

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.276.2/4.03:616.5-006.81].036.8

А. С. Монахов, В. В. Анисимов, А. С. Барчук

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ ПОЛИОКСИДОНИЕМ У БОЛЬНЫХ С МЕЛАНОМОЙ КОЖИ (предварительные результаты)

ГУН НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию, Санкт-Петербург

Основной задачей настоящего исследования явилось выяснение эффективности полиоксидония (ПО) при его адъювантном применении с хирургическим лечением у больных с меланомой кожи. Для этого был использован цитогенетический метод [33], основанный на анализе нарушений в метафазных хромосомах лимфоцитов периферической крови пациентов. Были обследованы 36 больных с морфологически верифицированной меланомой кожи I—III стадии. Цитогенетическое обследование проводили в динамике: до начала лечения и после лечения. Одним только хирургическим методом были лечены 27 больных (1-я группа). Остальным 9 пациентам (2-я группа) после хирургического вмешательства была проведена иммунотерапия ПО курсами в течение 1—3 мес (по 6 мг внутримышечно через день). У всех 36 больных до начала лечения при цитогенетическом обследовании было выявлено большое количество (от 8 до 40%) лимфоцитов с различными хромосомными нарушениями, что свидетельствовало об определенном уровне иммунодепрессии у этих пациентов. Кроме того, у большинства больных обеих групп по цитогенетическим критериям, выявляемым в лимфоцитах периферической крови, удалось определить: цитогенетический диагноз заболевания, совпавший с клиническим и морфологическим диагнозами, вероятность метастазирования и развития метакронных первично-множественных опухолей, а также прогноз заболевания. Наряду с этим по цитогенетическим критериям установлена эффективность иммуномодулятора ПО при его адъювантном применении после хирургического лечения у больных с меланомой кожи по сравнению с "чисто" хирургическим лечением.

To define Polyoxidonium (PO) efficiency with its adjuvant using for skin melanoma patients during surgical treatment was the main aim of this study. The cytogenetic method based on analysis of disorders in metaphase chromosome lymphocytes of patients' peripheral blood was used during the research work.

36 patients with morphological verified II-III stage skin melanoma were examined. The cytogenetic examination was carried out in dynamics as before the treatment beginning just after treatment ending. 27 patients were treated only by surgical method (1st group). During 1-3 months another 9 operated patients (2d group) took out Polyoxidonium immunotherapy (6 mg PO for intramuscular injection every other day). A large number of lymphocytes (from 8 % to 40%) with different chromosome disorders showing to the definite immunodepression level were found in all 36 patients while the cytogenetic examination was worked out before the beginning of treatment. Besides that the cytogenetic criteria revealed in lymphocyte peripheral blood of the most patients from both groups allow to fix the cytogenetic diagnosis of disease coincided with clinical and morphological diagnosis, to define the probability for tumor innidiation and metachronic primary - multivariate development and also treatment diagnosis. At the same time PO effectiveness PO was found in skin melanoma patients at its adjuvant using after surgical treatment in comparison with clear surgical treatment with the help of cytogenetic criteria.

За последние 20—25 лет практически всеми исследователями отмечен устойчивый рост заболеваемости людей меланомой кожи во всех регионах мира. В то же время, несмотря на наружную локализацию этой опухоли, существующий уровень диагностики и лечения меланомы в настоящее время трудно признать удовлетворительным. Известно [1], что меланома кожи является уникальной опухолью, способной демонстрировать редкое многообразие клинического течения. Как отмечается во многих исследованиях [2, 4, 6, 19] меланома является иммунозависимой опухолью. Поэтому сегодня в плане оптимизации методов лечения больных с меланомой кожи рекомендуется использовать также и иммунотерапию.

