

Лейкостимулирующий и противораковый эффект препарата двуцепочечной ДНК человека «панаген» в эксперименте и клинических испытаниях

С. С. Богачев^{1, 2}, С. В. Сидоров^{3, 4}, Т. С. Гвоздева⁵, А. С. Прокураева¹, К. Е. Орищенко¹, Е. Р. Черных⁶, А. А. Останин⁶, О. Ю. Леплина⁶, В. В. Дворниченко^{7, 8}, Д. М. Пономаренко^{7, 8}, Н. А. Вараксин⁹, Т. Г. Рябичева⁹, С. Н. Загребельный³, В. П. Николин¹, Н. А. Попова¹, З. В. А. Рогачев¹, Е. А. Алямкина¹, Е. В. Долгова¹, М. А. Шурдов²

¹Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск;

²ООО «Панаген», Горно-Алтайск; ³Новосибирский государственный университет, Новосибирск; ⁴Городская клиническая больница №1, Новосибирск; ⁵Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск;

⁶Научно-исследовательский институт клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск; ⁷Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск; ⁸Областной онкологический диспансер, Иркутск; ⁹ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово, Новосибирская обл.

Задача исследования. Разработка новой терапевтической стратегии противоопухолевой терапии рака молочной железы.

Материалы и методы. Проведено двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование свойств препарата двуцепочечной ДНК человека «Панаген» в лечении больных раком молочной железы II-IV стадии в комбинации с химиотерапией с использованием схемы FAC и AC. В исследовании приняло участие 60 человек, принимавших препарат «Панаген», и 20 человек, получавших плацебо.

Результаты. Обнаружен лейкопротективный и лейкостимулирующий эффект препарата «Панаген», который позволяет эффективно предупреждать развитие клинических проявлений нейтропении при проведении трех последовательных курсов программной химиотерапии 1 линии без применения традиционных лейкостимулирующих препаратов. Кроме того показано, что препарат двуцепочечной ДНК обладает протективным действием в отношении клеток системы врожденного иммунитета и одновременно индуцирует генерацию цитотоксических CD8+перфорин+ Т-лимфоцитов, играющих ключевую роль в развитии адаптивного противоопухолевого иммунного ответа.

Выводы. Препарат «Панаген» обладает лейкопротекторным/лейкостимулирующим действием. Препарат способен активировать адаптивный противораковый иммунный ответ, что предполагает его эффективное применение при терапии рака молочной железы.

Промежуточные результаты рандомизированного исследования гипофракционирования стереотаксической лучевой терапии крупных метастазов в головной мозг

Е. Р. Ветлова, А. В. Голанов, С. В. Золотова, Е. В. Хохлова, Н. А. Антипина, В. Костюченко

НИИ Нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко, Москва

Рандомизированные клинические исследования в ряде

случаев продемонстрировали преимущества стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) метастазов в головной мозг (МГМ) по сравнению с облучением всего головного мозга (ОВГМ). СТЛТ даёт возможность проведения повторных курсов, при возникновении рецидивов, что позволяет избежать ОВГМ и, как следствие, осложнений, включая когнитивные нарушения, алопецию, усталость и связанные с ними психологический стресс, а так же предотвращает задержку проведения системной терапии. В ряде исследований показаны биологические преимущества режимов гипофракционирования (ГФ) при проведении СТЛТ по сравнению с радиохирургическим лечением крупных метастазов. Однако, не существует рандомизированных исследований, по определению оптимальной дозы для ГФ.

Задача исследования. Определить наиболее оптимальные режимы фракционирования для крупных МГМ при СТЛТ.

Материал и методы. В НИИ нейрохирургии проводится открытое, рандомизированное, одноцентровое исследование оценки эффективности и токсичности различных режимов ГФ СТЛТ крупных МГМ (3 фракции по 8 Гр; 5 фракций по 6Гр; 7 фракций по 5Гр). В исследование включаются пациенты с МГМ злокачественных эпителиальных опухолей и меланомы (исключая мелкоклеточный рак легкого), которым ранее не проводилась лучевая терапия/радиохирurgia по поводу новообразований головного мозга. Критерием включения в исследование является диаметр метастаза от 2 до 4 см и суммарным объёмом облучения не более 40 см³.

