

Современный опыт применения комбинации Канглайта и Кселоды при метастатическом колоректальном раке

М.Р. ЛИЧИНИЦЕР,
З.Г. КАДАГИДЗЕ,
Н.В. ДОБРОВА

РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН, Москва

Достиженные в настоящее время результаты в лечении онкологических заболеваний свидетельствуют о том, что целесообразно применение в терапии данной патологии комплексного сочетания разумно-подобранных схем, включающих в себя молекулярно-биологические подходы, генную терапию, а также использование новых лекарственных и иммунологических препаратов, способных увеличить безрецидивный период.

Одним из новых лекарственных препаратов, внедряемых в клинику для лечения злокачественных новообразований, является Канглайт (КЛТ), разработанный профессором Ли Дапенгом, и с 1997 года широко используемый в онкологических клиниках Китая. Препарат зарегистрирован на российском рынке и разрешен к применению в клинической практике (регистрационное удостоверение П № 015334/01 от 05.12.03) в соответствии с законом РФ «О лекарственных средствах». Канглайт (эмульсия для инфузий) является современным типом противоопухолевых препаратов, приготовленным методом экстракции противоопухолевых компонентов из сырья семян китайского растения *Semen Coicis* по современной технологии и сформированным в липидную эмульсию для внутривенных и артериальных инъекций. Опыт клинического применения наглядно показывает, что КЛТ обладает существенной эффективностью при лечении различных видов опухолей, таких как карциномы легких, печени, желудка и молочной железы. В то же время, он стимулирует им-

мунный ответ и улучшает качество жизни: в комбинации с лучевой и химиотерапией, вспомогательной терапией КЛТ, демонстрирует значительное увеличение терапевтического эффекта и уменьшает его токсическое действие и вреда для организма.

Благодаря базовым исследованиям сегодня можно представить сложный механизм действия препарата на злокачественную опухоль:

1. КЛТ блокирует митоз опухолевых клеток на границе G2 и M фаз клеточного цикла;
2. КЛТ индуцирует апоптоз опухолевых клеток;
3. КЛТ влияет на экспрессию генов опухолевых клеток, увеличивая экспрессию Fas/Apo-1 гена, являющегося промотором их роста;
4. КЛТ ингибирует ангиогенез, существенно уменьшая образование новых кровеносных сосудов;
5. КЛТ может преодолевать множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток, индекс преодоления устойчивости для некоторых видов химиотерапии может увеличиваться в 50 раз;
6. КЛТ эффективно противодействует кахекии при раке.

Учитывая положительный опыт применения препарата при различных формах онкологических заболеваний, мы предприняли попытку изучения сочетания **Канглайта и Кселоды у больных колоректальным раком.**

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность и побочные реакции комбинации Канглайт + Кселода у больных с метастазами

рака толстой и прямой кишки при I линии химиотерапии.

Проанализировать влияние комбинации Канглайт + Кселода на изменение показателей иммунной системы.

Критериями включения в исследование явились следующие клинические признаки:

- морфологически верифицированный диагноз аденокарциномы толстой или прямой кишки;
- метастазы в забрюшинные или периферические лимфоузлы, печень, легкие +/- наличие первичной опухоли;
- измеряемые + оцениваемые проявления болезни;
- больные, не получавшие химиотерапии в прошлом;
- больные, получавшие адъювантную химиотерапию после операции (срок от завершения лечения > 4 месяцев);
- общее состояние по ВОЗ 0-2;
- предполагаемая продолжительность жизни более 3 месяцев;
- возраст от 18 до 75 лет;
- допускается предварительная лучевая терапия, если облучаемая зона не является единственным измеряемым проявлением болезни;
- согласие больного на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования были:

- наличие метастазов в головной мозг (по клиническим признакам);
- серьезные сопутствующие заболевания, затрудняющие проведение лечения (язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки и др.);
- беременность;
- признаки кишечной непроходимости;

Таблица 2. Уровень РЭА до начала лечения комбинацией Канглайт + Кселода

Уровень РЭА, нг/мл	Количество случаев
До 2,5	1
2,5-50	2
50-100	1
100-500	3
Больше 500	3

больной имел нормальный уровень РЭА, 2 больных имели уровень РЭА до 50 нг/мл, 1 больной – от 50 до 100 нг/мл, 3 больных имели уровень РЭА больше 100 нг/мл и 3 больных – уровень РЭА выше 500 нг/мл (таблица 2).

Таким образом, проявления метастатического рака толстой кишки до лечения были значительные.

