



(51) МПК  
**A61K 38/20** (2006.01)  
**A61K 31/675** (2006.01)  
**A61K 35/60** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2009129923/15, 05.08.2009**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**05.08.2009**

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **05.08.2009**

(45) Опубликовано: **20.01.2011** Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2068709 C1, 10.11.1996. RU 2057528 C1, 10.04.1996. WO 01/72721, 04.10.2001. US 2009123484, 14.05.2009. FR 2913019, 29.08.2008. VATIST G et al. Neovastat (AE-941) in refractory renal cell carcinoma patients: report of a phase II trial with two dose levels // Ann Oncol. 2002 Aug; 13 (8): 1259-63. реферат, он-лайн [Найдено в Интернете на [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com) 17.05.2008], PMID: 12181250 [PubMed - indexed for MEDLINE].**

Адрес для переписки:

**197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70, ФГУ "РНЦРХТ Росмедтехнологий", В.П. Черепановой**

(72) Автор(ы):

**Молчанов Олег Евгеньевич (RU),  
 Гранов Анатолий Михайлович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Федеральное государственное учреждение Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи (ФГУ "РНЦРХТ Росмедтехнологий") (RU)**

## (54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ДИСSEМИНИРОВАННОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано при лечении диссемированного почечно-клеточного рака (ДПКР). Способ заключается в том, что предварительно в периферической крови больного определяют абсолютную концентрацию клеток с фенотипом CD4+CD25+Foxp3Treg в мм<sup>3</sup>. При его значении выше 100 клеток/мм<sup>3</sup>, больному в течение трех недель одновременно с циклофосфамидом вводят Ронколейкин, причем циклофосфамид вводят в количестве 200 мг внутримышечно три раза в неделю через день, а Ронколейкин - три раза в неделю, одновременно с циклофосфамидом в

количестве 1 мг внутривенно капельно в течение двух часов, растворяя его в 400 мл физиологического раствора или в той же дозе ингаляционно, растворяя его в 8-10 мл физиологического раствора. Также в течение трех недель вводят Неовастат по 30 мл два раза в день перорально ежедневно. После окончания курса лечения повторяют каждые 5 недель определение в крови абсолютной концентрации клеток с фенотипом CD4+CD25+Foxp3Treg в мм<sup>3</sup>, если ее значение выше 100 клеток/мм<sup>3</sup>, лечение продолжают по той же схеме, а ниже 100 клеток/мм<sup>3</sup> - за больным устанавливают динамическое наблюдение. Способ позволяет улучшить результаты лечения больных ДПКР, снизить количество

R U 2 4 0 9 3 8 2 C 1

R U 2 4 0 9 3 8 2 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
**A61K 38/20** (2006.01)  
**A61K 31/675** (2006.01)  
**A61K 35/60** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2009129923/15, 05.08.2009**

(24) Effective date for property rights:  
**05.08.2009**

Priority:

(22) Date of filing: **05.08.2009**

(45) Date of publication: **20.01.2011 Bull. 2**

Mail address:

**197758, Sankt-Peterburg, p. Pesochnyj, ul.  
Leningradsckaja, 70, FGU "RNTsRKhT  
Rosmedtehnologij", V.P. Cherepanovoj**

(72) Inventor(s):

**Molchanov Oleg Evgen'evich (RU),  
Granov Anatolij Mikhajlovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie  
Rossijskij nauchnyj tsentr radiologii i  
khirurgicheskikh tehnologij Federal'nogo  
agentstva po vysokotekhnologichnoj meditsinskoj  
pomoshchi (FGU "RNTsRKhT  
Rosmedtehnologij") (RU)**

**(54) METHOD OF TREATING DISSEMINATED RENAL CARCINOMA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention concerns medicine, particularly oncology, and can be applied in treating disseminated renal carcinoma (DRC). A method consists in the preliminary analysis of patient's peripheral blood for absolute concentration of CD4+CD25+Foxp3Treg phenotype cells in mm<sup>3</sup>. If the value is higher than 100 cells/mm, the patient is prescribed with Ronkoleukin combined with Cyclophosphamide for three weeks with Cyclophosphamide administered in amount 200 mg intramuscularly three times a week every second day, while Ronkoleukin - three times a week in combination with Cyclophosphamide in amount 1 mg

intravenously drop-by-drop for two hours, after dissolved in 400 ml of physiologic saline or inhaled in the same dosage, after dissolved in 8-10 ml of physiologic saline. Also, for three weeks, Neovastat is introduced by 30 ml two times a day orally daily. Said therapeutic course is followed with blood analysis for absolute concentration of CD4+CD25+Foxp3Treg phenotype cells every 5 weeks, and if observing the value exceeding 100 cells/mm<sup>3</sup>, treatment is continued by the suggested regimen same scheme, and the value below 100 cells/mm<sup>3</sup> requires the case follow-up.

EFFECT: method allows to improve outcome in the DRC patients, to reduce a number of side effects.  
5 tbl, 1 ex

Изобретение относится к медицине, точнее к онкоурологии, и может найти применение при лечении злокачественных новообразований.

По статистическим данным различных авторов, почечно-клеточный рак составляет 2-3% среди всех злокачественных новообразований взрослых. При этом заболеваемость и смертность неуклонно растет. Ежегодно диагностируется 208000 новых случаев и 102000 человек умирают от этого заболевания. В последние 65 лет интенсивность прироста составляет около 2% в год. В США, где наиболее широко распространены диагностические программы, опухоли почек находятся на втором месте среди всех злокачественных новообразований. В 2007 году там выявлено 51190 новых случаев заболевания, при этом 21890 человек умерли. В России почечно-клеточный рак составляет 4% среди всех новообразований. Темп прироста при этом составляет более 50% в год. На момент диагностики у 30% пациентов выявляются диссеминированные формы, еще у 30-50% больных отдаленные образования появляются после оперативного вмешательства. В связи с этим более чем половине больных требуется проведение системной лекарственной терапии.

В настоящее время для лечения больных диссеминированным почечно-клеточным раком используются различные варианты биотерапии, таргетная терапия и хирургическое лечение.

Химиотерапия в стандартных режимах в качестве самостоятельного метода не применяется, так как опухоль не чувствительна к этому виду лечения. Лучевая терапия - вспомогательный паллиативный метод у больных с костными поражениями для уменьшения болевого синдрома.

Хирургическое лечение применяется при наличии единичных метастазов в легких и опухоли, распространяющейся в пределах почечной паренхимы. В ряде случаев выполняют санитарную нефрэктомия, так как известны случаи самопроизвольного регресса метастазов в легких при удалении первичного опухолевого очага. Некоторые авторы при аналогичных условиях рекомендуют проведение сочетанной операции, включающей нефрэктомия и клювовидную резекцию легкого (Mitchell H.Sokoloff, et al. SA Cancer J Clin. 1996; 46: 284-302). При наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах или при размерах опухоли более 7 сантиметров в диаметре хирургический способ лечения также применим, однако в этом случае он обычно сочетается с предварительной эмболизацией почечной артерии или высокодозной иммунотерапией рекомбинантным интерлейкином-2. Один из вариантов малоинвазивного хирургического лечения больных диссеминированным почечно-клеточным раком - эмболизация почечной артерии, при которой происходит редукция кровотока в опухоли, и, как следствие, активируются механизмы программированной клеточной гибели. Эмболизация проводится, как правило, в сочетании с системной лекарственной терапией у больных с кровотечением при отсутствии технической возможности проведения нефрэктомии, или как первый этап лечения в качестве циторедуктивной процедуры (Disa Kalman. Scand. J. Urol. Nephrol. 33: 162-170. 1999).

У больных диссеминированным почечно-клеточным раком хирургический метод лечения используется в большинстве случаев как вспомогательный, в сочетании с системной биотерпией или таргетной терапией. Достоинством указанного метода является возможность наиболее полного удаления опухолевой массы. Существенными недостатками являются, во-первых, отсутствие, в ряде случаев, технической возможности проведения операции вследствие прорастания опухоли в окружающие ткани, во-вторых, возможность интенсификации процессов прогрессирования отдаленных метастазов вследствие операционного стресса.

Известна группа методов, объединенная под общим названием «биотерапия». В 1997 разработана следующая классификация методов биотерапии злокачественных опухолей: активная иммунотерапия (неспецифическая - цитокины; специфическая - вакцины); пассивная иммунотерапия (моноклональные антитела; адоптивная терапия: TIL (тumor -инфильтрирующие лимфоциты), LAK (лимфокин-активированные киллеры), DC (дендритные клетки)).

Методы клеточной терапии в настоящее время представляют лишь исторический интерес. Связано это с низкой эффективностью и техническими сложностями, возникающими при культивации клеток. Исключение составляют лишь стволовые клетки. Интенсивно развиваются различные варианты вакцинотерапии и технологии, связанные с получением моноклональных антител, однако большинство препаратов из этой группы находятся на разных фазах клинических испытаний.

Для лечения диссеминированного почечно-клеточного рака используют IL-2, 4, 10, 12 (интерлейкины-2, 4, 10, 12); TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухолей - $\alpha$ ); IFN- $\alpha$  и - $\gamma$  (интерфероны - $\alpha$  и - $\gamma$ ). В широкую клиническую практику в настоящее время вошли препараты на основе IL-2 и IFN- $\alpha$ .

Цитокины могут применяться системно и регионарно. При проведении регионарной иммунотерапии в области контактов опухолевых и иммунокомпетентных клеток создаются высокие концентрации эффекторных молекул, что, с одной стороны, способствует активации туморинфильтрирующих лимфоцитов, а с другой - реализации не иммунологических механизмов. Для увеличения эффективности цитокинотерапии злокачественных опухолей целесообразно сочетать системное воздействие с циторедукцией.

В настоящее время применяются следующие варианты цитокинотерапии: монотерапия (rIL-2 - рекомбинантный интерлейкин - 2, rIFN- $\alpha$  - рекомбинантный интерферон- $\alpha$ ); комбинированная иммунотерапия; иммунохимиотерапия; иммунотерапия рекомбинантными вакцинами с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 в качестве адъюванта; комбинация рекомбинантного интерлейкина-2 с противоопухолевыми моноклональными антителами; адъювантная и неоадъювантная иммунотерапия; цитокиновая генотерапия (Молчанов О.Е. СПб: Изд-во С-Петербур. Ун-та, 2001: 88 с).

В клинической практике чаще всего используются рекомбинантный интерлейкин-2, рекомбинантный интерферон- $\alpha$ , а также системная иммунохимиотерапия, где сочетаются иммунопрепараты с химиопрепаратом из группы фторпиримидинов или таргетными препаратами.