Известно, что при всех злокачественных заболеваниях у пациентов наблюдается значительная иммунодепрессия [2, 18, 19], которая развивается вследствие нарушений в генетических структурах основных клеток иммунного надзора — лимфоцитов [15, 16, 20, 21, 24, 32—36], а также, вероятно, и нейтрофилов и моноцитов/макрофагов. Причем количество аномальных лимфоцитов в крови, как это было показано еще в 80-е годы [5, 17], прямо пропорционально коррелирует с уровнем иммунодепрессии, которая в свою очередь также коррелирует со степенью злокачественности опухолевого процесса. Для коррекции иммунного статуса онко-

логических больных разрабатываются и применяются различные иммуностимулирующие лекарственные средства. Иммуностимулирующие препараты способствуют восстановлению количества нормальных лимфоцитов, которые в свою очередь уничтожают все чужеродные клетки, в том числе и злокачественные. В 1996 г. в России был зарегистрирован (N96/302/9, ФС 42-3906-00) и разрешен к применению новый препарат для лечения и профилактики заболеваний, связанных с нарушением иммунной системы — полиоксидоний (ПО), который к настоящему времени достаточно изучен и испытан при различных воспалительных и хронических заболеваниях, а также при некоторых злокачественных заболеваниях [2—4, 6, 18, 19]. Факт успешного применения ПО в клинике при заболеваниях, сопровождающихся иммунодепрессией определил задачу нашего исследования: выяснить эффективность ПО у больных с меланомой кожи при его адъювантном применении после операции по сравнению с "чисто" хирургическим лечением.

Материалы и методы. В мировой практике более 30 лет, а в ГУН НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург) около 20 лет для контроля эффективности лечения онкологических больных разными методами применяется цитогенетический метод [33], который является модификацией общепринятого метода, разработанного Moorhead, Nowell, Mellman и др. [37]. Этот метод основан на исследовании метафазных хромосом в лимфоцитах периферической крови пациентов. Для

такого исследования достаточно взять 0,3—0,6 мл крови из пальца или из пяточки у детей раннего возраста или 6—8 мл венозной крови у взрослых. Поэтому этот метод при его минимальной инвазивности дает возможность проводить многократные цитогенетические исследования, что особенно важно при мониторинге и диспансеризации пациентов. За период с 2000 по 2004 г. цитогенетическое исследование было проведено у 36 пациентов с морфологически верифицированной меланомой кожи I—III стадии. Цитогенетическое обследование пациентов проводили в динамике: до начала лечения и после лечения. Все пациенты были разделены на 2 группы: 27 (1-я группа) была выполнена только операция, а 9 пациентам (2-я группа) после хирургического вмешательства была проведена иммунотерапия ПО (по 6 мг внутримышечно через день в течение 1—3 мес). По половому и возрастному составу, а также по стадиям заболевания обе группы больных были однородны.

Эффективность проведенного лечения оценивали по клиническим наблюдениям за пациентами, по отдаленным результатам их лечения, а также по цитогенетическим критериям. По специфическим цитогенетическим нарушениям стабильного типа с учетом цитогенетических данных международного банка [27—31], а также данных литературы последних лет [16] определяли цитогенетический диагноз заболевания, который сравнивали с клиническим и морфологическим заключениями.

Результаты и обсуждение. У всех 36 больных до начала лечения при цитогенетическом обследовании было выявлено большое количество (от 8 до 40%) лимфоцитов с различными цитогенетическими нарушениями.