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ (ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ)

При анализе побочных эффектов не выявлено какой-либо значимой токсичности, связанной с введением Канглайта. При попадании под кожу эмульсии Канглайта (в 1 случае) развития некроза не отмечено.

Ни у одного из 10 пациентов не было зарегистрировано гематологической токсичности во время лечения комбинацией Канглайт + Кселода. Гастроинтестинальная

токсичность у больных, получавших Канглайт с Кселодой, также не зарегистрирована.

Не было отмечено ни одного случая развития аллергических реакций.

В одном случае отмечалось появление стенокардии II степени у больного 61 года с кардиосклерозом, прекращающейся при приеме Кселода, впоследствии контролируемой нитросорбидом. Развитие стенокардии в этом случае вероятнее всего связано с применением Кселоды, а не с Канглайтом.

У пяти больных отмечалось развитие ладонно-подошвенного синдрома I-II ст. – 40%, III ст. – 20% (после 3-5 курсов), что связано с применением Кселоды.

Особый интерес вызывают случаи повышения веса во время лечения, что, несомненно, может быть объяснено только применением Канглайта.

У трех больных, имевших значительное снижение веса тела до лечения, через 6 недель лечения Канглайтом и Кселодой было зафиксировано увеличение веса на 6 и 7 кг. Еще 2 больных отмечали значительное улучшение качества жизни (уменьшение слабости и др.) уже после первого курса лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Проведено 40 курсов лечения Канглайтом и Кселодой; от 2 до 8 курсов. Все пациенты имели обследование после 2, 4, 6 курсов. Эффективность лечения составляет:

- частичная регрессия опухоли + длительная стабилизация (≥ 6 мес.) достигнута в 40% случаев (4 пациента);

- 2 пациента к настоящему времени получили 14 недель лечения Канглайтом, 2 больных – 10 недель лечения Канглайтом и продолжают лечение Кселодой в монотерапии.

Частичная регрессия и длительная стабилизация болезни (более 6 мес.) сопровождалась уменьшением уровня РЭА более чем в 6 раз в 1 случае, более чем в 3 раза – в 2 случаях, в 2 раза – в 1 случае.

Из 4 больных, у которых зафиксирована стабилизация, 2 получали Канглайт в течение 10 нед., 2 – в течение 14 нед. Все эти пациенты далее продолжили лечение Кселодой в монотерапии.

Время до прогрессирования: у 5 из 10 человек сохраняется лечебный эффект более 6 мес., лечение продолжено только Кселодой.

Восемь из 10 пациентов в настоящее время живы, 7 больных продолжают лечение (Кселода или другие режимы).

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТОМ КАНГЛАЙТ В КОМБИНАЦИИ С КСЕЛОДОЙ

Состояние клеточного иммунитета оценивали по экспрессии поверхностных антигенов на лимфоцитах периферической крови методом проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител к антигенам CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD20, CD16, HLA-DR, CD38, CD11b, CD25, CD71, CD95, CD50. Кровь для иммунологических анализов брали из локтевой вены утром натощак до лечения и после 2, 4 и 6 курсов. Для оценки цитотоксического действия NK-клеток применяли колориметрический метод с использованием