К настоящему моменту разработано несколько групп рекомбинантных препаратов на основе интерлейкина-2: rIL-2, полученные с использованием штамма-продуцента E.Coli (Пролейкин<sup>®</sup>, Альдеслейкин<sup>®</sup>, Тецелейкин<sup>®</sup>, Биoleyкин<sup>®</sup>) и rIL-2, полученные на основе штамма-продуцента *Sacharomyces cerevisiae* (Ронколейкин<sup>®</sup>, Альбулейкин<sup>®</sup>). Исследователи из США и Европы применяют, чаще всего, Пролейкин<sup>®</sup>, Российские - отечественный препарат Ронколейкин<sup>®</sup>. Ронколейкин<sup>®</sup> по активности несколько уступает Пролейкину<sup>®</sup> (Ронколейкин - в 1 мг - 12000000 МЕ rEL-2, Пролейкин<sup>®</sup> - в 1 мг - 18000000 МЕ rIL-2), но обладает значительно меньшей токсичностью по сравнению с импортными аналогами.

Существует два основных режима применения интерлейкина-2: высокодозный и низкодозный. При высокодозной иммунотерапии препарат вводят в виде пятнадцатиминутных внутривенных инфузий в дозе 600-700 тысяч МЕ/кг (0.6-0.7 мг/кг) с 1 по 5 и с 15 по 18 дни месяца. Курс лечения повторяют после

двенадцатинедельного интервала. Достоинством указанного метода является сравнительно высокая эффективность по сравнению с любыми вариантами химиотерапии. Лечение эффективно примерно у 20-25% больных. Недостатком является высокая токсичность, проявляющаяся в виде лихорадки, ознобов, миалгий и поражений печени. При низкодозной иммунотерапии чаще всего используют дозы 60-80 тыс. МЕ/кг (0.06-0.08 мг/кг). При этом эффективность проводимого лечения не снижается: эффективность (частичный + полный ответ) составляет около 30%, а у более чем 40% больных - стабилизация, пятилетняя выживаемость варьирует от 9 до 20% (Bordin V. Urol. Int. 2000; 64: 3-8. Yang J.C. et all. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 3127-3132. Atzpodien J. et all. J. Clin. Oncol. 2004; 22: 1-7).

Интерферон- $\alpha$  является вторым цитокином, получившим широкое распространение в лечении почечно-клеточного рака. Известно несколько препаратов, созданных на основе rIFN- $\alpha$ : Роферон А, Интрон А, Интераль, Реаферон, Альфарона. Интерферон- $\alpha$  - полипептид с плейотропным эффектом, обладающих противовирусной, иммуномодулирующей и антипролиферативной активностью. Препарат применяется подкожно, внутримышечно, внутривенно и местно. Оптимальные терапевтические дозы интерферона- $\alpha$  до сих пор не определены. Наиболее часто используют дозировки от 5 до 10 МЕ/м<sup>2</sup> от трех до пяти дней подкожно в течение длительного времени. Частота регресса опухолей в режиме монотерапии составляет 5-12%, причем наиболее часто в эту группу входят пациенты с метастазами в легкие. По данным разных авторов пятилетняя выживаемость составляет 10-12% (Donskov F. Dan. Med. Bull. 2007; 54:249-265. Negrier S. et all. N.Engl. J. Med. 1998; 338: 1272-1278).

Известен метод комбинированной иммунотерапии. При разработке схем лечения почечно-клеточного рака изучалась возможность комбинированного введения цитокинов - интерлейкина-2 и интерферона- $\alpha$ . Эффективность такой комбинации сопоставима с применением препаратов в монорежиме - 12-15% (McDermott D.F. et all. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 133-141).

Известен метод иммунохимиотерапии. При лечении онкологических заболеваний цитотоксические агенты используют, чаще всего, в максимально переносимых дозах с целью эрадикации как можно большего количества опухолевых клеток. В настоящее время активно исследуется влияние субпороговых доз химиопрепаратов на процессы ангиогенеза и модификации иммунного ответа. Экспериментами, проведенными на животных, доказано отрицательное влияние на процессы ангиогенеза адриамицина и циклофосамида. Свойства модификаторов иммунного ответа проявляют многие химиопрепараты. Наиболее известными из них являются: циклофосфамид, 6-меркаптопурин, метотрексат, 5-фторурацил, винбластин, винкристин, доксорубин, блеомицин, митомицин С, цисплатин и нитрозомочевина, паклитаксел. Установлено, что препараты с иммуномодулирующим эффектом усиливают цитотоксическую активность CD8+ клеток, макрофагов, натуральных киллеров, а также увеличивают продукцию ими IL-1, PG E<sub>2</sub>, TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$ , как известно, является аутокринным регулятором функций макрофагов. Под действием модификаторов биологического ответа его концентрация резко повышается, что сопровождается усилением экспрессии генов других цитокинов, таких как IL-1, 12. Некоторые химиопрепараты также способствуют усилению экспрессии IL-2. В деталях, механизм действия препаратов с иммуномодулирующим действием до конца не ясен, однако совершенно очевидно, что на клеточном уровне основные эффекты проявляются в виде активации макрофагов и усилении цитотоксической активности CD8+ лимфоцитов. Введение химиопрепарата до применения рекомбинантного интерлейкина-2 может способствовать: 1)

"подготовке" иммунной системы к последующей иммунотерапии, если химиопрепарат обладает иммуномодулирующими свойствами; 2) уменьшению объема опухолевой ткани, что облегчает дальнейшее проведение иммунотерапии. С другой стороны, введение интерлейкина-2 и/или интерферона- $\alpha$  до химиопрепаратов имеет следующие преимущества: 1) можно избежать даже малейшего иммуносупрессивного влияния химиопрепарата; 2) интерлейкин-2 и интерферон- $\alpha$  увеличивают проницаемость капилляров, тем самым, улучшая «доступ» к опухоли; 3) по некоторым данным, интерлейкин-2 снижает уровень экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости (MDR), что предотвращает быстрое наступление химиорезистентности (Молчанов О.Е. СПб: Изд-во С-Петербург. Ун-та, 2001: 88 с).

В клинической практике чаще всего комбинируют интерлейкин-2 (rIL-2), интерферон- $\alpha$  (rIFN- $\alpha$ ), фторпиримидин (5-фторурацил(5-FU), Кселода), реже винбластин и 13-цис-ретиноевую кислоту. Широкое распространение получила трехкомпонентная схема, разработанная J.Atzpodien (Atzpodien J. et all. Eur. J. Cancer. 1993; 29A, Suppl. 5: 6-8). Согласно ей, больному вводят rIL-2+rIFN- $\alpha$ +5-FU в течение 8 недель. На 1 и 4 неделях лечения вводят rIFN- $\alpha$  в дозе 5 млн МЕ/м<sup>2</sup> в первый день и rIL-2 в дозе 10 млн МЕ/м<sup>2</sup> дважды в сутки с третьего по пятый день недели. На 2 и 3 неделях вводят rIFN- $\alpha$  в дозе 5 млн МЕ/ м и rIL-2 в дозе 5 млн МЕ/ м в первый, третий и пятый дни. С 5 по 8 недели цикла вводят rIFN- $\alpha$  в дозе 10 млн МЕ/м<sup>2</sup> три раза в неделю и 5-FU в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> один раз в неделю. Эта схема долгие годы считалась «золотым» стандартом лечения диссеминированных форм почечно-клеточного рака. Частота клинических ответов при этом варианте лечения составляет 16-48%, медиана выживаемости - от 12 до 25 месяцев (Atzpodien J. et all. Eur. J. Cancer. 1993; 29A, Suppl. 5: 6-8. van Herpen C.M. et all. Br.J.Cancer. 2000; 82:772-776. Atzpodien J. et all. J. Clin. Oncol. 2004; 22: 7-8).

С 90-х годов XX века стало интенсивно развиваться новое направление - таргетная (целенаправленная) терапия. Таргетные препараты нарушают важные этапы жизнедеятельности клетки, тем самым приостанавливая рост опухоли.

В настоящее время в клинических испытаниях находится порядка 80 препаратов, блокирующих различные молекулярные мишени опухолевой ткани. Многие из них в будущем планируется использовать в лечении больных диссеминированным почечно-клеточным раком, но сейчас для широкого клинического применения доступны Сунитиниб (Сутент), Сорафениб (Нексавар), Бевацизумаб (Авастин), Неовастат (Неовастет, Neovastat, АЕ-941).

Все они, за исключением Неовастата, показали свою эффективность в группе больных с благоприятным и относительно благоприятным прогнозом. Неовастат оказался эффективен у больных и с неблагоприятным прогнозом, а также в случае прогрессирования на фоне системной иммунотерапии (Batist G. et all. Ann. Oncol. 2002; 13: 1259-1263).

В течение последнего десятилетия специалисты в области клинической онкологии, онкоиммунологии и фармакологии уделяют большое внимание разработке методов повышения эффективности иммунотерапии почечно-клеточного рака (Zitvogel L. et all. J. Clin. Invest. 2008; 118: 1991-2001). Наиболее перспективным направлением в этом плане является воздействие на Т-регуляторные клетки (Nizar S. et all. Br. J. Cancer. 2009; 100: 1697-1703), впервые описанные Sakaguchi et all. в 1995 году (Sakaguchi S. et all. J. Immunol. 1995; 155: 1151-1164).

Т-регуляторные клетки - субпопуляция, составляющая примерно 5-10% от общего числа периферических лимфоцитов здорового человека. В физиологических условиях

они предотвращают развитие аутоиммунных реакций. У онкологических больных число их резко повышается, что приводит к ускорению прогрессирования заболевания и снижению эффективности проводимого лечения (Wolf S.M. et all. Clin. Cancer. Res. 2003; 9: 606-612).

5 Существует два вида Т-регуляторных клеток. Одни из них образуются в тимусе из недифференцированных лимфоцитов, другие возникают из периферических Т-хелперов под действием избыточной концентрации глюкокортикоидов, эстрогенов, интерлейкина-2, трансформирующего фактора роста (Zheng S.G. et all. J. Immunol. 2004; 10 172: 5213-5221). Однако по функциям они идентичны. Общими признаками Т-регуляторных клеток являются: 1) высокий уровень экспрессии рецепторов к интерлейкину-2 - CD25; 2) рецепторы Т-хелперов - CD4; 3) антиген, ассоциированный с цитотоксическими лимфоцитами 4 типа (CTLA-4); 4) глюкокортикоид-индуцированный, связанный с рецептором фактора некроза опухоли протеин (GITR), 15 5) транскрипционный фактор FoxP3 (Sakaguchi S. et all. Nat. Immunol. 2005; 6: 345-352).

