



УДК 618.146+618.11]-006.6-037:615.37

Д.К. Кенбаева¹, А.К.Макишев², З.А. Манамбаева³

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ И ЯИЧНИКОВ

¹Городской онкологический диспансер, ул. Махтумкули, 3, e-mail: dikenb@mail.ru, тел.: 8 (7172) 54-20-30;

²Медицинский университет Астана,

пр-т Бейбитшилик, 51, e-mail: aegorbat@mail.ru, тел.: 8 (7172) 54-92-74, г. Астана;

³Государственный медицинский университет,

пр-т Абая, 103, e-mail: z_tanatova@mail.ru, тел.: 8 (7222) 56-08-29, г. Семей, Республика Казахстан

Резюме

Цель исследования – осуществить анализ клинических результатов применения сочетанной иммунотропной терапии у больных раком шейки матки и яичников.

Всего в рамках проведенного клинко-иммунологического исследования обследованы 222 больные раком шейки матки и раком яичников, подвергавшиеся специфической противоопухолевой терапии. Из них было 117 больных раком шейки матки и 105 раком яичников. Проведен сравнительный анализ клинической эффективности базисной терапии, специфической иммунотерапии и сочетания специфической и адаптивной иммунотерапии.

Проведенный анализ свидетельствует о клинической эффективности применения разработанных методов иммунотерапии у больных со злокачественными новообразованиями шейки матки и яичников. Их эффект выражается в увеличении степени регрессии первичной опухоли в ходе лечения, уменьшении частоты рецидивов и поздних метастазов. Кроме того, наблюдается повышение 3-летней выживаемости больных.

Ключевые слова: рак шейки матки, рак яичников, иммунотерапия, рецидив, выживаемость.

D.K. Kenbaeva¹, A.K. Makishev², Z.A. Manambaeva³

CLINICAL RESULTS OF COMBINED IMMUNE THERAPY IN PATIENTS WITH CERVICAL AND OVARIAN CANCER

¹Town oncological hospital;

²Medical university Astana, Astana, Kazakhstan;

³State medical university, Semey, Kazakhstan

Summary

Research objective is to provide clinical results analysis of combined immune therapy in patients with cervical and ovarian cancer.

We investigated 222 patients with cervical and ovarian cancer during specific antineoplastic therapy by methods of clinical-immunological examination; including 117 patients with cervical cancer and 105 patients with ovarian cancer. The comparative analysis of clinical efficiency of the basic therapy, a specific immunotherapy and a combination of specific and adoptive immunotherapies is carried out.

The analysis testifies clinical efficiency of the developed methods implementing immunotherapy for patients with cervical and ovarian malignant neoplasm. Their effect is expressed as increase in degree of regression of a primary tumor during treatment, reduction of relapses and late metastasis's frequency. In addition, increase of 3-year survival rate of patients is observed.

Key words: cervical cancer, ovarian cancer, immune therapy, relapse, survival rate.

Считается наиболее вероятным, что развитие злокачественных новообразований в большинстве случаев происходит на фоне снижения численных и функциональных показателей иммунной системы [2, 5, 7].

Данное положение считается подтвержденным при одних нозологических формах и недостоверным при других [4]. Существенное распространение получили способы специфической иммунотерапии, выступающие в современных условиях как независимый подход непосредственно к лечению новообразований, в ряде случаев являющийся альтернативой другим методам консервативного лечения – лучевым, химиотерапевтическим [6] или дополняющий их [8]. Вдобавок использование специфической противоопухолевой иммунотерапии может сталкиваться с проблемой угнетения общего иммунного статуса, снижающего ее эффективность [3, 9]. Эта проблема является общей для всех методов лечения злокачественных новообразований, так как практически все они снижают численные и функциональные показатели иммунитета. По нашему мнению, одним из подходов к улучшению результатов применения иммунотерапии и ее сочетаний с химиопрепаратами и лучевыми методами может служить сочетание специфической и адаптивной иммунотерапии, включающей применение интерлейкина-12 и средства для неспецифической стимуляции конечных звеньев иммунных реакций (в нашем исследовании – препарат системной энзимотерапии) [1].

Цель исследования – осуществить анализ клинических результатов применения сочетанной иммунотропной терапии у больных раком шейки матки и яичников.

Материалы и методы

Всего в рамках проведенного клинко-иммунологического исследования обследованы 222 больные раком шейки матки и раком яичников, подвергавшиеся специфической противоопухолевой терапии. Из них было 117 больных раком шейки матки (52,7%) и 105 раком яичников (47,3%). Возраст больных варьировался от 30 до 70 лет.