Результаты. С марта 2013 по июль 2013 в исследование было включено 12 пациентов с 13 МГМ, с диаметром от 2 до 3,92 см (M = 2,93 см). В 10 случаях прослежена динамика размеров очага через 6-8 недель после проведения СТЛТ. В 8 из 10 случаев получена регрессия опухоли в среднем 70% (30% — 85%). В 2-х случаях — стабилизация опухолевого роста. Неврологическая токсичность в процессе проведения СТЛТ (3 ст.) была отмечена только в одном случае, которая купировалась при назначении стероидной терапии.

Выводы. Промежуточные результаты исследования СТЛТ крупных МГМ подтверждают эффективность и безопасность заявленных режимов фракционирования.

Оценка эффективности неоадьювантной полихимиотерапии у больных раком молочной железы с помощью туморотропного препарата 99mTc-технетрил.

Авторы и место работы: С. Н. Новиков, С. В. Канаев, В. Ф. Семглазов, Т. Ю. Семглазова, П. В. Криворотко, Е. А. Туркевич, Л. А. Жукова. НИИ онкологи им. Н. Н. Петрова

Цель исследования. Оценить возможности использования позитивной скintiграфии молочных желез (СМЖ) с помощью туморотропного радиофармпрепарата (РФП) 99mTc-технетрил в качестве неинвазивного метода определения эффективности неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ).

Материалы и методы. Эффективность неоадьювантной ПХТ оценивалась у 51 больной местнораспространенным

раком молочной железы (РМЖ). СМЖ выполнялась перед началом, а также после 2-3, 5-6 курсов неоадьювантной ПХТ, включавшей в себя таксаны, антрациклиновые антибиотики +/- трастуцумаб. У всех пациентов, вошедших в исследование, после завершения ПХТ выполнялось удаление новообразования молочной железы с последующим патоморфологическим исследованием. При определении скитиграфических признаков эффективности ПХТ использовалась следующая полуколичественная классификация: I степень — прогрессирование; II — стабилизация; III степень — частичный ответ (снижение интенсивности и/или уменьшение площади накопления РФП, а также уменьшение коэффициента накопления РФП на 30-70%); IV степень — выраженный ответ (нормализация скитиграфической картины при сохранении незначительного остаточного накопления РФП в проекции патологического очага) V степень — полный ответ (полное исчезновение патологической гиперфиксации РФП в проекции первичных опухолевых очагов). Патоморфологическая классификация ответов опухоли на проводимое лекарственное воздействие проводилась в соответствии с критериями предложенными I. D. Miller и S. Payne

Результаты. Сопоставление данных СМЖ и патоморфологического исследования удаленного РМЖ указывало на совпадение заключений о выраженном (IV-V степень) ответе РМЖ на неоадьювантную ПХТ у (27%) из 51 пролеченной больной. В 31 наблюдении (60,7%) результаты обоих исследований указывали на недостаточную эффективность (I-III степень), проводимой ПХТ. В 3 (5,8%) случаях данные СМЖ указывали на более высокую эффективность ПХТ по сравнению с результатами патоморфологического исследования, а в 3 (5,8%) других наблюдениях — СМЖ недооценила эффективность ПХТ.

Чувствительность, специфичность и общая точность СМЖ в предсказании патоморфологического ответа РМЖ на проводимую неоадьювантную ПХТ составили: 82,4%, 91,2%, 88,2%.

Выводы. СМЖ является информативным неинвазивным методом оценки эффективности неоадьювантной ПХТ с использованием антрациклинов, таксанов +/- трастуцумаб.

Противоопухолевая вакцинация на основе дендритных клеток в комплексном лечении больных злокачественными церебральными астроцитомами

В. Е. Олюшин, М. В. Филатов, А. Ю. Улитин
Российский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова (Санкт-Петербург)

Задача. Оценить эффективность специфической противоопухолевой вакцинации на основе дендритных клеток у пациентов со злокачественными астроцитарными опухолями (Grade III-IV) головного мозга.

Материалы и методы. Комплексное лечение (хирургия, радиотерапия, химиотерапия, вакцинация) проведено у 73 пациентов со злокачественными астроцитарными опухолями находившихся на лечении в РНХИ в период 2000-2009 гг. Глиобластома диагностирована у 52 (71,2%), анапластическая астроцитома — у 21 (28,8%)

больного. Возраст пациентов колебался от 19 до 71 года (средний возраст — 49+12,3 лет). Гендерного предположения не выявлено. Дендритные клетки выращивали из моноцитов пациентов, а антигены для предоставления дендритным клеткам получали в результате специальной обработки культуры опухолевых клеток, полученных во время хирургического вмешательства. Вакцина вводилась подкожно каждые 7 дней курсами по 3 инъекции (от 1 до 6 курсов) с перерывами 1-2 месяца. Контрольную группу (без использования вакцинотерапии) составили 68 человек: 40 (58,8%) — с глиобластомой и 28 (41,2%) — с анапластической астроцитомой.

