

Володько Н.А., Ломницька М.І., Левицька Н.М., Соломко Б.І., Головчак В.П.
ЗАСТОСУВАННЯ МОДУЛЯТОРІВ АКТИВНОСТІ ЦИТОКІНІВ ПУХЛИННОГО МІКРООТОЧЕННЯ
ТАМОКСИФЕНУ, ІНТЕРФЕРОНУ- $\alpha 2\beta$, НІМЕСУЛІДУ В ЛІКУВАННІ РЕЦИДИВНОГО
ПОЛІХЕМОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКУ ЯЄЧНИКІВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Львівський державний регіональний онкологічний лікувально-діагностичний центр

ЗАСТОСУВАННЯ МОДУЛЯТОРІВ АКТИВНОСТІ ЦИТОКІНІВ ПУХЛИННОГО МІКРООТОЧЕННЯ ТАМОКСИФЕНУ, ІНТЕРФЕРОНУ- $\alpha 2\beta$, НІМЕСУЛІДУ В ЛІКУВАННІ РЕЦИДИВНОГО ПОЛІХЕМОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКУ ЯЄЧНИКІВ – у статті подано обґрунтування нового напрямку – терапі злоскісних пухлин, мішенню якого є пухлинне мікрооточення. Запропонований підхід розглянуто на моделі хеморезистентного раку яєчників (РЯ). Його центральною ланкою є вплив на цитокіни, концентрації яких змінені в проліферуючій пухлині порівняно з параметрами мікрооточення нормального яєчника, зокрема чинник некрозу пухлин (ЧНП), трансформуючий фактор росту бета (ТФР- β). Вибір фармпрепаратів та їх дозування базувався на даних попередніх експериментальних досліджень. Представлено перший клінічний досвід застосування цитокінмодуючої терапі – комбінації тамоксифену, німесуліду, лаферону у хворих з хеморезистентним РЯ. Попередні результати свідчать про краще виживання пацієнтів при застосуванні запропонованого методу порівняно з використанням самого лаферону або алкілюючих агентів, як паліативного заходу.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДУЛЯТОРОВ АКТИВНОСТИ ЦИТОКИНОВ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ТАМОКСИФЕНА, ИНТЕРФЕРОНА- $\alpha 2\beta$, НИМЕСУЛИДА В ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОГО К ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ – В статье дано обоснование нового направления противоопухолевой терапии, мишенью которого является опухолевое микроокружение. Предлагаемый подход рассмотрен на модели хеморезистентного рака яичников (РЯ). Его центральным звеном является влияние на цитокины, концентрации которых в растущей опухоли изменены по сравнению с параметрами микроокружения нормального яичника (ТНФ, ТФР- β). Выбор лекарственных препаратов и их дозировка основаны на результатах экспериментальных исследований, выполненных ранее. Представлен первый клинический опыт применения цитокинмодулирующей терапии – комбинации тамоксифена, нимесулида, лаферона у больных с хеморезистентным РЯ. Предварительные результаты свидетельствуют о лучшем выживании пациентов, получавших цитокинмодулирующую терапию, по сравнению с теми, кто получал только лаферон или палиативную химиотерапию алкилирующими препаратами.

IMPLICATION OF TUMOR MICROENVIRONMENT CYTOKINES MODULATORS – TAMOXIFEN, NIMESULIDE, LAFERON IN THE TREATMENT OF RECURRENT POLYCHEMORESISTANT OVARIAN CANCER – New approach to the cancer treatment directed on the tumor microenvironment of chemoresistant ovarian cancer is suggested in the paper. The cytokine concentrations (TNF, TGF- β) changed in tumor comparing to normal ovarian tissue were the targets of therapeutic efforts. The drug combinations and doses were based on the results of the previous experimental data. The first clinical experience of cytokine modulating therapy (tamoxifen, nimesulide, laferon combination) in chemoresistant OC is presented. Preliminary results demonstrate better survival in group of patients which were treated by cytokine modulating therapy comparing with those which received just laferon or single agent palliative chemotherapy.

