

ВЛИЯНИЕ МЕТОДОВ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НА ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Камышов С.В.*

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент

УДК: 618.143-006:615.37

DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.95.15.014

Резюме. Применяемые для лечения рака шейки матки (РШМ) химиотерапевтические методы и лучевая терапия, вызывают у пациенток иммуносупрессию, в связи с чем данной категории больных показано проведение иммунокорректирующей терапии. Методы экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) по своей сути, являются эффективным расширением лечебного плазмафереза. Однако в литературе недостаточно сведений об использовании методов ЭИФТ в лечении РШМ, а также их влияние на отдаленные результаты противоопухолевой терапии. Объектом исследования служили 136 больных РШМ с II–III клиническими стадиями заболевания, получавших стандартное комбинированное лечение, со средним возрастом $45,7 \pm 7,07$ лет. Всего II стадия была диагностирована у 90 (66,2%) и III стадия – у 46 (33,8%) больных. Больные были распределены в следующие группы: 1 группа – 42 (31,0%) больных, получавшие ЭИФТ без плазмафереза (ПФ); 2 группа – 34 (25,0%) больных, получавшие ЭИФТ с предварительным ПФ; 3 контрольная группа – 60 (44,1%) больных без проведения иммунокорректирующей терапии. Проведение сопроводительной иммунотерапии в комбинированном и комплексном лечении позволило увеличить 5-летнюю выживаемость больных РШМ на 10,3% при использовании ЭИФТ и на 15,6% – при ЭИФТ+ПФ. Полученные результаты свидетельствуют о способности методов сопроводительной ЭИФТ усилить противоопухолевый эффект традиционных методов лечения. Наибольшей эффективностью в комплексном лечении больных РШМ II–III стадий обладает схема сопроводительной иммунотерапии, включающая низкообъемный плазмаферез с последующей ЭИФТ, которая позволяет повысить показатели пятилетней выживаемости пациенток, увеличить медиану выживаемости без прогрессирования и медиану общей выживаемости, а также снижает наблюдаемое отношение риска прогрессирования и смерти.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, плазмаферез, рак шейки матки, экстракорпоральная иммунофармакотерапия.

Рак шейки матки (РШМ) – одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей женской половой сферы, частота заболеваемости во всем мире варьирует от 10 до 40 на 100 тыс. женского населения [8]. Известно, что у онкогинекологических больных отмечается снижение иммунитета, особенно клеточного звена иммунной системы, являющегося наиболее важным в механизмах защиты организма от опухолевого роста. Применяемые для лечения РШМ химиотерапевтические методы и лучевая терапия, вызывают у пациенток иммуносупрессию, следствием которой являются подавление костномозгового кроветворения и инфекционные осложнения, а также развитие дисбиоза кишечника. В связи с этим, данные больные составляют особую группу пациентов, которым показано проведение иммунокорректирующей терапии [5; 7; 9].

Одним из методов, давно и успешно применяемых для купирования интоксикации в различных разделах медицины, является лечебный плазмаферез, который

INFLUENCE OF SUPPLEMENTARY EXTRACORPORAL IMMUNOTHERAPY METHODS ON LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

Kamyshov S.V.*

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

Abstract. Used for the treatment of cervical cancer (CC) chemotherapeutic methods and radiation therapy, cause immunosuppression in patients, in connection with which these patients are shown immunocorrective therapy. The methods of extracorporeal immunopharmacotherapy (EIFT) are, by their nature, an effective extension of therapeutic plasma exchange. However, in the literature there is insufficient information on the use of EIFT methods in the treatment of CC, as well as their effect on the long-term results of antitumor therapy. The object of the study was 136 patients with CC with II-III clinical stages of the disease who received standard combined treatment with an average age of $45,7 \pm 7,07$ years. In total, stage II was diagnosed in 90 (66,2%) and stage III in 46 (33,8%) patients. The patients were divided into the following groups: 1 group – 42 (31,0%) patients who received EIFT without plasma exchange (PF); Group 2 – 34 (25,0%) patients who received EIFT with preliminary IF; control group 3 – 60 (44,1%) patients without immunocorrective therapy. Conducting accompanying immunotherapy in combined and complex treatment allowed to increase the 5-year survival of patients with CC by 10.3% with the use of EIFT and 15.6% with EIFT + PF. The obtained results testify the ability of accompanying EIFT methods to enhance the antitumor effect of traditional treatment methods. The accompanying immunotherapy scheme, including low-volume plasmapheresis followed by EIFT, has the highest efficacy in complex treatment of patients with CC of the II–III stages, which improves the five-year survival rate of patients, increases the median progression-free survival and median overall survival, and also reduces the observed ratio of progression and death.