Результаты. Средняя выживаемость у пациентов с глиобластомой составила 15,4 мес, в контрольной группе — 11,3 мес. Средняя выживаемость у пациентов с анапластической астроцитомой составила 28 мес, в контрольной группе — 16,1 мес. Показатели выживаемости зависели от количества проведенных курсов вакцинотерапии (более 3-х). Побочных эффектов и осложнений при проведении вакцинотерапии не выявлено.

Выводы. Использование противоопухолевой вакцинотерапии в сочетании со стандартными методами лечения у больных со злокачественными церебральными астроцитарными опухолями позволяет увеличить выживаемость пациентов.

Профилактика катетер-ассоциированных инфекций в онкопедиатрии

Е. В. Гюкова, М. Ю. Рыков, О. А. Кириллова, А. З. Дзампаев, В. Г. Поляков
НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

Цель исследования. Снижение количества инфекционных и тромботических осложнений у детей с центральными венозными катетерами.

Материалы и методы. С 2010 г. по 2013 г. наблюдались 1480 больных в возрасте от 1 месяца до 17 лет, из которых у 157 (10,6%) были имплантированы венозные порт-системы, у 1323 (89,4%) — подключичные катетеры. При тромбозе порт-систем и катетеров использовалось введение в них препарата, содержащего урокиназу (25000 МЕ) или стрептокиназу с экспозицией 15 мин. В качестве растворов для заполнения систем в промежутках между использованием применялся раствор гепарина, тауролидин или физиологический раствор. При подозрении на развитие катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК) проводилась системная антибактериальная терапия через периферическую вену, дополненная в 27 случаях (64,2%) введением в центральный катетер 5 мл тауролидина с экспозицией 12 часов, в 5 случаях (11,9%) использовался «замок» из ванкомицина.

Результаты. Развития КАИК у пациентов с порт-системами отмечено не было. Тромбозы порт-систем были отмечены в 6 случаях (3,8%). У больных с подключичными катетерами их тромбоз отмечался в 643 случаях (48,6%), КАИК — в 42 случаях (3,2%). Урокиназа оказалась эффективна при лечении тромбозов во всех 79 случаях ее использования (100%), тогда как стрептокиназа — только в 1 случае (2,3%) из 43. При развитии КАИК введение в систему тауролидина на 12 часов позволяло избежать ее удаления. Введение в систему «ванкомицинового замка» не приводило к сохранению системы, как и лишь

системная антибактериальная терапия. При использовании для заполнения систем между курсами химиотерапии тауролитина случаев развития КАИК отмечено не было.

Выводы. Применение тауролитина, предотвращает инфицирование венозных систем, обоснованность их гепаринизации не доказана. Системное лечение КАИК эффективно дополнить комбинацией тауролитина и урокиназы с экспозицией 12 часов, что вызывает лизис микротромбов и биопленки в просвете катетера, служащих источником бактерий, устойчивых к системной антибактериальной терапии. Урокиназа во всех случаях лечения тромбозов систем оказалась эффективна, тогда как применение для этих целей стрептокиназы лишено смысла. Сохранение венозного доступа — важная задача, поскольку повторные катетеризации центральных вен опасны, требуют общей анестезии, снижают качество жизни и увеличивают нагрузку на медицинский персонал.

Предварительные результаты оценки эффективности эверолимуса у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), прогрессирующих на терапии бевацизумабом и интерфероном (1 этап многоцентрового исследования crad001lr02t)

А.В. Снеговой¹, С.З. Сафина², С.А. Варламов³, Л.И. Гурина⁴, И.В. Тимофеев⁵, Л.В. Манзюк¹

¹ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва ² Республиканский клинический онкологический диспансер, Казань ³Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул ⁴Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток ⁵ Бюро по изучению рака почки, Москва

Задачи исследования. Установлено, что от последовательности применения различных препаратов для лечения мПКР зависит его эффективность. Так, эверолимус продемонстрировал активность после сунитиниба и/или сорафениба в исследовании RECORD-1. Задачей настоящего исследования была оценка эффективности эверолимуса у больных мПКР при резистентности к комбинации бевацизумаба с интерфероном (ИФН).