Ключові слова: пухлинне мікрооточення, цитокіни, хеморезистентний рак яєчників, тамоксифен, німесулід, лаферон, виживання.

Ключевые слова: опухолевое микроокружение, цитокины, хеморезистентный рак яичников, тамоксифен, нимесулид, лаферон, выживание.

Key words: tumor microenvironment, cytokines, chemoresistant ovarian cancer, tamoxifen, nimesulide, laferon, survival.

ВСТУП Серед фундаментальних та прикладних проблем сучасно онкології дедалі більше актуальності набуває вивчення пухлинного мікрооточення, його впливу на пухлинну прогресію та результати протипухлинного лікування. Пухлинне мікрооточення – це комплекс взаємопов'язаних факторів, що утворюють локальну мікроекосистему, в якій існують ракові клітини [2]. Формуючись одночасно з пухлиною, ця мікроекосистема забезпечує оптимальні умови існування. З одного боку вона сприяє селекції ракових клітин зі зниженою апоптичною програ-

мою [1]. З іншого боку, фактори мікрооточення підтримують виживання ракових клітин із незавершеним апоптозом або виступають як безпосередні інгібітори апоптичних впливів. Таким чином, пухлинне мікрооточення є надзвичайно серйозним опонентом протипухлинного лікування [1, 3]. Особливо уваги заслуговує проблема дистантно ді факторів пухлинного мікрооточення, крайнім проявом якої можна вважати паранеопластичні синдроми. Практично нерозробленим є питання балансу між параметрами пухлинного мікрооточення та характеристиками тканинного мікрооточення віддалених органів, а також зв'язуючою ланкою – периферійною кровотоку.

Ми сформулювали концепцію “підготовчого” впливу факторів пухлинного мікрооточення на органи-мішені метастазування [2]. Внаслідок цього впливу у тканинах віддалених органів формуються умови, сприятливі для пухлинного росту задовго до потрапляння в них ракових клітин. Правдоподібно цей феномен є необхідною умовою для виживання популяції ракових клітин в нових локусах метастазування.

Пригадаємо, що кожна нормальна і патологічна тканина, як система, підтримує свій специфічний тканинний гомеостаз. За інших умов вона би не змогла існувати. Клітинні елементи, непритаманні певній тканині, потрапляючи до неї, знищуються місцевими механізмами захисту. Поодинокі ракові клітини, занесені кровотоком у віддалені органи під час діагностичних маніпуляцій, оперативних втручань або внаслідок інвазії судин та екстравазації гинуть під впливом факторів місцевої протипухлинної резистентності, або залишаються жити в дрімотному стані, оскільки умови для проліферації є несприятливими. Проте за умов наближення низки параметрів тканинного мікрооточення до пухлинного, в тканині формується сприятливий для ракових клітин мікроклімат. Останні в комфортних умовах починають настільки активно проліферувати, що місцеві протипухлинні механізми не встигають їх знищити. Формується нове, віддалене від первинного, пухлинне вогнище, а з ним і осередок пухлинного мікрооточення. Тому визначення факторів, специфічних для пухлинного тканинного мікрооточення, що створюють оптимальні умови для пухлинної прогресії, є важливим практичним завданням. Адже їх блокада або зниження активності може сприяти гальмуванню метастазування.

Нашими попередніми дослідженнями була продемонстрована ключова роль ЧНП в туморогенезі та пухлинній прогресії раку яєчників [2]. Разом з ТФР- β , ЕФР та іншими біологічно активними субстанціями цей цитокін залучається в процес метастазування раку грудно залози, раку шлунка, раку яєчника. Для РЯ початкових стадій, коли пухлина обмежена яєчником, а проліферативний потенціал ракових клітин є найвищим, характерне значне зростання експресії ЧНП та зниження експресії ТФР- β порівняно з нормальною тканиною яєчника [2]. Треба думати, що саме такі зміни в параметрах тканинного мікрооточення поряд з іншими факторами створюють оптимальні умови для росту популяції ракових клітин. Збільшення пухлинної маси супроводжується зміною пухлинного мікрооточення. Наростає рівень гіпоксії, знижується відносна концентрація поживних речовин та факторів прогресії у розрахунок на одну клітину. Показано, що експресія ЧНП в первинній пухлині в III стадії