Т-регуляторные клетки подавляют иммунный ответ посредством блокады компонентов врожденного и адаптивного иммунитета. Они обладают способностью подавлять пролиферацию, продукцию цитокинов CD8+ - лимфоцитами 20 (цитотоксические лимфоциты) и иммуноглобулинов CD19+ - лимфоцитами (В-лимфоциты), а также блокируют функции CD3-CD56+ - лимфоцитов (NK - натуральные киллеры). Механизм действия этих клеток связан с контактным ингибированием функциональной активности, секрецией супрессорных цитокинов (IL-10, IL-35, TGF-β), а также прямым лизисом иммунокомпетентных клеток (Dai Z.Q. et all. J. Clin. Invest. 2004; 113:310-317. Grossman W.G. et all. Blood. 2004; 104: 906-907).

В ряде работ показано, что высокая концентрация Т-регуляторных клеток в тканях и периферической крови выявляется у больных с опухолями легких, головы и шеи, яичников, желудка и кожи (Curiel T.J. et all. Nat. Med. 2004; 10: 942-949. Nizar S. et all. 30 Br. J. Cancer. 2009; 100: 1697-1703). У больных почечно-клеточным раком высокая концентрация Т-регуляторных клеток в микроокружении опухоли связана с плохим прогнозом заболевания (Siddiqui S.A. et all. Clin. Cancer. Res. 2007; 13: 2075-2081).

К настоящему времени разработано две принципиальных стратегии лечения, направленных на снижение концентрации Т-регуляторных клеток: 1) использование 35 моноклональных антител к CD25 и CTLA-4; 2) химиопрепаратов, которые в низких дозах обладают иммуномодулирующим эффектом (циклофосфамид, гемцитабин, митоксантрон).

Известен способ лечения больных почечно-клеточным раком путем использования 40 препарата Denileukin difitox (DAB<sub>389</sub>IL-2, Ontak, Seragen Incorporated, Hopkinton, MA, USA), представляющего собой моноклональное антитело, включающее интерлейкин-2 и дифтерийный токсин. Препарат связывается с высокоаффинными рецепторами интерлейкина-2 (CD25, CD122, CD132), проникает внутрь клетки, вызывая ее гибель. У 45 больных почечно-клеточным раком удалось достичь увеличения цитотоксической активности CD8+ лимфоцитов. В то же время, применение этого препарата у трети больных, привело к развитию гематологической токсичности III-IV степени (Mahnke K. et all. Int. J. Cancer. 2007; 120: 2723-2733. Dannul J. et all. J. Clin. Invest. 2005; 115: 3623-3633).

50 Известны также другие препараты на основе моноклональных антител, блокирующие рецепторы Т-регуляторных клеток (LMB-2, Ipilimumab, Tremelimumab), но по данным литературы они к настоящему времени использовались лишь у нескольких больных почечно-клеточным раком, поэтому говорить об их



эффективности преждевременно.

Известен способ лечения почечно-клеточного рака путем использования химиопрепаратов в метрономном режиме, который, в отличие от традиционного, характеризуется длительным введением низких доз. При таком режиме реализуется антиангиогенный и иммуномодулирующий эффект. При почечно-клеточном раке для этих целей применяется циклофосфамид, причем большинство работ, посвященных этому вопросу, носят экспериментальный характер.

Известен способ лечения почечно-клеточного рака, при котором циклофосфамид применяется совместно с немиелоаблативной аллогенной трансплантацией стволовых клеток (Childs R. et al. N. Engl. J. Medicine. 2000; 343 (11): 750-758). В этой работе из 19 пациентов, включенных в исследование, у 3 отмечен полный ответ на лечение, у 7 - частичный ответ. При этом 2 больных погибли от осложнений трансплантации. Достоинством указанного метода является высокая частота положительных ответов. Существенными недостатками - большая частота осложнений и технические сложности при получении стволовых клеток.

Наиболее близким к предлагаемому является способ лечения диссеминированного почечно-клеточного рака, базирующийся на применении циклофосфамида в метрономном режиме, взятый нами за прототип (Krzyzanowska M.K. et al. Cancer. Chemother. Pharmacol. 2007; 60: 135-141).

В указанной работе в рамках II фазы клинических испытаний больным с диссеминированным почечно-клеточным раком проводилось лечение препаратами циклофосфамид в дозе 50 мг ежедневно перорально длительно и целекоксиб 400 мг перорально дважды в день. Целекоксиб - препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств, блокирующий циклооксигеназу второго типа. Известно, что в низких дозах он подавляет функции T-регуляторных клеток.

В качестве критериев эффективности были использованы непосредственные результаты лечения: частота полных ответов (CR, полное исчезновение очагов), частичных ответов (PR, уменьшение суммарного диаметра очагов более чем на 30%) и стабилизация заболевания (SD, отсутствие динамики размеров очагов) в течение 6 месяцев и более.

С мая 2001 по январь 2003 года в исследование было включено 36 человек. Частичный ответ на лечение был получен у одного больного, стабилизация заболевания в период более 6 месяцев - у 3 больных (12,5%). Медиана времени до прогрессирования составила 3,5 месяца (95% CI 1,9-4,1 месяца). Медиана общей выживаемости составила 14,5 месяца (95% CI 8,4-20,8 месяца). У одного больного отмечено желудочное кровотечение. У 10 больных - гематологические осложнения в виде тромбоцитопении и лейкопении.

Достоинством предложенного метода лечения является то, что впервые в условиях клиники в рамках рандомизированного исследования оценена эффективность указанных препаратов. До опубликованной авторами работы было проведено множество лабораторных и экспериментальных исследований, а клинические данные были отрывочными и не систематизированными.

Существенным недостатком метода, по мнению авторов, является низкая частота положительных ответов на лечение (PR-1, SD-3) и, как следствие, отсутствие отдаленных результатов, так как больным после констатации прогрессирования заболевания проводилось лечение с использованием стандартных иммунотерапевтических схем.

По нашему мнению, существенными недостатками метода являются:

1. Дозы препаратов в исследовании подобраны эмпирически. Несмотря на то, что исследование проводилось в рамках второй фазы клинических испытаний, отсутствовал этап, на котором осуществлялся бы подбор оптимальных сочетаний и режимов введения лекарственных средств.

2. Несмотря на то, что теоретическим обоснованием использования указанной схемы было подавление Т-регуляторных клеток, их уровень не контролировался ни в тканях, ни в периферической крови.

3. Подавление Т-регуляторных клеток создает условия для генерации нормального иммунного ответа, однако у онкологических больных иммунная система существенно повреждена, что, в большинстве случаев, не позволяет организму самостоятельно эффективно подавлять рост опухоли. Применение указанных препаратов в комбинации позволяет подготовить условия для эффективной иммунотерапии, но не может самостоятельно стимулировать иммунный ответ (Powell Jr D.J. J. Immunother. 2007; 30 (4): 438-447; Sojka D.K. et al. Immunology. 2008; 124: 13-22). Несмотря на это, авторы не включили в состав схемы ни одного иммуноотропного препарата.

Таким образом, сочетание трех указанных недостатков, по нашему мнению, не позволило достичь существенных результатов лечения.

Технический результат настоящего изобретения состоит в повышении эффективности лечения больных почечно-клеточным раком путем проведения иммунотерапии в сочетании с комбинацией препаратов, снижающих концентрацию Т-регуляторных клеток под контролем их уровня в периферической крови.

Этот результат достигается тем, что в известном способе лечения диссеминированного почечно-клеточного рака на основе циклофосфамида согласно изобретению в крови определяют абсолютную концентрацию клеток с фенотипом CD4+CD25+Foxp3Treg в мм<sup>3</sup> и при его значении выше 100 клеток/мм<sup>3</sup> больному в течение трех недель одновременно вводят циклофосфамид, Неовастат и Ронколейкин<sup>®</sup>, причем циклофосфамид вводят в количестве 200 мг внутримышечно три раза в неделю через день, Неовастат по 30 мл два раза в день перорально ежедневно, а Ронколейкин<sup>®</sup> - три раза в неделю, одновременно с циклофосфамидом в количестве 1 мг внутривенно капельно в течение двух часов, растворяя его в 400 мл физиологического раствора или в той же дозе ингаляционно, растворяя в 8-10 мл физиологического раствора, определение в крови абсолютной концентрации клеток с фенотипом CD4+CD25+Foxp3Treg в мм<sup>3</sup> повторяют затем каждые 5 недель, и если значение ее выше 100 клеток/мм<sup>3</sup>, лечение продолжают по той же схеме, а ниже 100 клеток/мм<sup>3</sup> - за больным устанавливают динамическое наблюдение.

Занимаясь профессионально в течение ряда лет лечением почечно-клеточного рака, мы изучали различные схемы иммунотерапии, а также особенности иммунного статуса больных. В основу предлагаемого способа лечения положены полученные нами данные об особенностях фармакодинамики ингибитора ангиогенеза Неовастата, рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 (Ронколейкина<sup>®</sup>) и циклофосфамида при использовании их в разных дозах и режимах.

Эффективность указанной комбинации мы отдельно изучали у больных с разным прогнозом, определяемым по общепринятой шкале MSKCC (Motzer R.J. et al. J Clin Oncol. 1999; 7: 2530-2540. Таблицы 1, 2).

Таблица 1.	
Прогностические факторы шкалы MSKCC.	
Фактор риска	Интервал, определяющий риск

Лактат дегидрогеназа	>1.5 раза выше нормы (N<200 U/l)
Гемоглобин	<нормы (<13 g/dl - мужчины; <11,5 g/dl - женщины)
Скорректированный кальций (концентрация кальция - 0,707 × концентрация альбумина)	>10 mg/dl
Статус по Карновскому	<80%
Предшествующая нефрэктомия	Нет

Прогностические группы шкалы MSKCC.		Таблица 2.
Прогноз	Число факторов риска	
Благоприятный	0	
Промежуточный	1-2	
Неблагоприятный	3-5	

Современные фундаментальные исследования в области иммунобиологии опухоли показали, что Т-регуляторные клетки подавляют иммунный ответ, снижая эффективность любого варианта лекарственного лечения опухоли (Zou W. Nat. Re. Cancer. 2005; 5: 263-274). Особенности динамики Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg) у больных почечно-клеточным раком изучались нами начиная с 2005 года. Для оценки этого параметра мы использовали лазерный проточный цитометр Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, USA) и моноклональные антитела компании DAKO (норма: относительное содержание - 0,3-10%, абсолютное содержание - 4-250 кл/мм<sup>3</sup>). Клиническое изучение Т-регуляторных клеток проводилось нами по двум основным направлениям: 1) возможность их использования для прогнозирования течения заболевания; 2) возможность коррекции тактики лечения больных с почечно-клеточным раком. Использование Т-регуляторных клеток для прогнозирования продолжительности жизни и характера течения заболевания отражено в ряде работ, опубликованных нами ранее (Гранов А.М., Молчанов О.Е. Вопросы онкологии. 2008; 54 (4): 401-410).

