65] на примере рака почки и меланомы кожи. Следует отметить, что в его работах использовались высокодозные режимы. Наибольший опыт применения рекомбинантного IL-2 накоплен при лечении диссеминированных форм почечно-клеточного рака и меланомы. Однако сфера применения рекомбинантного интерлейкина-2 в настоящее время в онкологии значительно расширилась. IL-2 входит в состав комплексного лечения ряда химиорезистентных злокачественных новообразований, разрабатываются схемы лечения лимфопролиферативных заболеваний, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, колоректального рака и применения IL-2 с профилактической целью. Основным принципом иммунотерапии в современном понимании является сочетанное применение цитокинов с таргетными и химиопрепаратами, направленное на: 1) элиминацию иммуносупрессивных факторов (TREG, MDSCs — гемцитабин, метотрексат, бифосфонаты, темозоломид); 2) активация эффекторных механизмов (CTL, NK, DC — гемцитабин, ингибиторы тирозин-киназ, флударабин); 3) усиление «распознаваемости» опухолевых антигенов (кальретикулин, HSP90, HMGB1 — бортезомиб, флавоноиды, оксалиплатин, лучевая терапия, тетрациклины).

Существуют различные методы применения рекомбинантного IL-2, среди которых наиболее эффективными являются иммунохимиотерапия и комбинация со специфической иммунотерапией [41-43].

Наиболее известными методами применения рекомбинантного интерлейкина-2 являются следующие:

- Монотерапия рекомбинантным интерлейкином-2.
- $\cdot$  Комбинация рекомбинантного интерлейкина-2 с клеточными методами иммунотерапии.
  - Иммунохимиотерапия.
- · Иммунотерапия рекомбинантными вакцинами с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 в качестве адъюванта.
- · Комбинация рекомбинантного интерлейкина-2 с противоопухолевыми моноклональными антителами.
  - · Локо-регионарная иммунотерапия.
- Адъювантная и неоадъювантная иммунотерапия с использованием рекомбинантного интерлейкина-2.

- · Комбинация рекомбинантного интерлейкина-2 с ингибиторами ангиогенеза и ингибиторами сигнальной трансдукции.
  - Цитокиновая генотерапия [42].

В настоящее время разработано и внедрено в клиническую практику несколько препаратов рекомбинантного IL-2, созданных с использованием E. coli (Пролейкин, Тецелейкин, Биолейкин) и дрожжей Saccharomyces cerevisiae (Ронколейкин $^{\circ}$ , Альбулейкин).

Наиболее широко применяемые в клинической практике препараты IL-2 — Пролейкин и Ронколейкин<sup>®</sup> — характеризуются рядом структурных отличий. Пролейкин (Альдеслейкин) относится к белкам-мутеинам: в его молекуле отсутствует N-терминальный аланин (Ala1) и цистеин в положении 125 (Cys125) заменён на серин (Ser125). Ронколейкин<sup>®</sup> не отличается по аминокислотному составу от эндогенного IL-2 и является его полным структурным аналогом.

Исследователи, работавшие с рекомбинантными интерлейкинами-2, отмечают, что критическим для проявления биологической активности rIL-2 является следующие структурные особенности молекулы: наличие дисульфидного мостика между цистеинами Cys58/Cys105 и наличие аминокислотных остатков Leu17 (лейцин в положении 17) и Trp121 (триптофан в положении 121). Приобретение молекулой rIL-2 третичной структуры, сопровождаемое образованием дисульфидного мостика Cys58/Cys105, приводит к переходу rIL-2 из восстановленной формы в окисленную [44].

Известные в настоящее время препараты рекомбинантного интерлейкина-2 бактериального и дрожжевого происхождения производятся в виде окисленной и восстановленной форм rIL-2, соответственно. Однако сравнение биологической активности препаратов возможно только на уровне биологически активных окисленных форм. Восстановленная форма rIL-2 в препарате Ронколейкин® при растворении переходит в биологически активную окисленную форму, благодаря чему активность rIL-2 возрастает примерно в 12 раз. Препарат Пролейкин уже содержит окисленную форму rIL-2, поэтому его активность при растворении не меняется (таблица).

При использовании схем, разработанных для Пролейкина, необходимо учитывать, что 18 млн. МЕ Пролейкина соответствует по биологической активности 1,5 млн. МЕ Ронколейкина<sup>®</sup> [66, 67].

## Сравнение биологической активности препаратов Пролейкин и Ронколейкин°

Препарат	Масса в ампуле	Форма rIL-2	Форма rIL-2
		в ампуле	при растворении
		и биологическая	и биологическая
		активность	активность
Пролейкин	1,1 мг	Окисленная	Окисленная
(Альдеслейкин)		18000000 ME	18000000 ME
Ронколейкин®	1,0 мг	Восстановленная	Окисленная
		1000000 ME	12000000 ME

Клинический опыт демонстрирует более высокую токсичность бактериального Пролейкина по сравнению с дрожжевым Ронколейкином<sup>а</sup>. Лихорадка, тошнота, рвота, печеночная токсичность, наблюдаемые при его введении, не проявляются при использовании Ронколейкина<sup>а</sup>, инфузии которого могут сопровождаться кратковременным подъемом температуры и легко переносятся пациентами. Дозы, рекомендуемые при использовании Ронколейкина<sup>®</sup>, установлены на основании эффективного клинического применения препарата.

Исследованиями *in vitro* показано, что Ронколейкин $^{\circ}$  не только усиливает цитотоксическую активность лимфоцитов крови и способствует снижению уровня апоптоза в присутствии опухолевых клеток и цитостатиков, но и обладает прямым повреждающим действием. Так, при инкубации культуры клеток HeLa с Ронколейкином $^{\circ}$  наблюдается гибель 51-71 $^{\circ}$ 0 опухолевых клеток, а при сочетании с цитостатиками — 84 $^{\circ}$  [9, 18].

Примечание:

Природный IL-2 человека представляет собой одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой от 15000 до 18000 Да. IL-2 человека синтезируется в качестве предшественника из 153 аминокислотных остатков, где первые 20 аминокислот являются секреторной сигнальной последовательностью. Предшественник IL-2 превращается в зрелый белок, который имеет первичную структуру из 133 аминокислотных остатков и молекулярную массу 15420 Да. В полипепетидной цепи IL-2 имеются три цистеиновых остатка в положениях 58, 105 и 125 (Cys58, Cys105, Cys125 соответственно), вследствие чего он способен к образованию различных внутри- и межмолекулярных дисульфидных связей [44].

# Применение Ронколейкина® при лечении различных злокачественных новообразований

# Диссеминированные и местно-распространённые формы почечно-клеточного рака

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 2-3% в структуре всех злокачественных новообразований у взрослых. По распространённости среди урологических опухолей он находится на третьем месте после опухолей предстательной железы и мочевого пузыря и составляет около 85% всех первичных новообразований почек. Около 30% больных на момент диагностики имеют отдалённые метастазы. При локализованном опухолевом процессе после хирургического лечения более чем у половины пациентов в течение двух лет отмечается прогрессирование заболевания в виде появления локальных или отдалённых опухолевых очагов. Пятилетняя выживаемость нелеченных больных с отдалёнными метастазами составляет около 5%.

Разработка новых методов лечения местно-распространённых и метастатических форм заболевания остается актуальной проблемой [41]. Почечно-клеточный рак характеризуется резистентностью как к химио- и лучевой, так и гормональной терапии, но обладает определённой чувствительностью к иммуногенным воздействиям. В связи с этим, иммунотерапия цитокиновыми препаратами является необходимой составляющей в лечении ПКР. Цитокинотерапию при ПКР начали применять с 90-х годов прошлого века, и дальнейшие исследования показали, что её использование обеспечивает наибольший процент положительных ответов. В большинстве схем иммунотерапии почечно-клеточного рака используется рекомбинантный интерлейкин-2 (rIL-2) и рекомбинантный интерферон- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), а также их комбинация с химиотерапевтическими препаратами [15]. По данным мета-анализа, проведённого Викоwski и соавт., эффекты от IL-2-терапии сохраняются длительное время [21].

Следует отметить, что подавляющее большинство испытаний проведено с использованием препарата IL-2 иностранного производства (Пролейкин) в высокодозном режиме. В то же время, ряд проведённых лабораторных исследований указывает на снижение аффинности рецепторов лимфоцитов к IL-2 при применении высоких доз этого

белка. Малые дозы рекомбинантного IL-2 не только менее токсичны, но и более физиологичны и именно поэтому могут демонстрировать большую эффективность [21-22].

В рандомизированном исследовании, проведённом Л.В. Демидовым с соавт. с января 2003 по июнь 2005 г. в ГУ РОНЦ им. Блохина РАМН, ММА им. И. М. Сеченова, участвовало 64 больных метастатическим раком почки. Удовлетворяющие критериям включения больные были рандомизированы на 3 группы. Для пациентов 1-ой группы использовали режим монотерапии: Ронколейкин<sup>®</sup> (рекомбинантный IL-2 человека) вводили по 1,5 мг в/в 3 раза в неделю на протяжении 3-х недель. Во второй группе также на протяжении 3-х недель применяли комбинацию Ронколейкина® (по 1 мг в/в 3 раза в неделю) и Реаферона (рекомбинантный интерферон-α), который вводили по 5 млн. МЕ п/к 3 раза в неделю в дни, свободные от Ронколейкина<sup>®</sup>. Для пациентов 3-й группы трёхнедельный курс иммунотерапии Ронколейкином<sup>®</sup> и Реафероном по выше изложенной схеме был дополнен химиотерапией (в/в по 1000 мг 5-фторурацила (5-ФУ) в первый день каждой недели). Перерыв между курсами составлял 2-3 недели. Суммарно общее количество проведённых курсов составило 224, при этом по 4 курса получили 85,7% пациентов [22, 62].

Изучение эффективности малых доз отечественного rIL-2 показало, что аналогично данным зарубежных исследователей, использующих высокие дозы этого цитокина, применение малых доз Ронколейкина $^{\circ}$  в монорежиме существенно не влияет на выживаемость больных. Применение IL-2 в комбинации с IFN- $\alpha$  при оценке ответов на лечение в виде полных и частичных ремиссий соответствовало известной цифре 20 $\pm$ 5%, но в совокупности с достигнутой стабилизацией ответ на лечение составил около 60%. Это привело к положительному значению показателей 1-летней выживаемости — 80%, хотя выборка включала больных, у которых вероятность возможного неблагоприятного исхода была чрезвычайно высокой.

Добавление 5-ФУ к схеме «IL-2 + IFN- $\alpha$ » не влияло на её эффективность. В настоящее время проводится изучение эффективности высокодозной монотерапии Ронколейкином $^{\circ}$  для лечения диссеминированных форм ПКР.