раку яєчників є вірогідно нижчою (0,35 пмоль/мл) порівняно з I стадією (0,75 пмоль/мл), майже в два рази. Одночасно зменшується кількість клітин в S-фазі та фазі мітозу. За умови зниження концентрації кисню, поживних речовин, факторів прогресії в первинному пухлинному вогнищі, ракові клітини будуть "шукати кращо долі". З одного боку в пухлині індукуватиметься ангіогенез, з іншого будуть слабшати міжклітинні контакти, що створе умови для відокремлення ракових клітин. Відокремлені ракові клітини будуть циркулювати в кровотоці та затримуватися в тих тканинах, де умови існування виявляться кращими – оптимальними для прогресування. Зокрема, якщо в первинній пухлині концентрація ЧНП знижується, а в перитонеальній рідині та/або в асциті зростає за рахунок продукції цитокіну перитонеальними макрофагами, то ракові клітини будуть "чутися" краще і активніше проліферувати в черевній порожнині за межами первинного пухлинного вогнища, утворюючи нові пухлинні осередки – перитонеальні дисемінації. Таким чином, цей механізм сприяє поширенню ракових клітин в межах черевно порожнини. В III стадії раку яєчників нами виявлено зростання концентрації ЧНП в сироватці крові (0,25 пмоль/мл) порівняно з початковими стадіями (0,18 пмоль/мл) [2]. Чим вищим буде зростання концентрації ЧНП в сироватці крові одночасно зі зниженням його експресії в первинній пухлині, тим більше воно сприятиме розповсюдженню раку в організмі. Адже умови для пухлинного росту стають сприятливішими у віддалених локусах. Для ТФР- β продемонстровано зворотню динаміку. В тканині нормального яєчника рівень цього цитокіну високий. Малігнізація, пухлинна прогресія супроводжуються відчутним падінням рівня цього цитокіну. Формуються комфортні умови для росту раку. Падіння рівня цитокіну у віддалених тканинах і органах створює сприятливий ґрунт для проліферації в них занесених окремих пухлинних клітин.

Іншими словами, створення дисбалансу факторів прогресії в первинному пухлинному вогнищі одночасно зі сприятливою зміною х концентрацій в межах певно анатомічної зони чи в сироватці крові створює умови для розповсюдження раку і формування вторинних пухлинних вогнищ в межах цієї зони або приведе до генералізації раку. "Дисконфорт на місці та комфорт в локусах метастазування" – так можна би було формалізувати один з важливих механізмів метастатичного поширення пухлини.

Розрив цього патогенетичного ланцюга мав би загальмувати утворення нових пухлинних вогнищ та сповільнити ріст вже сформованих.

Саме ці міркування стали обґрунтуванням для застосування модуляторів активності цитокінів ЧНП та ТФР- β , що залучаються в процес метастатичного розповсюдження РЯ. Очевидною була необхідність вибору таких агентів, які б сприяли зниженню концентрації ЧНП та зростанню ТФР- β в сироватці крові хворих на РЯ.

Відома низка речовин, під впливом яких зменшується плазмовий рівень ЧНП, а саме ремікейт, інфліксимаб, німесулід тощо. Наш вибір зупинився на препараті німесулід. Останній є інгібітором циклоксигенази-2, утворення яко індукується цитокінами у вогнищах запалення, некрозу. Його застосування приводило до зниження активності ЧНП в сироватці крові експериментальних тварин [4]. Одночасно цей препарат сприяє пригніченню фактора активації тромбоцитів, гальмує звільнення протеаз та гістаміну. Даних ефектів можна досягти при застосуванні стандартно терапевтичної дози – 100 мг щоденно.

