ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ
им. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

УДК 616.5-006.81:615.28(476)

БАРАНОВ
Евгений Валериевич

ХИМИОИММУНОТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЫСОКИХ ДОЗ РОНКОЛЕЙКИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМИ ФОРМАМИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.00.14 – онкология

Минск, 2008

Работа выполнена в Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Научный руководитель: Жаврид Эдвард Антонович, доктор медицинских наук, профессор, Лауреат Государственной премии БССР, заведующий отделом химиотерапии Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Официальные оппоненты: Потапнев Михаил Петрович, доктор медицинских наук, профессор, директор Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр гематологии и трансфузиологии»

Жуковец Александр Геннадьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделом реконструктивно-восстановительной хирургии Государственного учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится «11» июня 2008 г. в 14 час. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, п. Лесной, e-mail: NArtemova@omr.med.by, тел. 2879561).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан «3 » мая 2008 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент Артемова Н.А.

ВВЕДЕНИЕ

В Республике Беларусь за прошедшие 40 лет количество заболевших меланомой кожи увеличилось более чем в 10 раз: с 59 случаев в 1965 г. до 653 случаев в 2006 г. Несмотря на то что меланома кожи относится к опухолям наружной локализации, удельный вес впервые выявленных больных в IV стадии заболевания существенно не изменился и составляет от 8 до 11% [Римденок Г.В., 2004; Римденок Г.В. и др., 2006, Залуцкий И.В. и др., 2006]. Продолжительность жизни этой группы больных составляет в среднем от 6 до 9 месяцев, а 5-летняя выживаемость не превышает 5% [Фрадкин С.З. и др., 2000; Носов Д.А., 2001; Balch C.M. et al., 2001; Gamel J.W. et al., 2002; De Vita V. et al., 2004].

Включение интерлейкина-2 в высоких дозах в схемы лечения больных диссеминированной меланомой позволяет более чем в 2 раза увеличить количество длительных полных эффектов [Sparano J.A. et al., 1993; Atkins M.B. et al., 2000; Rosenberg S.A. 2001; Atkins M.B. et al., 2006]. Главным препятствием для более широкого применения химиоиммунотерапии является высокая токсичность лечения. При включении интерлейкина-2 в схемы лечения больных диссеминированной меланомой частота побочных эффектов (в том числе и тяжелых токсических эффектов 3-4 ст.) возрастает в несколько раз, достигая 39%, летальность во время лечения составляет 2,2%–3,2% [Legha S.S.et al., 1996; Eton O. et al., 2002; Keilholz U. et al., 2005; Atkins M.B. et al., 2006].

За рубежом при лечении больных применяется рекомбинантный интерлейкин-2 бактериального происхождения, продуцируемый кишечной палочкой, который не является полным аналогом молекулы эндогенного интерлейкина-2 человека. Ронколейкин – это генно-инженерный препарат, полный структурный и функциональный аналог эндогенного интерлейкина-2 человека, получаемый из клеток непатогенных пекарских дрожжей. По активности 1 мг ронколейкина соответствует 1 млн МЕ. Стандартная максимальная доза ронколейкина при внутривенном введении – 2 мг/сутки, что составляет 2 млн МЕ. Имеются единичные сообщения, основанные на ограниченном числе наблюдений, об использовании ронколейкина в дозах, превышающих рекомендуемые в 4–5 раз [Новик А.В. и др., 2004; Антимоник Н.Ю. и др., 2004]. При эскалации дозы ронколейкина до 8 мг/сутки не было зарегистрировано токсических эффектов 3-й ст. Химиоиммунотерапия с введением ронколейкина в дозах, превышающих рекомендуемые в 8–9 раз, до настоящего времени не применялась. Учитывая хорошую переносимость препарата, предполагалось, что введение высоких доз препарата не будет сопровождаться тяжелыми токсическими реакциями, свойственными большим дозам препарата интерлейкина-2 бактериального происхождения, и позволит получить лучший лечебный эффект по сравнению со стандартной химиотерапией.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертационная работа выполнена в рамках задания 03.06 «Разработать и внедрить способ лечения больных диссеминированными формами меланомы кожи» Государственной научно-технической программы «Лечебные и диагностические технологии», подпрограмма «Онкология», номер государственной регистрации 20062914. Договор с министерством здравоохранения 03.08/06, 2006–2008 гг.

Цель и задачи исследования

Цель настоящего исследования – повышение эффективности лечения больных диссеминированными формами меланомы кожи посредством включения в схемы лекарственного лечения высокодозной иммунотерапии интерлейкином-2 (ронколейкином).

Задачи исследования:

1. Определить оптимальную дозу ронколейкина при проведении высокодозной иммунотерапии.
2. Оценить переносимость химиоиммунотерапии с введением ронколейкина в режиме высоких доз внутривенно в течение 5 дней.
3. Оценить исходное состояние показателей иммунитета у больных диссеминированными формами меланомы кожи, а также изменение этих параметров при проведении химио- и химиоиммунотерапии.
4. Определить непосредственную эффективность и ближайшие результаты химио- и химиоиммунотерапии больных диссеминированными формами меланомы кожи.

Объектом исследования явились больные диссеминированными формами меланомы кожи, которые получили лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в 2003–2007 гг.

Предметом исследования были: непосредственная эффективность лечения, выживаемость больных, время до прогрессирования заболевания, переносимость лечения (частота и тяжесть побочных эффектов), изменения показателей иммунитета при проведении лечения.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Сочетанное применение ронколейкина в дозе 9 мг/м^2/сутки внутривенно в течение 5 дней и полихимиотерапии (дакарбазин и цисплатин) удовлетворительно переносится больными.

2. Разработанная схема химиоиммунотерапии больных диссеминированной меланомой позволяет улучшить результаты лечения этой группы больных. В сравнении со стандартной химиотерапией непосредственная эффектив-

ность лечения увеличивается на 12,5%, медиана времени до прогрессирования – на 2,8 мес.

Личный вклад соискателя

Участие автора в выполнении диссертационной работы состояло в следующем: обоснование темы исследования, обработка медицинской документации и создание компьютерной базы данных больных диссеминированными формами меланомы кожи, проведение курсов химиотерапии и химиоиммунотерапии больным, включенным в исследование, проведение статистической обработки материала, анализ полученных результатов, оформление диссертации, формулирование выводов и практических рекомендаций. Автор являлся ответственным исполнителем темы НИР «Разработать и внедрить способ лечения больных диссеминированными формами меланомы кожи» (№ ГР 20062914, срок выполнения I кв 2006 г – IV кв. 2008 г.), в рамках которой проводилось исследование.