У 19 пациентов 1-й группы были выявлены либо дополнительные копии Хр 20 либо транслоцированный материал Хр 20; del 1 р36; числовые хромосомные нарушения: +1, +7, +22, +9, +7 или клоновые маркеры в Хр 9, 20 и 22, по которым удалось определить цитогенетический диагноз меланомы кожи, который совпал с клиническим и морфологическим диагнозами. У 4 больных этой же группы были выявлены цитогенетические критерии возможного развития метакронных первично-множественных опухолей. Кроме того, у 20 из 27 больных этой же группы было определено резкое нарастание спектра гиперанэуплоидных и полиплоидных клеток и появление двойных маленьких хромосом, что свидетельствовало о возможном метастазировании первичной опухоли. У 22 пациентов этой группы по значительному увеличению количества клеток с различными цитогенетическими нарушениями был прогнозирован рецидив заболевания. В то же время значительное уменьшение количества клеток с хромосомными нарушениями у 5 пациентов этой же группы свидетельствовало о ремиссии заболевания. К настоящему времени из 1-й группы пациентов от основного заболевания умерли 11 человек; у остальных 16 клинически наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса (местные рецидивы и/или метастазы), подтвержденное цитогенетическими критериями.

Во 2-й группе (результаты приведены в таблице) у всех 9 пациентов после первого курса ПО клинически имела место ремиссия, что не противоречило цитогенетическому заключению. Следует отметить, что у 3 больных этой группы (NN 3, 4 и 6), которые отказались от проведения рекомендованного повторного курса ПО и на этом закончили иммунотерапию, в дальнейшем (через 4—6 мес) клинически было отмечено прогрессирование опухолевого процесса (отдаленные метастазы). У 6 больных этой группы (NN 1, 3, 5, 6, 7, 9) цитогенетически был определен диагноз меланомы кожи, который совпал с ранее поставленным клиническим, а впо-

следствии и с морфологическим диагнозом. Также у всех больных 2-й группы были выявлены специфические цитогенетические критерии возможного метастазирования, которые в процессе диспансеризации подтверждены клинико-морфологически пока только у 3 пациентов (N 3, 4, 6) при сроках наблюдения до 18 мес. Кроме того, у 5 больных (NN 1, 2, 3, 6, 7) при вторичном обследовании выявлены вновь появившиеся цитогенетические нарушения стабильного типа, что свидетельствует о возможном развитии у них метакронных первично-множественных опухолей.

В наших предыдущих экспериментальных [7—13, 32] и клинических исследованиях [33—36] было показано, что количество аномальных лимфоцитов в крови практически всех пациентов с онкопатологией коррелирует с уровнем иммунодепрессии, которая в свою очередь коррелирует со степенью злокачественности опухолевого процесса. Результаты данной работы свидетельствуют о том, что у всех 36 обследованных больных с меланомой кожи до начала лечения выявлено большое количество (от 8 до 40%) лимфоцитов с цитогенетическими нарушениями. Такое количество функционально неполноценных лимфоцитов, вероятно, свидетельствует о высоком уровне иммунодепрессии у этих больных.

Во многих исследованиях также показано [23, 25, 26, 32—36, 38—43], что количество аномальных лимфоцитов и характер цитогенетических нарушений в них могут определять цитогенетический диагноз злокачественного заболевания, который в большинстве наблюдений совпадает с клиническим и морфологическим диагнозами. Кроме того, отмечено, что по цитогенетическим данным можно судить о прогнозе заболевания, его стадии, вероятности метастазирования, а также прогнозировать возможность возникновения метакронных первично-множественных опухолей у пациентов. В данном исследовании цитогенетический диагноз заболевания по специфическим хромосомным нарушениям, наряду с клиническим диагнозом, удалось установить у 19 пациентов 1-й группы и у 6 пациентов 2-й группы. При цитогенетическом обследовании пациентов обеих групп выявлены некоторые критерии метастазирования меланомы [16], а при вторичном обследовании выявлены вновь появившиеся хромосомные нарушения стабильного типа, которые, по литературным данным [22, 40], могут быть признаками возможного развития метакронных первично-множественных опухолей. В этом исследовании была подтверждена возможность цитогенетического контроля за проводимой терапией с предсказанием прогрессирования (рецидива) заболевания у больных с меланомой кожи. Эта возможность, подтвержденная многочисленными литературными данными [14, 16], может иметь неограниченное значение для адекватного планирования, а также своевременной коррекции тактики лечения пациентов.