Серед препаратів, що викликають збільшення експресії ТФР- β , а відповідно і зростання його внутрішньотканинного та сироваткового рівня, відомі міфепрістон, кальцитріол, тамоксифен [2]. Найбільшого досвіду щодо застосування в онкологічній клініці набув останній. Сучасне лікування раку грудно залози, що експресує рецептори до

естрогенів, важко уявити без використання антиестрогенного препарату – тамоксифену в дозуванні 20 мг щоденно. Водночас серед біологічних ефектів тамоксифену поряд з блокадою рецепторів до естрогенів відома індукція експресії ТФР- β в тканинах з одночасним зростанням його концентрації в периферичній крові [7]. Вибір дози тамоксифену був орієнтований не стільки на антиестрогенний ефект, скільки на індукцію зростання концентрації ТФР- β в периферичній крові. При виборі дози було проаналізовано результати низки експериментальних та клінічних досліджень. Зокрема було з'ясовано, що тамоксифен посилює експресію ТФР- β в клітинних лініях у дозозалежний та час-залежний спосіб. Коротка 6-годинна інкубація клітин MCF-7 веде до зниження ТФР- β в супернатантах, не дивлячись на збільшення експресії ТФР- β мРНК. 12-годинна інкубація MCF-7 веде до 3-кратного зростання рівня ТФР- β та 2-кратного зростання рівня експресії ТФР- β мРНК [8]. При експериментальній індукції атеросклерозу аорти показано, що тамоксифен в дозі 1 мг/кг викликає зростання сироваткового рівня ТФР- β та зниження рівня холестерину і ліпідів в експериментальних тварин [7]. Плазмовий рівень ТФР- β у більшості хворих на рак грудно залози зростає після 4-тижневого прийому тамоксифену. Відсутність зростання ТФР- β була асоційована з ознаками прогресування раку [9]. Ці факти дали підстави для вибору мінімально ТФР- β індукуючої дози тамоксифену – 1-1,5 мг/кг (середня добова доза 80-100 мг) в режимі тривалого безперервного прийому.

Отже, комбінація препаратів німесуліду та тамоксифену стала основою терапевтичного блоку модуляторів тканинного мікрооточення. Застосування його ми вважали доцільним в тих пацієнтів з РЯ, в котрих можливість комбінованого лікування були вичерпані (рис. 1). Згодом до цієї комбінації вирішено було приєднати інтерферон- $\alpha 2\beta$, доцільність застосування якого, як антиангіогенного препарату, було продемонстровано нами раніше [10].

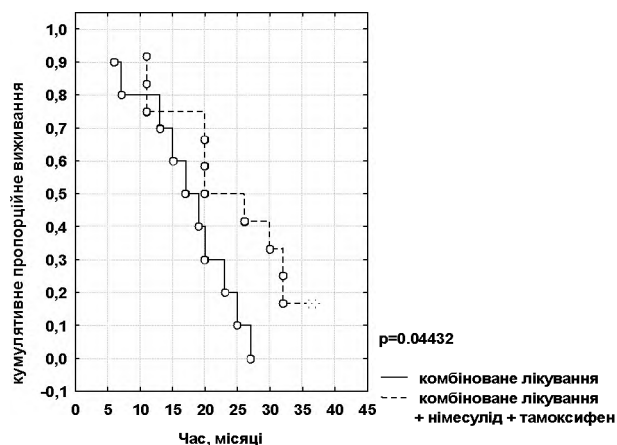


Рисунок 1. Виживання хворих на РЯ, полірезистентних до хіміотерапії, при застосуванні тамоксифену та німесуліду.