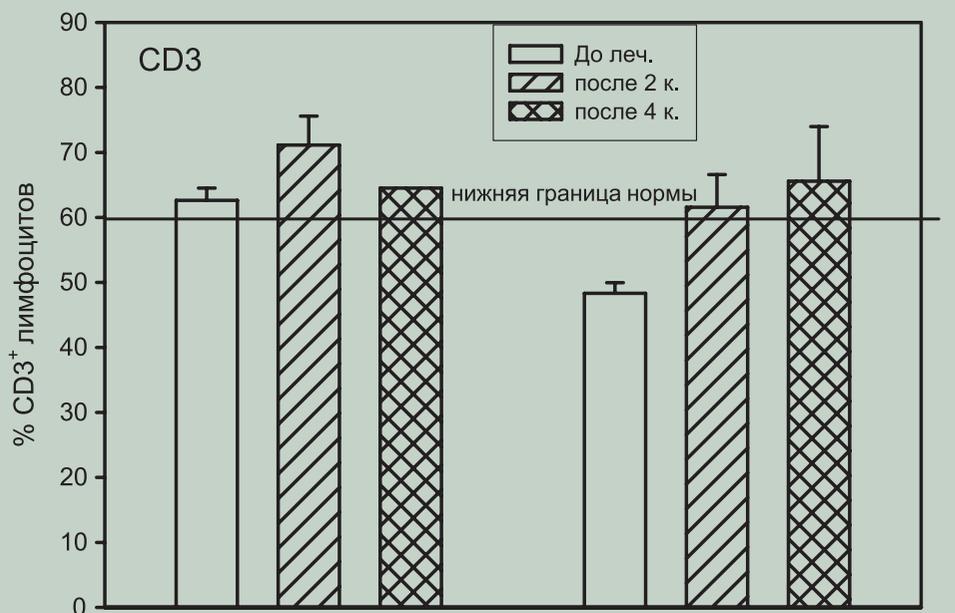


Рисунок 1. Влияние терапии Канглайтом на процент CD3⁺ лимфоцитов у больных раком толстой кишки

КАНГЛАЙТ — уникальный противоопухолевый препарат

- ☼ синергия эффективности и снижение токсичности химиотерапии при комбинированном лечении
- ☼ достоверное увеличение выживаемости
- ☼ активация иммунной системы
- ☼ коррекция кахексии



ООО «Канглайт (Элос)»
113639 Москва, Балаклавский пр-т., д. 2, к. 2
Тел./факс (495) 967-0334 www.kanglaite.com
Пер. уд. П №015334/01 от 05.12.2003

Kanglaite

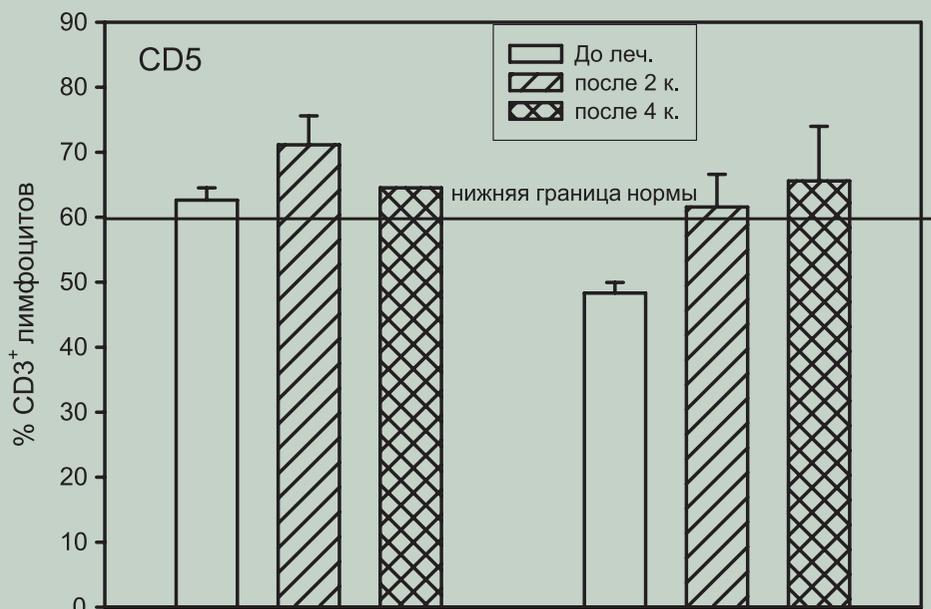


Рисунок 2. Влияние терапии Канглайтом на процент CD3+ лимфоцитов у больных раком толстой кишки