При сравнительном анализе отдаленных результатов лечения 2 групп больных с меланомой кожи ("чисто" хирургическое лечение или операция + иммунотерапия ПО) можно сделать вывод о достаточной эффективности использования иммунотерапии ПО. В сроки наблюдения от 1 до 3 лет в 1-й группе (27 больных) умерли от основного

Данные цитогенетического контроля иммунотерапии ПО больных с меланомой кожи

№ пациента	Пол и возраст	Клинический и гистологический диагноз	Лечение	Данные цитогенетического обследования	Выводы по каждому цитогенетическому обследованию и прогноз
1	М., 37 лет	Клинический диагноз: меланома кожи левой аксиллярной области без метастазов в левых подмышечных лимфатических узлах Гистологический диагноз: эпителиоидноклеточная меланома, IV уровень инвазии по Кларку; лимфатические узлы без метастазов	1. Широкое иссечение первичной опухоли + моноблочная подмышечная лимфаденэктомия слева 2. После 5-го обследования рекомендован курс ПО внутримышечно по 6 мг через день в течение 2 мес 3. После 6-го обследования рекомендован повторный курс ПО в течение 3 мес	1. Первичное обследование: выявлено 14% гиперанэупл. кл. 2. Через 2,5 мес после операции: 2% гиперанэупл. кл. и 2% кл. с парн. фр. 3. Через 12,5 мес после операции: 8% гиперанэупл. кл. 6% с хромос. разр. 4. Через 18 мес после операции: 10% гиперанэупл. кл. 4% кл. с хромос. разр. 5. Через 23 мес после операции: 5,1% гиперан. кл., 1,3% полипл. кл. по 1,2% кл. с хромос. разр. и с t и 0,5% кл. с del и GOR 6. Через 24,5 мес и после 1 мес курса ПО: 9,5% гиперанэупл. кл. с маркерами в виде трисомии 17 и 22 хромосом, 7% кл. с дицентриками 7. Через 28,5 мес после операции и повторного 3-месячного курса ПО: 1,3% клеток с эндомитозами и одиночные кл. с парн. фр. 8. Контрольное обследование через 35 мес после операции и через 6,5 мес после повторного 3-месячного курса ПО: 2% гиперанэупл. кл. (в одной кл. обнаружен маркер меланомы—трисомия 20 и 22 хромосом), по 1% полипл. кл. с хромос. разр. и с кольцевой хромосомой	1. По цитогенетическим критериям определен агрессивный злокачественный процесс с метастазированием 2. После операции — состояние ремиссии: уменьшение количества аномальных клеток в 5—7 раз и процесс их разрушения 3. Рецидив заболевания: новое увеличение количества аномальных клеток, в том числе и маркеров метастазирования 4, 5. Прогрессирование опухолевого процесса и обнаружение клеток с новыми стабильными нарушениями 6. После 1 мес курса ПО эффект не достигнут, выявлено значительное количество клеток-маркеров меланомы 7. После повторного 3-месячного курса ПО: выраженный положительный эффект — состояние ремиссии
2	М., 44 года	Клинический диагноз: меланома кожи левого бедра Гистологический диагноз: эпителиоидноклеточная меланома, III уровень инвазии по Кларку	1. Широкое иссечение опухоли 2. Рекомендован курс ПО в течение 3 мес 3. Для усиления первичного эффекта ПО рекомендован его повторный курс в течение 3 мес	1. Первичное обследование: 7,5% аномальных кл., из которых 3,7% полипл., 2,5% гиперанэупл. кл. и 1,3% кл. с inv 17 хромосомы 2. После 3-месячного курса ПО: 3,3% аномальных кл., из которых 1,0% гиперанэупл. кл. и 2,3% кл. с хромос. разр.	1. Определен злокачественный процесс с метастазированием 2. Положительный эффект ПО: состояние ремиссии
3	М., 63 года	Клинический диагноз: меланома кожи спины с метастазами в правые подмышечные лимфатические узлы Гистологический диагноз: веретенноклеточная меланома, IV уровень инвазии по Кларку. Крупный метастаз меланомы в лимфатический узел с участками некроза	1. Широкое иссечение меланомы кожи спины + радикальная подмышечная лимфаденэктомия справа 2. После контрольного обследования рекомендован курс ПО в течение 3 мес	1. Первичное обследование: 10,4% аномальных кл., среди которых 6,0% полипл. и 4,4% гиперанэупл. кл. 2. Контрольное обследование через 1,5 мес: выявлено 9% гиперанэупл. кл. с трисомией 1, 2, 11 и 21 хромосом 3. После 3-месячного курса ПО: 1,8% гиперанэупл., 5% полипл. кл. и единичные кл. с парн. фр.	1. Определен агрессивный злокачественный процесс с метастазированием 2. После 1-го курса ПО положительный эффект: состояние ремиссии. Но, так как сохранились гиперанэупл. и в большом количестве полипл. кл., а также при контрольном обследовании выявлены клетки-маркеры меланомы, возможен рецидив через 2—3 мес 3. Так как сохранились гиперанэупл. и полипл. кл., для усиления эффекта 1-го курса ПО необходим его повторный 3-месячный курс 4. Повторный курс ПО не провел и через 6 мес клинически определено состояние рецидива
4	Ж., 20 лет	Клинический диагноз: меланома кожи левого бедра с синхронно развившимися регионарными метастазами в левых паховых лимфатических узлах Гистологический диагноз: 1) меланома	1. Широкое иссечение меланомы + операция Дюкена слева 2. Рекомендован курс ПО в течение 3 мес	1. Первичное обследование: всего 22,5% аномальных клеток — 7,5% гиперанэупл. кл., 2,5% кл. со сложн. t и с хромос. разр., 10,0% кл. с дицентриками 2. Через 1,5 мес: 3% кл. с хромос. и хромат. разр.	1. Определен агрессивный злокачественный процесс с метастазированием 2. После 1-го курса ПО определен положительный эффект: состояние ремиссии