Keywords: cervical cancer, extracorporeal immunopharmacotherapy, immunomodulators, plasmapheresis

заключается в удалении плазмы крови, содержащей антигена, циркулирующие иммунные комплексы, цитокины, продукты клеточного метаболизма и распада тканей. А методы экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) по своей сути, являются эффективным расширением лечебного плазмафереза [1; 3]. При использовании ЭИФТ происходит дополнительное выделение лейкоцитарной фракции, которая затем подвергается обработке вне организма определенным лекарственным препаратом, в то время как при плазмаферезе клеточные элементы сразу после их отделения от плазмы возвращают пациенту. Обработанные при ЭИФТ лейкоциты, после возврата в кровеносное русло, становятся способными синтезировать различные факторы активации иммунной системы [6; 10].

Данное направление иммунокоррекции имеет большие перспективы в онкологической практике в связи с возможностью снимать последствия раковой и химиолучевой интоксикации, а также активировать собственную

* e-mail: sergei_kamyshov@mail.ru

систему противоопухолевой защиты организма. Однако, в литературе недостаточно сведений об использовании метода ЭИФТ в лечении РШМ [2; 4]. Определение оптимальных доз препаратов, последовательности различных воздействий на иммунную систему, а также влияние методов иммунотерапии на ближайшие и отдаленные результаты противоопухолевой терапии, ещё требуют дальнейших исследований.

Целью нашего исследования было изучение отдаленных результатов сопроводительной ЭИФТ у больных РШМ II–III стадий заболевания.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 136 больных РШМ с $T_{2-3}N_{0-1}M_0$ стадией заболевания (II–III клинические стадии), проходивших обследование и комплексное лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии МЗ РУз за период с 2004 по 2016 г. Возраст обследованных больных был от 21 до 74 лет, средний возраст составил $45,7 \pm 7,07$ лет.

Стадирование заболевания проводилось согласно Международной клинической классификации TNM (7-е издание, 2009 г.). Как следует из представленных данных, при РШМ IIА стадия заболевания встречалась у 49 (36,0%) пациенток, IIВ – у 41 (30,1%), IIIА – у 16 (11,8%) и IIIВ стадия – у 30 (22,1%) больных. Всего II стадия была диагностирована у 90 (66,2%) и III стадия – у 46 (33,8%) больных (табл. 1).

При проведении морфологических исследований у больных РШМ гистологически верифицировали плоскоклеточный рак – у 129 (94,8%), у 7 (5,1%) – светлоклеточную аденокарциному.

В соответствии с проводимыми методами иммунотерапии в составе комплексного лечения, больные были распределены в следующие группы: 1 группа – 42 (31,0%) больных, получавшие ЭИФТ без плазмафереза (ПФ); 2 группа – 34 (25,0%) больных, получавшие ЭИФТ с предварительным ПФ; 3 контрольная группа – 60 (44,1%) больных без проведения иммунокорректирующей терапии.

Все больные РШМ получали комплексное лечение, включающее проведение неoadъювантной химиотерапии (ХТ) на основе препаратов платины по стандартным схемам с последующей радикальной гистерэктомией (3–5 типов) и систематической тазовой лимфаденэктомии, начиная от половины длины общей подвздошной артерии вниз до бедренного кольца, включая пресакральные, наружные, внутренние и obturatorные лимфоузлы.

Послеоперационное химиолучевое лечение осуществлялось по радикальной программе: сочетанная лучевая терапия (ЛТ) (суммарная очаговая доза на т.А – 85–90 Гр, на т.В – 55–60 Гр) + еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м² на протяжении 6–7 недель проведения ЛТ.

Сопроводительная иммунотерапия проводилась в до- и послеоперационном периоде. В 1-й группе

42 (31,0%) больным РШМ проводили ЭИФТ путем эксфузии 200–250 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо», инкубацией с иммуномодуляторами: тималин в суммарной дозе 60 мг (за 3 процедуры), циклоферон в суммарной дозе 750 мг (за 3 процедуры) или полиоксидоний в суммарной дозе 36 мг (за 3 процедуры) при 37° С в течение 60–100 мин. с последующей реинфузией полученного конъюгата.