Апробация результатов диссертации

Основные положения диссертации доложены на конференциях:

1. III международная конференция молодых ученых медиков, 19–21 сентября 2005 г., Ереван, Армения.
2. Научная конференция БГМУ, 30 января 2006 г., Минск.
3. 31st ESMO Congress, 29 September – 3 October 2006, Istambul, Turkey.
4. Научная конференция БГМУ, посвященная 85-летию Минского государственного медицинского университета, 1 ноября 2006 г., Минск.
5. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Профилактика и лечение злокачественных новообразований в современных условиях», 3–4 июля 2007 г., Барнаул, Россия.

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ: 4 статьи в журналах, 1 статья в научном рецензируемом сборнике, 4 тезисов международных научных конференций. Без соавторов опубликовано 8 научных работ (из них 5 статьей в рецензируемых журналах и сборниках). Общее количество опубликованных авторских листов – 2,7.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 81 странице машинописного текста и состоит из обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в 3 главах, заключения, списка использо-

ванной литературы, включающего 206 литературных источника, списка работ автора. Работа содержит 17 таблиц, иллюстрирована 32 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование было проведено в два этапа. На первом этапе проведено пилотное нерандомизированное исследование с целью определения максимально переносимой дозы ронколейкина с химиотерапией (14 больных). В дальнейшем проведено проспективное рандомизированное исследование с целью оценки эффективности применения высоких доз ронколейкина в лечении 66 больных диссеминированными формами меланомы кожи. На этом этапе все больные, включенные в исследование, были распределены в 2 группы. Рандомизация осуществлялась с помощью компьютерной программы генератора случайных чисел.

В исследование включались больные первично диссеминированными формами меланомы кожи TX–4N0–3M1 IV ст. (по классификации TNM 6 пересмотра) и больные с прогрессированием опухолевого процесса (с наличием отдаленных метастазов) после ранее проведенного радикального лечения.

До начала лечения производилась оценка распространенности опухолевого процесса, для чего использовались данные физикального обследования, ультразвукового исследования органов брюшной полости, малого таза, периферических лимфоузлов, рентгенологического исследования органов грудной клетки, компьютерной томографии головного мозга. Морфологическая верификация диагноза была обязательным компонентом и необходимым условием для включения больных в исследование. Все перечисленные методики использовались также для оценки непосредственной эффективности лечения в ходе проведения курсов химио- и химиоиммунотерапии, а также после завершения лечения.

С целью оценки функционального состояния важнейших органов и систем перед началом лечения, а также перед каждым блоком полихимиотерапии больным выполнялись: развернутый общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (содержание общего белка, билирубина, мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, ионов натрия, калия, хлора), ЭКГ, иммунограмма (CD3, CD4, CD8, соотношение CD4/CD8, CD16, CD56, CD25, CD95, титр комплемента, циркулирующие иммунные комплексы, IgA, IgG, IgM).

Исследование иммунологического статуса проводили методом фенотипирования лимфоцитов в тестах розеткообразования с частицами, покрытыми моноклональными антителами. Для фенотипирования лимфоцитов использовались корпускулярные диагностикумы, покрытые моноклональными антителами

против CD3 (общие Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксические Т-лимфоциты), CD16 (естественные киллеры), CD22 (В-лимфоциты), CD25 (рецептор к интерлейкину-2). Титр комплемента определялся по 50-процентному гемолизу. Иммуноглобулины классов G, A, M определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини с использованием моноспецифических сывороток [Новиков Д.К. и др., 1996; Новиков П.Д. и др., 2000].

Токсичность оценивалась по международной шкале для оценки побочных эффектов при проведении клинических исследований CTCAE v3.0 [Национальный институт рака США, 2006]. Непосредственная эффективность лечения оценивалась в соответствии с критериями RECIST [Therasse P., 2000] на основании данных физикального обследования, данных ультразвукового и рентгенологических методов исследования. При проведении исследования оценка непосредственной эффективности лечения производилась через 2–3 недели после завершения 2-го, 4-го, 6-го и 8-го курсов лечения, а также каждые 2 месяца после завершения лечения.

Оценка ближайших результатов проводилась путем определения выживаемости больных, медианы времени жизни, времени до прогрессирования и медианы времени до прогрессирования заболевания. Расчет общей выживаемости и времени до прогрессирования заболевания производился по методу Каплан-Майера. Для сравнения показателей выживаемости больных в группах использовался непараметрический тест Log-Rank. Сравнение групп по качественным признакам производилось с использованием критерия χ^2. Статистически значимыми считались различия на уровне $p<0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета для статистического анализа «Statistica 6.0».

В ходе пилотного исследования определялась максимально переносимая доза ронколейкина на фоне проводимой полихимиотерапии, в состав которой входили дакарбазин и цисплатин (14 больных, 30 курсов лечения). Эскалация дозы ронколейкина проводилась при ежедневном введении, начиная с дозы 1 мг/м^2, с шагом 1 мг/м^2.

При введении ронколейкина в дозе до 4 мг/м^2 частота специфичных для ИЛ-2 токсических эффектов 1–2 ст. не превышала 25%. В дальнейшем при эскалации дозы от 4 мг/м^2 до 8 мг/м^2 в течение 5 дней частота побочных эффектов возрастала. При введении ронколейкина в дозе 9 мг/м^2 зафиксирована гипотония 1-й степени. Доза ронколейкина 9 мг/м^2 признана безопасной для применения в составе химиоиммунотерапии. Однако, учитывая то, что при отработке дозы ронколейкина не наблюдалось угрожающих жизни состояний, дозолимитирующая токсичность не была достигнута.

После установления оптимальной дозы ронколейкина при проведении высокодозной иммунотерапии в сочетании с полихимиотерапией начато проспективное рандомизированное исследование.