№ пациента	Пол и возраст	Клинический и гистологический диагноз	Лечение	Данные цитогенетического обследования	Выводы по каждому цитогенетическому обследованию и прогноз
		2) метастазы меланомы в 2 лимфатических узлах	3. Рекомендован повторный курс ПО в течение 1 мес	3. После 1-го курса ПО: 1,68% гиперанэупл. кл., 0,5% полипл. кл. и 0,5% кл. с парн. фр.	4. Повторный курс ПО не провела, и через 4 мес клинически определено состояние рецидива
5	Ж., 45 лет	Клинический диагноз: меланома кожи левой ягодичной области Гистологический диагноз: смешанно-клеточная меланома, III уровень инвазии по Кларку	1. Широкое иссечение меланомы с пластикой местными тканями 2. Рекомендован курс ПО в течение 3 мес 3. Рекомендован повторный курс ПО в течение 3 мес	1. Первичное обследование: 11,6% аномальных кл., среди которых 10,0% гиперанэупл. с трисомией 20, 22, 9, 19 и 17 хромосом, del в 3, 5q, 4p, t в X q 2. Через 20 дней после операции повторное контрольное обследование: выявлено 26% гиперанэупл. кл. с трисомией 20 и 3 хромосом 3. После 3-месячного курса ПО: выявлено 11,5% гиперанэупл. и 6,1% полипл. кл.	1. Определен агрессивный злокачественный процесс с метастазированием. Выявлено значительное количество клеток-маркеров меланомы 2. После курса ПО определена стабилизация опухолевого процесса, но сохранился высокий уровень аномальных кл. Возможен ранний рецидив заболевания
6	Ж., 58 лет	Клинический диагноз: меланома кожи спины с регионарными метастазами в левые подмышечные лимфатические узлы Гистологический диагноз: эпителиоидноклеточная меланома, IV уровень инвазии по Кларку с метастазами в лимфатические узлы	1. Широкое иссечение первичной опухоли + радикальная подмышечная лимфаденэктомия слева 2. Рекомендован курс ПО в течение 3 мес 3. Необходим повторный курс ПО в течение 3 мес	1. Первичное обследование: 13,9% аномальных кл. — 3,8% гиперанэупл. кл. с трисомией 20, 21, 22, 7, 8, 9 X и 10 хромосом, по 2,5% кл. с dm, с inv во 2 Xp и по 1,2% кл. с хромос. разр. и с хромат. кольцом, 2,5% кл. с t в 1q 2. Повторно, после 3-месячного курса ПО: выявлено 9,8% аномальных кл., среди которых 2,3% гиперанэупл. кл. 3,2% кл. с хромос. разр., 2,5% кл. с хромат. разр. и 1,8% кл. с t и del в 1 и 3 хромосомах	1. Определен агрессивный злокачественный процесс с метастазированием. Также выявлено значительное количество клеток-маркеров меланомы 2. После курса ПО определена стабилизация опухолевого процесса, но сохранился высокий уровень аномальных кл. Возможны ранний рецидив, а также развитие метакронных первично-множественных опухолей 3. Повторный курс ПО не провела. Клинически проявился рецидив заболевания