Проведенные нами исследования, касающиеся роли Т-регуляторных клеток в коррекции тактики лечения, позволили сделать следующие выводы: 1. Динамика CD4+CD25+Foxp3Treg коррелирует с прогнозом заболевания. У больных с благоприятным и промежуточным прогнозом их уровень в периферической крови составляет 48±73 кл/мм<sup>3</sup>, а с неблагоприятным - 165±42 кл/мм<sup>3</sup>.

2. При уровне CD4+CD25+Foxp3Treg выше 100 кл/мм<sup>3</sup> эффективность иммунотерапии резко снижается: частота прогрессирования составляет при этом 78%, полных и частичных ответов на лечение не отмечается, а частота стабилизации заболевания составляет лишь 12%.

3. На фоне введения циклофосфида и Неовастата уровень CD4+CD25+Foxp3Treg снижается.

4. Абсолютные концентрации CD4+CD25+Foxp3Treg в периферической крови изменяются через 4-6 недель после начала иммунотерапии.

Таким образом, в основу предлагаемого нами метода положен мониторинг динамики Т-регуляторных клеток. Поддержание концентрации их на уровне ниже 100 кл/мм<sup>3</sup> позволяет снизить супрессивное влияние на иммунную систему и обеспечить оптимальные условия для проведения иммунотерапии. Проведенные нами иммуногистохимические исследования биоптатов метастатических очагов показали, что опухоль продуцирует факторы, способствующие превращению недифференцированных Т-хелперов в Т-регуляторные клетки. Это обуславливает

необходимость повторения курсов лечения, так как в интервалах происходит повышение концентрации CD4+CD25+Foxp3Treg и, как следствие, снижение эффективности иммунного ответа.

5 Введение циклофосфамида в дозе 200 мг внутримышечно три раза в неделю обеспечивает снижение уровня Т-регуляторных клеток. Циклофосфамид (пиклофосфан, эндоксан, цитоксан) - химиопрепарат, производное бис-β-хлорэтиламина, относится к группе алкилирующих агентов. Исследования фармакодинамики циклофосфана, проведенные разработчиками препарата в дорегистрационный период выявили, что после проникновения в опухолевую клетку, образуются фтор-производные, которые и обеспечивают реализацию клинического эффекта. В дальнейшем выяснилось, что, помимо цитостатического эффекта, в низких дозах циклофосфамид обладает также свойствами иммуномодулятора, реализуя свой эффект за счет подавления функций Т-регуляторных клеток, усиления экспрессии антигенов дендритными клетками, усиления продукции интерферонов I типа Т-клетками, а также снижения продукции иммуносупрессивных цитокинов - IL-10 и TGF-β (Motoyoshi Y. et all. Oncology Reports. 2006; 16: 141-146).

В своем исследовании мы использовали различные режимы длительного введения циклофосфамида: 50, 100 и 200 мг ежедневно и через день, 400 и 600 мг через день, 1000 мг 1 раз в 5 дней. Для изучения эффектов препарата мы оценивали:

1. Непосредственные результаты лечения - число полных, частичных ответов и стабилизации заболевания более 6 месяцев.

2. Токсичность - гематологическая, гастро-интестинальная, печеночная, неврологическая.

3. Иммуномодулирующие эффекты - динамика Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg), клеток с маркерами апоптоза (CD95+), также различных субпопуляций натуральных киллеров (CD3-CD16+, CD3-CD8+CD56+, CD3+CD16+CD56+, CD57+), цитокинов (: IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-α, IFN-γ, TNF-α).

4. Антиангиогенные эффекты - тканевая концентрация VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), VEGFR (рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста), bFGF (основной фактор роста фибробластов).

Полученные нами данные позволили сделать вывод, что оптимальной дозировкой циклофосфамида является 200 мг через день в течение 3-х недель. Этот режим позволяет одновременно достичь снижения концентрации Т-регуляторных клеток и снизить интенсивность неоангиогенеза в опухоли (снижение уровня VEGF и VEGFR). Повышение дозировки циклофосфамида до 400, 600 и 1000 мг приводит к иммуносупрессивному эффекту и токсическим проявлениям. При использовании более низких дозировок сохраняются антиангиогенные свойства, но исчезает эффект снижения уровня Т-регуляторных клеток.

Неовастат (Неовастет, Neovastat, AE-941) - многокомпонентный ингибитор ангиогенеза прямого действия. Препарат естественного происхождения. Относится к группе ингибиторов матриксных металлопротеиназ, но реализует свой эффект за счет нескольких механизмов действия, включая снижение интенсивности пролиферации эндотелиальных клеток, снижение экспрессии матриксных металлопротеиназ 2, 9, 14 типов, регулирующих ангиогенез, необратимое связывание VEGFR2, увеличение экспрессии тканевого активатора плазминогена (Escudier B. et all. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003; abstr. 844).

По данным литературы известно, что препарат Неовастат в монорежиме является эффективным средством лечения больных диссеминированным почечно-клеточным

раком при использовании в режиме высоких доз (240 мл в сутки), а в режиме низких доз (60-90 мл в сутки) не эффективен (Batist G. et all. Ann. Oncol. 2002; 13: 1259-1263). Однако нами отмечено, что совместное применение Неовастата с рекомбинантным интерлейкином-2 (Ронколейкин®) повышает эффективность лечения как в режиме высоких доз, так и в режиме низких доз. По нашему мнению, это связано с тем, что при использовании высоких доз Неовастата реализуется его антиангиогенный эффект, который, как известно, в большей степени связан с блокированием матричных металлопротеиназ (группа ферментов, разрушающих строму опухоли). Эти же металлопротеиназы разрушают цитокины, и, таким образом, их инактивация способствует повышению эффективности иммунотерапии. В режиме же низких доз, как показали проведенные нами исследования иммунного статуса, Неовастат снижает абсолютное количество Т-регуляторных клеток, тем самым также повышая эффективность иммунотерапии. Причем эффект Неовастата в отношении Т-регуляторных клеток существенно превосходит эффект Циклофосфамида, который стандартно используется в такой ситуации, а их совместное применение приводит к потенциации эффекта. Мы исследовали различные режимы введения Неовастата, включая дозы 30, 60, 90, 180 и 240 мл в сутки. По нашим данным, при комбинированном лечении в сочетании с циклофосфамидом и Ронколейкином® оптимальной дозировкой является 60 мл в сутки (по 30 мл 2 раза). При этом режиме подавление функции Т-регуляторных клеток выражено в наибольшей степени.

Рекомбинантный дрожжевой интерлейкин-2 (Ронколейкин®) используется в Российской Федерации для лечения онкологических больных с 1997 года (Козлов В.К., Молчанов О.Е., Жаринов Г.М. Сб. Успехи клинической иммунологии и аллергологии, 2002. Т III, 263-279). В ранних работах по иммунотерапии почечно-клеточного рака нами было показано, что наиболее эффективным является длительное внутривенное введение (не менее 4 часов) высоких доз препарата (2-4 мг) с растворением в 400 мл физиологического раствора и добавлением 10 мл 10% раствора альбумина (Молчанов О.Е., Карелин М.И., Жаринов Г.М. Цитокины и воспаление. 2002; 1 (3): 38-47). Такой режим обеспечивает длительное персистирование молекул интерлейкина-2 в крови. Наши дальнейшие исследования показали, что длительное введение необходимо для реализации эффекта у больных с высоким уровнем Т-регуляторных клеток. Использование комплекса препаратов, подавляющих эти клетки, исключает необходимость применения высоких доз, альбумина и длительного введения. Кроме того, использование ингаляционного введения Ронколейкина® не уступает по эффективности внутривенному. В предлагаемом способе лечения мы использовали 1 мг Ронколейкина®, который вводился внутривенно или ингаляционно посредством компрессионного небулайзера, так как именно эти режимы, по нашим данным, обеспечивают максимальный клинический эффект при минимальной токсичности. Ингаляционного режима введения препарата позволяет использовать его амбулаторно.

Таким образом, проанализировав данные клинического применения трех указанных препаратов, которые использовались индивидуально и совместно, мы пришли к выводу, что наиболее эффективной является комбинация Ронколейкина® в дозе 1 мг в режиме внутривенного и ингаляционного введения, внутримышечного введения циклофосфамида в дозе 200 мг в сутки через день и Неовастата в дозе 60 мл в сутки (по 30 мл два раза). Мониторинг содержания Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg) в периферической крови целесообразно проводить с

интервалом 5 недель, так как это минимальное время, необходимое для существенного изменения их концентрации под действием терапии.

Проведенные клинические исследования показали, что предлагаемый способ может использоваться как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами лечения.

5 Комбинация с длительным введением интерферона- $\alpha$  (Интрон А, Интераль) или Сорафенибом (таргетный препарат из группы ингибиторов тирозин-киназ) приводят к улучшению непосредственных результатов без увеличения числа побочных эффектов. Об отдаленных результатах лечения в указанных комбинациях говорить  
10 пока преждевременно вследствие малого числа наблюдений. Однако хорошая переносимость и полученные первичные данные позволяют надеяться на улучшение показателей выживаемости при использовании комбинированных вариантов лечения.

Сущность способа заключается в следующем.

15 Больному с гистологически подтвержденным диагнозом почечно-клеточного рака при поступлении в клинику проводят общеклиническое обследование, включающее компьютерные томограммы, УЗИ, изотопные и рентгенологические обследования, в результате чего устанавливают стадию заболевания. У больных с  
20 диссеминированными формами проводят иммунологическое обследование, определяя абсолютную концентрацию клеток с фенотипом CD4+CD25+Foxp3Treg в мм<sup>3</sup> в периферической крови. Если уровень CD4+CD25+Foxp3Treg выше 100 клеток в мм<sup>3</sup>, больному в течение трех недель вводят циклофосфамид в количестве 200 мг внутримышечно три раза в неделю через день, Неовастат по 30 мл два раза в день  
25 перорально ежедневно, Ронколейкин<sup>®</sup> - три раза в неделю, одновременно с циклофосфамидом в количестве 1 мг внутривенно капельно в течение двух часов, растворяя его в 400 мл физиологического раствора или ингаляционно в той же дозе с использованием компрессионного небулайзера, растворяя в 8-10 мл физиологического  
30 раствора. Через 5 недель больному повторяют определение абсолютной концентрации клеток с фенотипом CD4+CD25+Foxp3Treg в мм<sup>3</sup> в периферической крови. Если уровень CD4+CD25+Foxp3Treg выше 100 клеток в мм<sup>3</sup>, курс лечения повторяют, если ниже 100 клеток в мм<sup>3</sup> - за больным устанавливают динамическое наблюдение.