Схема полихимиотерапии являлась базовой. Пациентам группы 1 проводились курсы полихимиотерапии с использованием базовых препаратов дакарбазина и цисплатина. Дакарбазин вводили внутривенно в 1-й день в дозировке 800 мг/м^2 на 800 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 30 минут. Цисплатин вводили внутривенно с 1-го по 4-й дни в дозировке 20 мг/м^2 на 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия в виде внутривенной инфузии со скоростью введения не более 1 мг в минуту с пред- и постгидратацией. Пациентам 2-й группы проводились курсы химиоиммунотерапии, которые отличались дополнительным назначением ронколейкина, который вводился в дозировке 9 мг/м^2 внутривенно в течение 4 часов с 1-го по 5-й дни на 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия. 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.

В рандомизированное проспективное исследование включено 66 больных – 32 пациента в группу 1 и 34 пациента в группу 2. Результаты лечения оценены у 64 больных. Отказались от лечения и не прибыли для проведения очередного (второго) курса химиоиммунотерапии 2 больных. Срок наблюдения за больными составил от 2 до 38 мес (медиана 8,4 мес). Больным контрольной и основной групп всего проведено 126 и 131 курс лечения соответственно (всего проведено 257 курсов), количество их варьировало от 1 до 8. В среднем больным групп 1 и 2 проведено по 3,9±2,1 и 4,1±1,9 курса лечения соответственно.

Сводная характеристика больных представлена в таблице 1. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 49,7±11,4 года (медиана 50,7 года). В группе 1 средний возраст составил 49,8±11,2 года (медиана 48,9 года), в группе 2 – 49,6±11,8 года (медиана 52,3 года).

У 14 больных диагноз диссеминированной меланомы кожи установлен при первичном обращении (по 7 пациентов основной и контрольной групп). Остальным 50 больным (по 25 в каждой группе) проводилось лечение по поводу прогрессирования опухолевого процесса после ранее проведенного радикального лечения. Время до прогрессирования составило 27,4±39,9 мес (медиана 12 мес) и 13,3±11,1 мес (медиана 12 мес) в контрольной и основной группах соответственно.

Группы существенно не различались по возрасту, длительности «светлого промежутка» до прогрессирования заболевания после ранее проведенного радикального лечения, а также уровню ЛДГ сыворотки крови до начала лечения.

Таблица 1 – Характеристика больных

Показатели	Группы больных	
	полихимиотерапия	химиоиммуно-терапия
Число больных	32	32
Мужчины/женщины	17/15	21/11
Статус по шкале ECOG: 0	6 (18,75%)	7 (21,9%)
1	20 (62,5%)	17 (53,1%)
2	6 (18,75%)	8 (25,0%)
Локализация метастазов:		
– лимфоузлы и мягкие ткани	12 (37,5%)	14 (43,8%)
– легкие и плевра	8 (25,0%)	5 (15,6%)
– кости и легкие	–	1 (3,1%)
– кости и лимфоузлы	–	2 (6,3%)
– печень, лимфоузлы и мягкие ткани	6 (18,7%)	1 (3,1%)
– печень и легкие	3 (9,4%)	4 (12,5%)
– печень и селезенка	–	1 (3,1%)
– желудок и кишечник, печень, легкие	2 (6,3%)	2 (6,3%)
– надпочечники, лимфоузлы и мягкие ткани	1 (3,1%)	1 (3,1%)
– опухолевый тромб в вене	–	1 (3,1%)
Уровень ЛДГ сыворотки крови:		
– нормальный	24 (75,0%)	23 (71,9%)
– повышенный	8 (25,0%)	9 (28,1%)

В группе 2 преобладали мужчины. До включения в исследование 8 больным (3 пациентам группы 1 и 5 пациентам группы 2) ранее проводились курсы химиотерапии или химиоммунотерапии (таблица 2).

Таблица 2 – Предшествующее лечение

Вид лечения	Количество больных	
	Группа 1	Группа 2
Адъювантная химиотерапия	3 (8 курсов)	5 (14 курсов)
– дакарбазин	–	3
– дакарбазин + цисплатин	1	–
– дакарбазин + ИФН-альфа	1	1
Лечебная химиотерапия		
– Цисплатин + винбластин	1	–
– монотерапия винбластин	–	1
Иммунотерапия ИФН-альфа (адъювантно)		
– высокие дозы (более 9 млн МЕ)	1	1
– низкие дозы (до 9 млн МЕ)	–	1
Лучевая терапия		
– предоперационная при проведении радикального лечения	–	2
– на отдаленные метастазы	1	1

Адъювантная терапия была у 6 больных, двум больным проводились курсы лечебной химиотерапии. Адъювантная иммунотерапия интерфероном альфа-2b (ИФН) как в высокодозном, так и в низкодозном режиме была проведена ранее у 3 больных (2 пациента группы 2 и 1 пациент группы 1). Всем остальным больным ранее лекарственное лечение (химиотерапия, иммунотерапия) не проводилось. Лучевая терапия в составе комбинированного лечения проведена у 4 больных.

Результаты исследования и обсуждение

Побочные эффекты при проведении лечения

Побочных эффектов 4-й ст. токсичности и летальных исходов, связанных с лечением, не было. Наиболее значимые побочные эффекты представлены в таблице 3.

Побочные эффекты 3-й ст. токсичности в 2 раза чаще наблюдались среди пациентов группы 2. У больных группы 1 они зарегистрированы в 9,2±2,6% случаев, у больных группы 2 – в 19,8±3,5% случаев (χ^2 p=0,0312).

При анализе побочных эффектов, связанных с введением высоких доз ронколейкина, отмечено, что их частота с увеличением количества проведенных курсов лечения значительно возрастала. Если при проведении 1-го курса лечения частота токсических реакций 3-й ст. составляла не более 10%, то к 6 курсу у 40 % больных при введении высоких доз ронколейкина лечение сопровождалось выраженными побочными реакциями.

Наиболее часто при введении ронколейкина в высоких дозах наблюдалась лихорадка 1-й и 2-й ст. токсичности: в 38,6±4,4% и 18,4±3,4% случаев соответственно. Значительно реже наблюдалось кратковременное снижение артериального давления – гипотония 1-й и 2-й ст., которая развилась в 18,4±3,4% и 4,6±1,9% случаев. При проведении лечения пациентам группы 1 случаев снижения артериального давления отмечено не было. При включении ронколейкина в схему лечения у больных значительно реже развивалась лейкопения. Так, при проведении лечения в группах 1 и 2 лейкопения 1-й ст. была зафиксирована в 24,8±4,1% и 14,7±3,2%, лейкопения 2-й ст. – в 4,6±1,9% и 3,7±1,6%, лейкопения 3-й ст. – в 0,9±0,8% и 0,0% соответственно (χ^2 p=0,002). Частота лейкопений с увеличением количества проведенных курсов лечения возрастала в группе 1 и имела тенденцию к снижению после 3–4 курсов лечения в группе 2. Флебит был зарегистрирован в 6,5±2,2% после полихимиотерапии и в 26,6±3,9% после химиоиммунотерапии (χ^2 p=0,0001).