7	Ж., 32 года	Клинический диагноз: меланома кожи спины. При медико-генетическом консультировании отмечено, что у всех кровных родственников большое количество пигментных невусов кожи (диспластический невусный синдром) Гистологический диагноз: меланома кожи спины, II уровень инвазии по Кларку	1. Широкое иссечение первичной опухоли 2. Удаление большого пигментного невуса кожи шеи 3. После 2-го контрольного цитогенетического обследования рекомендован 2-месячный курс ПО 4. После 3-го цитогенетического обследования рекомендован повторный 3-месячный курс ПО	1. Первичное обследование: 6,0% аномальных кл., среди которых 4,0% гиперанэупл. кл. с трисомией 22 и X — хр. и 2,0% кл. с наруш. в 6q 2. Повторное контрольное обследование: выявлено по 2% гиперанэупл. (с трисомией 3, 5, 7, 9, 10, 16, 19, 20, 22 хромосом и der в 2p), полипл. и одиночные кл. с латеральной t и парн. фр. 3. Через 6 мес после 2-го обследования и после 2-месячного курса ПО (6 мг через день в/м): 7% аномальных кл., из которых по 2,6% гиперанэупл. кл. и кл. с хромос. разр. и 1,8% кл. с dm 4. Через 1,5 мес после начала 3-месячного курса ПО: 2% гиперанэупл. кл.	1. Определен злокачественный процесс и диагноз по маркерам — меланома кожи и метастазирование 2. После 1-го курса ПО количество аномальных кл. снизилось почти в 2 раза, но остались кл. с маркерами меланомы. Положительный эффект ПО. Состояние ремиссии 3. После 2-го курса ПО признаки элиминации аномальных кл., но сохранились кл. с маркерами метастазирования 4. После 3-го курса ПО количество клеток-маркеров метастазирования уменьшилось в 2 раза 5. Предложено обследование дочери пациентки
8	М., 62 года	Клинический диагноз: меланома кожи правого бедра Гистологический диагноз: поверхностно-распространяющаяся эпителиоидноклеточная злокачественная меланома, III уровень инвазии по Кларку	1. Широкое иссечение первичной опухоли 2. Рекомендован курс ПО в течение 3 мес 3. Рекомендован повторный курс ПО в течение 3 мес	1. Первичное обследование: 15,2% аномальных кл., среди которых 6,5% полипл. и по 4,3% гиперанэупл. кл. и кл. с дицентриками 2. Через 10 мес и 20 дней после операции и после 1-го 3-месячного курса ПО: выявлено 6,2% гиперанэупл. кл. (трисомия 21 хромосомы), 2,6% полипл. кл. и единичные кл. с t и хромос. разр. 3. Через 16,5 мес после операции и после 2-го 3-месячного курса ПО: 4,4% полипл. кл., 3% кл. с малыми парн. фр., по 1,4% кл. с кольцевой хромосомой и гиперанэупл. кл.	1. Определен агрессивный злокачественный процесс с признаками метастазирования 2. После 1-го курса ПО стабилизация количества аномальных кл., но сохранилось большое количество гиперанэупл. кл. Появились единичные кл. с новыми стабильными нарушениями. Возможно развитие метакронных первично-множественных опухолей 3. После 2-го курса ПО значительное количество аномальных кл. разрушается, но осталось большое количество полипл. кл.