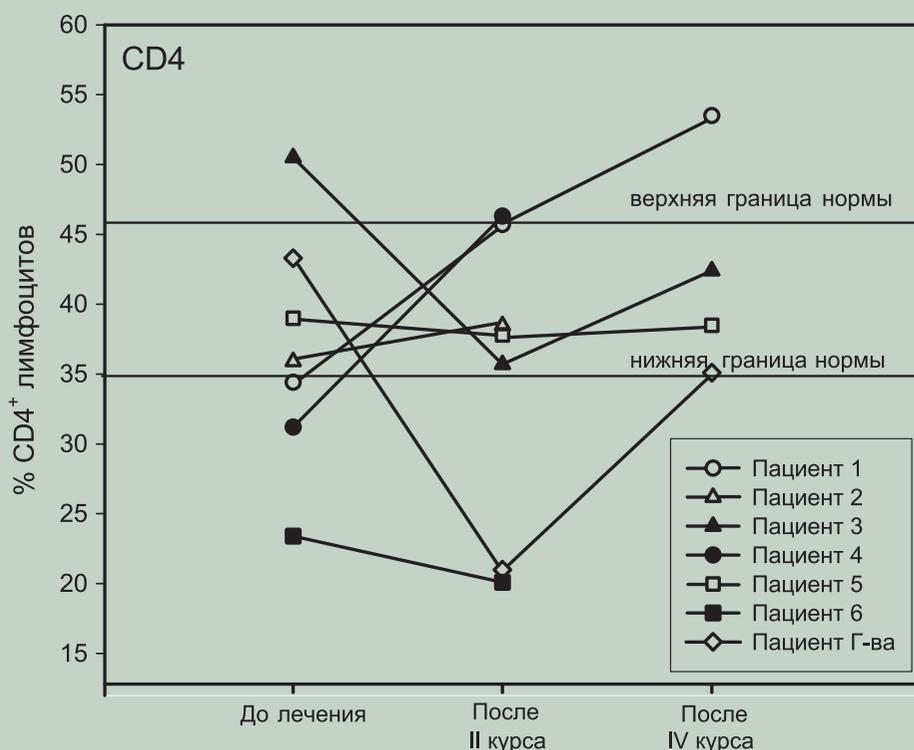


Рисунок 3. Влияние терапии Канглайтом на процент CD4+ лимфоцитов у больных раком толстой кишки

В результате проведенных исследований по изучению влияния терапии Канглайтом на субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови показано, что процент CD3+ лимфоцитов до лечения у 4 больных был в пределах нормы ($62,6 \pm 1,88$), у 3 – ниже нормы ($48,3 \pm 1,82$). В процессе лечения у 3 больных, имевших нормальные значения показателя, процент CD3 клеток по-прежнему оставался в пределах нормы, однако у одной больной процентное содержание этих клеток сильно снижалось (60,7% – до лечения, 49,3% – после двух курсов и 21,1% – после четырех курсов). Лечение этой больной было продолжено, и после VI курса процент CD3 клеток у нее возрос до 54,4%. Следует отметить, что только у этой больной процент лимфоцитов, экспрессирующих общий лейкоцитарный антиген CD5, в процессе лечения снижался и при тестировании после 2 и 4 курсов был ниже нормы (70,3% и 68,0% при норме 85-100%), что является неблагоприятным признаком. Однако после VI курса лечения он приходил к норме. У больных с исходно сниженными значениями процента CD3+ в процессе лечения отмечалось повышение доли этих клеток; хотя у одного больного, показатель не достиг нормального уровня и у одного больного после IV курса несколько превысил норму (рисунок 1).

Одновременно в процессе лечения происходила нормализация и процентного содержания лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD5, как у больных с повышенным, так и у больных с пониженным содержанием этих клеток. Проводимая терапия не влияла на долю этих клеток у больных с нормальными показателями. CD5+ лимфоциты были снижены до лечения у двух больных. После II курса отмечено повышение этого маркера с 54,1% до 60,3% антиген-положительных клеток, после IV курса – до 63%. В процессе лечения у 3 больных с нормальными показателями число CD5+ клеток оставалось в пределах нормы, а у 2 больных с повышенными показателями они нормализовались (рисунок 2).

МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолиум бромид). В качестве клеток-мишеней использовали клетки эритромиелоидной лейкоцитарной линии человека

К-562, чувствительной к воздействию NK-клеток. Продукцию сывороточных иммуноглобулинов G, A, M определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

CD7⁺ клетки были снижены до лечения у одного больного. После второго курса этот показатель возрос с 58,9% до 73,3%. У пяти больных с исходно нормальным относительным содержанием CD7⁺ лимфоцитов число этих клеток практически не менялось в процессе терапии. До лечения оно составляло 71,3±3,6%, после II курса – 80,2±5,4%, после IV курса – 63,9±2,1%. После шестого курса у 2 больных отмечено снижение этого маркера до 54,9±2,7%. У одного больного с исходно повышенным показателем процент этих клеток после второго курса остался на том же уровне – 83,9% и 82,2% соответственно.

В процессе лечения у большей части больных наблюдалась также тенденция к нормализации процент CD4⁺ лимфоцитов как при исходно пониженном показателе, так и при исходно превышающем норму. Процент CD4⁺ клеток до лечения у 3 больных был в пределах нормы, у 3 был ниже нормы, у одного – выше нормы. У двух больных с исходно нормальными значениями показателя процент этих клеток практически не менялся. В то же время у одной больной, имевшей значительное снижение, процент CD3⁺ лимфоцитов, как указано выше, доля CD4⁺ клеток после второго курса также значительно снижалась (до 20,5% при норме 35-46%), однако после третьего курса процент этих клеток возвращался к нормальному значению. У двух больных, имевших до лечения сниженный процент CD4⁺ клеток, доля этих клеток после второго курса лечения повышалась практически до нормальных значений, у одного больного не менялась. У пациента с исходно повышенным показателем процент этих клеток приходил к норме (рисунки 3 и 4).