Таблица 3 – Побочные эффекты при проведении лечения

Побочные эффекты	Степень	Количество побочных эффектов (%)	
		химиотерапия	химио-иммунотерапия
Анемия	I–II	13,1 ± 3,0	19,9 ± 3,4
	III	0,9 ± 0,8	0,9 ± 0,8
Тромбоцитопения	I–II	14,7 ± 3,2	23,0 ± 3,7
	III	–	0,9 ± 0,8
Лейкопения	I–II	39,5 ± 4,4	18,4 ±3,4
	III	0,9 ± 0,8	–
Нейтропения	I–II	18,7 ± 3,4	24,9 ± 3,8
Гипертензия	I–II	1,8 ± 1,2	3,7 ± 1,6
	III	–	0,9 ± 0,8
Гипотония	I–II	–	23,0 ± 3,7
Лихорадка	I–II	4,7 ± 1,9	57,0 ± 4,3
	III	–	0,9 ± 0,8
Рвота/тошнота	I–II	80,4 ± 3,3	74,3 ± 3,8
	III	4,7 ± 1,9	9,3 ± 2,5
Повышение креатинина	I–II	11,2 ± 2,8	13,8 ± 3,0
	III	0,9 ± 0,8	–
Бронхоспазм	I–II	–	1,8 ± 1,2
	III	–	0,9 ± 0,8
Синдром повышенной проницаемости микрососудов	I–II	–	1,8 ± 1,2
	III	–	1,8 ± 1,2
Гриппоподобный синдром	I–II	–	63,4 ± 4,2
	III	–	0,9 ± 0,1

Изменение показателей иммунитета

Нами изучено исходное состояние отдельных звеньев иммунной системы больных диссеминированной меланомой до начала лечения. Лейкопения 1-й ст. отмечена у 3,0% больных, среднее количество лейкоцитов составило $7,2\pm3,0\times10^9$. Несмотря на относительно небольшое количество лейкопений до начала лечения, количество лимфопений 1-й ст. было значительно выше – они наблюдались у 10,6% больных. Среднее количество лимфоцитов в периферической крови составило $1,8\pm1,0\times10^9$.

Снижение активности Т-клеточного звена иммунитета было еще более значимым. Пониженный уровень Т-лимфоцитов (CD3+) зарегистрирован у 41,3% больных (среднее количество $1,14\pm0,9\times10^9$), пониженный уровень Т-хелперов (CD4+) – у 73% больных (среднее количество $0,44\pm0,28\times10^9$), пониженный уровень Т-супрессоров (CD8+) – у 30,2% больных (среднее количество $0,43\pm0,32\times10^9$). Значительный интерес представляет содержание естест-

венных киллеров, поскольку данный тип клеток обуславливает антителонезависимую цитотоксичность в тот момент, когда на поздних этапах развития злокачественной опухоли происходит потеря поверхностных антигенов, в том числе и молекул главного комплекса гистосовместимости. Пониженный уровень естественных киллеров (CD16+) в периферической крови зарегистрирован у 17 больных (27,0%), повышенный – у 15 (23,8%), среднее количество естественных киллеров до начала лечения было в пределах нормы и составило $0,42\pm0,31\times10^9$. Наиболее полно характеризует состояние Т-клеточного иммунитета иммунорегуляторный индекс, который отражает интегральную сбалансированность субпопуляционного состава лимфоцитов. Этот показатель был снижен у подавляющего большинства больных (76,2%). Среднее его значение составило 1,13±0,28. Ни у одного больного иммунорегуляторный индекс не был повышен. Отмечено снижение абсолютного количества В-лимфоцитов у 34,1% больных, однако среднее количество В-лимфоцитов до начала лечения было в пределах нормы и составило $0,38\pm0,23\times10^9$.

Субпопуляция CD25+ лимфоцитов представляет собой субпопуляцию активированных лимфоцитов, экспрессирующих клеточный рецептор к ИЛ-2. Повышенное содержание в периферической крови этой субпопуляции расценивается в клинической иммунологии как свидетельство системной активации иммунной системы. Относительное содержание CD25+ лимфоцитов в 42,9% случаев превышало нормальное значение и 57,1% соответствовало норме. Эти данные позволяют предположить возможное повышение напряженности противоопухолевого иммунитета у значительной части больных.

Сводные данные об изменении показателей иммунитета при проведении лечения с указанием средних значений и среднеквадратичного отклонения представлены в таблице 4. Отмечено статистически значимое увеличение абсолютного количества Т-хелперов ($p=0,01$), которое сохранялось и в дальнейшем. Аналогичная картина наблюдалась и в отношении абсолютного количества цитотоксических Т-супрессоров. Отмечено также увеличение абсолютного числа естественных киллеров. При проведении полихимиотерапии наблюдалось постепенное снижение абсолютного числа естественных киллеров, тогда как добавление ронколейкина в схему лечения больных позволило избежать этой тенденции ($p<0,05$).

При анализе показателей гуморального иммунитета существенных изменений среди больных обеих групп не выявлено. Было статистически значимое кратковременное повышение концентрации иммуноглобулина класса А после 2-го курса лечения у больных группы 2 с последующим постепенным снижением его уровня. При анализе изменения концентрации иммуноглобулинов классов М и G, а также других определяемых параметров гуморального иммунитета значимых изменений не выявлено.