35 Ронколейкин<sup>®</sup> вводится внутривенно капельно в условиях стационара. В амбулаторном режиме, а также в режиме дневного стационара Ронколейкин<sup>®</sup> вводится ингаляционно с использованием компрессионных небулайзеров с объемом резервуаров для ингалируемого вещества 8-10 мл (WN-112K (B.Bell), WN-114K (B.Bell), Microlife NEB-10). Объем, в котором растворяют Ронколейкин<sup>®</sup>, определяется типом  
40 используемого небулайзера.

Контрольные компьютерно-томографическое и ультразвуковое исследования проводят каждые 7-8 недель на фоне лечения и с интервалом 4-6 недель в перерывам между курсами. Остеосцинтиграфию проводят не чаще 1 раза в 24 недели. При  
45 обследовании оценивают динамику измеряемых и не измеряемых очагов с использованием стандартных критериев RECIST (Therasse P. et. all. J Natl Cancer Inst. 2000; 92: 205-216; Таблицы 3, 4, 5). Изменения размеров очагов, не укладывающиеся в указанные параметры, являются несущественными.

Измеряемые очаги. Поражения, у которых может быть измерен хотя бы один  
50 размер диаметром  $\geq 20$  мм при использовании рентгеновского и  $\geq 10$  мм при использовании спирального компьютерного томографа.

Неизмеряемые очаги. Все прочие поражения, включая небольшие очаги ( $< 20$  мм в диаметре при использовании рентгеновского и  $< 10$  мм при использовании

спирального компьютерного томографа), а также костные поражения, асцит, плеврит.

Таблица 3.	
Критерии ответа измеряемых очагов	
ОТВЕТ	Оценка измеряемых очагов
5 Полный ответ (CR)	Исчезновение очагов.
Частичный ответ (PR)	Уменьшение суммы диаметров измеряемых очагов по крайней мере на 30%.
Прогрессирование заболевания (PD)	Увеличение суммы максимальных диаметров измеряемых очагов по крайней мере на 20%.
10 Стабилизация заболевания (SD)	Отсутствие существенной динамики размеров очагов, позволяющий квалифицировать как PR или PD.

Таблица 4.	
Критерии ответа неизмеряемых очагов	
ОТВЕТ	Оценка измеряемых очагов
15 Полный ответ (CR)	Исчезновение очагов и нормализация уровня опухолевых маркеров
Прогрессирование заболевания (PD)	Появление новых очагов и/или увеличение существующих
Стабилизация заболевания (SD)	Персистирование одного или нескольких очагов и/или сохранение повышенного уровня опухолевых маркеров

Таблица 5.			
Суммарный ответ			
Измеряемые очаги	Неизмеряемые очаги	Новые очаги	Суммарный ответ
25 CR	CR	Нет	CR
CR	Неполный ответ/SD	Нет	PR
PR	Нет PD	Нет	PR
SD	Нет PD	Нет	SD
PD	Любой	Да/Нет	PD
Любой	PD	Да/Нет	PD
30 Любой	Любой	Да	PD

CR - полный ответ, PR - частичный ответ, SD - стабилизация, PD - прогрессирование.

Сущность способа поясняется примерами.

Пример.

35 Пациент М, 1950 г.р. Поступил на урологическое отделение Российского научного центра радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ) 17.04.2006 г. История болезни №672. Из анамнеза известно, что 8.09.2005 больной прооперирован в Хабаровском краевом онкологическом диспансере по поводу опухоли левой почки. Гистологически-светлоклеточный почечно-клеточный рак (Гистологическое  
40 заключение № О-9312 от 16.09.2005). После оперативного вмешательства находился под наблюдением в Хабаровском краевом онкологическом диспансере. В январе 2006 года стал отмечать боли в поясничной области, не купирующиеся при использовании ненаркотических анальгетиков. 20.01.2006 по данным компьютерно-  
45 томографического исследования выявлено метастатическое поражение тела L2 (второго поясничного позвонка) с мягкотканым компонентом размерами 23×20 мм. С 6.02.2006 по 13.02.2006 проведен курс дистанционной лучевой терапии на область метастатического поражения с целью обезболивания. СОД (суммарная очаговая доза) - 24 Гр. После курса лучевой терапии болевой синдром уменьшился. 3.04.2006  
50 обратился в поликлинику Российского научного центра радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ) и 17.04.2006 госпитализирован для обследования и определения тактики лечения.

При обследовании в клинике выявлены следующие изменения.

18.04.2006. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Определялись увеличенные парааортальные лимфатические узлы на уровне первого и второго поясничного позвонков до 2 см в диаметре. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены.

5 Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена.

18.04.2006. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.0 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование около 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны.

20.04.2006. Остеосцинтиграфия - отмечается накопление радиофармпрепарата в области L2 (второго поясничного позвонка) - 140%.

15 21.04.2006. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне L1-L2 определялась цепочка увеличенных лимфатических узлов размерами 40×20 мм. В левом легком очаг размерами 8×10×10 мм. В правом легком - очаг 15×15×20 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 18×15 мм.

В результате проведенного обследования установлен диагноз: диссеминированный почечно-клеточный рак левой почки T<sub>x</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. 8.09.2005 - левосторонняя нефрэктомия. 25 Прогрессирование: метастазы во второй поясничный позвонок от 20.01.2006 и метастазы в легкие от 18.04.2006.

T<sub>x</sub> - нет данных о размере первичного очага до операции, N<sub>0</sub> - символ, обозначающий отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы на момент первичной диагностики, M<sub>0</sub> - отсутствие отдаленных метастазов на момент первичной 30 диагностики.

21.04.2006. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 168/мм<sup>3</sup>.

У больного диагностирована диссеминированная форма почечно-клеточного рака. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg)>100/мм<sup>3</sup>. 35 Рекомендовано провести трехнедельный курс лечения по схеме: Ронколейкин<sup>®</sup> по 1 мг внутривенно капельно 3 раза в неделю через день, Циклофосфамид по 200 мг 3 раза в неделю одновременной с Ронколейкином<sup>®</sup>, Неовастат - по 30 мл два раза в сутки перорально.

40 24.04.2006, 26.04.2006, 28.04.2006, 1.05.2006, 3.05.2006, 5.05.2006, 8.05.2006, 10.05.2006, 12.05.2006 вводился Ронколейкин<sup>®</sup> (ООО «БИОТЕХ», Россия) по 1 мг внутривенно капельно в течение 2 часов в 400.0 мл 0.9% раствора Nad (3 раза в неделю в течение 3 недель).

45 24.04.2006, 26.04.2006, 28.04.2006, 1.05.2006, 3.05.2006, 5.05.2006, 8.05.2006, 10.05.2006, 12.05.2006 внутримышечно вводился препарат Циклофосфамид (ЗАО Лэнс Фарма, Россия) в дозе 200 мг (3 раза в неделю, одновременно с Ронколейкином<sup>®</sup>).

С 24.04.2006 по 14.05.2006 ежедневно перорально больной принимал препарат Неовастат (Atrium Innovations, Канада) по 30 мл два раза в сутки.

50 Курс лечения перенес удовлетворительно.

15.05.2006. Выписан с рекомендациями:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.



2. Контрольное обследование - через 5 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения).

16.06.2006. Повторно госпитализирован в РНЦПХТ. История болезни №2345.

19.06.2006. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 127/мм<sup>3</sup>.

19.06.2006. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Определялись увеличенные парааортальные лимфатические узлы на уровне первого и второго поясничного позвонков до 2 см в диаметре. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 18.04.2009.

19.06.2006. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.0 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование около 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. Без динамики по сравнению с данными от 18.04.2009.

21.06.2006. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне L1-L2 определялась цепочка увеличенных лимфатических узлов размерами 35×20 мм. В левом легком очаг размерами 8×10×10 мм. В правом легком - очаг 15×15×15 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 18×15 мм. Без существенной динамики по сравнению с данными от 21.04.2006.

По данным проведенного обследования у больного стабилизация заболевания. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg) > 100/мм<sup>3</sup>. Рекомендовано провести курс лечения, как и в предыдущую госпитализацию.

26.06.2006, 28.06.2006, 30.06.2006, 3.07.2006, 5.07.2006, 7.07.2006, 10.07.2006, 12.07.2006, 14.07.2006 вводился Ронколейкин® по 1 мг внутривенно капельно в течение 2 часов в 400.0 мл 0.9% раствора NaCl.

26.06.2006, 28.06.2006, 30.06.2006, 3.07.2006, 5.07.2006, 7.07.2006, 10.07.2006, 12.07.2006, 14.07.2006 внутримышечно вводился препарат Циклофосфамид в дозе 200 мг.

С 26.06.2006 по 16.07.2006 ежедневно перорально больной принимал препарат Неовастат по 30 мл два раза в сутки.

Курс лечения перенес удовлетворительно.

17.07.2006. Выписан с рекомендациями:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.

2. Контрольное обследование - через 5 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения).

18.08.2006. Повторно госпитализирован в РНЦПХТ. История болезни №3211.

21.08.2006. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 112/мм<sup>3</sup>.

21.08.2006. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Определялись увеличенные парааортальные лимфатические узлы на уровне первого и второго поясничного позвонков до 2 см в диаметре. Мочевой пузырь - без

патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 19.06.2009.

5 21.08.2006. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.0 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и  
10 средостении не было. Синусы свободны. Без динамики по сравнению с данными от 19.06.2009.

23.08.2006. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне L1-L2 определялась цепочка  
15 увеличенных лимфатических узлов размерами 35×20 мм. В левом легком очаг размерами 8×10×10 мм. В правом легком - очаг 15×15×15 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 18×15 мм. Без динамики по сравнению с данными  
20 от 21.06.2006.

По данным проведенного обследования у больного стабилизация заболевания. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg)>100/мм<sup>3</sup>. Рекомендовано провести курс лечения по описанной выше схеме.