В Российском Научном Центре Радиологии и Хирургических технологий Министерства здравоохранения и социального разви-

тия (Санкт-Петербург) А. М. Грановым, О. Е. Молчановым, М. И. Карелиным, М. И. Школьник, П. К. Таразовым, Ю. В. Суворовой с 1997 года ведутся разработки, связанные с различными режимами биотерапии почечно-клеточного рака. Научные разработки ведутся по следующим основным направлениям:

- · изучение молекулярных прогностических и предсказательных факторов, позволяющих оценить прогноз заболевания и лечебного эффекта;
- разработка различных режимов биотерапии диссеминированного почечно-клеточного рака;
  - разработка методов регионарного введения иммунопрепаратов;
- разработка оптимальных схем комбинированного применения таргетных препаратов и иммуномодуляторов;
- · обоснование и клиническое использование комплекса мер, позволяющих предотвратить иммуносупрессивное воздействие опухоли на иммунную систему;
- апробация различных режимов адъювантного использования цитокинов в послеоперационном режиме.

Исторически первой была двухэтапная схема лечения диссеминированных и местно-распространённых форм почечно-клеточного рака, разработанная в 1998 году и запатентованная в 2000 году [14]. На первом этапе этой схемы больным проводится циторедуктивное вмешательство путем нефрэктомии или эмболизации почечной артерии с одновременным введением интерферона-а в дозе 12-18 млн. МЕ и 5-фторурацила в дозе 1000 мг. Второй этап включает 8-недельный курс иммунохимиотерапии: 5-фторурацил в дозе 700-800 мг/м<sup>2</sup> в течение 72 часов внутривенно капельно в начале каждой недели четырехнедельного цикла или Кселода в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки 1-14 дни цикла, Ронколейкин® по 2,0 мг и интерферон-α (Интераль, Реаферон, Интрон А) в дозе 6,0 млн. МЕ/м² через день в комбинации с Ронколейкином<sup>®</sup> на первых четырёх неделях лечения. Через 2 недели после контрольного обследования больного, при наличии признаков прогрессирования заболевания, повторяют курс иммунохимиотерапии по указанной выше схеме. По этой методике пролечено 168 больных. Каждому больному проводилось, как минимум, три 8-недельных курса системной иммунотерапии, а в дальнейшем — до прогрессирования. После первых двух курсов лечения полный ответ получен у 3,6% (4 человека), частичный ответ — у 17, 5% (19 человек), стабилизация заболевания — у 41% (44 человека), т. е. в совокупности ответ на лечение составил 62%. Указанный эффект сохранялся у всех больных не менее 12 недель. Медиана выживаемости во всей группе больных без разделения по прогностическим факторам составила 28 мес. У 5 больных при исследовании удалённой почки выявлены субтотальные некрозы опухоли.

Начиная с 2000 года, эта схема иммунохимиотерапии диссеминированных форм почечно-клеточного рака, была оптимизирована: была увеличена доза Кселоды до  $1200\,\mathrm{mr/m^2}$ , в качестве рекомбинантных интерферонов стали использоваться препараты Интераль и Альфарона в дозах 9-12 млн. МЕ в сутки в альтернирующем режиме, и длительность курса лечения была увеличена до 8 недель. Курсы иммунохимиотерапии у больных с благоприятным прогнозом повторялись с частотой 3-4 раза в год. По данной методике к настоящему времени пролечено 172 больных. Медиана выживаемости при этом составила 26,4 мес. в группе в целом и 37,6 мес. — у больных с благоприятным прогнозом.

Изучение различных аспектов иммунного статуса у этих пациентов позволило выделить ряд молекулярных прогностических факторов, позволяющих корректировать тактику лечения больных [15, 16, 40].

Разработана и запатентована методика оценки прогноза заболевания с использованием комплекса иммунологических показателей.

В настоящее время в ФГУ РНЦРХТ Росздрава разрабатываются схемы использования иммунопрепаратов в сочетании с ингибиторами ангиогенеза (Неовастат) и ингибиторами сигнальной трансдукции (Сутент).

#### Рак мочевого пузыря

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из наиболее распространённых онкоурологических заболеваний, на долю которого приходится около 70% новообразований органов мочевого тракта. По темпу абсолютного прироста РМП находится на 4-ом месте среди онкоурологических заболеваний. В настоящее время в лечении больных РМП используются различные методы, результативность которых во многом определяется локальной эффективностью противоопухолевых воздействий.

Поверхностные опухоли мочевого пузыря с инвазией не глубже слизистого слоя наблюдаются в 70-85% случаев. Основным методом лечения поверхностного рака мочевого пузыря является трансуретральная резекция (ТУР). Однако частота возникновения рецидивов после ТУР крайне высока (в среднем, 80%), и при этом рецидивы могут приводить к снижению степени дифференцировки опухоли и возрастанию глубины инвазии, что значительно ухудшает прогноз. При невозможности выполнения радикальной ТУР и для уменьшения частоты рецидивирования применяются методы внутрипузырной терапии с использованием цитостатиков, вакцины БСЖ и рекомбинатных и нативных цитокинов. Наиболее широким спектром иммунотерапевтического применения характеризуются интерлейкин-2 и интерферон-а, которые используются для внутрипузырной цитокиновой терапии с середины 80-х годов.

Полный цикл внутрипузырной иммунотерапии Ронколейкином°, применяемый в **ФГУ НИИ онкологии им. П. А. Герцена** (Москва), включает 5 ежемесячных курсов по 8 мг rIL-2, суммарная доза составляет 40 мг. Каждый курс включает 2 ежедневные последовательные трёхчасовые инстилляции по 1 мг rIL-2 в 50 мл физиологического раствора в течение 4-х дней. Суточная доза препарата составляет 2 мг rIL-2, а общее суточное время удерживания препарата в мочевом пузыре — 6 часов [1-2, 52].

Внутрипузырную иммунотерапию rIL-2 поверхностного РМП применяют при мультицентрическом росте опухолей, наличии противопоказаний к радикальному хирургическому лечению, остаточных опухолях или единичных рецидивах после хирургического лечения. С целью профилактики рецидивов поверхностного РМП проведение внутрипузырной иммунотерапии показано после радикального хирургического удаления опухолей с высоким риском развития рецидива.

На базе **ФГУ НИИ онкологии им. П.А. Герцена** (Москва), Б. Я. Алексеевым, И. Г. Русаковым, Р. И. Якубовской было проведено исследование на 14 больных с морфологически верифицированным переходно-клеточным РМП  ${\rm TaT_1N_0M_0}$ , которое показало, что внутрипузырное применение rIL-2 характеризуется достаточно выраженным противоопухолевым эффектом [2, 52]. Ни одному из этих пациентов до начала иммунотерапии не проводилось никакой специфической противоопухолевой терапии. У этих больных при динамическом наблюдении в процессе лечения отмечалось постепенное уплощение

опухоли, появление участков некроза опухолевой ткани с последующим уменьшением опухолей в размерах и их полной резорбцией. Полные и частичные регрессии опухолей при терапевтическом применении rIL-2 составили 85,7% (12 больных), при профилактическом использовании препарата эффект наблюдали в 75-80% случаях [52]. Несомненным преимуществом Ронколейкина® перед другими агентами для внутрипузырной терапии является полное отсутствие побочных реакций и осложнений.

*Инвазивные опухоли*, прорастающие в мышечные слои, околопузырную клетчатку и соседние органы, диагностируются среди вновь выявляемых обычно в 20-30% случаев. После первичного лечения в 50-70% случаев развиваются рецидивы, затрагивающие, как правило, мышечный слой.

Основным методом лечения инвазивного рака мочевого пузыря является радикальная цистэктомия. Использование современных методов хирургического лечения позволяет довести 5-летнюю выживаемость больных до 70%. Однако, несмотря на совершенствование оперативных вмешательств, частота рецидивов и осложнений остаётся высокой. В течение 2 лет после радикальной цистэктомии по поводу инвазивного рака мочевого пузыря у 50% больных появляются отдалённые метастазы, а у 13-25% — местные рецидивы опухоли в полость малого таза. Цистэктомия является травматичным оперативным вмешательством. Периоперационная смертность составляет от 2,3% до 26,9%. У значительной части больных наблюдаются послеоперационные осложнения. Осложнения раннего послеоперационного периода имеют место у 11-70% больных, поздние осложнения наблюдаются у 12-23% пациентов, перенёсших цистэктомию. Поэтому в настоящее время растет число сторонников комплексного органосохраняющего подхода к лечению опухолей мочевого пузыря с использованием химиолучевой и иммунотерапии [33].

Прогресс в лечении рака мочевого пузыря связывают сегодня с иммунотерапией. На основании результатов исследований по данной проблеме [1, 55, 60] в 1999 г. в ГУ НИИ онкологии и медрадиологии им. Н.Н. Александрова (Минск) была разработана схема комплексного органосохраняющего лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря с использованием неоадъювантной полихимиотерапии по схеме М-VAC на фоне внутрипузырной иммунотерапии Ронколейкином®, и проведено С. А. Красным проспективное

рандомизированное исследование эффективности предложенного метода лечения [33-34].

Объектом исследования явились 60 больных с впервые выявленным инвазивным раком мочевого пузыря без отдаленных и регионарных метастазов с  ${\rm T2a\text{-}4aN_0M_0}$  (II-III стадия). На первом этапе всем больным выполнялась циторедуктивная трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря.

После рандомизации с использованием метода случайных чисел больные были разделены на две группы (по 30 больных в каждой). В 1-й (контрольной) группе проводилось 2 курса неоадъювантной ПХТ по схеме М-VAC, во 2-й (исследуемой) группе — 2 курса неоадъювантной ПХТ по схеме М-VAC на фоне внутрипузырной иммунотерапии Ронколейкином®. Препарат вводили в мочевой пузырь в дозе 1 мг в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида 2 раза в сутки. Время экспозиции после каждого введения составило 3 часа. Второе введение осуществлялось через 3 часа после первого. Общее количество инстилляций на курс одному больному составляло 10. Введение препарата проводилось 5 дней подряд (в промежутке с 15-го по 22-й день курса ПХТ). Эффективность лечения оценивали по степени регрессии опухоли. Оценка отдалённых результатов проводилась 1 раз в год методом построения таблиц дожития по интервальному методу от даты начала лечения (циторедуктивной операции). Изучалась общая и безрецидивная выживаемость.

Непосредственный эффект терапии был значительно выше в исследуемой группе. Количество полных регрессий составило  $53,3\pm9,1\%$  (16/30) против  $26,7\pm8,1\%$  (8/30) в контроле. Прогрессирование процесса, соответственно, отмечено у  $6,7\pm4,6\%$  (2/30) больных при использовании внутрипузырной иммунотерапии Ронколейкином $^{\circ}$  и у  $23,3\pm7,7\%$  (7/30) пациентов после ПХТ. Различия достоверны (Mann-Whitney U тест, р = 0,049). Показатели частичной регрессии опухоли в двух группах не различались [34].