Таблица 4 – Изменение показателей иммунитета при проведении лечения

Показатели		**После 2 курса**		**После 4 курса**		**После 6 курса**	
		группа 1	**группа 2**	**группа 1**	**группа 2**	**группа 1**	**группа 2**
Лейкоциты	абс. $\times 10^9$/л	6,9±1, 7	7,4±4,1	5,8±2,1	6,0±1,8	6,1±1,4	4,8±1,3
Лимфоциты	%	26,6±9,1	37,8±10,8	27,9±11,7	39,7±8,1	22,9±13,0	44,1±19,3
	абс. $\times 10^9$/л	1,8±0,7	2,6±1,2	1,5±0,6	2,4±1,0	1,4±0,5	2,0±0,5
Т-лимфоциты общие CD3+	%	60,7±15,0	63,9±19,4	57,4±15,5	60,5±15,0	54,6±17,2	60,0±30,0
	абс. $\times 10^9$/л	1,1±0,5	1,7±1,1	0,9±0,4	1,5±0,9	0,8±0,4	1,2±0,9
Т-хелперы CD4+	%	27,41±6,81	26,1±7,9	20,3±6,0	29,7±11,1	25,5±7,5	27,7±4,7
	абс. $\times 10^9$/л	0,5±0,25	0,7±0,4*	0,3±0,2	0,7±0,3*	0,4±0,2	0,6±0,2
Т-супрессоры CD8	%	24,25±7,65	26,1±10,6	23,6±8,6	23,3±7,6	19,5±6,5	24,0±2.0
	абс. $\times 10^9$/л	0,45±0,25	0,8±0,6*	0,3±0,2	0,6±0,3*	0,3±0,1	0,5±0,2
CD4+/CD8+		1,2±0,3	1,1±0,3	0,9±0,3	1,3±0,3	1,4±0,5	1,2±0,1
Естественные киллеры CD16+	%	23, 9±6,1	23,5±8,9	19,0±8,7	21,6±3,9	22,1±6,9	24,0±4,4
	абс. $\times 10^9$/л	0,4±0,2	0,7±0,6	0,3±0,2	0,5±0,2*	0,3±0,2	0,5±0,2
В-лимфоциты CD22+	%	25,0±6,5	23,6±8,7	21,1±4,6	23,0±5,98	22,2±6,9	20,7±2,5
	абс. $\times 10^9$/л	0,45±0,2	0,7±0,5	0,3±0,2	0,5±0,2	0,3±0,2	0,4±0,1
ИЛ-2 CD 25+ %		26,0±10,0	23,8±9,1	23,0±11,1	20,1±8,5	23,1±7,9	21,0±5,6
Fas апоптоз CD 95+ %		29,1±14,0	30,1±12,3	28,1±13,7	22,19±8,0	24,6±9,9	33,0±13,1
Циркулирующие иммунные комплексы	Размер	1,2±0,2	1,1±0,2	1,1±0,1	1,2±0,1	1,2±0,2	1,9±0,3
	Концентр., мг/мл	3,42±0,82	2,8±1,1	2,4±0,9	2,8±0,5	3,1±0,9	2,5±0,2
IgG, г/л		14,62±8,82	15,3±9,6	11,5±6,6	13,7±7,6	15,9±7,7	14,9±6,1
IgÀ, г/л		1,92±0,82	2,2±1,1*	1,5±0,8	2,6±2,0	1,6±1,4	0,8±0,2
IgM, г/л		1,0±0,5	1,2±0,6	0,7±0,2	1,1±0,8	0,7±0,1	1,2±0,8

* $p<0,05$

Непосредственная эффективность лечения

Непосредственная эффективность лечения представлена в таблице 5. Объективный ответ, определяемый как сумма полных и частичных регрессий опухолевых образований в группе больных, получавших только химиотерапию, зарегистрирован в 18,8% случаев, а при применении Ронколейкина – в 31,3% случаев. Кроме того, включение Ронколейкина в схему химиотерапии привело к появлению больных, ответивших на лечение полным эффектом, который зарегистрирован в 6,3% случаев. В группе больных, получавших только химиотерапию, случаев полной регрессии опухолей зарегистрировано не было. Этот факт заслуживает особого внимания, поскольку согласно данным литературы [Atkins M.A., 2003; Tharhni A.A., 2007] только полный эффект является предпосылкой для сохранения в течение длительного времени достигнутого успеха.

Таблица 5 – Непосредственная эффективность лечения

	Полный Эффект (OR)	Частичный эффект (PR)	Стабилизация (SD)	Прогрессирование (DP)
Группа 1 (n=32)				
После 2-х курсов	0,0+	1 (3,1±3,08%)	14 (43,7±7,3%)	17 (53,2±7,2%)
После 4-х курсов	0,0+	5 (15,6±6,2%)	6 (18,8±6,5%)	21 (65,6±7,2%)
После 6-ти курсов	0,0+	6 (18,8±6,5%)	4 (12,5±5,5%)	22 (68,8±7,2%)
Группа 2 (n=32)				
После 2-х курсов *	1 (3,1±%)	7 (21,9±6,8%)	18 (56,3±7,2%)	6 (18,7±6,5%)
После 4-х курсов	2 (6,3±4,15%)	8 (25,0±6,9%)	8 (25,0±%)	14 (43,7±7,3%)
После 6-ти курсов	2 (6,3±4,15%)	8 (25,0±6,9%)	7 (21,9±%)	15 (46,8±7,3%)

* p=0,003 (Mann-Whitney U Test)