С 28.08.2006 по 17.09.2006 в режиме дневного стационара больной получал  
25 Ронколейкин<sup>®</sup>, Циклофосфамид и Неовастат. Ронколейкин<sup>®</sup> вводился ингаляционно с использованием компрессионного небулайзера WN-112K (B.Bell).

28.08.2006, 30.08.2006, 1.09.2006, 4.09.2006, 6.09.2006, 8.09.2006, 11.09.2006, 13.09.2006, 15.09.2006 вводился Ронколейкин<sup>®</sup> по 1 мг ингаляционно с использованием  
30 компрессионного небулайзера в 8.0 мл 0.9% раствора NaCl.

28.08.2006, 30.08.2006, 1.09.2006, 4.09.2006, 6.09.2006, 8.09.2006, 11.09.2006, 13.09.2006, 15.09.2006 внутримышечно вводился препарат Циклофосфамид в дозе 200 мг.

С 28.08.2006 по 17.09.2006 ежедневно перорально больной принимал препарат  
35 Неовастат по 30 мл два раза в сутки.

Курс лечения перенес удовлетворительно.

18.09.2006. Выписан с рекомендациями:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.

40 2. Контрольное обследование - через 5 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения, остеосцинтиграфия).

25.10.2006. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 86/мм<sup>3</sup>.

45 25.10.2006. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Определялись увеличенные парааортальные лимфатические узлы на уровне первого и второго поясничного позвонков до 1 см в диаметре. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений.  
50 Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без существенной динамики по сравнению с данными от 21.08.2006.

25.10.2006. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.0 см с

четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. Без динамики по сравнению с данными от 21.08.2006.

5 27.10.2006. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне L1-L2 определялась цепочка  
10 увеличенных лимфатических узлов размерами 35×20 мм. В левом легком очаг размерами 8×10×10 мм. В правом легком - очаг 15×15×15 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 18×15 мм. Без динамики по сравнению с данными от 23.08.2006.

15 1.11.2006. Остеосцинтиграфия - отмечается накопление радиофармпрепарата в области L2 (второго поясничного позвонка) - 130%. Без существенной динамики по сравнению с исследованием от 20.04.2006.

2.11.2006. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. По данным проведенного  
20 обследования у больного констатирована стабилизация заболевания. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg) < 100/мм<sup>3</sup>. За больным устанавливается динамическое наблюдение.

Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5  
25 недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения).

4.12.2006. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 92/мм<sup>3</sup>.

30 6.12.2006. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Определялись увеличенные парааортальные лимфатические узлы на уровне первого и второго поясничного позвонков до 1 см в диаметре. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены.  
35 Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 25.10.2006.

6.12.2006. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной  
40 клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.0 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. Без динамики по сравнению с данными от 25.10.2006.

45 8.12.2006. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне L1-L2 определялась цепочка  
50 увеличенных лимфатических узлов размерами 35×25 мм. В левом легком очаг размерами 8×10×10 мм. В правом легком - очаг 18×18×15 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 18×15 мм. Без существенной динамики по сравнению с данными от 27.10.2006.

11.12.2006. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. По данным

проведенного обследования у больного констатирована стабилизация заболевания. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg)<100/мм<sup>3</sup>. За больным устанавливается динамическое наблюдение.

Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения).

10.01.2007. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 118/мм<sup>3</sup>.

11.01.2007. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Определялись увеличенные парааортальные лимфатические узлы на уровне первого и второго поясничного позвонков до 1 см в диаметре. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 6.12.2006.

11.01.2007. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.0 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. Без динамики по сравнению с данными от 6.12.2006.

15.01.2007. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне L1-L2 определялась цепочка увеличенных лимфатических узлов размерами 35×25 мм. В левом легком очаг размерами 8×10×10 мм. В правом легком - очаг 20×20×15 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 18×15 мм. Без существенной динамики по сравнению с данными от 8.12.2006.

17.01.2007. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. По данным проведенного обследования у больного констатирована стабилизация заболевания. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg)>100/мм<sup>3</sup>. Больному рекомендовано провести курс лечения по схеме, описанной ранее.

С 22.01.2007 по 11.02.2007 в амбулаторном режиме проводился курс лечения, включающий Ронколейкин<sup>®</sup>, Циклофосфамид, Неовастат.

22.01.2007, 24.01.2007, 26.01.2007, 29.01.2007, 31.01.2007, 2.02.2007, 5.02.2007, 7.02.2007, 9.02.2007 вводился Ронколейкин<sup>®</sup> по 1 мг ингаляционно с использованием компрессионного небулайзера в 10.0 мл 0.9% раствора NaCl.

22.01.2007, 24.01.2007, 26.01.2007, 29.01.2007, 31.01.2007, 2.02.2007, 5.02.2007, 7.02.2007, 9.02.2007 внутримышечно вводился препарат Циклофосфамид в дозе 200 мг.

С 22.01.2007 по 11.02.2007 ежедневно перорально больной принимал препарат Неовастат по 30 мл два раза в сутки.

Курс лечения перенес удовлетворительно.

14.02.2007. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения).

20.03.2007. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 106/мм<sup>3</sup>.

21.03.2007. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Определялись увеличенные парааортальные лимфатические узлы на уровне первого и второго поясничного позвонков до 1 см в диаметре. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены.

Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 11.01.2007.

21.03.2007. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.0 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. Без динамики по сравнению с данными от 11.01.2007.

23.03.2007. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне L1-L2 определялась цепочка увеличенных лимфатических узлов размерами 35×25 мм. В левом легком очаг размерами 8×10×10 мм. В правом легком - очаг 20×20×15 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 18×15 мм. Без динамики по сравнению с данными от 15.01.2007.

23.03.2007. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. По данным проведенного обследования у больного констатирована стабилизация заболевания. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg) > 100/мм<sup>3</sup>. Больному рекомендовано провести курс лечения по схеме, описанной ранее.

С 26.03.2007 по 15.04.2007 в амбулаторном режиме проводился курс лечения, включающий Ронколейкин<sup>®</sup>, Циклофосфамид, Неовастат.

26.03.2007, 28.03.2007, 30.03.2007, 2.04.2007, 4.04.2007, 6.04.2007, 9.04.2007, 11.04.2007, 13.04.2007 вводился Ронколейкин<sup>®</sup> по 1 мг ингаляционно с использованием компрессионного небулайзера в 10.0 мл 0.9% раствора NaCl.

26.03.2007, 28.03.2007, 30.03.2007, 2.04.2007, 4.04.2007, 6.04.2007, 9.04.2007, 11.04.2007, 13.04.2007 внутримышечно вводился препарат Циклофосфамид в дозе 200 мг.

С 26.03.2007 по 15.04.2007 ежедневно перорально больной принимал препарат Неовастат по 30 мл два раза в сутки.

Курс лечения перенес удовлетворительно.

16.04.2007. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ.

Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения, остеосцинтиграфия).

22.05.2007. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 63/мм<sup>3</sup>.

23.05.2007. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не

выявлено. Определялись увеличенные парааортальные лимфатические узлы на уровне первого и второго поясничного позвонков до 1 см в диаметре. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений.

5 Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 21.03.2007.

23.05.2007. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.0 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. Без динамики по сравнению с данными от 21.03.2007.

24.05.2007. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне L1-L2 определялась цепочка увеличенных лимфатических узлов размерами 35×25 мм. В левом легком очаг размерами 8×10×10 мм. В правом легком - очаг 20×20×15 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 18×15 мм. Без динамики по сравнению с данными от 23.03.2007.

25.05.2007. Остеосцинтиграфия - отмечается накопление радиофармпрепарата в области L2 (второго поясничного позвонка) - 130%. Без динамики по сравнению с исследованием от 1.11.2006.

25.05.2007. Больной на амбулаторном приеме в РНЦПХТ. По данным проведенного обследования у больного констатирована стабилизация заболевания. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg) < 100/мм<sup>3</sup>. За больным устанавливается динамическое наблюдение.

Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения).

27.06.2007. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 80/мм<sup>3</sup>.

4.07.2007. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. По сравнению с данными от 23.05.2007 - частичный ответ на лечение (уменьшение парааортальных лимфатических узлов).

4.07.2007. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.0 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. Без динамики по сравнению с данными от 23.05.2007.

6.07.2007. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой

почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком очаг размерами 8×10×10 мм. В правом легком - очаг 20×20×15 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом

5  
размерами 18×15 мм. По сравнению с данными от 24.05.2007 - частичный ответ на лечение (уменьшение парааортальных лимфатических узлов).

6.07.2007. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. По данным проведенного обследования у больного констатирован частичный ответ на лечение в виде редукции парааортальных лимфатических узлов. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg)<100/мм<sup>3</sup>. За больным устанавливается динамическое наблюдение.

Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5

15 недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения).

3.08.2007. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 89/мм<sup>3</sup>.

6.08.2007. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений.

25 Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 4.07.2007.

6.08.2007. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.0 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. Без динамики по сравнению с данными от 4.07.2007.

8.08.2007. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком очаг размерами 8×10×10 мм. В правом легком - очаг 20×20×15 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом

40 размерами 18×15 мм. Без динамики по сравнению с данными от 6.07.2007.

10.08.2007. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. По данным проведенного обследования у больного констатирована стабилизация заболевания. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg)<100/мм<sup>3</sup>. За больным устанавливается динамическое наблюдение.

45

Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5

недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения).

6.09.2007. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 93/мм<sup>3</sup>.

7.09.2007. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не

выявлено. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 6.08.2007.

10.09.2007. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.0 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. Без динамики по сравнению с данными от 6.08.2007.

11.09.2007. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком очаг размерами 8×10×10 мм. В правом легком - очаг 20×20×15 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 20×15 мм. Без существенной динамики по сравнению с данными от 8.08.2007

12.09.2007. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. По данным проведенного обследования у больного констатирована стабилизация заболевания. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg) < 100/мм<sup>3</sup>. За больным устанавливается динамическое наблюдение.

Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения).

12.10.2007. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 118/мм<sup>3</sup>.

15.10.2007. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 7.09.2007.

15.10.2007. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.0 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. Без динамики по сравнению с данными от 7.09.2007.

17.10.2007. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком очаг размерами 8×10×10 мм. В правом легком - очаг 20×20×20 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 20×15 мм. Без существенной динамики по сравнению с данными от 11.09.2007

19.10.2007. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. По данным



проведенного обследования у больного констатирована стабилизация заболевания. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg)>100/мм<sup>3</sup>. Больному рекомендовано провести курс лечения по схеме, описанной ранее.

5 С 22.10.2007 по 11.11.2007 в амбулаторном режиме проводился курс лечения, включающий Ронколейкин<sup>®</sup>, Циклофосфамид, Неовастат.