Повышение эффективности предложенной схемы лечения в сравнении со стандартной ПХТ по схеме M-VAC позволило сохранить удовлетворительно функционирующий мочевой пузырь у значительно большего числа пациентов. Органосохраняющее оперативное вмешательство выполнено 24 (80,0%) больным в исследуемой и 16 (53,3 $\pm$ 9,1%) в контрольной группе, различия достоверны (р $\chi^2=0.03$ ) [34].

Частота рецидивирования изучена у больных с сохранённым мочевым пузырем при сроках наблюдения от 6 до 75 мес. Безрецидивная выживаемость была несколько выше в исследуемой группе. Поверхностные рецидивы возникли у 14 больных с сохранённым мочевым пузырём: у 5 (31,3%) в контрольной и у 9 (37,5%) в исследуемой группе. Отдалённые метастазы появились у 3 (10,0%) больных в исследуемой и у 5 (16,7%) пациентов в контрольной группе. От прогрессирования заболевания умерли 5 (16,7%) и 12 (40%) больных в исследуемой и контрольной группах соответственно [34].

Предложенная схема комплексного лечения инвазивного рака мочевого пузыря с использованием неоадъювантной ПХТ и внутрипузырной иммунотерапии хорошо переносится больными. Дополнительное внутрипузырное введение Ронколейкина® (rIL-2) не повлияло на частоту и тяжесть токсических эффектов ПХТ. Местных реакций при внутрипузырном введении Ронколейкина® не отмечено.

Выявлены существенные различия в группах при изучении зависимости общей выживаемости от метода лечения. Кумулятивный показатель выживаемости больных исследуемой группы оказался достоверно выше соответствующего показателя в контрольной группе ( $p_{log-rank}=0,02$ ). Общая 5-летняя выживаемость после курса иммунохимиотерапии составила  $81,4\pm7,6\%$ , в контрольной группе (ПХТ) —  $46,5\pm12,5\%$ , соответственно. Медиана времени жизни в контрольной группе 40,1 месяца, а в исследуемой группе в настоящее время (2009 год) не достигнута [34]. Повышение выживаемости происходит за счёт увеличения числа больных с полной регрессией опухоли, что определяет более благоприятный прогноз в отношении продолжительности жизни.

При сравнении полученных результатов с данными других авторов обращает на себя внимание, что при использовании стандартных схем ПХТ при инвазивном РМП достижение эффекта (по частоте полных регрессий) наблюдается лишь после проведения 3-4 циклов лечения, а это далеко не всегда возможно из-за выраженной токсичности применяемой в таких случаях схемы M-VAC. Применение внутрипузырной иммунотерапии позволяет повысить эффективность лечения и одновременно снизить количество курсов ПХТ, а, следовательно, и токсичность. Этим объяснятся хорошая переносимость лечения [33-34].

Для повышения эффективности лечения РМП и усиления противоопухолевого эффекта в настоящее время расширяется арсенал используемых методов. В ФГУ РНЦРХТ Росздрава (Санкт-Петербург) применяется многокомпонентное органосохраняющее инвазивного РМП, которое включает облучение (лучевая терапия — ЛТ), регионарную химиотерапию (РХТ), селективную гипергликемию (ГГ), гипертермию (ГТ) и внутрипузырную иммунотерапию [25-26]. Г. М. Жариновым с соавт. было проведено рандомизированное двойное «слепое» плацебо-контролируемое исследование на 36 больных инвазивным РМП на стадии Т2а-Т4а, которые находились в ФГУ РНЦРХТ Росздрава в период с 2001 по 2003 год [25]. Все больные подвергались одинаковому комбинированному лечению (ЛТ+РХТ+ГГ+ГТ). После завершения курса 18-ти из них дополнительно проводили внутрипузырную иммунотерапию Ронколейкином<sup>®</sup>. В полость мочевого пузыря вводили по 2 мг Ронколейкина<sup>®</sup>, растворённого в 50 мл физиологического раствора (время экспозиции — 3 часа). Внутрипузырную иммунотерапию проводили один раз в неделю, общее число введений — 5, суммарная доза Ронколейкина<sup>®</sup> — 10 мг. Больным контрольной группы в мочевой пузырь вводили плацебо.

Наблюдение за больными, включёнными в исследование, показало, что внутрипузырная иммунотерапия Ронколейкином® характеризуется хорошей переносимостью и практическим отсутствием побочных реакций. Оценка результатов лечения больных РМП в сравниваемых группах показала, что Ронколейкин® повышал эффективность комбинированного лечения больных инвазивным РМП по всем изученным показателям: частоте полного ответа (79% против 69%) и 3-летней выживаемости (79% против 70%).

#### Распространённый колоректальный рак

Современная статистика регистрирует неуклонный рост числа больных колоректальным раком. При этом уже при первичном обращении у 20-50% этих больных обнаруживается метастатическое поражение печени, лёгких, брюшины и забрюшинных лимфатических узлов. Почти у половины больных, перенёсших операцию по поводу рака толстой кишки, регистрируются метастазы.

Колоректальный рак характеризуется относительной резистентностью к воздействию цитостатиков. Начиная с 90-х годов прошлого столетия, в различных исследованиях было показано, что включение иммунотерапии в комплексное лечение способствует увеличению частоты положительных ответов на химиотерапию, улучшению отдалённых результатов комбинированного лечения, снижению количества рецидивов и увеличению продолжительности жизни. В адъювантной терапии и лечении колоректального рака преимущественно используется неспецифическая иммунотерапия интерферонами и интерлейкином-2, обычно в сочетании с химиотерапией.

Исследование, проведённое Н. В. Промзелевой с соавт. на базе **Муниципального онкологического диспансера** (г. Новокузнецк), показало, что при сравнении эффективности комбинации Ронколейкин° + фторурацил с монотерапией фторурацилом отмечено увеличение частоты стабилизации процесса в 2 раза (с 33,3% до 66,6%). При этом не наблюдается усиления гематологической токсичности и осложнений на введение препарата, достоверно уменьшается число случаев энтеропатии [51].

В последние десятилетия отмечается бурное развитие методов эндоваскулярного лечения онкологических заболеваний. В НИИ хирургии им. А.В. Вишневского РАМН (Москва) Р.С. Голощаповым, Л. С. Коковым, В. А. Вишневским разработан способ лечения больных с метастазами колоректального рака печени [12]. Эндоваскулярное лечение проводили через 3-10 мес. или 6-10 мес. после удаления первичной опухоли [13, 57, 59] и выполняли по 2-5, в некоторых случаях до 9 курсов в год. Для регионарной артериальной эмболизации (РАЭ) использовали цитостатики 5-фторурацил и доксорубицин, масляный контрастный препарат липиодол и Ронколейкин<sup>®</sup> [13, 57]. Препараты вводили через катетер, установленный в правую или левую долевую ветвь собственной печёночной артерии. Локо-регионарная химиоиммуноэмболизация (ЛХИЭ) включала 3-дневную инфузию 5-фторурацила в дозе 2,0 г/сут. и последующую внутриартериальную иммуноэмболизацию Ронколейкином® (2 мг) и липиодолом (в дозе 10,0 мл). В группе сравнения проводили локо-регионарную химиоэмболизацию (ЛХЭ), которая включала аналогичное введение 5-фторурацила, и внутриартериальную химиоэмболизацию суспензией доксорубицина (60 мг/кг) и липиодола (в дозе 10,0 мл) [13, 57]. С 1996 по 2004 гг. на базе НИИ хирургии им. А.В. Вишневского РАМН и Клинической больницы ЦМСЧ № 119 ФМБА (Москва) Р.С. Голощаповым с соавт., С.В. Ступаковой и А.В. Тетериным ЛХИЭ проведена 24 больным. Внутриартериальное регионарное введение Ронколейкина® безопасно и не вызывает выраженных побочных реакций. Все пациенты на протяжении периода консервативного лечения чувствовали себя удовлетворительно и вели активный образ жизни. По полученным данным, лечение метастазов рака толстой кишки в печени с применением Ронколейкина® для ЛХИЭ эффективно и приводит к уменьшению опухолевых узлов или задержке их роста у 100% пациентов, а по сравнению с ЛХЭ не вызывает осложнений (при наблюдении на протяжении 6 мес.), улучшая качество жизни пациентов. С помощью ЛХИЭ в сочетании с циторедуктивными операциями на печени можно добиться большей продолжительности жизни пациентов, чем при использовании ЛХЭ [13, 57].

Наблюдение за больными с 2002 по 2004 гг. на базе КБ ЦМСЧ № 119 ФМБА показало, что регионарная химиоиммунотерапия с использованием Ронколейкина® является эффективной составляющей комплексного лечения распространённого колоректального рака, существенно влияя на среднюю продолжительность жизни пациентов: 24,8 мес. против 14,2 мес. при системной химиотерапии [59].

#### Диссеминированная меланома кожи

Химиотерапевтическое лечение больных диссеминированной меланомой кожи не позволяет достичь удовлетворительной клинической эффективности. Сочетание иммунотерапии и химиотерапии является оправданным подходом в лечении меланомы — опухоли, резистентной в большинстве случаев к стандартному лечению. Сообщения об эффективности сочетанного применения цитостатиков и цитокинов при диссеминированной меланоме кожи появились в середине 90-х годов. До настоящего момента повышение эффективности лекарственной терапии диссеминированной меланомы кожи остаётся актуальным.

Первые пилотные нерандомизированные исследования эффективности комбинированной иммунохимиотерапии были проведены в 1998-1999 гг. В.М. Моисеенко с соавт. в **ФГУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова** (Санкт-Петербург) на 13 больных диссеминированной

меланомой кожи. Применение Ронколейкина<sup>®</sup> в/в в дозе 1,5 мг на 1, 3, 5, 7, и 9 дни лечения в сочетании с цитостатиками (дакарбазин, блеомицин, винкристин, цисплатин) и Реафероном оказалось эффективным: частота объективных ответов составила 30,8%, что, в целом, превысило эффективность монохимиотерапии дакарбазином (20-25%), являющейся «золотым стандартом» в лечении диссеминированной меланомы [38].

В 1999-2000 гг. оценка эффективности иммунохимиотерапии, включающей Ронколейкин®, Реаферон и цитостатики, была проведена в двух нерандомизированных исследованиях Б. Б. Кравец с соавт. в Государственной медицинской академии г. Воронежа на базе Областного клинического онкологического диспансера. Ронколейкин<sup>®</sup> вводили в/в в дозе 0,5-2 мг 1 раз в 2-3 дня, количество инфузий на курс составило от 5 до 10 в зависимости от распространённости процесса. По данным первого исследования при лечении больных с генерализованной формой меланомы кожи (9 человек из 18) эффективность комбинации Ронколейкина<sup>®</sup> с детисеном и белустином составила 44% [31]. Во втором исследовании Ронколейкин<sup>®</sup> вводили в адъювантном режиме после радикального хирургического лечения (в тех же дозировках) в сочетании с Реафероном и циклофосфаном. Безрецидивный период у 8 из 10 больных со II-III (Т3-4N0М0) стадией процесса составил 11 мес., у 2-х пациентов через 3 мес. были выявлены метастазы в отдалённые органы. Проведение иммунотерапии в паллиативном режиме у 5 больных с вторично-генерализованными формами позволило достигнуть стабилизации процесса в течение 2-х мес. только в одном случае [32].