Метою спланованого дослідження стало вивчення ефективності препаратів тамоксифену, німесуліду та х впливу на загальне виживання хворих із розповсюдженим раком яєчників, полірезистентним до хіміотерапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Вивчення ефективності плейотропних модуляторів активності факторів пухлинного мікрооточення виконувалося як відкрите рандомізоване дослідження. Хворі після циторедуктивних операцій з резистентним до хіміотерапії РЯ були розділені на дослідну та контрольну групи. Рандомізацію проводили методом закритих конвертів.

У дослідження включено 34 хворі на РЯ (FIGO III-IV стадії), що мали ознаки прогресування захворювання після попередньо проведеного комбінованого лікування. 12 хворих отримали тамоксифен, німесулід, 12-м пацієнткам додатково до цих препаратів було призначено лаферон в антиангіогенному режимі. 10-м хворим призначено паліативну терапію алкераном. Вони склали контрольну групу.

Середній вік пацієнток становив 54,2 роки, при чому наймолодшій пацієнтці було 36 років, а найстаршій – 68 років. Після хірургічного стадіювання III стадію РЯ за класифікацією FIGO було виявлено у 25-ти хворих (73%), IV – у 9-ти (27%) пацієнток. За гістологічною будовою, пухлини яєчника розподілялись наступним чином: серозно-папілярні карциноми – 14, низькодиференційовані карциноми – 6, серозні аденокарциноми – 7, псевдомуцинозні аденокарциноми – 8.

Циторедуктивні операції було виконано всім хворим, відтак проведено 5-6 циклів ХТ за протоколом CP (циклофосфан – 750 мг/м², цисплатин – 75 мг/м²). 11 пацієнток отримали неoad'ювантну ХТ (3 цикли CP), циторедуктивне оперативне лікування з подальшою ад'ювантною ХТ. 10-м пацієнткам при виявленні рецидиву було проведено хіміотерапію другої лінії – паклітаксел – 175 мг/м² та цисплатин – 75 мг/м², або карбоплатин в дозі 5 AUC від 3-х до 5-ти циклів.

Основними критеріями включення хворих у дослідження були ознаки резистентності до попередньо застосованих схем хіміотерапії (цисплатин+циклофосфамід, цисплатин+паклітаксел, карбоплатин+паклітаксел), тобто прогресування захворювання під час проведення хіміотерапії чи протягом 6-ти місяців після закінчення останнього циклу хіміотерапії.

До згаданих ознак належали відсутність регресії або збільшення розмірів резидуальних пухлин, нові пухлинні утвори в малому тазу, черевній порожнині, солітарні або множинні метастази в печінку, поява асцитів або/та плевриту; підвищення концентрації пухлинно-асоційованого маркера СА-125 в плазмі крові. Всі хворі мали задовільний загальний стан, вміст лейкоцитів у периферичній крові – $3,0 \cdot 10^9$ /л; вміст еритроцитів у периферичній крові – $2,0 \cdot 10^{12}$ /л; концентрація гемоглобіну – >100 г/л.

Запропоновано наступні режими застосування препаратів – модуляторів мікрооточення були наступними: тамоксифен 80-100 мг щоденно per os (40-50 мг двічі на день) безперервно; німесулід 100 мг щоденно per os протягом 3-4 місяців з короткочасною перервою на 7-10 днів з продовженням ще на 3-4 місяці з моменту призначення (загальна тривалість понад 8 місяців), або ті ж препарати з додаванням лаферону в антиангіогенному режимі, а саме його внутрішньом'язового введення 1 млн 1 раз на день безперервно. Термін спостереження пацієнтів коливався від 6 до 28 місяців. Основні об'єктивні критерії ефективності застосовуваного лікування тамоксифеном, німесулідом, лафероном були стабілізація та зниження концентрації СА-125 у плазмі крові; стабілізація та полегшення ознак кишково непрохідності; зменшення або зникнення асцитів, плевриту, стабілізація росту та регресія пухлин в тазу та черевній порожнині за даними КТ, УЗД.