Во 2-й группе у 34 (25,0%) больных применяли метод ЭИФТ, который являлся расширением возможностей плазмафереза. Осуществляли эксфузию 500–1000 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо», затем проводили ее центрифугирование при 3000 об/мин. в течение 30 мин. Удаляли 50–80 мл надосадочного слоя плазмы крови, содержащий антитела, циркулирующие иммунные комплексы, цитокины, продукты клеточного метаболизма. Затем полученную лейкотромбомассу и эритроцитарную массу инкубировали с указанными выше иммуномодуляторами при 37° С в течение 60–100 мин., с последующим возвращением конъюгата в кровеносную систему больных.

В 3-й контрольной группе 60 (44,1%) больным РШМ иммунотерапию не проводили.

Результаты и обсуждение

В использованной нами методике низкообъемный плазмаферез был призван не только обеспечить удаление аутоантител, иммунных комплексов и иных патологических метаболитов, содержащихся в плазме крови, но и позволял провести более эффективную стимуляцию очищенной от метаболитов лейкотромбомассы. При этом происходит деблокировка специфических рецепторов лимфоцитов за счёт устранения патологических продуктов метаболизма. Обработанные при ЭИФТ лейкоциты, после возврата в кровеносное русло, становятся способными синтезировать различные факторы активации иммунной системы.

Полученные результаты показали, что у больных РШМ изменения в показателях крови до лечения были связаны с развитием опухолевого процесса, хронической интоксикацией вследствие этого и проведения химиолучевой терапии и выражались в снижении уровня гемоглобина, количества эритроцитов, а также уровня лейкоцитов и лимфоцитов. Проведение сопроводительной иммунотерапии позволило повысить данные показатели крови, при этом наблюдалась также нормализация показателей клеточного и гуморального иммунитета. Наиболее лучшие результаты наблюдались после применения ЭИФТ+ПФ.

Применение методики ЭИФТ также позволило устранить признаки III и IV степеней токсичности после химиотерапевтического воздействия у больных РШМ. При этом более, чем в половине случаев удалось полностью купировать основные клинические проявления токсичности химиотерапии. Кроме того, у пациенток существенно улучшились показатели субъективного

состояния по шкале ECOG (ВОЗ), а также показатели физического и психического компонентов качества их жизни согласно опроснику SF-36.

Оценка влияния методик ЭИФТ на отдаленные результаты лечения проводилась путем изучения показателей общей и безрецидивной выживаемости больных РШМ и РЯ после окончания лечения. В первый год наблюдения за больными проводились каждые 3 месяца, затем – каждые 6 месяцев. Сроки наблюдения составили от 3 до 10 лет.

В наших исследованиях показатели общей 5-летней выживаемости больных РШМ после комплексной терапии в сочетании с сопроводительной иммунотерапией составили: в 1-й группе больных, получающих ЭИФТ без ПФ – $69,3 \pm 6,2\%$ ($P = 0,037$); во 2-й группе, получающих ЭИФТ с предварительным ПФ – $74,3 \pm 7,1\%$ ($P = 0,041$) и в 3-й контрольной группе больных без проведения иммунотерапии – $58,7 \pm 5,8\%$ (Рис. 1).

По литературным данным, 5-летняя выживаемость у больных РШМ составляет 65% и варьирует от 15 до 80% в зависимости от распространения опухолевого процесса. При этом пятилетняя выживаемость при стадии ПВ составляет 48–63%, ПША – 35–44%, ПШВ – 12–31,5%. В среднем при II стадии 5-летняя выживаемость составляет 40–67%, при III стадии – 35–45%. Полученные нами результаты выживаемости в целом укладываются в литературные данные с учётом рассматриваемых в нашем исследовании стадий заболевания и свидетельствуют об эффективности сопроводительной ЭИФТ [2; 8].

Медиана выживаемости без прогрессирования (progression-free survival, PFS) у больных РШМ в группе с ЭИФТ составила 7,2 мес. (95% CI 6,5–7,9), в группе с ЭИФТ и ПФ – 7,7 мес. (95% CI 7,2–8,2) и в контрольной группе – 5,7 мес. (95% CI 4,8–6,6), ($p = 0,0031$). Медиана общей выживаемости (overall survival, OS) в группе с ЭИФТ составила 13,5 мес. (95% CI 11,3–15,7), в группе с ЭИФТ и ПФ – 14,2 мес. (95% CI 12,1–16,3) и в контрольной группе – 12,4 мес. (95% CI 10,8–13,9; $p = 0,0027$).

Наблюдаемое отношение риска (hazard ratio, HR) прогрессирования в группе больных РШМ с ЭИФТ (HR 0,737; 95% CI 0,665–0,809; $p = 0,035$) снижается на 26,3% в сравнении с контрольной группой и отношение риска смерти (HR 0,911; 95% CI 0,868–0,954; $p = 0,031$) – на 8,9%. В группе с ЭИФТ и ПФ эти показатели составили (HR 0,649; 95% CI 0,586–0,712; $p = 0,037$) и (HR 0,855; 95% CI 0,794–0,916; $p = 0,034$), и снижение их составило 35,1% и 14,5%, соответственно (Рис. 2).