№ пациента	Пол и возраст	Клинический и гистологический диагноз	Лечение	Данные цитогенетического обследования	Выводы по каждому цитогенетическому обследованию и прогноз
9	Ж., 47 лет	Клинический диагноз: меланома кожи правой околоушной области Гистологический диагноз: смешанно-клеточная меланома, IV уровень инвазии по Кларку	1. Широкое иссечение меланомы кожи правой околоушной области 2. Резекция нижнего полюса правой околоушной слюнной железы + операция Ванаса справа по 2-му варианту по поводу меланомы в лимфатические узлы шеи 3. Рекомендован курс ПО в течение 3 мес 4. Рекомендован повторный курс ПО в течение 3 мес	1. Первичное обследование: 7,5% гиперанэупл. кл. с трисомией в 1 и 20 хромосомах в некоторых из них; 2,5% полипл. кл. 2. Через 3 мес после 1-го обследования и после 1-го 3-месячного курса ПО: 1,6% полипл. кл.	1. После операции сохранилось значительное количество аномальных клеток с маркерами меланомы. Агрессивный злокачественный процесс с признаками метастазирования 2. Положительный эффект ПО. Состояние ремиссии

Примечание. Гиперанэупл. кл. — гиперанэуплоидные клетки; полипл. кл. — полиплоидные клетки; кл. с хромос., хромат. разр. — клетки с хромосомными или хроматидными разрывами; ГОР — гомогенно-окрашенные районы хромосом; del — делеции участков хромосом; t — транслокации (перенос участков хромосом); парн. фр. — парные фрагменты; inv — инверсии хромосомных участков; double minute chromosomes (dm) — двойные маленькие хромосомы.

заболевания 11 человек; у остальных 16 имеет место прогрессирование опухолевого процесса (местные рецидивы и/или метастазы), подтвержденное цитогенетически. Во 2-й группе у всех пациентов после 1-го курса ПО (данные таблицы) было отмечено снижение количества хромосомных нарушений в 2—3 раза, что свидетельствовало о выраженном иммунотерапевтическом эффекте препарата. В настоящее время 6 больных этой группы живы без признаков рецидива, а у 3 пациентов, отказавшихся от продолжения лечения ПО, в настоящее время клинически имеют место отдаленные метастазы меланомы, что также подтверждается цитогенетическими критериями.

Полученные нами результаты исследования пока следует считать предварительными ввиду малого числа обследованных пациентов и относительно небольших сроков наблюдения за ними.

Заключение

Предварительные результаты нашей работы показали, что у большинства больных с меланомой кожи по цитогенетическим критериям, выявляемым в лимфоцитах периферической крови, могут быть определены: уровень иммунодепрессии, цитогенетический диагноз заболевания, который в большинстве наблюдений совпадает с клиническим и морфологическим диагнозами; вероятность метастазирования и развития метакронных первично-множественных опухолей, а также прогноз заболевания. Кроме того, по цитогенетическим критериям установлена высокая эффективность иммуномодулятора ПО при его адьювантном применении после хирургического лечения больных с меланомой кожи по сравнению с "чисто" хирургическим лечением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вагнер Р. И., Анисимов В. В., Барчук А. С. Меланома кожи. — СПб., 1996. — Ч. 2.
2. Дьяконова В. А., Бураков В. В., Дамбаева С. В., Пинегин Б. В. // Механизм действия и клиническое применение полиоксидония. — М., 2004. — Вып. 3. — С. 5—21.