П фаза клинических исследований по оценке эффективности иммунохимиотерапии диссеминированной меланомы кожи была проведена Н.Ю. Антимоник, В. М. Моисеенко и др. в 2004 г. в ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). 70 больных в условиях нерандомизированного исследования были подвергнуты комбинированной биохимиотерапии. В качестве иммунных препаратов использовали Ронколейкин® и Реаферон, химиотерапевтические препараты применяли в нескольких сочетаниях. Ронколейкин® вводили в/в по 1,5 мг в 2, 4, 6, 8, 10-ый день лечения. Иммунохимиотерапию проводили по трёхкомпонентной схеме (цисплатин, Ронколейкин®, Реаферон — 1-я группа, 2-6 циклов) и многокомпонентной схеме (дакарбазин, блеомицин, винкристин, цисплатин, Ронколейкин®, Реаферон — 2-я группа, 4-6 циклов) с интервалом между циклами 3-4 недели. Всем пациентам контрольной

группы проводилась монохимиотерапия дакарбазином в одном из стандартных режимов.

Объективный ответ (полный и частичный регресс опухоли) достигнут у 15% больных в 1-ой группе, у 36% — во 2-ой группе и у 16% пациентов — в контроле. Стабилизация метастатического процесса наблюдалась у 35%, 24% и 28% больных в 1-й, 2-й и контрольной группах, соответственно. Продолжительность объективных ответов составила от 5 до 35 месяцев (в среднем, 20,3 мес.) для 1-й группы, от 6 до 27 месяцев (в среднем, 15,1 мес.) для 2-й группы и в группе контроля — от 6 до 18 месяцев (в среднем, 12,0 мес.). Медиана выживаемости по группам составила: 1-я группа — 17,8 месяца (от 6,3 мес. до 37,2 мес.) 2-я группа — 17,5 месяца (от 3,4 мес. до 79 мес.) контроль — 10,8 месяца (от 4 мес. до 22 мес.).

Проведённое исследование показало, что иммунохимиотерапия у больных диссеминированной меланомой кожи с использованием стандартных цитостатических препаратов в комбинации с интерлейкином-2 и интерфероном-альфа относительно хорошо переносится больными и позволяет у большего числа больных достигать объективного регресса опухоли большей продолжительности по сравнению со стандартным лечением дакарбазином, а также увеличивать выживаемость пациентов [3].

С целью дальнейшего повышения эффективности лечения больных диссеминированными формами меланомы кожи была применена высокодозная терапия Ронколейкином®. Оценка эффективности высокодозной терапии Ронколейкином® в монорежиме была проведена А.В. Новик, В.М. Моисеенко и др. в 2004 г. в ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). В 1 фазу клинических испытаний было включено 26 больных диссеминированной меланомой кожи. Эскалация разовых доз препарата проводилась в диапазоне от 1 до 9 мг. Дозолимитирующая токсичность не была достигнута. Осложнения 4-й степени и токсические смерти отсутствовали, различные виды токсичности регистрировались при использовании более 5 мг Ронколейкина<sup>®</sup>. Объективный ответ достигнут у 13,6% больных, в том числе полный регресс — у 4,5%. Минимальные регрессы (уменьшение размеров опухоли от 30 до 50%) зарегистрированы у 9%, стабилизация процесса — у 31,8% пациентов. В проведённом исследовании установлено, что наиболее эффективной следует считать разовую дозу 6 мг rIL-2 в сутки [39, 45, 46].

Сравнительная оценка эффективности монотерапии Ронколейкином® и его сочетанного применения с другими противоопухолевыми препаратами была проведена А.В. Новик на 133 больных с распространённой злокачественной меланомой, проходивших лечение в ФГУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург) с 1997 по 2006 гг. При проведении 1-ой фазы исследования эффективности монотерапии rIL-2 производили эскалацию доз препарата от 1 до 9 мг, для 2-ой фазы были отобраны 3-часовые инфузии Ронколейкина<sup>®</sup> в дозе 6 мг. Комбинированную химиоиммунотерапию применяли в двух режимах: 6-компонетный (ХИТ6) включал интерлейкин-2, интерферон-альфа, дакарбазин, цисплатин, блеомицетин, винкристин; 3-компонентный (ХИТ3) включал интерлейкин-2, интерферон-альфа, цисплатин. Ронколейкин<sup>®</sup> вводили в/в пятикратно через сутки по 1 мг. В ходе исследования последовательно формировались когорты больных, получавших тот или иной режим терапии. У 23 больных проведено 53 цикла ХИТ3, у 36 больных — 83 цикла ХИТ6. 44 больных получили высокодозную монотерапию, и у 9 больных проведена монотерапия низкими дозами rIL-2. В данном исследовании препаратами сравнения rIL-2 служили Ронколейкин® и Альдеслейкин. Оценка эффективности монотерапии высокими и низкими дозами rIL-2 показало большую эффективность первых (р=0,0226). При этом статистически значимых отличий между Ронколейкином<sup>®</sup> и Альдеслейкином при высоких и низких дозах не отмечено. У больных меланомой кожи применение rIL-2 в низких дозах позволяет достичь объективного регресса в 4%. Интенсификация дозы препарата или использование его в качестве компонента химиоиммунотерапии приводит к статистически значимому повышению частоты объективных ответов на лечение до 16% и увеличению времени до прогрессирования заболевания с 2,2 мес. до 4 мес. (р=0,045) [47]. При учёте эффектов, полученных при использовании XИТ6 и высоких доз rIL-2, статистически значимых различий не выявлено. При проведении многофакторного анализа единственным фактором прогноза выживаемости оказался суммарный диаметр опухолевых очагов ≥ 150 мм. При уровне лимфоцитов до лечения менее  $1.8 \times 10^9 / \pi$  значительно возрастал риск прогрессирования заболевания. Показано, что активация иммунной системы до лечения повышает вероятность эффекта терапии и улучшает показатели выживаемости больных [47]. При наличии клинического эффекта терапии rIL-2 увеличивается количество НК-клеток, моноцитов, возрастает число ЦИК и IgG, M, а также активизируется Т-клеточное звено. При отсутствии клинического эффекта наблюдается активация противоинфекционного иммунитета. Оценка безопасности проводимого лечения указывает, что частота и выраженность нежелательных явлений увеличивается с повышением дозы rIL-2 [47]. При использовании Ронколейкина® доза 9 мг была признана максимально переносимой. Общие нежелательные явления 3-ей степени были представлены лихорадкой, слабостью и снижением веса. Наибольшее количество нежелательных явлений зарегистрировано при использовании Альдеслейкина и химиоиммунотерапии. Вероятность возникновения осложнений при использовании Ронколейкина® была статистически значимо ниже, чем при других режимах лечения (p<0,01) [47].

В ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» (Минск) в 2004 г. Е. В. Барановым начато клиническое исследование эффективности высоких доз Ронколейкина<sup>®</sup> при лечении больных диссеминированными формами меланомы кожи. В исследовании участвовали пациенты с первично диссеминированными формами меланомы кожи TX-4N0-3M1 IV ст. (по классификации TNM 6 пересмотра) и пациенты с прогрессированием опухолевого процесса (с наличием отдалённых метастазов) после ранее проведённого радикального лечения. Исследование включало 2 этапа. На первом из них с участием 14 больных было проведено пилотное нерандомизированное исследование с целью определения максимально переносимой дозы Ронколейкина® в сочетании с химиотерапией, в состав которой входили дакарбазин и цисплатин. Эскалация доз Ронколейкина<sup>®</sup> проводилась при ежедневном введении, начиная с дозы 1 мг/м<sup>2</sup>, с шагом 1 мг/м<sup>2</sup>. При увеличении дозы частота побочных эффектов возрастала, однако, жизнеугрожающих состояний не наблюдалось, т.е. дозолимитирующая токсичность не была достигнута. В связи с этим доза 9 мг/м<sup>2</sup> была признана безопасной для применения в составе химиоиммунотерапии [7].

После установления оптимальной дозы начато проспективное рандомизированное исследование эффективности высокодозной иммунотерапии rIL-2 в сочетании с полихимиотерапией, в котором участвовало 64 пациента. Схема полихимиотерапии (ПХТ) являлась базовой и включала дакарбазин и цисплатин. Лечение пациентов 1-ой (контрольной) группы (n=32) включало только ПХТ. Пациентам 2-й

(основной) группы (n=32) проводились курсы химиоиммунотерапии (ХИТ), которые отличались дополнительным назначением Ронколей-кина $^{\circ}$  в дозе 9 мг/м $^2$  в/в с 1-го по 5-ый дни. Интервал между курсами составлял 3-4 недели. При достижении полного эффекта проводилось дополнительно 2 курса лечения с последующим динамическим наблюдением. При прогрессировании опухолевого процесса больные переводились на индивидуальные схемы лечения. Количество проведённых курсов варьировало от 1 до 8. Суммарно больным двух групп было проведено курсов лечения: 1 группа — 126 (в среднем, 3,9±2,1), 2 группа — 131 (в среднем, 4,1±1,0). Исследовательские группы были сопоставимы по ряду параметров, в том числе и по уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови до начала лечения.

Оценка токсичности лечения на 60 больных, которые к 2007 г. закончили лечение по протоколу, показала, что предложенная схема ХИТ диссеминированной меланомы с в/в введением Ронколейкина® в дозе 9 мг/м² удовлетворительно переносится больными. Наиболее значимыми осложнениями 1-2 степени токсичности являлись лихорадка, гипотония, повышение уровня аспартатаминотрансферазы. Лейкопения развивалась значительно реже. Токсические эффекты 3-4 степени зарегистрированы в 11,9% случаев. Все осложнения были купированы обычными медикаментозными средствами, в результате чего запланированный курс лечения был завершён [4].