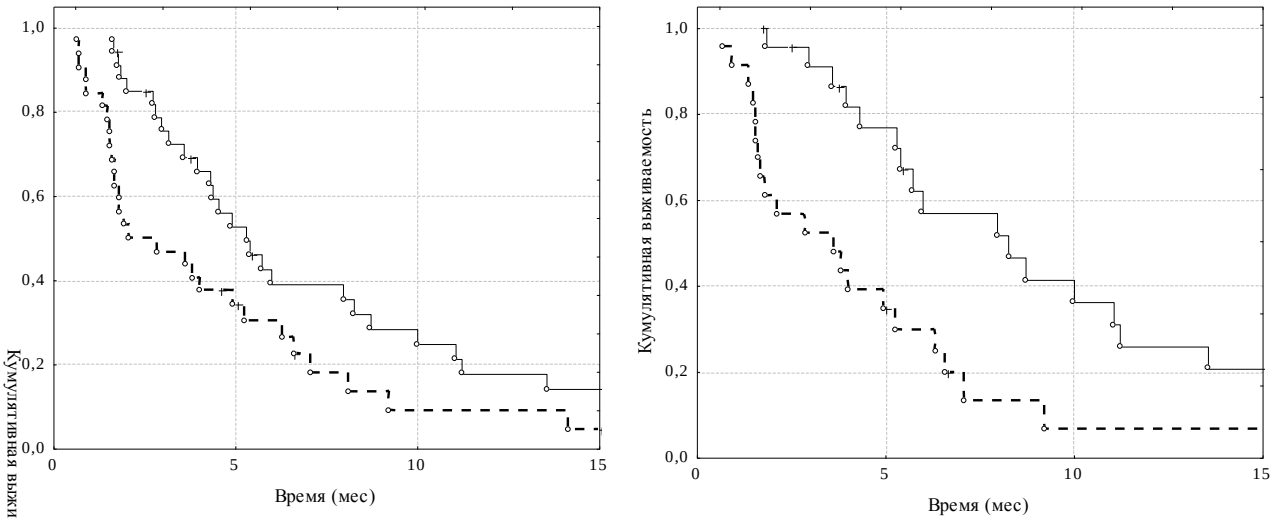
Как видно из представленных данных, количество положительных ответов на лечение в обеих группах возрастает с увеличением числа проведенных курсов лечения. При включении ронколейкина в схему лечения эффект от проведенного лечения наступал значительно быстрее ($_{\text{Mann-Whitney}}$ = 0,003). Медиана 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 при проведении лечения можно считать минимальным клиническим эффектом. Медиана выживаемости всех больных составила 7,1 мес при отсутствии эффекта при проведении первой линии лечения и 14,7 мес при наличии минимального эффекта. Клиническая эффективность (OR+PR+SD) химиоиммунотерапии по сравнению с химиотерапией была на 21,9% выше (χ^2 p<0,05).

При анализе показателей общей выживаемости медиана в первой группе составила 8,4 мес, а во второй – 10,0 мес ($p_{Log\text{-}Rank} = 0,42$). Отсутствие статистически значимых различий в показателях выживаемости объясняется тем, что подавляющее большинство больных группы 1 после прогрессирования опухолевого процесса на фоне лечения по протоколу переводилось на индивидуальные схемы лечения, в том числе и с применением иммунотерапии. В некоторых случаях при проведении второй линии лечения наблюдался выраженный лечебный эффект.

Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) является независимым прогностическим фактором для больных диссеминированной меланомой, что позволило ввести его в классификацию TNM в 2002 г. В нашем исследовании мы проанализировали выживаемость больных в зависимости от исходного уровня ЛДГ. При уровне ЛДГ, превышающем более чем в 1,5 раза верхнее референтное значение, медиана продолжительности жизни у больных групп 1 и 2 составила 4,1 и 3,9 мес соответственно ($p_{Log\text{-}Rank} = 0,7$). При нормальных значения ЛДГ медиана выживаемости у больных, получавших только химиотерапию, составила 8,8 мес, а у больных, получавших химиоиммунотерапию, – 15,0 мес ($p_{Log\text{-}Rank} = 0, 09$).

Учитывая то, что больные после прогрессирования переводились на индивидуальные схемы лечения, которое в некоторых случаях было эффективным, время до прогрессирования опухолевого процесса более точно характеризует эффективность лечения (рисунок 1).



Все больные
(Log-Rank Test p=0,05)

При нормальном уровне ЛДГ
(Log-Rank Test p=0,005)

Рисунок 1 – Время до прогрессирования в зависимости от метода лечения и уровня ЛДГ

Медиана времени до прогрессирования составила в контрольной и основной группах и 2,1 мес и 4,8 мес соответственно ($p_{Log\text{-}Rank} = 0,05$). Медиана времени до прогрессирования у больных с уровнем ЛДГ не превышающим верхнее референтное значение более, чем в 1,5 раза составила 2,9 мес и 8,1 мес в контрольной и основной группах соответственно ($p_{Log\text{-}Rank} = 0,005$)

Для определения факторов прогноза, влияющих на эффективность лечения (время до прогрессирования опухолевого процесса) выполнен регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса (таблица 6).

Таблица 6 – Факторы прогноза заболевания
при проведении химиоиммунотерапии

Прогностические факторы	Параметры модели	
	бета	p
Количество лимфоцитов	5,33	0,046
Количество Т-лимфоцитов (CD3+)	-12,58	0,022
Количество Т-хелперов (CD4+)	-6,92	0,68
Количество цитотоксических Т-супрессоров (CD8+)	-18,97	0,31
Соотношение CD4+/CD8+	-21,4	0,02
Количество NK (CD16+)	42,43	0,009
CD25+ (%)	-0,40	0,047
Изменение количества CD3+	-0,22	0,013
Изменение количества CD4+	-46,24	0,014
Изменение количества CD8+	55,82	0,016
Изменение соотношения CD4/CD8	10,27	0,014
Статистическая значимость модели	p =0,0005	

Анализ проведен у больных обеих групп, у которых исходный уровень ЛДГ не превышал более чем в 1,5 раза верхнее референтное значение и у которых были исследованы показатели клеточного иммунитета до начала и после завершения 1-го курса химиоиммунотерапии (19 больных).

В качестве возможных прогностических факторов были отобраны следующие параметры: общее количество лейкоцитов, количество Т-лимфоцитов (CD3+), количество Т-хелперов (CD4+), количество цитотоксических Т-супрессоров (CD8+), значение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), количество естественных киллеров (CD16+), количество лимфоцитов несущих рецепторы к ИЛ-2 (CD25+) до начала лечения, а также изменение количества CD3+, CD4+, CD8+ и соотношения CD4+/CD8+ после завершения 1 курса лечения. Результаты анализа представлены в таблице 6.

Установлено, что на эффективность химиоиммунотерапии у больных диссеминированными формами меланомы кожи с нормальным уровнем ЛДГ оказывают влияние следующие факторы: количество лимфоцитов, количество Т-лимфоцитов, соотношение CD4+/CD8+ лимфоцитов, количество естественных киллеров и количество лимфоцитов несущих рецепторы к ИЛ-2 до начала лечения. Изменение количества CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов, соотношения CD4/CD8 так же являются независимыми прогностическими факторами при проведении химиоиммунотерапии. Время до прогрессирования при проведении химиоиммунотерапии было больше у больных с исходно угнетенным состоянием клеточного иммунитета: сниженным количеством CD3+, CD 25+ и низким соотношением CD4+/CD8+ на фоне повышенного уровня CD16+, а так же в случае уменьшения после 1 курса химиоиммунотерапии количества CD3+, CD4+ на фоне повышения количества CD8+ ($p = 0,0005$). Анализ изменения показателей иммунитета при проведении химиотерапии таких закономерностей не выявил.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Оптимальная доза ронколейкина в сочетании с химиотерапией (дакарбазин 800 мг/м^2 день 1, цисплатин 20 мг/м^2 дни 1-4) при лечении больных диссеминированными формами меланомы кожи составляет 9 мг/м^2 в сутки в течение 5 дней при внутривенном введении. Основными проявлениями токсичности, обусловленными введением ронколейкина в таких дозах, являются лихорадка (2 ст. – 18,4%, 3 ст. – 0,9%) и гипотония (2 ст. – 4,9%, 3 ст. – 0,9%), которые купируются обычными средствами медикаментозной коррекции и не приводят к удлинению интервалов между курсами лечения [2, 6, 7, 8].