Основними суб'єктивними критеріями ефективності мікрогомеостазмодулюючої терапії ми вважали поліпшення загального стану, активності та самопочуття (із підвищенням величини індексу Карновського), покращання апетиту, сну, послаблення больового синдрому.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Група пацієнток, що отримали мікрогомеостазмодулюючу терапію без лаферону складалась із 12-ти хворих на РЯ. Часткову ремісію ми виявили у 3-х хворих, стабілізацію – у 7-ми пацієнток та прогресування – у 2-х. Основним побічним ефектом, що спостерігався у 2-х пацієнток при застосування даної схеми лікування були ознаки дис-

комфорту з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, незначні болі в епігастрі). Для ліквідації даних ознак було достатньо короткочасного припинення прийому німесуліду. Додавання лаферону у схему дозволило збільшити кількість випадків ремісії до 4-х. Прогресування спостерігалось лише в одній пацієнтці.

Найчастішим побічним явищем, що спостерігалось у пацієнток при застосування схеми з лафероном, був гіпертермічний синдром за типом грипоподібного. Проте слід зазначити, що вираженість синдрому була значно меншою порівняно з тим, що виникав при застосуванні самого лаферону з антиангіогенною метою. Останній купувався прийомом парацетамолу (0,5-1,0г) за 30 хв. до введення лаферону. В більшості випадків потреба у додаткових терапевтичних заходах для ліквідації побічних явищ не виникала.

При попередньому аналізі виявилось, що загальне виживання хворих на РЯ, які у плані комбінованого лікування отримували модулятори пухлинного мікрооточення та лаферон із антиангіогенною метою, є вищим (табл. 1), (рис. 2).

Таблиця 1. Виживання хворих на РЯ, що отримували модулятори пухлинного мікрооточення після неефективного комбінованого лікування

Лікування	Кількість (%) пацієнток, що прожили		
	12 міс.	24 міс.	36 міс.
Комбіноване + тамоксифен + німесулід (n=12)	9	6 (50%)	1
Комбіноване + тамоксифен + німесулід + лаферон (n=12)	11	8 (66,6%)	2
Комбіноване* (n=10)	8	2 (20%)	0

Примітка. * – комбіноване лікування: радикальне оперативне + ад'ювантне хіміотерапевтичне + терапія рецидивів (хіміотерапія). $\chi^2=52,44$, $cc=2$, $p=0,001$ при порівнянні з контролем.

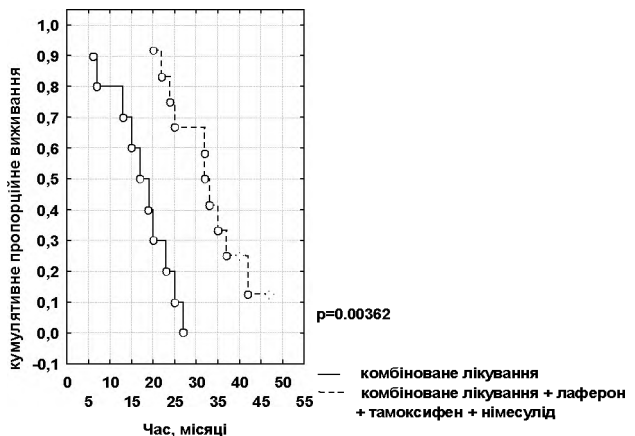


Рисунок 2. Виживання хворих на РЯ, полірезистентних до хіміотерапії, при застосуванні лаферону, тамоксифену та німесуліду.

Серед нових підходів до лікування злоякісних пухлин привабливою виглядає терапія, орієнтована не на ракову клітину, а на пухлинне мікрооточення. Адже злоякісна клітина забезпечена низкою механізмів, що дозволяють ухилитися від впливу цитостатиків та опромінення. Водночас формування несприятливих умов у пухлинному мікрооточенні та тканинному мікрооточенні віддалених органів може сповільнити темп проліферації та метастазування раку. Даний підхід виглядає особливо привабливим у випад-

ках, коли можливості хірургії, хіміотерапії, опромінення вже вичерпані, у випадках рецидивних пухлин, зокрема рецидивного хеморезистентного РЯ.