Применение XИТ с высокодозным режимом Ронколейкина® позволило достигнуть клинической эффективности лечения, превышающей таковую для ПХТ, на 21,9% ( $P\chi^2$ <0,05). Объективный ответ, определяемый как сумма полных и частичных регрессий опухолевых образований, в контрольной группе зарегистрирован в 18,8% случаев, а в основной группе — в 31,3% случаев. При этом только после XИТ с Ронколейкином® зарегистрирован полный ответ на лечение в 6,3% случаев. В группе больных, получавших ПХТ, случаев полной регрессии опухолей не выявлено. Этот факт характеризуется высокой значимостью, поскольку в соответствии с данными зарубежных исследований (Atkins M. A., 2003; Tharhni A. A., 2007) только полный эффект от проводимого лечения является предпосылкой для длительного безрецидивного периода. При включении Ронколейкина® в схему XИТ эффект от лечения (количество положительных ответов) наступал значительно раньше, т.е. после меньшего количества проведённых

курсов терапии ( $P_{\text{Маnn-Whitney}} = 0,003$ ). Медиана длительности ответа (полный и частичный эффект) в группах 1 и 2 составила 7,1 мес. и 8,5 мес., соответственно ( $P_{\text{Log-Rank}} > 0,05$ ). Учитывая агрессивное течение диссеминированной меланомы кожи, а также её относительную химиорезистентность, стабилизацию заболевания длительностью более 4-х месяцев можно считать минимальным клиническим эффектов проводимого лечения. Медиана выживаемости всех больных при наличии минимального эффекта составила 14,7 мес.

В соответствии с классификацией ТNM 2002 года уровень ЛДГ является независимым прогностическим фактором для больных диссеминированной меланомой. При повышении уровня этого маркёра выше верхнего референтного значения, характер проводимого лечения (ПХТ или ХИТ) не влияет на эффективность: медиана продолжительности жизни в 1 и 2 группах составила 4,1 мес. и 3,9 мес. ( $P_{\text{Log-Rank}} = 0,7$ ), медиана времени до прогрессирования 2,1 и 4,8 мес., соответственно ( $P_{\text{Log-Rank}} = 0,05$ ). Включение Ронколейкина® в схему ХИТ больных с нормальными значениями ЛДГ (не превышающем более чем в 1,5 раза верхнее референтное значение) позволяет увеличить медиану общей выживаемости больных с 8,8 мес. до 15,0 мес. ( $P_{\text{Log-Rank}} = 0,09$ ) и медиану времени до прогрессирования с 2,9 мес. до 8,1 мес. ( $P_{\text{Log-Rank}} = 0,005$ ) [5, 7].

У больных диссеминированной меланомой кожи наступает выраженное угнетение Т-клеточного звена иммунитета, которое усугубляется при проведении химиотерапии (р<0,05). Включение Ронколейкина® в высоких дозах (9 мг/м²/сут.) в схему лечения стимулирует Т-клеточное звено иммунитета: увеличивается количество Т-хелперов (СD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (СD4+) и естественных киллеров (СD16+) (р<0,05) [6, 7]. Оценка показателей клеточного иммунитета у 19 больных с нормальным уровнем ЛДГ показала, что время до прогрессирования при проведении ХИТ было больше у больных с исходно угнетённым состоянием клеточного иммунитета: сниженным количеством CD3+, CD25+ и низким соотношением CD4+/CD8+ на фоне нормального или повышенного уровня CD16+, а также в случае уменьшения после 1-го курса ХИТ количества CD3+, CD4+ на фоне повышения количества CD8+ (р=0,0005). Анализ изменения иммунитета при проведении ПХТ таких закономерностей не выявил.

Эффективность высокодозной иммунотерапии rIL-2 в сочетании со стандартной химиотерапией была исследована в двух режимах вве-

дения Ронколейкина<sup>®</sup> Э. А. Жаврид с соавт. 2006-2008 гг. в ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» (Минск). При 1-ом режиме Ронколейкин $^{\circ}$  вводили в дозе  $9 \,\mathrm{mr/m^2}$  в 1-5 дни, при 2-ом режиме проводили постепенное снижение дозы (18 мг/м², день 1; 9 мг/м², день 2; по 4мг/м², дни 3-4). Соответственно были образованы 3 группы: 1-я группа (n=31) — контрольная (ПХТ); 2-я группа (n=31) — режим высоких доз (режим №1); 3-я группа (n=18) — режим постепенного снижения дозы (режим №2). Всего в исследовании участвовало 80 больных диссеминированной меланомой кожи. Применение ХИТ с Ронколейкином<sup>®</sup> повысило непосредственную эффективность лечения с 19,4% (ПХТ) до 29,0% (режим №1) и до 33,3% (режим №2). При назначении ХИТ отмечено уменьшение количества случаев прогрессирования опухолевого процесса на фоне лечения: с 71,9% до 48,3% при ПХТ и до 23,1% при добавлении Ронколейкина<sup>®</sup> независимо от режима. Медиана времени до прогрессирования заболевания у больных с нормальным уровнем ЛДГ увеличилась до 11,2 мес. (p=0,005) [23].

Таким образом, повышение эффективности лечения диссеминированных форм меланомы кожи возможно при использовании химиоиммунотерапии с введением Ронколейкина® в высоких дозах. Данное лечение показано больным с нормальным уровнем ЛДГ, исходно сниженными показателями клеточного иммунитета и при отсутствии угнетения лимфопоэза и снижения количества натуральных киллеров.

#### Злокачественные глиомы головного мозга

Среди первичных опухолей головного мозга глиомы составляют, в среднем, 40-55%. Комплексное лечение этой патологии, включающее оперативное вмешательство и различные варианты химиолучевой терапии, обеспечивает среднюю продолжительность жизни большинства больных не более 12 мес., а показатели 5-летней выживаемости колеблются от 3,5 до 12%. Низкая чувствительность этой группы внутримозговых опухолей к химио- и радиотерапии предполагает активное применение методов биотерапии с целью усиления противоопухолевых воздействий, ограничения агрессивности проводимого лечения ПХТ, повышения качества жизни больных и увеличения продолжительности безрецидивного периода. В рамках такого подхода применяют, как правило, цитокины (интерфероны, ин-

терлейкин-2), полиадъюванты и лимфокин-активированные (ЛАК) клетки [53, 63-65].

На базе ФГУ РНЦРХТ Росздрава (Санкт-Петербург) за период с октября 2002 г. по апрель 2005 г. В.М. Виноградовым с соавт. и А.В. Карташевым проведено комбинированное лечение 24 больных злокачественными глиомами головного мозга, у 13 из них запланированное лечение, включающее 6 курсов полихимиотерапии и 4 курса иммунотерапии Ронколейкином® (суммарная доза — 10 мг), было проведено полностью. Предлагаемая методика лечения позволила сократить сроки пребывания больных в стационаре и снизить агрессивность полихимиотерапии, тем самым улучшить качество жизни пациентов. Средняя продолжительность жизни больных соответствует известным среднестатистическим данным, у отдельных больных она достигала 15 мес. и более [11, 29].

Пилотные исследования эффективности экстракорпоральной антигенспецифической иммунотерапии (ЭАИТ) в составе комплексного лечения злокачественных глиом головного мозга были проведены А. А. Останиным с соавт. в НИИ клинической иммунологии СО РАМН и НИИ травматологии и ортопедии Минздрава РФ (Новосибирск). За период с 1998 по 2000 гг. ЭАИТ была выполнена 33 больным [49].

Выделенные из крови пациентов мононуклеарные клетки культивировали в течение 48 часов с Ронколейкином®, затем полученные клетки вводили в ложе удалённой опухоли в сочетании с Ронколейкином® в оптимальной дозе, средняя курсовая доза введённых клеток составила 2,43±0,18 х 109/больного. Комплексное лечение с использованием ЭАИТ было хорошо переносимым. Отмечено статистически значимое повышение уровня качества жизни оперированных больных. Сочетание оперативного лечения с ЭАИТ позволило повысить эффективность лечения больных с внутримозговыми опухолями: средняя продолжительность безрецидивного периода у живых больных (22 человека) составила 14±2 мес., при этом стойкая ремиссия длительностью свыше 24 мес. зарегистрирована у 41,7% пациентов; летальность за трёхлетний период наблюдения составила 29%.

#### Увеальная меланома

Увеальная меланома (УМ) — наиболее часто втречающаяся внутриглазная опухоль, характеризующаяся очень высоким уровнем

прогрессирования: частота образования метастазов при 5-летних сроках наблюдения достигает 50%. При этом как органосохраняющее локальное уничтожение опухоли, так и удаление её вместе с глазом не предотвращает процесса метастазирования. Увеальная меланома характеризуется высокой резистентностью к циторедуктивной терапии, в том числе к препаратам индукторов апоптоза, иммунные механизмы играют важную роль в патогенезе увеальной меланомы.

Оценка эффективности применения Ронколейкина<sup>®</sup> в комплексном лечении больных УМ проведена В. Г. Лихванцевой с соавт. в ФГУ НИИ глазных болезней им. Гельмгольца (Москва). Препарат вводили внутривенно капельно по 1 мг через день, начиная со дня энуклеации, суммарная доза составила 5 мг. Суммарно в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях Ронколейкин<sup>®</sup> получили около 100 пациентов с поздними и генерализованными стадиями УМ [35-37, 58]. Группы сравнения (контроль) составили пациенты с теми же стадиями опухолевого процесса, в курс лечения которых Ронколейкин<sup>®</sup> не входил. Применение Ронколейкина<sup>®</sup> привело к существенному увеличению медианы выживаемости, в среднем, с 13,0±2,3 мес. (без лечения) до 36,3±9,8 мес. (p<0,05) [58], а также снижению частоты метастазирования — с 20,6% до 4,2% при 5-летней продолжительности наблюдения (р<0,05) [36]. Иммуногистохимическое изучение парафиновых срезов опухолевых тканей с помощью маркеров апоптоза Bcl-2, Bax, CD95 (Dako, Corp, Дания) показало, что лечение Ронколейкином® выравнивает баланс про- и антиапоптотических факторов, в частности, Вах и Вс1-2, почти на 40% от исходного, полностью устраняет дефицит CD95L [36] и обеспечивает снятие феномена апопторезистентности за счёт подавления экспрессии р53 — негативного прогностического фактора [58]. Благодаря этому, Ронколейкин® препятствует формированию лекарственной резистентности и, переводя апоптоз в физиологическое русло, снижает пролиферативную активность опухоли [37]. Клинически это выражается в снижении частоты развития и замедлении скорости метастазирования.

#### Рак шейки матки

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в области диагностики и лечения, рак шейки матки (РШМ) продолжает занимать

одну из лидирующих позиций в структуре онкогинекологической патологии. Возрастает частота заболеваемости, особенно его запущенных форм, происходит омоложение контингента больных РШМ. Одним из первичных механизмов, приводящих к смерти больных РШМ, является метастазирование опухоли в регионарные лимфатические узлы. Диссеминация злокачественных клеток в другие органы и ткани по лимфатическим сосудам приводит к гибели больных при распространённом РШМ в течение 2-5 лет после постановки диагноза.