2. Уровень ЛДГ сыворотки крови, превышающий более чем в 1,5 раза верхнее референтное значение, является неблагоприятным прогностическим фактором; при этом характер проводимого лечения (химиотерапия или химиоиммунотерапия) не влияет на его эффективность ($p=0,7$) [3, 4].

3. Включение ронколейкина в схему полихимиотерапии больных диссеминированной меланомой кожи с уровнем ЛДГ сыворотки крови, не превышающим более чем в 1,5 раза верхнее референтное значение, позволяет повысить эффективность лечения: частоту полных и частичных регрессий с 18,8% до 31,3% ($p=0,003$), медиану времени до прогрессирования с 2,9 мес до 8,1 мес ($p=0,005$), медиану общей выживаемости с 8,8 мес до 15,0 мес ($p=0,09$) [1, 3, 4, 9].

4. У больных диссеминированной меланомой кожи наступает выраженное угнетение Т-клеточного звена иммунитета, которое усугубляется при проведении химиотерапии ($p<0,05$). Включение ронколейкина в высоких дозах (9 мг/м^2/сутки) в схему лечения стимулирует Т-клеточное звено иммунитета: увеличивается количество Т-хелперов (CD4+), цитотоксических Т-супрессоров (CD4+) и естественных киллеров (CD16+) ($p<0,05$), что статистически значимо увеличивает время до прогрессирования заболевания у больных с уровнем ЛДГ сыворотки крови, не превышающим более чем в 1,5 раза верхнее референтное значение ($p=0,0005$) [4, 5].

5. Химиоиммунотерапия с введением ронколейкина в высоких дозах показана больным диссеминированными формами меланомы кожи с уровнем ЛДГ сыворотки крови, не превышающим более чем в 1,5 раза верхнее референтное значение, и исходно сниженным количеством CD3+ и CD25+ лимфоцитов, уменьшением соотношения CD4+/CD8+ лимфоцитов, при отсутствии угнетения лимфопоэза и нормальным или повышенным уровнем естественных киллеров ($p=0,0005$) [4].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Разработанная схема химиоиммунотерапии с введением высоких доз ронколейкина может использоваться в онкологических учреждения республики для лечения больных диссеминированными формами меланомы кожи благоприятной прогностической группы с уровнем лактатдегидрогеназы сыворотки крови не превышающим верхнее референтное значение более чем в 1,5 раза.

Дополнительное введение ронколейкина в высоких дозах удовлетворительно переносится больными при адекватной сопроводительной терапии. Для снижения частоты побочных эффектов, обусловленных введением ронколейкина, необходимо профилактическое назначение парацетаминофенона (парацетамол). Проведение адекватной антиэметическое терапии обязательно, поскольку лихорадка, обусловленная введением ронколейкина, усиливает эметогенный потенциал цитостатиков, входящих с схему лечения. Оценка эффекта проводится после завершения каждого четного курса лечения. Количество курсов лечения определяется индивидуально – в зависимости переносимости и эффективности лечения.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи:

1. Баранов, Е.В. Непосредственная эффективность химиоиммунотерапии с использованием ронколейкина в лечении диссеминированной меланомы / Е.В. Баранов // Актуальные проблемы онкологии и мед. радиологии: сб. науч. работ / НИИ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова; под ред. И.В. Залуцкого. – Минск, 2006. – С. 440–447.
2. Баранов, Е.В. Переносимость высоких доз ронколейкина при лечении больных диссеминированной меланомой кожи / Е.В. Баранов // Рецепт. – 2007. – № 4. – С. 137–143.
3. Баранов, Е.В. Ближайшие результаты лечения больных диссеминированной меланомой кожи / Е.В. Баранов // Мед. панорама. – 2007. – № 9. – С. 80 – 84.
4. 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.
5. 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.

Тезисы докладов:

6. Baranau, Y.V. High-dose interleukin administration in the management of disseminated skin melanoma / Y.V. Baranau, N.I. Beliakova // 3-rd Young Medics' International Conference: abstr. book. – Yerevan, 2005. – P. 40.
7. Baranau, Y. Interleukin-2 (Ronkoleukin) in the management of disseminated skin melanoma / Y. Baranau // Ann. of Oncology. 31st ESMO Cong., Istanbul, Turkey, 2006. – Istanbul, Turkey, 2006. – P. 167.
8. Баранов, Е.В. Первый опыт использования Ронколейкина в высоких дозах при лечении больных диссеминированной меланомой кожи / Е.В. Баранов // IV съезд онкологов стран СНГ: тез. докл., Баку, 28 сентября – 1 октября 2006 г. / Под ред. Д.А. Алиева. – Баку: НЦО Минздрава Азерб. Респ., – 2006. – С. 289.
9. Баранов, Е.В. Применение ронколейкина в высоких дозах при лечении больных диссеминированными формами меланомы кожи / Е.В. Баранов // Профилактика и лечение злокачественных новообразований в современных условиях: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием / Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Блохина РАМН; редкол.: А.Ф. Лазарев [и др.]. – Барнаул, 2007 г. – С. 97–98.

РЭЗЮМЭ

Баранаў Яўгеній Валерыевіч

Хіміяімунатэрапія з выкарыстаннем высокіх доз ронкалейкіну ў лячэнні хворых дзіссемініраванымі формамі меланомы скуры

Ключавыя словы: дзіссемініраваная меланома скуры, імунатэрапія, інтэрлейкін-2, ронкалейкін, непасрэдная эфектыўнасць, выжывальнасць, фактары прагнозу.