До лечения у больных отмечались значительные различия в процентном содержании CD8⁺ лимфоцитов (процент CD8⁺ клеток колебался от 7,1 до 49,7%). Нормальные значения показателя отмечались лишь у двух из семи больных. Следует отметить, что в процессе лечения у больных с по-

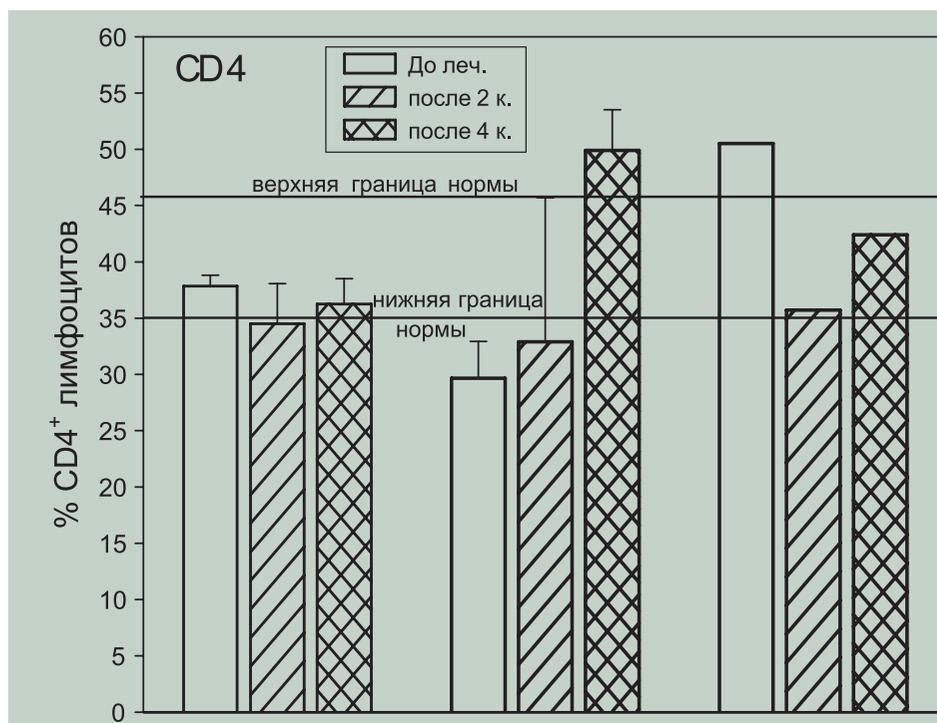


Рисунок 4. Влияние терапии Канглайтом на процент CD4⁺ лимфоцитов у больных раком толстой кишки.

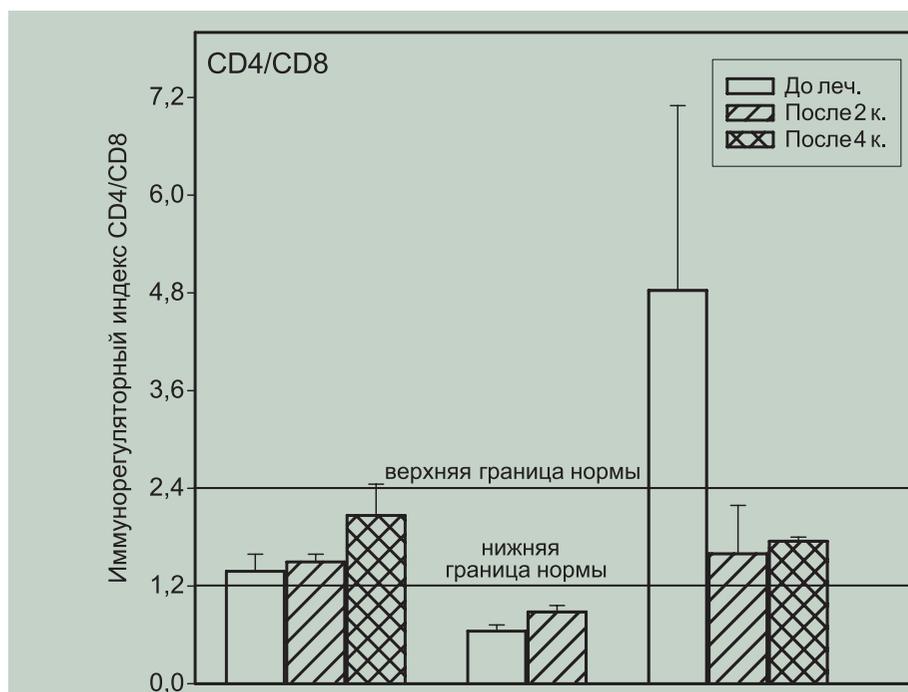


Рисунок 5. Влияние терапии Канглайтом на соотношение CD4⁺/CD8⁺ лимфоцитов у больных раком толстой кишки.