Характерною особливістю мікрооточення РЯ є наявність протеаз, цитокінів ЧНП, ЕФР, ТФР- α , ТФР- β , ІЛ-1, М-КСФ, простагландинів, що експресуються раковими клітинами та клітинами стромы [10]. Співвідношення цих біологічно активних речовин змінюється на різних етапах пухлинного прогресу. Зокрема для початкових стадій РЯ, коли пухлина обмежена лише яєчником, а проліферативний потенціал ракових клітин є найвищим, характерне значне зростання експресії ЧНП та зниження експресії ТФР- β порівняно з нормальною тканиною яєчника [10]. Збільшення розмірів пухлини, сповільнення проліферації клітин у зв'язку з нестачею поживних речовин, гіпоксією, супроводжується зниженням рівня ЧНП (від 0,75 до 0,35 нг/мл) та зростанням рівня ТФР- β (від 4,8 до 6,6 нг/мл). Отже, ці показники є "некомфортними" для прогресу РЯ. Анатомічні зони з параметрами тканинного мікрооточення, наближеними до проліферуючої пухлини створюють кращі умови для росту пухлинних вогнищ. Формуванню таких умов може сприяти скид факторів пухлинного мікрооточення в певні локуси організму через лімфатичну систему, місцеві або загальні екзогенні впливи.

Слід зазначити, що зразкам РЯ, резистентного до хіміотерапії, притаманні підвищені рівні ЧНП – 0,79 нг/мл порівняно з чутливими пухлинами – 0,35 нг/мл [11]. На підставі цих експериментальних даних було сформульовано напрям модулюючого терапевтичного впливу на пухлинне мікрооточення, а саме: 1) зниження концентрації ЧНП, 2) збільшення концентрації ТФР- β . Продовження клінічного дослідження, нові експериментальні дані, можливо, дадуть підстави для змін у запропонованій схемі. Проте попередні результати свідчать про клінічну ефективність.

ВИСНОВКИ Загальне виживання хворих з хіміорезистентним РЯ, які в плані комбінованого лікування отримували модулятори пухлинного мікрооточення – тамоксифен, німесулід та лаферон, є вищим.

ЛІТЕРАТУРА

1. Осинский С.П., Глузман Д.Ф., Клифф Й., Гизе Н.А., Фрисс Г. Молекулярная диагностика опухолей. – Киев: ДИА, 2007.
2. Володько Н.А. Метастазування злоякісних пухлин. Роль факторів пухлинного мікрооточення. – Львів: Медицина світу, 2002. – 200 с.
3. Володько Н.А., Ломницька М.І., Черних Ю.Б. та ін. Експресія цитокінів ЧНП, ТФР- α та глутатіону в зразках раку яєчників, клінічно чутливих або резистентних до ді цисплатину // Вісник наукових досліджень. – 2007. – 48, № 3. – С. 81-85.
4. Werner M.F., Souza G.E., Zampronio A.R. Nimesulide-induced antipyresis in rats involves both cyclooxygenase-dependent and independent mechanisms // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 14, № 543(1-3) – P. 181-189.
5. Azab A., Fraifeld V., Kaplanski J. Nimesulide prevents lipopolysaccharide-induced elevation in plasma tumor necrosis factor in rats // Life Sci. – 1998. – Vol. 63, № 23.
6. Dogan M.D., Ataoglu H., Akarsu E.S. Nimesulide and diclofenac inhibit lipopolysaccharide-induced hypothermia and tumor necrosis factor alpha elevation in rats // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2002. – Vol. 16, № 4. – P. 303-309.
7. Grainger D.J., Witchel C.M., Metcalfe J.C. Tamoxifen elevated transforming growth factor-beta and suppresses diet-induced formation of lipid lesion in mouse aorta // Nat. Med. – 1995. – P. 1063-1073.
8. Perry R.R., Kang Y., Greaves B.R. Relationship between tamoxifen-induced transforming growth factor beta 1 expression, cytostasis and apoptosis in human breast cancer cells // Br. J. Cancer. – 1995. – Vol. 6. – P. 1441-1446.
9. Kopp A., Jonat W., Schmahl M., Knabbe C. Transforming growth factor beta (TGF-beta2) levels in plasma of patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen // Cancer Res. – 1995. № 20. – P. 4512-4515.
10. Ломницька М.І., Володько Н.А., Сушельницький С.І., Білинський Б.Т. Вплив інтерферону б-2b і талідоміду в низьких дозах на ендотеліальні клітини мікросудин: перспектива використання для антиангіогенно терапії при злоякісних захворюваннях // Онкологія. – 2005. – 7. № 2(7). – С. 101-105.