22.10.2007, 24.10.2007, 26.10.2007, 29.10.2007, 31.10.2007, 2.11.2007, 5.11.2007, 7.11.2007, 9.11.2007 вводился Ронколейкин<sup>®</sup> по 1 мг ингаляционно с использованием компрессионного небулайзера в 10.0 мл 0.9% раствора NaCl.

10 22.10.2007, 24.10.2007, 26.10.2007, 29.10.2007, 31.10.2007, 2.11.2007, 5.11.2007, 7.11.2007, 9.11.2007 внутримышечно вводился препарат Циклофосфамид в дозе 200 мг.

С 22.10.2007 по 11.11.2007 ежедневно перорально больной принимал препарат Неовастат по 30 мл два раза в сутки.

15 Курс лечения перенес удовлетворительно.

12.11.2007. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.

20 2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения, остеосцинтиграфия).

14.12.2007. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 109/мм<sup>3</sup>.

25 17.12.2007. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 15.10.2007.

30 17.12.2007. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.0 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. Без динамики по сравнению с данными от 15.10.2007.

40 18.12.2007. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком очаг размерами 8×10×10 мм. В правом легком - очаг 20×20×20 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 20×15 мм. Без динамики по сравнению с данными от 17.10.2007.

45 19.12.2007. Остеосцинтиграфия - отмечается накопление радиофармпрепарата в области L2 (второго поясничного позвонка) - 130%. Без динамики по сравнению с исследованием от 25.05.2007.

50 20.12.2007. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. По данным проведенного обследования у больного констатирована стабилизация заболевания. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg)>100/мм<sup>3</sup>. Больному рекомендовано провести курс лечения по схеме, описанной ранее.

С 24.12.2007 по 13.01.2008 в амбулаторном режиме проводился курс лечения, включающий Ронколейкин<sup>®</sup>, Циклофосфамид, Неовастат.

24.12.2007, 26.12.2007, 28.12.2007, 31.12.2007, 2.01.2008, 4.01.2008, 7.01.2008, 9.01.2008, 11.01.2008 вводился Ронколейкин® по 1 мг ингаляционно с использованием компрессионного небулайзера в 10.0 мл 0.9% раствора NaCl.

24.12.2007, 26.12.2007, 28.12.2007, 31.12.2007, 2.01.2008, 4.01.2008, 7.01.2008, 9.01.2008, 11.01.2008 внутримышечно вводился препарат Циклофосфамид в дозе 200 мг.

С 24.12.2007 по 13.01.2008 ежедневно перорально больной принимал препарат Неовастат по 30 мл два раза в сутки.

Курс лечения перенес удовлетворительно.

15.01.2008. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ.

Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения).

15.02.2008. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 72/мм<sup>3</sup>.

18.02.2008. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 17.12.2007.

18.02.2008. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.0 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. Без динамики по сравнению с данными от 17.12.2007.

20.02.2008. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком очаг размерами 8×10×10 мм. В правом легком - очаг 15×20×20 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 20×15 мм. Без существенной динамики по сравнению с данными от 18.12.2007.

21.02.2008. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. По данным проведенного обследования у больного констатирована стабилизация заболевания. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg) < 100/мм<sup>3</sup>. За больным устанавливается динамическое наблюдение.

Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения).

24.03.2008. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 84/мм<sup>3</sup>.

25.03.2008. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Мочевой пузырь - без

патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 18.02.2008.

5 25.03.2008. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.0 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и  
10 средостении не было. Синусы свободны. Без динамики по сравнению с данными от 18.02.2008.

26.03.2008. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком очаг размерами 8×10×10  
15 мм. В правом легком - очаг 15×20×20 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 20×15 мм. Без динамики по сравнению с данными от 20.02.2008.

28.03.2008. Больной на амбулаторном приеме в РНЦПХТ. По данным  
20 проведенного обследования у больного констатирована стабилизация заболевания. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg)<100/мм<sup>3</sup>. За больным устанавливается динамическое наблюдение.

Рекомендовано:

25 1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения).

30 29.04.2008. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 90/мм<sup>3</sup>.

29.04.2008. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены.  
35 Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 25.03.2008.

29.04.2008. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.0 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком -  
40 образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. Без динамики по сравнению с данными от 25.03.2008.

30.04.2008. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой  
45 почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком очаг размерами 8×10×10 мм. В правом легком - очаг 15×20×20 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом  
50 размерами 20×15 мм. Без динамики по сравнению с данными от 26.03.2008.

30.04.2008. Больной на амбулаторном приеме в РНЦПХТ. По данным проведенного обследования у больного констатирована стабилизация заболевания. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg)<100/мм<sup>3</sup>.

За больным устанавливается динамическое наблюдение.

Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения, остеосцинтиграфия).

3.06.2008. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 92/мм<sup>3</sup>.

3.06.2008. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 29.04.2008.

3.06.2008. Остеосцинтиграфия - отмечается накопление радиофармпрепарата в области L2 (второго поясничного позвонка) - 130%. Без динамики по сравнению с исследованием от 19.12.2007.

4.06.2008. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.0 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. Без динамики по сравнению с данными от 29.04.2008.

6.06.2008. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком очаг размерами 8×10×10 мм. В правом легком - очаг 15×20×20 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 20×15 мм. Без динамики по сравнению с данными от 30.04.2008.

6.06.2008. Больной на амбулаторном приеме в РНЦПХТ. По данным проведенного обследования у больного констатирована стабилизация заболевания. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg) < 100/мм<sup>3</sup>. За больным устанавливается динамическое наблюдение.

Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения).

10.07.2008. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 123/мм<sup>3</sup>.

11.07.2008. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 3.06.2008.

15.07.2008. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.3 см с

четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. Без существенной динамики по сравнению с данными от 4.06.2008.

5 16.07.2008. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком очаг размерами 10×12×11 мм. В правом легком - очаг 15×20×20 мм. В области L2 (второго поясничного  
10 позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 20×15 мм. Без существенной динамики по сравнению с данными от 6.06.2008.

17.07.2008. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. По данным проведенного обследования у больного констатирована стабилизация заболевания.  
15 Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg)>100/мм<sup>3</sup>. Больному рекомендовано провести курс лечения по схеме, описанной ранее.

С 21.07.2008 по 10.08.2008 в амбулаторном режиме проводился курс лечения, включающий Ронколейкин<sup>®</sup>, Циклофосфамид, Неовастат.

20 21.07.2008, 23.07.2008, 25.07.2008, 28.07.2008, 30.07.2008, 1.08.2008, 4.08.2008, 6.08.2008, 8.08.2008 вводился Ронколейкин<sup>®</sup> по 1 мг ингаляционно с использованием компрессионного небулайзера в 10.0 мл 0.9% раствора NaCl.

21.07.2008, 23.07.2008, 25.07.2008, 28.07.2008, 30.07.2008, 1.08.2008, 4.08.2008, 6.08.2008,  
25 8.08.2008 внутримышечно вводился препарат Циклофосфамид в дозе 200 мг.

С 21.07.2008 по 10.08.2008 ежедневно перорально больной принимал препарат Неовастат по 30 мл два раза в сутки.

Курс лечения перенес удовлетворительно.

11.08.2008. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ.

30 Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование  
35 малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения).

16.09.2008. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 118/мм<sup>3</sup>.

17.09.2008. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Мочевой пузырь - без  
40 патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 11.07.2008.

45 17.09.2008. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.3 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. Без существенной динамики по сравнению с  
50 данными от 15.07.2008.

18.09.2008. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком очаг размерами 10×12×11

мм. В правом легком - очаг 15×20×20 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 20×15 мм. Без динамики по сравнению с данными от 16.07.2008.

19.09.2008. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. По данным проведенного обследования у больного констатирована стабилизация заболевания. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg) > 100/мм<sup>3</sup>. Больному рекомендовано провести курс лечения по схеме, описанной ранее.

С 22.09.2008 по 12.10.2008 в амбулаторном режиме проводился курс лечения, включающий Ронколейкин<sup>®</sup>, Циклофосфамид, Неовастат.

22.09.2008, 24.09.2008, 26.09.2008, 29.09.2008, 1.10.2008, 3.10.2008, 6.10.2008, 8.10.2008, 10.10.2008 вводился Ронколейкин<sup>®</sup> по 1 мг ингаляционно с использованием компрессионного небулайзера в 10.0 мл 0.9% раствора NaCl.

22.09.2008, 24.09.2008, 26.09.2008, 29.09.2008, 1.10.2008, 3.10.2008, 6.10.2008, 8.10.2008, 10.10.2008 внутримышечно вводился препарат Циклофосфамид в дозе 200 мг.

С 22.09.2008 по 12.10.2008 ежедневно перорально больной принимал препарат Неовастат по 30 мл два раза в сутки.

Курс лечения перенес удовлетворительно.

14.10.2008. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ.

Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения, остеосцинтиграфия).

19.11.2008. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 110/мм<sup>3</sup>.

19.11.2008. Остеосцинтиграфия - отмечается накопление радиофармпрепарата в области L2 (второго поясничного позвонка) - 130%. Без динамики по сравнению с исследованием от 3.06.2008.

20.11.2008. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 17.09.2008.

20.11.2008. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1.3 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. Без существенной динамики по сравнению с данными от 17.09.2008.

21.11.2008. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком очаг размерами 10×12×11 мм. В правом легком - очаг 15×20×20 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 20×15 мм. Без динамики по сравнению с данными от 18.09.2008.

21.11.2008. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. По данным проведенного обследования у больного констатирована стабилизация заболевания.

Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg)>100/мм<sup>3</sup>.  
 Больному рекомендовано провести курс лечения по схеме, описанной ранее.

С 24.11.2008 по 14.12.2008 в амбулаторном режиме проводился курс лечения, включающий Ронколейкин<sup>®</sup>, Циклофосфамид, Неовастат.

24.11.2008, 26.11.2008, 28.11.2008, 1.12.2008, 3.12.2008, 5.12.2008, 8.12.2008, 10.12.2008, 12.12.2008 вводился Ронколейкин<sup>®</sup> по 1 мг ингаляционно с использованием компрессионного небулайзера в 10.0 мл 0.9% раствора NaCl.

24.11.2008, 26.11.2008, 28.11.2008, 1.12.2008, 3.12.2008, 5.12.2008, 8.12.2008, 10.12.2008, 12.12.2008 внутримышечно вводился препарат Циклофосфамид в дозе 200 мг.

С 24.11.2008 по 14.12.2008 ежедневно перорально больной принимал препарат Неовастат по 30 мл два раза в сутки.