вышенным процентом этих клеток показатель снижался, а у больных с пониженным – повышался. В то же время у одной больной процентное содержание CD8⁺ лимфо-

цитов оставалось на одном уровне и было на все сроки тестирования ниже нормы.

Нормализация процентного содержания основных популяций



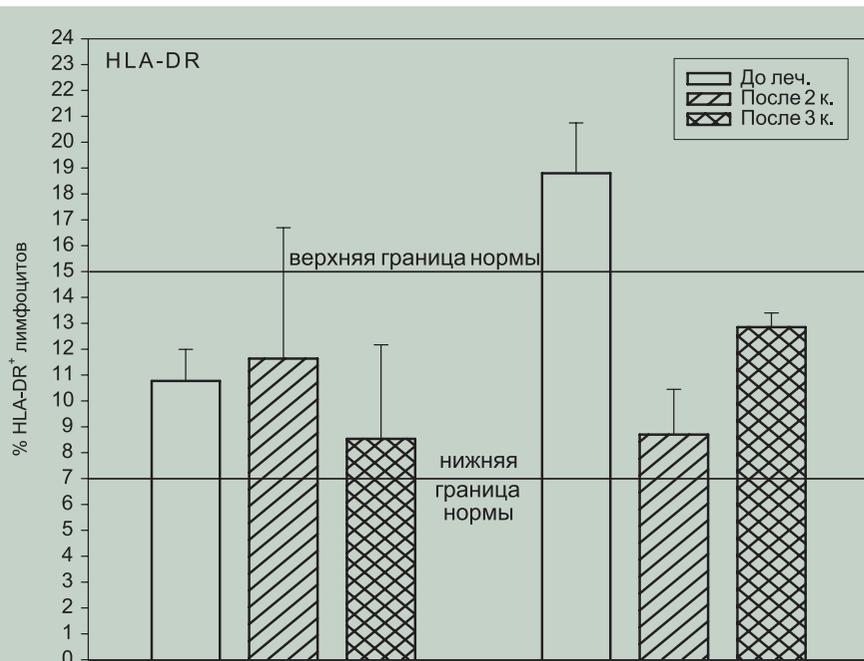


Рисунок 6. Влияние терапии Канглайтом на процент HLA-DR⁺ лимфоцитов у больных раком толстой кишки

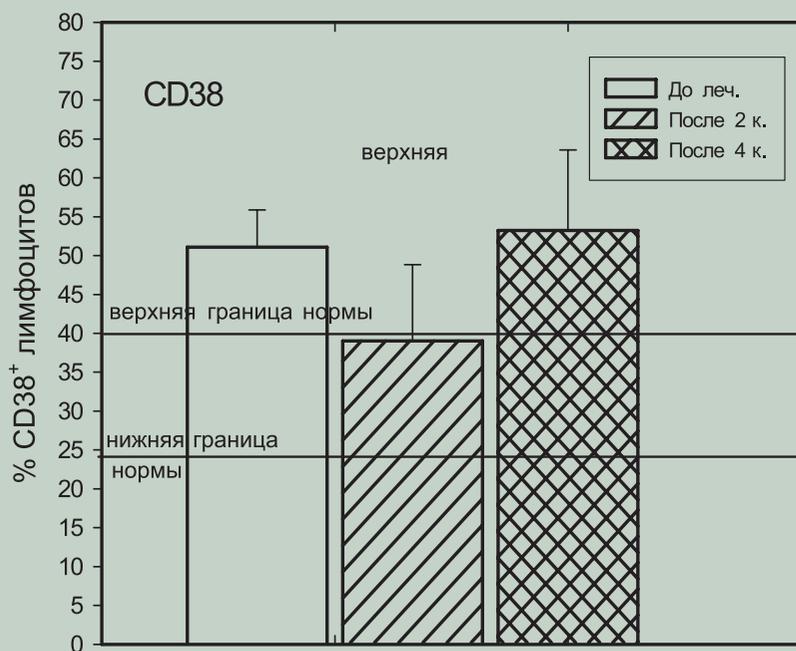


Рисунок 7. Влияние терапии Канглайтом на процент CD38⁺ лимфоцитов у больных раком толстой кишки