Вопрос о лечении РШМ в зависимости от стадии в настоящее время не вызывает существенных разногласий среди исследователей и клиницистов. При лечении первой стадии заболевания 5-летняя выживаемость пациентов составляет более 95%. В тоже время лечение рецидивного и генерализованного РШМ является сложной и до конца нерешённой проблемой современной онкологии. Недостаточная эффективность хирургического и/или лучевого воздействий на первичную опухоль приводит к возникновению у пролеченных больных местных рецидивов (до 40% случаев) и отдалённых метастазов (до 35% случаев). Дополнительное использование химиотерапевтических препаратов ограничено как высокой токсичностью, усугубляющей состояние больных и иммунологическую несостоятельность организма, так и незначительной их эффективностью.

Причины возникновения рака шейки матки еще до конца не изучены. Однако доказано, что отдалённым последствием заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска может быть рак шейки матки. В 99,7% случаев РШМ в организме женщины обнаруживается присутствие того или иного типа ВПЧ. Около 15-ти типов ВПЧ являются онкогенными и вызывают РШМ. Наиболее опасными в этом отношении являются, прежде всего, 16 и 18, а также 31, 33 и 45 типы вируса, которые ответственны примерно за 80% случаев развития РШМ во всём мире [54].

Существенная роль в патогенезе заболеваний шейки матки принадлежит системе иммунитета. Выраженная связь иммунологических реакций с атипической пролиферацией эпителия эктоцервикса указывает на влияние клеточного и гуморального иммунитета на процессы, поддерживающие существование фоновых и предраковых заболеваний, а также провоцирующие их рецидивы. Применение основных методов специального лечения распространённых опухолевых про-

цессов шейки матки угнетающим образом действует на иммунологическую реактивность организма, ослабляя и без того слабую иммунную систему больного. В связи с этим, разработка способов корригирующего воздействия на иммунную систему организма онкологических больных является весьма актуальной.

На базе **ФГУ** «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт **Федерального** агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (г. Ростов-на-Дону) Е. А. Гуськовой, Е. Ю. Златник, Г. И. Закора и др. проведено комбинированное лечение 65 больных с манифестированными рецидивами и метастазами РШМ, развившимися после комбинированного или стандартного сочетанного лучевого лечения [17-20, 27-28].

По вариантам проводимого лечения больные были распределены на две анализируемые группы, которые были сопоставимы по диагнозу рецидива или развития метастазов. Этот показатель в течение первых полутора лет после лечения составил 62,8% для основной группы и 60% — для контрольной. Локальный рецидив на шейке матки или в рубце культи влагалища выявлен в основной группе в 17,1% случаев, в контрольной — у 16,7% пациентов. Рецидив процесса в параметральных пространствах, чаще односторонний, диагностирован у 68,6% больных основной группы и 70,0% — в контроле. Состояние больных обеих групп отягощалось наличием отдаленных органных или лимфогематогенных метастазов, выявленных у 48,6% больных основной группы и у 46,7% — в контрольной.

При лечении 35 больных основной группы использовалась аутогемохимиотерапия (АГХТ) в сочетании с аутогемоиммунотерапией (АГХИТ) и последующей лучевой терапией по показаниям. Контрольную группу составили 30 больных, которым проводилась АГХТ и лучевое лечение по показаниям.

В основной группе дополнительно использовалось иммунотерапевтическое воздействие с внутривенным введением Ронколейкина® в 1-ый и 5-ый день курса комбинированного лечения, включающего цитостатики, реаферон и лучевую терапию. Применяли 2 в/в введения по 4,0 мг Ронколейкина® после предварительного его инкубирования при 37°С в течение 30 мин. в 150 мл аутокрови.

Использование Ронколейкина®, инкубированного на аутокрови, и реаферона, повысила эффективность паллиативного химиолуче-

вого лечения на 30%. Достоверно увеличилась двухлетняя выживаемость на 33,4%, медиана выживаемости выросла до 20 мес. (против 9 месяцев в контроле, p<0,05).

Общий регрессионный эффект в основной группе составил 82,9%, а в контрольной — 56,7%. При этом более значительным был регрессионный эффект отдалённых метастазов в арегионарных лимфоузлах, лёгких, костях: в 85,7%, 83,3% и 100,0% случаев против 66,7%, 40,0% и 50,0% случаев в контроле. Сонографически регистрируемый объем рецидива в параметриях у больных основной группы уменьшился более, чем в 2,2 раза.

Положительный клинический эффект аутогемохимиоиммунотерапии с Ронколейкином® был достоверно более выражен: уменьшение доли выраженности болевого синдрома, лимфостаза и патологических выделений наблюдали в 50%, 57,1% и 62,5% случаев соответственно, в контрольной группе аналогичные показатели составили 33,3%, 40%, 16,7%.

Включение Ронколейкина® в комбинированное лечение рака шейки матки способствует двукратному снижению степени эндогенной интоксикации, снижению гематологической токсичности, восстановлению показателей клеточного иммунитета в сравнении с группой больных, подвергшихся только химиотерапии. Сочетание аутогемоиммунотерапии, включающей Ронколейкин®, и лучевой терапии обладает минимальной токсичностью и дает возможность проведения лучевой терапии в запланированном объеме. Использование Ронколейкина® и реаферона совместно с АГХТ, усиливало положительное ее влияние и способствовало восстановлению нарушенных кооперативных взаимоотношений между лимфоцитами и нейтрофилами.

Таким образом, по всем проанализированным показателям клинической эффективности на однородных по составу двух группах больных, а также лабораторными исследованиями доказаны преимущества и необходимость использования АГХИТ с включением Ронколейкина® и парентерального введения реаферона на этапах паллиативной терапии больных с рецидивами и метастазами рака шейки матки.

По результатам проведённого исследования Ю.С. Сидоренко с соавт. разработан новый способ комбинированного лечения рецидивов и метастазов рака шейки матки, включающий совместное использование аутогемохимио- и аутогемоиммунотерапии в дополнение к лучевой терапии [56].

Пилотное исследование сочетанного применения лучевой и иммунотерапии у онкогинекологических больных проведено Г. М. Жариновым с соавт. в Российском Научном Центре Радиологии и Хирургических технологий Министерства здравоохранения и социального развития (Санкт-Петербург). Ронколейкин<sup>®</sup> вводили внутривенно по 0,5 мг через день до суммарной дозы 10 мг в сочетании с локальным применением аппликаций Реаферона, которые предшествовали сеансам внутриполостного облучения. У всех больных РШМ к концу лучевого лечения был достигнут полный локальный контроль. При этом следует заметить, что у трех пациенток исходный объем опухоли составлял около 200 см<sup>3</sup>, то есть по распространённости процесса больные находились если не за гранью, то на грани курабельности. Результаты проведенного предварительного исследования показали, что использование иммуномодулирующих препаратов цитокинового ряда, в том числе в виде локальных аппликаций, может быть эффективным методом лечения некоторой онкогинекологической патологии [24].

Пилотные исследования, проведённые Т. Е. Белокриницкой с соавт. на базе **Читинской государственной медицинской академии**, показали, что цитокинотерапия больных РШМ оказывает положительный эффект на клеточное звено иммунитета: на фоне введения Ронколейкина® повысилось содержание лимфоцитов с маркерами CD3+, CD4+, CD22+, чего не было отмечено у женщин, не получавших препарат. Введение рекомбинантного интерлейкина-2 способствует более благоприятному течению послеоперационного периода: у пациенток, пролеченных Ронколейкином®, ни в одном случае не зарегистрировано инфекционных осложнений, связанных с операцией, тромбозов и тромбоэмболий [8].

## Иммунопрофилактика постхирургических инфекций

Развитие послеоперационных гнойно-септических осложнений является одной из существенных причин, ухудшающих результаты хирургического лечения онкологических больных и приводящих к летальности. Высокая вероятность их развития определяется выраженностью изменений иммунного статуса больных, которые сопряжены с тяжестью основного заболевания, сопутствующей патологией и усугубляются оперативным вмешательством, алимен-

тарной недостаточностью и проводимой перед операцией лучевой и химиотерапией. Показано, что наибольшую группу риска составляют больные с опухолевыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта, у которых частота развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде составляет от 20-30% при раке желудка до 30-60% при колоректальном раке. В связи с этим проблема профилактики послеоперационных инфекционных осложнений в онкологической клинике очень актуальна, и перспективы в этой области связывают с применением цитокинотерапии.

Оценка эффективности Ронколейкина® в иммунопрофилактике постхирургических инфекций была проведена К.Г. Шелепень с соавт. в пилотном исследовании на базе **Брестского областного онкологического диспансера** и В. К. Вардосанидзе с соавт. в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с двойным слепым контролем на базе **МУ клинической больницы № 1** и **ГУНИИ клинической иммунологии СО РАМН** (г. Новосибирск).

В качестве исследуемой группы пилотного исследования (г. Брест) были взяты 64 пациента, находившихся на лечении в онкологическом диспансере с мая 2002 г. по апрель 2003 г. по поводу рака желудка, колоректального рака и опухолей женских половых органов. Для всех пациентов основным радикальным методом лечения был хирургический. В предоперационном периоде больные получали курсы лучевой терапии, полихимиотерапии или их сочетание. Ронколейкин® с целью иммунокоррекции вводили дважды подкожно в дозе 0,5 мг: первое введение — непосредственно во время операции, второе — через 48 часов. На 4-5-е сутки после операции у всех больных наблюдали снижение температурной реакции до нормы, а также нормализацию гематологических показателей (общее количество лейкоцитов, относительное количество лимфоцитов). Гнойно-септических осложнений со стороны послеоперационной раны, лёгких, мочевыделительной системы в исследуемой группе не отмечалось [61].

Исследование в дизайне рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых клинических испытаний (г. Новосибирск) было проведено на 109 больных раком желудка (59 пациентов) и колоректальным раком (50 пациентов), которые по своему основному заболеванию, частоте выявления сопутствующей патологии, а также возрастному составу относились к группе исходно иммунокомпрометированных

пациентов. Исследуемая выборка больных была разбита на основную (n=55) и контрольную (n=54) группы, однородные по полу и возрасту пациентов, основным нозологическим формам заболевания и стадиям опухолевого процесса. Курс иммунотерапии включал две внутривенные инфузии Ронколейкина $^{\circ}$  в дозе 0,5 мг или плацебо на 2-е и 5-е сутки после хирургического вмешательства [10, 50].

Оценка иммунного статуса в раннем послеоперационном периоде до начала цитокинопрофилактики Ронколейкином® показала, что в 100% случаев у онкологических больных вне зависимости от нозологической формы рака обнаруживались однонаправленные изменения в системе иммунитета. В большей степени они затрагивали Т-клеточное звено, проявляясь в виде абсолютной лимфопении, снижении количества CD3+Т-лимфоцитов и угнетении их пролиферативной активности.