Материалы и методы. при планировании использован статистический метод Simon MinMax, предполагающий проведение исследования в 2 этапа. На первом этапе с 12.2011 по 04.2013 включены 23 пациента (17 мужчин, 6 женщин). У всех больных был светлоклеточный мПКР, прогрессирующий на предшествующей терапии бевацизумабом с ИФН. Медиана возраста составила 57 лет (42-66). Общее состояние по шкале ECOG 0-1 имели 87% больных, ECOG ≥ 2-13%. Благоприятный и промежуточный прогноз по критериям MSKCC был соответственно у 26% и 74% пациентов. Режим лечения: эверолимус по 10 мг внутрь ежедневно длительно. Эффективность лечения оценивалась по объективному эффекту (RECIST 1.1), контролю роста опухоли (КРО).

Результаты. Частичный объективный эффект отмечен у 3 (13%) больных, у 16 (70%) наблюдалась стабилизация болезни. Таким образом, КРО достигнут у 19 больных (83%). У всех 19 пациентов не было прогрессирования болезни в течение 2 месяцев. 16 больных (70%) живы

без прогрессирования болезни в течение 6 месяцев. Лечение эверолимусом переносили вполне удовлетворительно, токсичности 3-4 степени не наблюдалось. Наиболее частыми побочными эффектами (2 ст.) были усталость (4,3%) и пневмонит (9%).

Выводы. Эверолимус продемонстрировал обнадеживающие результаты на 1 этапе клинического исследования CRAD001LR02T у пациентов с мПКР, получавших в первой линии лечения комбинацию бевацизумаба с интерфероном. Планируется проведение 2 этапа.

Протеолитическая регуляция экспрессии транскрипционных и ростовых факторов в ткани злокачественных новообразований

Л.В. Спирина, И.В. Кондакова, Е.Л. Чойнзонов, Л.А. Коломиец, А.Л. Чернышова, Е.А. Усынин Научно-исследовательский институт онкологии Сибирского отделения РАМН, г. Томск

Задача исследования

Изучение связи активности протеасом, кальпаинов и содержание металлопротеиназы RAPP-A с экспрессией ростовых и транскрипционных факторов в различных злокачественных новообразованиях.

Материал и методы исследования

В исследование были включены образцы ткани почечно-клеточного рака (РП), рака эндометрия (РЭ), плоскоклеточных карцином головы и шеи (ПКГШ) и рака мочевого пузыря (РМП). Активность протеасом и кальпаинов определялась флуорометрическим методом. Содержание транскрипционных факторов NF-κB p50 и p65, HIF-1α, ростовых факторов VEGF, ИФР-I и металлопротеиназы RAPP-A в ткани опухоли исследовано с помощью твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. В тканях РП и РЭ выявлены корреляционные связи протеасом с содержанием транскрипционных и ростовых факторов. Так, низкая активность 26S протеасом в ткани рака почки связана с нарушением деградации транскрипционного фактора HIF-1 и увеличением продукции ростового фактора VEGF. Активность 20S протеасом при РП связана с экспрессией транскрипционного фактора NF-κB p50. В ткани РЭ экспрессия HIF-1 и ИФР-I также находится под контролем протеасом. Содержание ИФР-I в ткани опухоли регулируется по NF-κB-зависимому механизму. Для металлопротеиназы RAPP-A показана корреляционная связь с HIF-1 и с фактором роста эндотелия сосудов VEGF. В тканях ПКГШ и РМП наблюдались связи кальпаинов и протеасом с транскрипционными факторами, главным образом, NF-κB p50. Выявлено, что при РМП разрушение ядерного фактора HIF-1, связанного с контролем продукции ростового фактора VEGF, происходит при участии кальпаинов.

Выводы. Развитие РП и РЭ связано с регуляцией протеасомами содержания ядерных факторов и опосредованно — этим изменением значимых факторов роста. В ткани РЭ, по-видимому, регуляция содержания ростовых факторов связана с металлопротеиназой RAPP-A. В тканях ПКГШ и РМП протеолитическая регуляция экспрессии транскрипционных факторов осуществляется как протеасомами, так и кальпаинами.