Т клеточного звена: CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов сопровождалась и положительной динамикой одного из важных показателей состояния иммунологической реактивности организма – величины иммунорегуляторного индекса CD4/CD8. У больных с повышенными

значениями он снижался до нормы, а у больных с пониженными – повышался, хотя и не достигал при тестировании в указанные сроки нормальных значений. До лечения у двух больных зарегистрировано снижение соотношения CD4/CD8 клеток до 0,64, у

двух больных отмечено повышение до 4,8. После второго курса иммунорегуляторный индекс составил 0,88 и 1,59 соответственно (рисунок 5).

Процентное количество CD20⁺ В клеток до лечения у пяти больных было в пределах нормы. У двух больных процент CD20⁺ колебался в процессе лечения, и после второго курса был ниже нормы, а затем вновь происходила его нормализация. У одной больной показатель исходно был незначительно ниже нормы и в процессе лечения приходил к норме. У одной больной процент CD20⁺ лимфоцитов до лечения был сильно повышен (21,3% при норме 5-15%), однако уже после двух курсов количество этих клеток приходило к норме.

Изучение влияния проводимого лечения на процентное содержание лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены HLA-DR, CD38 и CD25, показало, что процент лимфоцитов, экспрессирующих эти антигены до лечения, был или в пределах нормы, или превышал ее: процент HLA-DR: 4/7 – N, 3/7 > N.

В процессе лечения отмечались колебания этих показателей как в сторону снижения, так и в сторону повышения значений (рисунки 6, 7, 8).

До лечения количество CD45RA⁺ лимфоцитов было снижено у одного больного, у трех больных этот показатель находился в пределах нормы и у трех больных был выше нормы. После проведения двух курсов терапии КЛТ отмечено повышение количества CD45RA⁺ клеток у больного со сниженным показателем с 39,1% до 57,7%; с нормальными – оставалось на том же уровне, с повышенными показателями приходило в норму с 71,7% до 57,3%. Эта тенденция сохранялась и после четырех курсов терапии.

Отмечено повышение в процессе лечения процента клеток, экспрессирующих антиген CD16 (NK-клетки), у больного с исходно нормальным показателем (до лечения – 19,8%, после

второго курса – 24,4% и после четвертого курса – 29,0%) и резкое повышение у пациентки с исходно низким значением (до лечения – 6,1%, после второго курса – 43,5% и после четвертого курса – 37,4%). Возможно, это явилось компенсаторной реакцией, так как у этой пациентки параллельно отмечалось значительное снижение процента CD4⁺ лимфоцитов (рисунок 9).

Повышение экспрессии антигена CD95 (Fas/Apo-1) антигена отмечено у трех больных, но в то же время у четырех больных зафиксировано снижение числа CD95⁺ клеток в процессе лечения.

Увеличение синтеза IgG, IgA, IgM было зарегистрировано соответственно у 85,7% больных, у 28,5% пациентов, у 42,8% больных. У одного больного отмечено снижение исходно низкой продукции IgG с 8,0 г/л до 7,4 г/л.

ВЫВОДЫ

1. Комбинация Канглайт + Кселода у группы больных метастатическим колоректальным раком высокоэффективна. Частота объективного эффекта составила 40%. Кроме частичной регрессии и длительной стабилизации болезни (≥ 6 мес.) наблюдали снижение уровня РЭА в 2-6,5 раза.

2. Не отмечено гематологической и гастроинтестинальной токсичности, несмотря на использование высокой дозы Кселоды (2 г/м²/день). Можно предположить, что Канглайт предупреждает развитие возможных побочных эффектов. Вместе с тем, Канглайт не предотвращает развитие ладонно-подошвенного синдрома при использовании Кселоды.