Все больные были распределены на три группы в зависимости от проводимого лечения. В первую включены пациенты, получавшие только сочетанную лучевую терапию (СЛТ), во вторую – больные, получавшие комбинацию СЛТ и специфической иммунотерапии (СИТ) по разработанной методике, включающей инкубацию аутолимфоцитов с опухолевыми антигенами и стимулятором роста Т-лимфоцитов и хелперным фактором для киллеров (интерлейкин-2). В третью группу вошли больные, получавшие комбинацию СЛТ, СИТ и адаптивной иммунотерапии (АИТ), заключающейся в курсовом системном применении полиэнзимного препарата продолжительностью 1 мес. (препарат «Флогэнзим», Mucos Pharma в дозе 3 табл. 3 раза в день).

Определение клинических результатов лечения рака шейки матки и яичников с применением разработанных методов иммунотерапии и иммуномодуляции осуществлялось посредством анализа следующих показателей: степени регрессии первичной опухоли в ходе специфической противоопухолевой терапии (в том числе в сочетании с методами иммунотерапии

и иммуномодуляции); частоты развития рецидивов и поздних метастазов; выживаемости больных.

При анализе клинических данных использованы параметрические и непараметрические методы. Численные (непрерывные) величины представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента, для непрерывных переменных – парного критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Полученные в результате изучения клинических параметров данные представлены в таблицах.

Степень регрессии опухоли в значительной степени зависела от проводимого лечения (табл. 1). Так, наиболее значительное относительное число больных с наименьшей степенью регрессии в группе больных со IIВ стадией заболевания (менее 50%) было выявлено при проведении только СЛТ, а регрессия объема более 75% наблюдалась в 1/3 случаев против 75,0% – при сочетанной иммунотерапии и иммунокоррекции ($p < 0,05$).

Таблица 1

Степень регрессии первичной опухоли шейки матки в зависимости от проводимого лечения

Группа больных в зависимости от лечения	Степень регрессии					
	<50%		50-75%		>75%	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
IIВ стадия						
СЛТ, n=21	6	28,6±9,9	8	38,1±10,6	7	33,3±10,3
СЛТ + СИТ, n=19	4	21,1±9,4	4	21,1±9,4	11	57,9±11,3
СЛТ + СИТ + АИТ, n=20	2	10,0±6,7	3	15,0±8,0	15	75,0±9,7*
III стадия						
СЛТ, n=21	8	38,1±10,6	8	38,1±10,6	5	23,8±9,3
СЛТ + СИТ, n=19	5	26,3±10,1	6	31,6±10,7	8	42,1±11,3
СЛТ + СИТ + АИТ, n=17	3	17,6±9,2	4	23,5±10,3	10	58,8±11,9*

Примечание. * - различия с группой СЛТ статистически значимы, $p < 0,05$.

У больных III клинической стадии отмечалась аналогичная картина – в одинаковом числе случаев наблюдалось уменьшение объема опухоли на 50 и 50-75%, и только 23,8% пришлось на максимальную степень клинической эффективности СЛТ. При дополнительном применении СИТ степень регрессии увеличивалась незначительно и статистически незначимо, однако в большей части случаев отмечалась максимальная степень (более 75%) уменьшения объема опухоли и ее полная редукция.

Еще более значительные изменения выявлены при терапии с использованием сочетания СЛТ, СИТ и АИТ. Минимальная степень регрессии была выявлена только в 17,6% случаев, а максимальная эффективность отмечалась в 58,8% (различия с группой СЛТ статистически значимы, $p < 0,05$) (табл. 2).

При анализе полученных данных была выявлена аналогичная состоянию у больных с РШМ зависи-

мость степени регрессии от проводимого лечения. Так, несмотря на отсутствие достоверных различий, у пациенток с раком яичников III клинической стадии было выявлено уменьшение числа случаев минимальной регрессии первичной опухоли (более чем в 2 раза – в подгруппе сочетанного применения СИТ и АИТ). Степень регрессии от 25 до 50% примерно в равном числе случаев наблюдалась при проведении ПХТ и его сочетания с СИТ. В подгруппе ПХТ+СИТ+АИТ частота данной динамики снижалась почти в 1,5 раза. Соответственно в последней группе значительно и достоверно по отношению к традиционной терапии возрастало число случаев со значительным (более чем 50%) уменьшением объема первичной опухоли. Относительная численность данной подгруппы в 2,5 раза превысила таковую при ПХТ.