Применение Ронколейкина® характеризовалось выраженным детоксикационным и иммунокорригирующим действием. Ослабление тяжести послеоперационного эндотоксикоза под влиянием Ронколейкина® наблюдали у 58% больных основной группы, в группе «Плацебо» детоксикационный эффект наблюдали лишь в 28% случаев (p = 0,001). Коррекция изменённых показателей иммунитета в основной группе происходила уже через 3 дня после завершения курса иммунопрофилактики Ронколейкином®, которая проявлялась увеличением относительного и абсолютного количества лимфоцитов, нормализацией субпопуляционного состава Т-клеток и уровня апоптоза лимфоцитов, усилением митогенной реактивности Т-клеток. В группе «Плацебо» на фоне традиционного лечения по общепринятым схемам выявленные иммунные дисфункции сохранялись, дополнительно отмечалось снижение количества HLA-DR+-моноцитов и прогрессирование цитокинового дисбаланса. Нарастание тяжести иммунодепрессии в группе «Плацебо» было выявлено у 36% больных, в то же время этот показатель для основной клинической группы составил только 7%. Иммунопрофилактика с использованием Ронколейкина® позволила в 3 раза снизить частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений — с 20,4% до 7,3%. Наиболее ярко иммунокорригирующий эффект препарата проявлялся в подгруппе больных с колоректальным раком: послеоперационный период в основной группе протекал без осложнений, в группе «Плацебо» инфекционные осложнения возникали с частотой 23.8% (p = 0.005).

### Заключение

Традиционные методы лечения онкологических больных сегодня во многом достигли предела своих возможностей. В этих условиях основным резервом улучшения результатов лечения являются собственные возможности организма-опухоленосителя. Поэтому использование биотерапии для лечения онкологических заболеваний таит в себе большие перспективы, которые обусловлены, прежде всего, использованием цитокинов.

Ретроспективный анализ клинической эффективности препарата Ронколейкин<sup>®</sup> — рекомбинантного интерлейкина-2 человека — показывает, что он является необходимой составляющей в системе современных методов биотерапии онкологических заболеваний. Применение Ронколейкина<sup>®</sup> при лечении пациентов с определёнными онкологическими заболеваниями положительно влияет на частоту регрессии опухоли и выживаемость пациентов. В настоящее время Ронколейкин<sup>®</sup> включён в Национальное руководство по онкологии 2008 г. [48] и Клинические рекомендации по онколологии 2006 г. [30]. Углубление знаний о прогностических факторах, биологических особенностях опухолей и особенностях их взаимодействия с иммунной системой позволит реализовать новые возможности применения препарата. Сочетанное применение с вновь открываемыми противоопухолевыми средствами указывает на возможность создания новых оригинальных протоколов лечения онкологических больных.

## Литература

- 1. Алексеев Б. Я. Внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря. / Б. Я. Алексеев // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 1998. 24 с.
- 2. Алексеев Б.Я. Цитокиновая внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря. / Б. Я. Алексеев // III ежегодная Росс. онкологич. конф. Санкт-Петербург, 1999. Материалы. С. 200.
- Антимоник Н.Ю. Оценка эффективности иммунохимиотерапии больных диссеминированной меланомой кожи (результаты исследования по II фазе). / Н.Ю. Антимоник, Р.В. Орлова, С.А. Проценко и др. // III съезд онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Материалы. - Часть I. - С. 395.
- Баранов Е.В. Переносимость высоких доз ронколейкина при лечении больных диссеминированной меланомы. / Е.В. Баранов // Рецепт. – 2007. - №4. – С. 137-143.
- Баранов Е.В. Факторы прогноза при химиоиммунотерапии с введением высоких доз ронколейкина больным диссеминированными формами меланомы кожи. / Е.В. Баранов // Онкологический журнал. – 2007. - №4. – С. 55-60.
- 6. Баранов Е.В. Иммунологические эффекты высоких доз интерлейкина-2 (Ронколейкина®) при лечении больных диссеминированной меланомой кожи. / Е.В. Баранов // Рецепт. 2008. №1. С. 154-160.
- 7. Баранов Е.В. Химиоиммунотерапия с использованием высоких доз ронколейкина в лечении больных диссеминированными формами меланомы кожи. / Е.В. Баранов // Автореферат дисс..... канд. мед. наук. Минск, 2008. 22 с.
- Белокриницкая Т.Е. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и цитокинотерапия у больных раком шейки матки. / Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский, Ю.Н. Пономарёва // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. - 2001-2002. - Том 1, № 1. - Раздел II.
- 9. Вашкевич Е.П. Биологические эффекты интерлейкина-2 in vitro на лимфоциты крови здоровых и онкологических больных. / Е.П. Вашкевич, В.П. Савицкий, М.В. Беленцев, Н.Е. Конопля, Р.С. Исмаил-заде, М.П. Потапнев // III съезд онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Материалы. Часть І. С. 329.
- Вардосанидзе В.К. Иммунопрофилактика Ронколейкином (рекомбинантный IL-2) послеоперационных инфекционных осложнений у онкологических больных.
  В.К. Вардосанидзе, К.В. Вардосанидзе, Д.Н. Егоров, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова, Е.Р. Черных, А.А. Останин // Цитокины и воспаление. – 2005. - Том 4, № 2. - С. 115-116.

- 11. Виноградов В.М. Лучевая и химиоиммунотерапия больных с глиомами высоких степеней злокачественности. / В.М. Виноградов, С.В. Герасимов, О.Е. Молчанов и др. // Межрегион. научно-практич. конф. «Комбинированные и комплексные методы лечения в онкологии». Барнаул, 2004. Материалы. Том І. С. 38.
- Голощапов Р.С. Способ лечения метастазов колоректального рака в печени. / Р.С. Голощапов, Л.С. Коков, В.А. Вишневский, М.Н. Смирнов // Патент № 2241459 РФ. Дата приоритета 10.12.2004 г.
- 13. Голощапов Р.С. Регионарная артериальная химиоэмболизация и химиоиммуноэмболизация в комплексном лечении рака толстой кишки с метастазами в печень. / Р.С. Голощапов, Л.С. Коков, В.А. Вишневский, Д.А. Ионкин, Л.В. Елагина // Хирургия. 2003. № 7. С. 66.
- 14. Гранов А.М. Способ лечения почечно-клеточного рака. Методические рекомендации. / А.М. Гранов, О.Е. Молчанов, П.Г. Таразов, М.И. Карелин, М.Н. Смирнов // Регистрационное удостоверение № ФС 2005/029 от 04.06.05. Санкт-Петербург, 2005. 15 с.
- Гранов А.М., Молчанов О.Е. Канцерогенез и иммунобиология опухоли. Фундаментальные и клинические аспекты // Вопросы онкологии. – 2008. – №4. – С. 401-409.
- Гранов А.М. Способ лечения почечноклеточного рака. / А.М. Гранов, О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, Ю.В. Суворова, М.И. Школьник // Патент № 2179859 РФ. Дата приоритета 22.05.2001. Опубл. 27.02.2002. Бюл. № 26. С. 24.
- 17. Гуськова Е.А. Обоснование применения ронколейкина и реаферона в качестве терапии сопровождения при рецидивном и генерализованном раке шейки матки / Е.Ю. Златник, Г.И. Закора, Е.А. Гуськова // XII междунар. науч. конф. и III междунар. науч. онкологическая конф. Эйлат, Израиль, 2008. Сборник материалов. Часть I. С. 298–299.
- 18. Гуськова Е.А. Оптимизация методов лечения рецидивов и метастазов рака шейки матки. / Е.А. Гуськова // Автореферат дисс.....канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2009.-23 с.
- Гуськова Е.А. Применение ронколейкина и реаферона для биотерапии рецидивного и генерализованного рака шейки матки. / Е.А. Гуськова, Е.Ю. Златник, Г.И. Закора // Конф. «Отечественные противоопухолевые препараты». Москва, 2008. Материалы. Росс. биотерапевтич. журнал. 2008. Т.7, №1. С. 39-40.
- Гуськова Е.А. Оптимизация методов лечения рецидивов и метастазов рака шейки матки. / Е.А. Гуськова, Г.А. Неродо, Е.А. Калабанова // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – Приложение № 1. - С. 54-55.

- 21. Демидов Л.В. Рак почки: эволюция подходов к лечению. / Л.В. Демидов, И.В. Тимофеев // Врач. 2007. №10. С. 84–87.
- 22. Демидов Л.В. Малые дозы цитокинов и их комбинация с 5-фторурацилом при диссеминированном раке почки. Предварительные результаты рандомизированного исследования. / Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич, И.В. Тимофеев, И.Г. Маркина, В.Б. Матвеев, Н.А. Ветрова, Л.А. Костякова // Онкоурология. 2006. № 4. С. 15.
- 23. Жаврид Э.А. Результаты применения высокодозной иммунотерапии рекомбинантным интеклейкином-2 (ронколейкином) в сочетании с химиотерапией при лечении больных диссеминированной меланомой. / Э.А. Жаврид, Е.В. Баранов, С.В. Петрович, Н.В. Сачивко, И.Н. Журавкин // Internet-версия рецензируемого научно-практического ежегодника «Достижения медицинской науки Беларуси». Минск, 2009.
- 24. Жаринов Г.М. Первый опыт локальной иммунотерапии онкогинекологических больных. / Г.М. Жаринов, О.Е. Молчанов, М.В. Агафонова, С.Ю. Румянцев // Цитокины и воспаление. 2002. Том 1, № 2. С. 75.
- 25. Жаринов Г.М. Способ лечения инвазивного рака мочевого пузыря. / Г.М. Жаринов, О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, М.Н. Смирнов, М.В. Агафонова, В.Б. Климович, Н.Ю. Некласова // Патент № 2276605. Дата приоритета 04.20.2005.
- 26. Жаринов Г.М. Многокомпонентное органосохраняющее лечение инвазивного рака мочевого пузыря. Пособие для врачей. / Г.М. Жаринов, М.В. Агафонова, П.Г. Таразов, С.И. Горелов, Ю.В. Суворова, Н.Ю. Некласова, О.Е. Молчанов Санкт-Петербург, 2007. 28 с.
- 27. Златник Е.Ю. Иммунный статус больных рецидивным раком шейки матки в динамике лечения методом аутогемохимиотерапии с иммунотерапией. / Е.Ю. Златник, Г.И. Закора, Е.А. Гуськова // Академич. журнал Западной Сибири. 2007. №5. С. 83-87.
- 28. Златник Е.Ю. Обоснование применения ронколейкина и реаферона в качестве терапии сопровождения при рецидивном и генерализованном раке шейки матки. / Е.Ю. Златник, Г.И. Закора, Е.А. Гуськова // Family health in the XXI century. Oncology XXI century (XII Internat. Sci. Conference and III Internat. Sci. Oncol. Conference. Elat-Perm, 2008. Materials. Part I. P.298-299 (Abstr.135).
- 29. Карташев А.В. Опыт применения ронколейкина в комбинированной терапии злокачественных глиом головного мозга. / А.В. Карташев // Конф. молодых учёных «Современные технологии диагностики и лечения злокачественных опухолей». Санкт-Петербург, 2005. Материалы. С. 31.
- Клинические рекомендации. Онкология. / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой М.: ГОЭТАР-Медиа, 2006. 720 с. (С. 410, 470).