3. Канглайт нормализует и поддерживает иммунитет при проведении химиотерапии у больных с метастазами колоректального рака. Главным образом это касается Т-клеточного звена иммунитета, что сопровождалось и положительной динамикой одного из важных показателей состояния иммунологической реактивности организма – величины иммунорегуляторного ин-

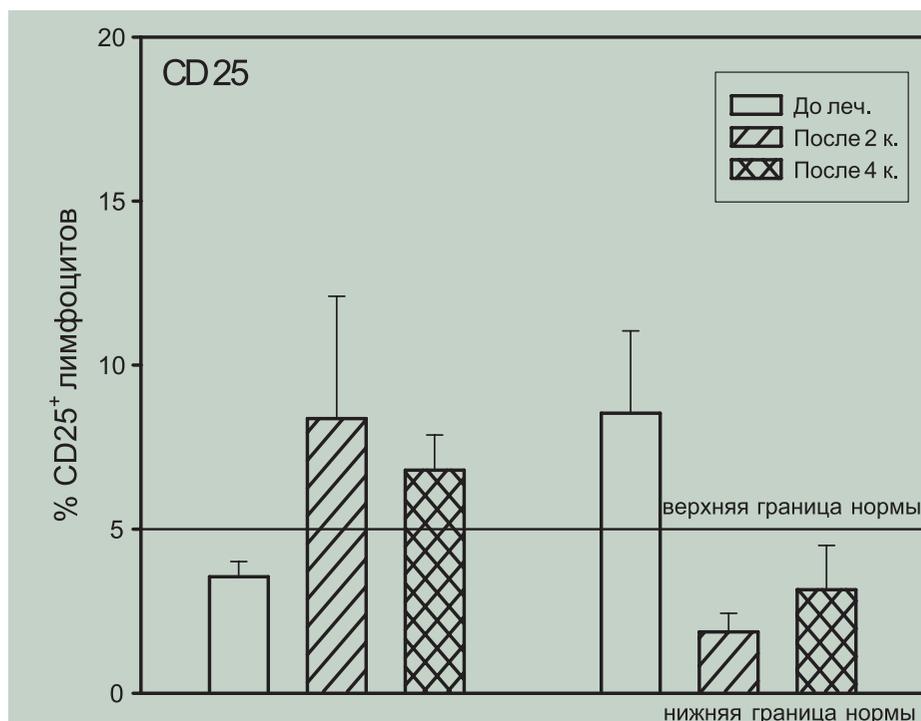


Рисунок 8. Влияние терапии Канглайтом на процент CD25⁺ лимфоцитов у больных раком толстой кишки.

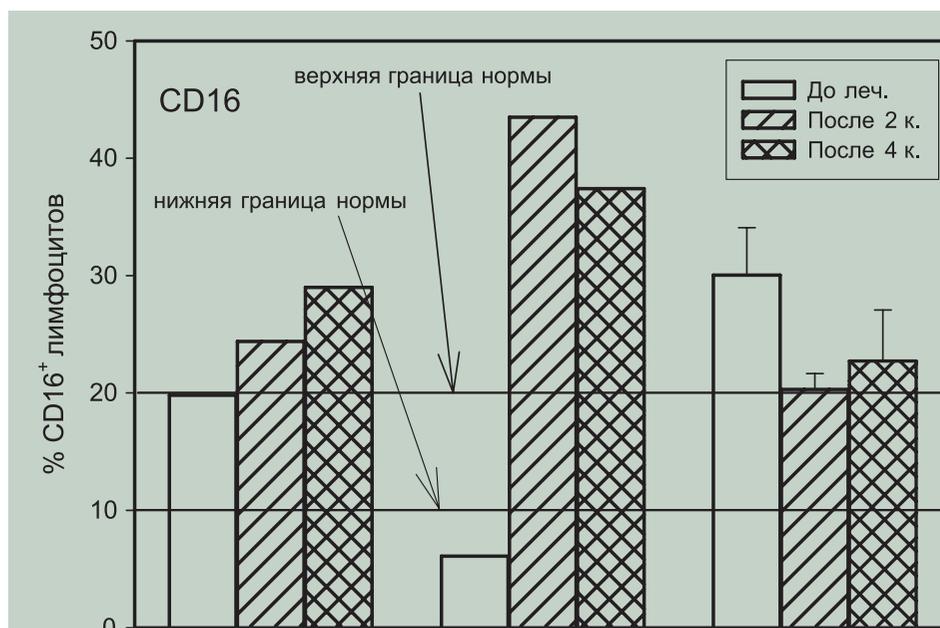


Рисунок 9. Влияние терапии Канглайтом на процент CD16⁺ лимфоцитов у больных раком толстой кишки

декса CD4/CD8. Также, несмотря на проведенную химиотерапию, содержание CD45RA⁺ клеток оставалось на прежнем уровне у больных с нормальными показателями.

4. Канглайт улучшает качество жизни при комбинации с

Кселодой: отмечено значительное увеличение веса тела (на 5-7 кг) больных, уменьшение астении и др.

5. Применение Канглайта рекомендуется в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. **ЕД**