Таким образом, проведение сопроводительной иммунотерапии в комбинированном и комплексном лечении позволило увеличить 5-летнюю выживаемость больных РШМ на 10,3% при использовании ЭИФТ и на 15,6% – при ЭИФТ+ПФ. Полученные результаты свидетельствуют о способности методов сопроводительной ЭИФТ усилить противоопухолевый эффект традиционных методов лечения и снижать токсические эффекты химиолучевой терапии. При этом наибольшей

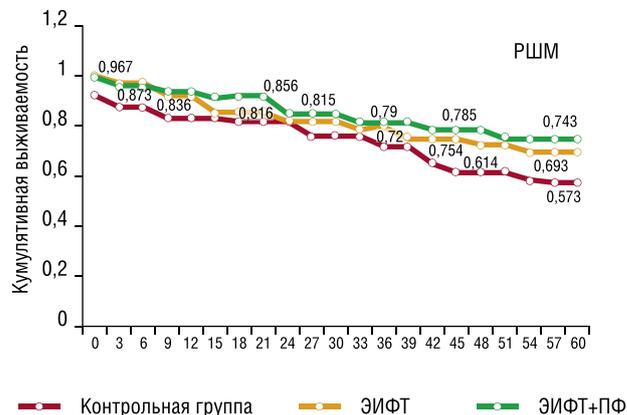


Рис. 1. Сравнительная оценка общей кумулятивной пятилетней выживаемости по Kaplan E.L. et Meier P. больных РШМ в зависимости от вида иммунотерапии в комплексном лечении.

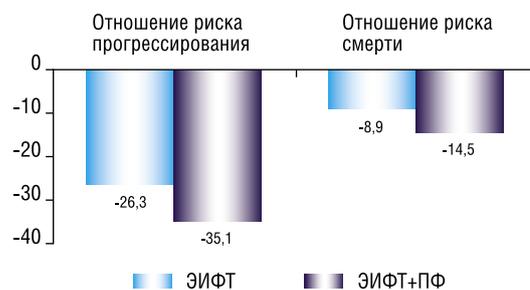


Рис. 2. Отношение риска (hazard ratio, HR) прогрессирования и риска смерти у больных РШМ.

эффективностью в комплексном лечении больных РШМ II–III стадий обладает схема иммунотерапии, включающая прерывистый низкообъемный ПФ с последующей ЭИФТ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в данной публикации. Финансирование исследований осуществлялось Министерством здравоохранения Узбекистана в рамках научных клинических исследований в РСНПМЦОиР МЗ РУз.

Выводы

1. Показатели общей 5-летней выживаемости у больных раком шейки матки (РШМ) II–III стадий после комплексной терапии в сочетании с иммунотерапией составили: в группе больных, получающих ЭИФТ без плазмафереза – $69,3 \pm 6,2\%$ ($P = 0,037$), в группе пациентов, получающих ЭИФТ с предварительным плазмаферезом – $74,3 \pm 7,1\%$ ($P = 0,041$) и в контрольной группе без проведения иммунотерапии – $58,7 \pm 5,8\%$.
2. Медиана выживаемости без прогрессирования у больных РШМ в группе с ЭИФТ составила 7,2 мес. (95% CI 6,5–7,9), в группе с ЭИФТ и ПФ – 7,7 мес. (95% CI 7,2–8,2) и в контрольной группе – 5,7 мес. (95% CI 4,8–6,6), ($p = 0,0031$). Медиана общей выживаемости (overall survival, OS) в группе с ЭИФТ составила 13,5 мес. (95% CI 11,3–15,7), в группе с ЭИФТ

Табл. 1. Распределение больных РШМ по стадиям заболевания и системе TNM

TNM	FIGO	Группа иммунотерапии (ИТ)						Всего, n = 136				
		1		2		3		Абс.	%	Ст.	Абс.	%
		ЭИФТ, n = 42		ЭИФТ + ПФ, n = 34		без ИТ, n = 60						
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%					
T _{2a} N ₀ M ₀	IIA	15	35,7	12	35,3	22	36,7	49	36,0	II	90	66,2
T _{2b} N ₀ M ₀	IIB	13	31,0	10	29,4	18	30,0	41	30,1			
T _{2a-2b} N ₁ M ₀	IIIB	4	9,5	4	11,8	6	10,0	14	10,3	III	46	33,8
T _{3a} N ₀ M ₀	IIIA	5	11,9	4	11,8	7	11,7	16	11,8			
T _{3b} N ₀ M ₀	IIIB	2	4,8	1	2,9	3	5,0	6	4,4			
T _{3a} N ₁ M ₀	IIIB	2	4,8	2	5,9	2	3,3	6	4,4			
T _{3b} N ₁ M ₀	IIIB	1	2,4	1	2,9	2	3,3	4	2,9			

