«Двойная» схема применения ронколейкина в специфической противоопухолевой терапии рака яичников

Кенбаева Д.К., Манамбаева З.А., Тулеутаев М.Е., Кабылова С.А.

Городской онкологический диспансер г.Астана, Республика Казахстан

Одним из направлений разработок в иммунотерапии злокачественных новообразований является стимуляция противоопухолевых механизмов факторами межклеточного взаимодействия (цитокинами) [1]. Известен (хотя и не вызывает неоднозначное отношение) подход, заключающийся в применении с этой целью препаратов интерлейкина-2 (IL-2) [2]. В ряде работ показаны позитивные иммунологические и клинические эффекты его использования при различных опухолях.

В нашем исследовании стимуляция противоопухолевых иммунных механизмов препаратом IL-2 осуществлялась по «двойной» схеме – как in vivo, так и in vitro – при инкубации выделенных лейкоцитов с опухолевыми антигенами.

Осуществляется забор 50 мл нативной венозной крови. Для предотвращения свертывания непосредственно после взятия добавляется гепарин. Выделение лейкоцитов из крови проводится путем центрифугирования на градиенте фикол-верографин (плотность 1,076) раздельно в 5 пробирках по 10 мл.

Полученные на градиенте лейкоциты снимают пипеткой и переносят в общую пробирку с питательной средой (раствор Хенкса или среда 199), далее – повторно выделяют на аналогичном градиенте плотности в одной пробирке. Снятые с градиента плотности лейкоциты ресуспедируют в питательной среде объемом 10 мл. В среду добавляют 10000 МЕ IL-2 (ронколейкин 0,01 мг) и инкубируют в термостате при 37°С в течении 6 часов.

Биопсийный материал злокачественного новообразования в объеме 2-3 мл разводят в 10 мл дистиллированной воды и гомогенируют путем центрофугирования на ультрацентрифуге со скоростью 100 тыс. об/мин. (10 тыс. g) в течение 5 мин., что гарантирует полное разрушение клеточных элементов при сохранении основных белковых антигенных детерминантов. Полученный гомогенат добавляют к инкубированным лейкоцитам в количестве 1 мл на 5 мл питательной среды с лейкоцитами и инкубируют далее 12 часов.

Далее полученную взвесь лейкоцитов разделяют на порции по 5 мл и выделяют клетки на градиенте фикол-верографин, трижды ресуспендируют в питательной среде, окончательно выделяют и вводят в организм пациента путем внутривенной инъекции.

Одновременно с использованием данной методики специфической противоопухолевой иммунотерапии стимуляция клеточного иммунитета препаратом IL-2 осуществляется путем его введения парентерально. В нашей работе использован ронколейкин в дозе 200000-250000 МЕ/кг в течение 4 недель через 2 суток внутривенно капельно в 400 мл физиологического раствора (продолжительность инфузии – 4 часа) при пребывании пациентов в условиях стационара или в той же дозе подкожно в 2 мл физиологического раствора – при лечении в амбулаторных условиях.

Нами обследованы больные раком яичников (105 женщин в возрасте от 30 до 70 лет), в том числе 34 пациентки, получавшие вышеуказанную терапию.

Исследована динамика комплекса показателей системы иммунитета, а также ряд клинических параметров, в том числе на протяжении 3-летнего проспективного наблюдения.

Выявлено достоверное улучшение показателей иммунного статуса, в первую очередь – компонентов клеточной противоопухолевой защиты (содержание в крови Т-киллеров и натуральных киллеров – CD3+CD56+CD16+ и CD3-CD56+CD16+ соответственно), в том числе по отношению к больным, у которых осуществлялась только специфическая иммунотерапия, т.е. – первый компонент «двойной» схемы.

При оценке клинических показателей выявлено более значительное уменьшение размеров первичной опухоли в процессе лечения с использованием полихимиотерапии (ПХТ) в сочетании с «двойной» схемой; снижение частоты общих осложнений ПХТ; профилактика рецидивов и развития отдаленных метастазов. Отмечалось также некоторое повышение 3-летней выживаемости, однако получение доказательных результатов в данном случае требует дальнейших исследований.

Литература:

1. Mantovani A., Savino B., Locati M. et al. The chemokine system in cancer biology and therapy // Cytokine Growth Factor Rev. – 2010. – Vol.21(1). – P.27-39.

2. Гершанович М.Л. Применение интерлейкина-2 (Пролейкина, Алдеслейкина) в онкологической практике // Вопросы онкологии. - 2003. - Т.49. №6. - С.776-782.