- 31. Кравец Б.Б. Использование отечественного рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 «Ронколейкина» в лечении больных меланомой кожи и раком почки. / Б.Б. Кравец, Ю.Н. Потапов, С.М. Костенко, А.И. Глотов // III ежегодная Росс. онкологич. конф. Санкт-Петербург, 1999. Материалы. С. 162.
- 32. Кравец Б.Б. Лечение больных меланомой кожи и рак почки Ронколейкином® в комбинации с реафероном и низких доз циклофосфана. / Б.Б. Кравец, С.М. Костенко, Ю.Н. Потапов, А.И. Глотов // Региональная научно-практ. конф. «Доказательная медицина». Воронеж, 2000. Сб. докладов.
- 33. Красный С.А. Внутрипузырная иммунотерапия Ронколейкином (интерлейкин-2) в схеме комплексного лечения инвазивного рака мочевого пузыря. Результаты проспективного рандомизированного исследования. / С.А. Красный // Российский онкологический журнал. − 2007. № 1. С. 20.
- 34. Красный С.А. Органосохраняющее лечение с использованием неоадъювантной химиотерапии на фоне внутрипузырной иммунотерапии Ронколейкином (интерлейкин-2) при инвазивном раке мочевого пузыря. / Красный С.А. // Сайт урологов Беларуси, 2009 г.
- 35. Лихванцева В.Г. Клиническая оценка эффективности Ронколейкина<sup>®</sup> в комплексном лечении больных с поздними и генерализованными стадиями увеальной меланомы. / В.Г. Лихванцева // Науч. конф. «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000". СПб, 2000. Материалы симп. «Ронколейкин<sup>®</sup> рекомбинантный интерлекин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний». С. 35.
- 36. Лихванцева В.Г. Изучение механизма действия рекомбинантного IL-2 (pIL-2) на развитие метастатического процесса у пациентов с генерализованной формой увеальной меланомы. / В.Г. Лихванцева, О.С. Слепова, В.Р. Алиханова // Цитокины и воспаление. 2002. Том 1, № 2. С. 77.
- 37. Лихванцева В.Г. Местные эффекты Ронколейкина® при системном введении у пациентов с увеальной меланомой. / В.Г. Лихванцева, Г.Г. Зиангирова, О.С. Слепова и др. // Медицинская иммунология. 2003. Том 5, № 3-4. С.456.
- 38. Моисеенко В.М. Определение эффективности и токсичности химиоиммунотерапии больных диссеминированной меланомой кожи. / В.М. Моисеенко, Р.В. Орлова, А.И. Семёнова, С.А. Проценко, Н.А. Ермакова // III ежегодная Росс. онкологич. конф. Санкт-Петербург, 1999. Материалы. С. 191.
- 39. Моисеенко В.М. Оценка эффективности высоких дох интерлейкина-2 (ронколейкина) у больных диссеминированной меланомой кожи: І-ІІ фазы клинических исследований. / В.М. Моисеенко, А.В. Новик, Р.В. Орлова, С.А. Проценко, Т.Д. Михайличенко, А.И. Семенова, Н.В. Тюкавина // Вопросы онкологии. 2005. Том 51, № 5. С. 546-549.

- 40. Молчанов О.Е. Способ определения тактики лечения диссеминированного почечноклеточного рака. / О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, М.Н. Смирнов // Патент № 2216325 РФ. Дата приоритета 15.10.2002. Опубл. 20.11.2003. Бюл. № 32. С. 28.
- 41. Молчанов О.Е. Цитокинотерапия злокачественных опухолей интерлейкином-2. Пособие для врачей. / О.Е. Молчанов СПб.: изд. «Ясный Свет», 2002. 40 с.
- 42. Молчанов О.Е. Современные тенденции применения препаратов рекомбинантного интерлейкина-2 в онкологии. / О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, Г.М. Жаринов // Цитокины и воспаление. 2002. Том 1. № 3.- С. 38.
- 43. Молчанов О.Е. Химиоиммунотерапия диссеменированных форм почечноклеточного рака с использованием интерферонов, рекомбинантного интерлейкина-2 и химиопрепаратов из группы фторпиримидинов. / О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, М.И. Школьник // Цитокины и воспаление. 2002. Том 1. № 2. С. 80.
- 44. Николаева З.К. Ронколейкин® рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность. Пособие для врачей. / З.К. Николаева, В.Н. Егорова, В.К. Козлов СПб.: изд. С.-Петерб. ун-та, 2002. − 40 с.
- 45. Новик А.В. Оценка эффективности высоких доз интерлейкина-2 (ронколейкина) у больных диссеминированной меланомой кожи. / А.В. Новик, Р.В. Орлова, Н.А. Ермакова и др. // Межрегион. научно-практич. конф. «Комбинированные и комплексные методы лечения в онкологии». Барнаул, 2004. Материалы. Том 2. С. 93.
- 46. Новик А.В. Оценка эффективности высоких доз интерлейкина-2 (ронколейкина) у больных диссеминированной меланомой кожи. / А.В. Новик, Р.В. Орлова, Н.А. Ермакова и др. // III съезд онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Материалы. Часть І. С. 413.
- 47. Новик А.В. Оценка эффективности использования рекомбинантного интерлейкина-2 у больных диссеминированной меланомой кожи и распространённым раком почки. / А.В. Новик // Автореферат дисс....канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2007. 22 с.
- 48. Онкология: национальное руководство. / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008. 1072 с. (С. 767, 785).
- 49. Останин А.А. Антигенспецифическая иммунотерапи в комплексном лечении больных злокачественными опухолями головного мозга. / А.А. Останин, М.И. Центнер, Н.А. Хонина и др. // Вопросы онкологии. 2003. Том 49, № 2. С. 170.
- 50. Останин А.А. Ронколейкин® в иммунопрофилактике постхирургических инфекций. Пособие для врачей. / А.А. Останин, Е.Р. Черных, О.Ю. Леплина и др. // Новосибирск: ЗАО «Издательство «Скиф», 2005. 31 с.

- 51. Промзелева Н.В. Опыт применения ронколейкина рекомбинантного интерлейкина-2, в химиоиммунотерапии распространённого колоректального рака. / Н.В. Промзелева, Е.Г. Промзелев, Т.А. Шорохова и др. // Межрегион. научно-практич. конф. «Комбинированные и комплексные методы лечения в онкологии». Барнаул, 2004. Материалы. Том 2. С. 106.
- 52. Русаков И.Г. Внутрипузырная имунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря. Пособие для врачей. / И.Г. Русаков, Р.И. Якубовская, Б.Я. Алексеев Москва, 1999. 28 с.
- 53. Свадовский А.И. Способ лечения внутримозговой опухоли головного мозга. / А.И. Свадовский // Патент РФ № 2133624. Дата приоритета 27.07.1999 г.
- 54. Семёнов Д.М. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). Учебно-методическое пособие. / Д.М. Семёнов, С.Н. Занько, Т.И. Дмитраченко // М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Витеб. Гос. Мед. ун-т. Санкт-Петербург: Диалект, 2008. 84 с.
- 55. Серегин И. В. Современные подходы к лечению рака мочевого пузыря. / И. В. Серегин, К. М. Фигурин, В. М. Самойленко, М. В. Кисилевский // Клиническая медицина. 2004. Том 82, № 3. С. 50.
- 56. Сидоренко Ю.С. Способ лечения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов рака шейки матки. / Ю.С. Сидоренко, Л.Я. Розенко, Е.М. Франциянц, Е.А. Гуськова // Заявка на изобретение № 20081135581/14(014747). Дата приоритета 7.04.2008 г.
- 57. Ступакова С.В. Регионарная внутриартериальная химиоиммунотерапия больных с метастазами колоректального рака печени. / С.В. Ступакова, А.В. Тетерин // Конф. молодых учёных «Современные технологии диагностики и лечения злокачественных опухолей». СПб, 2005. Материалы. С. 30.
- 58. Сутулов А.Ю. Молекулярные механизмы действия Ронколейкина® при системном введении препарата у пациентов с увеальной меланомой. / А.Ю. Сутулов, В.Г. Лихванцева, Е.В. Степанова и др. // Медицинская иммунология. 2003. Том 5, № 3-4. С.46.
- Тетерин А.В. Комплексное лечение больных колоректальным раком. / А.В. Тетерин, С.В. Ступакова // Конф. молодых учёных «Современные технологии диагностики и лечения злокачественных опухолей». СПб, 2005. Материалы. - С. 22.
- 60. Фигурин К. М. Химиотерапия и иммунотерапия рака мочевого пузыря. / К. М. Фигурин // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993. 46 с.
- 61. Шелепень К.Г. Опыт использования препарата «Ронколейкин» для профилактики гнойно-септических осложнений в онкологии. / К.Г. Шелепень, В.А. Хомич, С.В. Попов, В.В. Шейко // Тегга Medica. 2004. № 1. С. 33.

- 62. Demidov L. A randomized prospective study of low-dose interleukin-2 (IL-2) in combination with interferon-alpha (IFN) and 5-fluorouracil (5-FU) for metastatic renal cell carcinoma. Final results. / L. Demidov, G. Kharkevich, I. Tsimafeyeu // ASCO, 2007. Control/Tracking number: 07-AB-34520-ASCO.
- 63. Rosenberg S.A. Immunotherapy of cancer using interleukin-2: current status and future prospects. / S.A. Rosenberg // Immunol. Today. 1988. Vol. 9. P. 58.
- 64. Rosenberg S.A. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine activated killer cells and interleukin-2 or high dose interleukin-2 alone. / S.A. Rosenberg, M.T. Lotze, L.M. Muul et al. // N. Engl. J. Med. 1987. Vol. 316. P. 889.
- 65. Rosenberg S.A. Progress in human immunology and immunotherapy. / S.A. Rosenberg // Nature. 2001. Vol. 411. P. 380.
- 66. Оценка активности ИЛ-2 в образцах препарата Ронколейкин. // Отчёт ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН. г. Новосибирск, 2001. 3 с.
- 67. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2007 г. 1632 с.

## ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Росздрава»

# ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА (рекомбинантного интерлейкина-2) В ОНКОЛОГИИ

Пособие для врачей издание 3-е, обновлённое и дополненное

Подписано в печать 11.11.10 Формат 60х84/16. Бумага офсетная. Гарнитура Minion. Печать офсетная. Усл. печ. л. 2,75 Тираж 1000 экз. Заказ № 1111/1 Отпечатано в типографии «Альтер Эго» 199155, г. Санкт-Петербург, пер. Декабристов, д. 7, лит Н