- и ПФ – 14,2 мес. (95% CI 12,1–16,3) и в контрольной группе – 12,4 мес. (95% CI 10,8–13,9; p = 0,0027).
3. Наблюдаемое отношение риска прогрессирования в группе больных РШМ с ЭИФТ снижается на 26,3% в сравнении с контрольной группой и отношение риска смерти – на 8,9%. В группе с ЭИФТ и ПФ снижение этих показателей составило 35,1% и 14,5% соответственно.
 4. Наибольшей эффективностью в комплексном лечении больных РШМ II–III стадий обладает схема сопроводительной иммунотерапии, включающая низкообъёмный плазмаферез с последующей ЭИФТ, которая позволяет повысить показатели пятилетней выживаемости пациенток, увеличить медиану выживаемости без прогрессирования и медиану общей выживаемости, а также снижает наблюдаемое отношение риска прогрессирования и смерти.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов (The author declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Жаринов Г.М., Молчанов О.Е., Агафонова М.В., Румянцева С.Ю. Первый опыт локальной иммунотерапии онкогинекологических больных // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1. – № 2. – С. 75. [Zharinov GM, Molchanov OE, Agafonova MV, Romyanceva SYU. Pervyj opyt lokal'noj immunoterapii onkoginekologicheskikh bol'nyh // Citokiny i vospalenie. – 2002. – Т. 1. – № 2. – С. 75. (In Russ).]
2. Кенбаева Д.К., Манамбаева З.А., Макишев А.К., Кабылова С.А. Иммунотерапия и выживаемость больных раком шейки матки и яичников // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 1. – С. 143–145. [Kenbaeva DK, Manambaeva ZA, Makishev AK, Kabylova SA. Immunoterapiya i vyzhivaemost' bol'nyh rakom shejki matki i yaichnikov // Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. – 2012. – № 1. – С. 143–145. (In Russ).]
3. Костюченко А.Л. Эфферентная терапия // СПб.: Фолиант, 2000. – 432 с. [Kostyuchenko, A.L. Effferentnaya terapiya // SPb.: Foliant, 2000. – 432 s. (In Russ).]
4. Лазарев А.Ф., Кенбаева Д.К., Медеубаев Р.К., Горбатенко А.Е., Танатаров С.З. Влияние иммунотерапии на клеточное звено иммунитета при раке шейки матки // Вестник Росс. Акад. мед. наук. – 2014. – Т. 69. – № 3–4. – С. 5–8. [Lazarev AF, Kenbaeva DK, Medeubaev RK, Gorbatenko AE, Tanatarov SZ. Vliyanie immunoterapii na kletocnoe zveno immuniteta pri rake shejki matki // Vestnik Ross. Akad. med. nauk. – 2014. – Т. 69. – № 3–4. – С. 5–8. (In Russ).]
5. Попович А.М. Иммунотерапия в онкологии. Справочник по иммунотерапии для практического врача // СПб: Диалог, 2002. – С. 335–352. [Popovich AM. Immunoterapiya v onkologii. Spravochnik po immunoterapii dlya prakticheskogo vracha // SPb: Dialog, 2002. – С. 335–352. (In Russ).]
6. Bambauer R, Latzo R, Schiel R. Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods. Fundamental technologies, pathology and clinical results. Pabst Science Publishers, Lengerich/Berlin, 2013. – P. 395–402.
7. Bhardwaj N. Harnessing the immune system to treat cancer // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 1130–1136.
8. DiSaia PJ. Clinical gynaecologic oncology // P.J. DiSaia, W.T. Creasman (eds.). – 7th ed. – Mosby Elsevier, 2007. – 812 p.
9. Gattinoni L, Powell DJ, Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive immunotherapy for cancer: building on success // Nat. Rev. Immunol. – 2006. – N 6. – P. 383–393.
10. Rosenberg S, Restifo N, Yang J, Morgan R, Dudley M. Adoptive cell transfer a clinical path to effective cancer immunotherapy // Nature Reviews Cancer. – 2008. – N 8. – P. 299–308.