УДК 618.14-006.6-036.17-085.277.3

Соломко Б.І., Володько Н.А., Левицька Н.М., Петрончак О.А., Зубарева Н.А., Соломко О.Б. ЗАСТОСУВАННЯ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПОНЕНТА В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ПРОГНОСТИЧНО НЕСПРИЯТЛИВИМИ МОРФОЛОГІЧНИМИ ФОРМАМИ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ

Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр (ЛДОРЛДЦ)
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ЗАСТОСУВАННЯ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПОНЕНТА В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ПРОГНОСТИЧНО НЕСПРИЯТЛИВИМИ МОРФОЛОГІЧНИМИ ФОРМАМИ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ – Проблема лікування раку ендометрія набуває дедалі більше актуальності, що зумовлене розвитком сучасно онкології і онкогінекології зокрема. Різний перебіг і прогноз захворювання зумовлений неоднорідністю морфологічно структури пухлини вимагає диференційованих підходів у виборі протоколів лікування. Під прицільною увагою онкогінекологів світу на сьогодні знаходяться прогностично несприятливі морфологічні форми раку ендометрія (ПНМФРЕ), для яких характерне часте і раннє рецидивування, що значною мірою впливає на результати лікування. Це зумовило необхідність модифікації традиційних підходів до лікування раку ендометрія за рахунок розширення хірургічного об'єму, полів опромінення і застосування системної терапії. На сьогодні активно вивчається значення ад'ювантно поліхіміотерапії на основі препаратів платини в комплексному лікуванні ПНМФРЕ. Проведено порівняльний аналіз результатів лікування пацієнток з прогностично несприятливими морфологічними формами раку ендометрія за традиційною та модифікованою схемою. За отриманими нами даними, частота рецидивування і смертність в групі пацієнток з ПНМФРЕ, що отримали модифіковане лікування, були меншими порівняно з групою пацієнток із ПНМФРЕ, пролікованих за традиційною схемою. Включення в план комбінованого лікування поліхіміотерапії на основі препаратів платини поряд із роз-

ширенням об'єму хірургічного лікування і полів опромінення вірогідно зменшує частоту раннього і загального рецидивування і покращує виживання у хворих з прогностично несприятливими морфологічними формами раку ендометрія, особливо у III стадії захворювання.

ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПРОГНОСТИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ – Проблема лечения рака эндометрия становится все более актуальной, что обусловлено развитием современной онкологии и онкогинекологии в частности. Различное течение и прогноз заболевания, обусловлены неоднородностью морфологической структуры опухоли, требует дифференцированных подходов в выборе протоколов лечения. Под прицельным вниманием онкогинекологов мира на сегодняшний день пребывают прогностически неблагоприятные морфологические формы рака эндометрия (ПНМФРЕ), которым присущи частое и раннее рецидивирование, что существенно влияет на результаты лечения. Этим обусловлена необходимость модификации традиционных подходов к лечению рака эндометрия за счет расширения хирургического объема, полив облучения и применения системной терапии. Сегодня активно изучается значение адъювантной полихимиотерапии на основе препаратов платины в комплексном лечении пациенток с ПНМФРЕ за традиционной и модифицированной схемой. По полученным нами данным, частота рецидивирова-