3. Иммунология. — 2002. — № 6. (Вып. журн. посвящен механизму действия и клиническому применению отечественного иммуномодулятора полиоксидония).
4. Клинические аспекты применения иммуномодулятора полиоксидония: Метод. пособие для врачей. — М., 2003.
5. Макинодан Т., Юнис Э. Иммунология и старение. — М., 1980.
6. Механизм действия и клиническое применение полиоксидония: Сборник статей. — М., 2004. — Вып. 3.
7. Монахов А. С. Цитогенетическое исследование мутагенного действия инкорпорированных радионуклидов. Депонир. лит. обзор. ВИНТИ, N 2726—1386. — М., 1986.
8. Монахов А. С., Ветух В. А. // Радиационная гигиена. — Л., 1986. — Вып. 15. — С. 123—126.
9. Монахов А. С. // Радиобиология. — 1987. — Т. 27, № 5. — С. 691—693.
10. Монахов А. С., Стрекалов С. А., Соколов А. В., Аверьянова Т. К. // Радиационная гигиена. — Л., 1987. — С. 80—83.
11. Монахов А. С. // Радиобиология. — 1988. — Т. 28, № 3. — С. 381—384.
12. Монахов А. С. // Экспер. онкол. — 1988. — Т. 10, № 4. — С. 27—30.
13. Монахов А. С., Яковлева Т. К., Анисимов В. Н. // Цитология. — 1988. — Т. 30, № 9. — С. 66—67.
14. Монахов А. С. Цитогенетические критерии оценки чувствительности организма к химио- и радиотерапии в зависимости от возраста онкологических больных и особенности медико-генетического консультирования в онкологической клинике: Пособие для врачей и научных работников. — СПб., 1998.
15. Монахов А. С. // Вопр. онкол. — 2001. — № 4. — С. 401—407.
16. Монахов А. С., Аксенов А. В., Князев П. Г. и др. // Вопр. онкол. — 2002. — № 2. — С. 179—185.
17. Норец Т. А., Дедов В. И., Гончарова А. Я., Анохин Ю. Н. // Радиация и организм. — М., 1980. — С. 705—711.
18. Пинегин Б. В. // Иммуномодуляторы. Современные аспекты применения в практической медицине: Тезисы науч.-практ. конф. — СПб., 2003. — С. 1—8.
19. Полиоксидоний в комплексной терапии онкологических заболеваний: Сборник статей. — СПб., 2004.
20. Полищук Л. З., Несина И. П. // Цитология и генетика. — 1990. — Т. 24, № 6. — С. 46—56.
21. Bonassi S., Abbondandolo A., Camurri L. et al. // Cancer Genet. Cytogenet. — 1995. — Vol. 79, N 2. — P. 133—135.
22. Freireich E. J. // Méd. Oncol. Tumor Pharmacother. — 1991. — P. 155—158.
23. Ghayee H. K., Kinney C. P., Pathak S. // Int. J. Oncol. — 1997. — Vol. 11, N 4. — P. 681—684.
24. Hagmar L., Brogger A., Hansteen I.-L. et al. // Cancer Res. — 1994. — Vol. 54, N 11. — P. 2919—2922.
25. Lynch M., Ruiz A., Puig S. et al. // Ann. Hum. Genet. — 1997. — Vol. 61, N 3. — P. 215—216.
26. Marras S., Faa G., Dettori T. et al. // Cancer Genet. Cytogenet. — 1999. — Vol. 113. — P. 177—179.