Мэта даследавання: падвышэнне эфектыўнасці лячэння хворых дзіссемініраванымі формамі меланомы скуры пасродкам уключэння ў схемы лячэння высакадознаяай імунатэрапіі інтэрлейкінам-2 (Ронкалейкін, Біятэх, Расея).

Аб'ект даследавання: у працы прадстаўленыя вынікі лячэння хворых дзіссемініраванаяымі формамі меланомы скуры (непасрэдная эфектыўнасць лячэння, выжывальнасць хворых, час да прагрэсавання захворвання, пераноснасць лячэння, змены паказчыкаў імунітэту) у рамках праспектыўнага рандамізіраванага даследавання ў 2003-2007 гг. Пры лячэнні хворых групы 1 (n=32) ужывалася хіміётэрапія (дакарбазін 800 мг/м^2 дзень 1, цысплацін 20 мг/м^2 дні 1-4), пры лячэнні хворых групы 2 (n=32) да лячэння быў дададзены Ронкалейкін у (9 мг/м^2 дні 1-5).

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя, імуналагічныя, статыстычныя.

Выники даследавання: Распрацаваная методыка лячэння хворых дзіссемініраванаяымі формамі меланомы скуры з уводзінамі ронкалейкіну ў высокіх дозах (пасведчанне на рацыяналізатарскія прапановы №70 ад 04.06.2007).

Аналіз вынікаў лячэння паказаў, што ўжыванне хіміяімунатэрапіі з уводзінамі высокіх доз ронкалейкіну ў хворых дзіссемініраванаяымі формамі меланомы скуры дазваляе палепшыць непасрэдную эфектыўнасць лячэння на 12,5% (p=0,003), клінічную эфектыўнасць – на 21,9%. Уключэнне ронкалейкіну ў высокіх дозах у схему лячэння хворых з узроўнем лактатдэгідрагеназы сыроваткі крыві які не перавышае верхняе рэферэнтнае значэнне больш за 1,5 разоў, дазваляе павялічыць медыяну часу да прагрэсавання з 2,9 да 8,1 месяцаў (p=0,005), медыяну агульнай выжывальнасці з 8,8 да 15,0 месяцаў (p=0,09).

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі даследавання могуць выкарыстоўвацца ў спецыялізаваных анкалагічных установах.

Галина прымянення: анкалогія.

РЕЗЮМЕ
Баранов Евгений Валериевич

Химиоиммунотерапия с использованием высоких доз ронколейкина в лечении больных диссеминированными формами меланомы кожи

Ключевые слова: диссеминированная меланома кожи, иммунотерапия, интерлейкин-2, ронколейкин, непосредственная эффективность, выживаемость, факторы прогноза.

Цель исследования – повышение эффективности лечения больных диссеминированными формами меланомы кожи посредством включения в схемы лекарственного лечения высокодозной иммунотерапии интерлейкином-2 (Ронколейкин, Биотех, Россия).

Объект и предмет исследования: в работе представлены результаты лечения больных диссеминированными формами меланомы кожи (непосредственная эффективность лечения, выживаемость больных, время до прогрессирования заболевания, переносимость лечения, изменения показателей иммунитета) в рамках проспективного рандомизированного исследования в 2003–2007 гг. При лечении больных группы 1 (n=32) применялась химиотерапия (дакарбазин 800 мг/м^2 день 1, цисплатин 20 мг/м^2 дни 1-4), при лечении больных группы 2 (n=32) к лечению был добавлен Ронколейкин в (9 мг/м^2 дни 1-5).

Методы исследования: клинические, лабораторные, иммунологические, статистические.

Полученные результаты и их новизна:

Разработана методика лечения больных диссеминированными формами меланомы кожи с введением ронколейкина в высоких дозах (удостоверение на рационализаторские предложения №70 от 04.06.2007).

Анализ результатов лечения показал, что применение химиоиммунотерапии с введением высоких доз ронколейкина у больных диссеминированными формами меланомы кожи позволяет улучшить непосредственную эффективность лечения на 12,5% (p=0,003), клиническую эффективность – на 21,9%. Включение ронколейкина в высоких дозах в схему лечения больных с уровнем лактатдегидрогеназы сыворотки крови не превышающим верхнее референтное значение более чем в 1,5 раза, позволяет увеличить медиану времени до прогрессирования с 2,9 до 8,1 мес (p=0,005), медиану общей выживаемости с 8,8 до 15,0 мес (p=0,09).

Рекомендации по использованию: результаты исследования могут использоваться в специализированных онкологических учреждениях.

Область применения: онкология.

SUMMARY
Yauheni Valerievich Baranau

Chemoimmunotherapy with high dose roncoleukin in the treatment of disseminated skin melanoma

Keywords: disseminated skin melanoma, immunotherapy, interleukin-2, roncoleukin, overall response, survival rate, prognostic factors.

Purpose of study: to increase the efficiency of treatment patients with disseminated skin melanoma by means of inclusion in schemes of medical treatment high dose interleukin-2 (Roncoleukin, Biotech, Russia) immunotherapy.

Object and subject of study: In work presents the results of treatment of patients with disseminated skin melanoma (overall response, survival rate, time to progression, treatments toxicity and immunologyc changes) in the prospective randomized study was carry out in 2003–2007. The patients of group 1 (n=32) were administrated chemotherapy (dacarbazine 800 mg/m^2 day 1, cisplatin 20 mg/m^2 days 1-4). The treatment of patients of group 2 (n=32) was supplemented with roncoleukin (9 mg/m^2 days 1-5).

Methods of study: clinical, laboratory, immunologic, statistic.

The received results and their novelty:

The methods of treatment of patients with disseminated skin melanoma with high dose interleukin-2 (roncoleukin) administration is developed (certificate for innovation proposal No 70 dated 04.06.2007)

The analysis of results of treatment of patients with disseminated skin melanoma has shown, that chemoimmunotherapy with high dose roncoleukin allows to improve overall response rate on 12.5 % (p=0.003), clinical efficiency on 21.9 %. Adding of high-dose Roncoleukin into the treatment regimen in the patients with lactate dehidrogenase level less than in 1,5 times of the upper limit of normal allows to enlarge median progression free survival from 2.9 to 8.1 months (p=0.005), median of overall survival from 8.8 to 15.0 months (p=0.09)

Recommendation for use: results of research can be used in specialised oncological hospitals.

Application: oncology.