Курс лечения перенес удовлетворительно.

16.12.2008. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ.

Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения).

19.01.2009. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 108/мм<sup>3</sup>.

20.01.2009. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 20.11.2008.

21.01.2009. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было.

Синусы свободны. Без существенной динамики по сравнению с данными от 20.11.2008.

23.01.2009. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком очаг размерами 10×10×10 мм. В правом легком - очаг 15×20×20 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 20×15 мм. Без существенной динамики по сравнению с данными от 21.11.2008.

23.01.2009. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. По данным проведенного обследования у больного констатирована стабилизация заболевания.

Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg)>100/мм<sup>3</sup>.  
 Больному рекомендовано провести курс лечения по схеме, описанной ранее.

С 26.01.2009 по 15.02.2009 в амбулаторном режиме проводился курс лечения, включающий Ронколейкин<sup>®</sup>, Циклофосфамид, Неовастат.

26.01.2009, 28.01.2009, 30.01.2009, 2.02.2009, 4.02.2009, 6.02.2009, 9.02.2009, 11.02.2009, 13.02.2009 вводился Ронколейкин<sup>®</sup> по 1 мг ингаляционно с использованием компрессионного небулайзера в 10.0 мл 0.9% раствора NaCl.

26.01.2009, 28.01.2009, 30.01.2009, 2.02.2009, 4.02.2009, 6.02.2009, 9.02.2009, 11.02.2009, 13.02.2009 внутримышечно вводился препарат Циклофосфамид в дозе 200 мг.

С 26.01.2009 по 15.02.2009 ежедневно перорально больной принимал препарат Неовастат по 30 мл два раза в сутки.

5 Курс лечения перенес удовлетворительно.

16.02.2009. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ.

Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5  
10 недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения).

15 24.03.2009. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 104/мм<sup>3</sup>.

25.03.2009. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений.  
20 Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 20.01.2009.

25.03.2009. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 1 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2  
25 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. Без динамики по сравнению с данными от 21.01.2009.

27.03.2009. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии.

30 Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком очаг размерами 10×10×10 мм. В правом легком - очаг 15×20×20 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 20×15 мм. Без динамики по сравнению с данными от 23.01.2009.

35 30.03.2009. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. По данным проведенного обследования у больного констатирована стабилизация заболевания. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg)>100/мм<sup>3</sup>. Больному рекомендовано провести курс лечения по схеме, описанной ранее.

С 30.03.2009 по 19.04.2009 в амбулаторном режиме проводился курс лечения,  
40 включающий Ронколейкин<sup>®</sup>, Циклофосфамид, Неовастат.

30.03.2009, 1.04.2009, 3.04.2009, 6.04.2009, 8.04.2009, 10.04.2009, 13.04.2009, 15.04.2009, 17.04.2009 вводился Ронколейкин<sup>®</sup> по 1 мг ингаляционно с использованием компрессионного небулайзера в 10.0 мл 0.9% раствора NaCl.

45 30.03.2009, 1.04.2009, 3.04.2009, 6.04.2009, 8.04.2009, 10.04.2009, 13.04.2009, 15.04.2009, 17.04.2009 внутримышечно вводился препарат Циклофосфамид в дозе 200 мг.

С 30.03.2009 по 19.04.2009 ежедневно перорально больной принимал препарат Неовастат по 30 мл два раза в сутки.

Курс лечения перенес удовлетворительно.

50 20.04.2009. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ.

Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5  
недель.



2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения, остеосцинтиграфия).

26.05.2009. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 82/мм<sup>3</sup>.

27.05.2009. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 25.03.2009.

27.05.2009. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 0,5 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и средостении не было. Синусы свободны. По сравнению с данными от 25.03.2009 - частичный ответ в виде уменьшения размеров очага в левом легком.

27.05.2009. Остеосцинтиграфия - отмечается накопление радиофармпрепарата в области L2 (второго поясничного позвонка) - 130%. Без динамики по сравнению с исследованием от 19.11.2008.

28.05.2009. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком очаг размерами 5×5×8 мм. В правом легком - очаг 15×15×18 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 20×15 мм. По сравнению с данными от 27.03.2009. - частичный ответ на лечение в виде уменьшения размеров обоих легочных очагов более чем на 30%.

28.05.2009. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. По данным проведенного обследования у больного - частичный ответ на лечение в виде уменьшения размеров обоих легочных очагов. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg) < 100/мм<sup>3</sup>. За больным устанавливается динамическое наблюдение.

Рекомендовано:

1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, костей в области метастатического поражения).

1.07.2009. Иммунограмма. CD4+CD25+Foxp3Treg - 94/мм<sup>3</sup>.

2.07.2009. УЗИ. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Парааортальные лимфатические узлы не увеличены. Мочевой пузырь - без патологических изменений. Печень однородная. Желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа - без особенностей. Селезенка - без патологических изменений. Правая почка: паренхима не изменена, полостная система не расширена. Без динамики по сравнению с данными от 27.05.2009.

3.07.2009. Рентгенограмма легких. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в левом легком определялось округлое образование диаметром 0,5 см с четкими границами, не связанное с плеврой и средостением. В правом легком - образование - 2 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов в корне и

средостении не было. Синусы свободны. Без динамики по сравнению с данными от 27.05.2009.

7.07.2009. Компьютерно-томографическое исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии.

5 Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком очаг размерами 5×5×8 мм. В правом легком - очаг 15×15×18 мм. В области L2 (второго поясничного позвонка) определялся участок деструкции с мягкотканым компонентом размерами 20×15 мм. Без динамики по сравнению с данными от 28.05.2009.

10 9.07.2009. Больной на амбулаторном приеме в РНЦРХТ. По данным проведенного обследования у больного - частичный ответ на лечение в виде уменьшения размеров обоих легочных очагов. Абсолютная концентрация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Foxp3Treg)<100/мм<sup>3</sup>. За больным устанавливается динамическое наблюдение.

Рекомендовано:

15 1. Иммунограмма (абсолютная концентрация CD4+CD25+Foxp3Treg) - через 5 недель.

2. Контрольное обследование - через 4-6 недель (ультразвуковое исследование малого таза, компьютерная томография легких, брюшной полости, малого таза, 20 костей в области метастатического поражения).

К настоящему времени больной жив и продолжает наблюдаться в РНЦРХТ. От момента диагностики диссеминированного почечно-клеточного прошло 30 месяцев.

К настоящему времени предложенный способ прошел клиническую апробацию у 52 25 больных. Из них 12 относились к группе с неблагоприятным прогнозом по шкале MSKCC, 38 - к промежуточной группе и 8 - к группе с благоприятным прогнозом.

В группе с благоприятным прогнозом у 4 (50%) больных удалось достичь 30 частичного ответа на лечение (уменьшение размеров метастатических очагов более чем на 30%) и у 4 (50%) - стабилизации заболевания более 6 месяцев.

В группе больных с промежуточным прогнозом у 3 (7,9%) больных был достигнут 35 полный ответ на лечение (исчезновение метастатических очагов), у 18 (47,4%) - частичный ответ, у 11 (28,9%) - стабилизация заболевания и у 6 (15,8%) - прогрессирование.

В группе больных с неблагоприятным прогнозом у 3 (25%) больных - частичный 40 ответ на лечение, у 4 (33,3%) - стабилизация и у 5 (41,7%) - прогрессирование.

В группе в целом полный ответ на лечение достигнут у 3 (5,8%), частичный ответ - 40 у 25(48%), стабилизация заболевания - у 19 (36,5%) больных. У 11 (9,7%) больных отмечено прогрессирование заболевания. Медиана времени до прогрессирования составила 8,2 месяца. Предлагаемый способ применяется нами начиная с 2005 года, поэтому к настоящему времени не получено данных по пятилетней выживаемости, однако хорошие непосредственные результаты позволяют надеяться на улучшение 45 отдаленных результатов.

Способ по сравнению с известными имеет ряд существенных преимуществ:

1. Позволяет улучшить непосредственные результаты лечения больных с 50 диссеминированным почечно-клеточным раком. Положительный клинический эффект (сумма полных и частичных ответов) достигнут у 53,8% (28 больных) стабилизация заболевания - у 36,5% (19 больных), медиана времени до прогрессирования - 8,2 месяца, в то время как в прототипе частичный ответ достигнут лишь у одного больного, а стабилизация заболевания - у 3 (12,5%), а медиана времени до прогрессирования составила 3,5 месяца.

2. Основан на использовании современных достижений молекулярной биологии и клеточной иммунологии.

3. Может использоваться самостоятельно или в сочетании с другими вариантами лечения диссеминированного почечно-клеточного рака.

5 4. Обладает существенно меньшим числом побочных эффектов по сравнению с другими вариантами лечения. У 4 больных в ходе лечения отмечалась тошнота, легко купирующаяся при использовании противорвотных средств. Гематологических осложнений не было отмечено ни у одного из больных. В прототипе у 10  
10 больных (27,8%) отмечены гематологические осложнения и у 1 больного - желудочное кровотечение.

5. Может использоваться амбулаторно.

15 Способ лечения диссеминированного почечно-клеточного рака разработан на базе урологического отделения ФГУ «РНЦРХТ РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ» и к настоящему времени прошел клиническую апробацию у 52 пациентов с положительным результатом.

#### Формула изобретения

20 Способ лечения диссеминированного почечно-клеточного рака, включающий введение больному циклофосфамида, отличающийся тем, что предварительно в периферической крови больного определяют абсолютную концентрацию клеток с фенотипом CD4+CD25+Foxp3Treg в мм<sup>3</sup>, при его значении выше 100 клеток/мм<sup>3</sup>,  
25 больному в течение трех недель одновременно с циклофосфамидом вводят Ронколейкин, причем циклофосфамид вводят в количестве 200 мг внутримышечно три раза в неделю через день, а Ронколейкин - три раза в неделю, одновременно с циклофосфамидом в количестве 1 мг внутривенно капельно в течение двух часов, растворяя его в 400 мл физиологического раствора или в той же дозе ингаляционно,  
30 растворяя его в 8-10 мл физиологического раствора, также в течение трех недель вводят Неовастат по 30 мл два раза в день перорально ежедневно, после окончания курса лечения повторяют каждые 5 недель определение в крови абсолютной концентрации клеток с фенотипом CD4+CD25+Foxp3Treg в мм<sup>3</sup> и если при повторном  
35 определении ее значение выше 100 клеток/мм<sup>3</sup>, лечение продолжают по той же схеме, а ниже 100 клеток/мм<sup>3</sup> за больным устанавливают динамическое наблюдение.

40

45

50