Таблица 2

Степень регрессии первичной опухоли яичников III стадии в зависимости от проводимого лечения

Группа больных в зависимости от лечения	Степень регрессии					
	<25%		25-50%		>50%	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
III стадия						
ПХТ, n=19	9	47,4±11,5	6	31,6±10,7	4	21,1±9,4
ПХТ + СИТ, n=16	6	37,5±12,1	5	31,3±11,6	5	31,3±11,6
ПХТ + СИТ + АИТ, n=18	4	22,2±9,8	4	22,2±9,8	10	55,6±11,7*
IV стадия						
ПХТ, n=18	10	55,6±11,7	7	38,9±11,5	1	5,6±5,4
ПХТ + СИТ, n=17	8	47,1±12,1	6	35,3±11,6	3	17,6±9,2
ПХТ + СИТ + АИТ, n=17	6	35,3±11,6	7	41,2±11,9	4	23,5±10,3

Примечание. * – различия с группой ПХТ достоверны, $p<0,05$.

Весьма значительные различия наблюдались также в структуре больных раком яичников IV ст. по показателю регрессии первичной опухоли в зависимости от проведенной терапии.

Несмотря на то, что при данной стадии развития злокачественного новообразования степень регрессии во всех случаях была меньшей, чем при более ранних стадиях, отмечались различия между группами, достигающие 40% в подгруппе минимальной регрессии между традиционной терапией и ПХТ+СИТ+АИТ, а также трехкратного размера – по численности группы максимальной регрессии опухоли при проведении ПХТ+СИТ и почти четырехкратного – ПХТ+СИТ+АИТ.

Таким образом, дополнительное использование способов лечения, влияющих на состояние специфического иммунитета и неспецифические механизмы иммунной системы, позволило добиться улучшения непосредственных результатов проведения специфической противоопухолевой терапии у больных раком шейки матки и раком яичников. Вторым основным критерием эффективности проводимого лечения являлась частота развития рецидивов и поздних метастазов.

В обеих подгруппах применения СИТ было выявлено двукратное снижение частоты рецидивов злокачественного новообразования (табл. 3). Частота поздних метастазов уменьшалась еще в большей степени, и различия групп СЛТ и СЛТ+СИТ достигали 2,7 раза, а групп СЛТ и СЛТ+СИТ+АИТ – 5,9 раза ($p<0,05$).

При раке шейки матки III клинической стадии отмечалось снижение частоты рецидивов при проведении СИТ более чем в 1,5 раза, а при дополнительном назначении АИТ – в 3,5 раза ($p<0,05$). Более чем вдвое снижалась частота поздних метастазов у больных подгруппы СЛТ+СИТ, аналогичные различия между группой традиционной терапии и дополнительного применения СИТ и АИТ превышали трехкратные ($p>0,05$).

Таблица 3

Частота развития рецидивов и поздних метастазов рака шейки матки в зависимости от проводимого лечения (в течение 2 лет)

Группа больных в зависимости от лечения	Рецидивы		Поздние метастазы	
	абс.	%	абс.	%
IIВ стадия				
СЛТ, n=21	9	42,9±10,8	6	28,6±9,9
СЛТ + СИТ, n=19	4	21,1±9,4	2	10,5±7,0
СЛТ + СИТ + АИТ, n=20	4	20,0±8,9	1	5,0±4,9*
III стадия				
СЛТ, n=21	11	52,4±10,9	7	33,3±10,3
СЛТ + СИТ, n=19	6	31,6±10,7	3	15,8±8,4
СЛТ + СИТ + АИТ, n=17	3	17,6±9,2*	2	11,8±7,8

Примечание. * – различия с группой СЛТ достоверны, $p<0,05$.

Отмечалось также недостоверное снижение частоты рецидивов и поздних метастазов у больных раком яичников III клинической стадии (табл. 4). Различия по частоте рецидивов между подгруппами ПХТ и дополнительного применения СИТ и СИТ+АИТ достигали 2,3-2,5 раза. Менее значимыми были различия по частоте развития поздних метастазов.

Таблица 4

Частота развития рецидивов и поздних метастазов рака яичников III стадии в зависимости от проводимого лечения

Группа больных в зависимости от лечения	Рецидивы		Поздние метастазы	
	абс.	%	абс.	%
ПХТ, n=19	8	42,1±11,3	3	15,8±8,4
ПХТ + СИТ, n=16	3	18,8±9,8	2	12,5±8,3
ПХТ + СИТ + АИТ, n=18	3	16,7±8,8	2	11,1±7,4

Анализ 3-летней выживаемости показал наличие ее зависимости от проводимой терапии (табл. 5). При этом различия между подгруппами, в зависимости от лечения, в большинстве случаев не достигали случаев достоверности, что было связано с относительно небольшим числом обследованных больных, подвергавшихся 3-летнему клиническому наблюдению. Имелось только недостоверное превышение (в пределах

Таблица 5

Сравнительный анализ 3-летней выживаемости больных обследованных групп в зависимости от проведенного лечения

Группа больных в зависимости от лечения	Кол-во больных	%
Рак шейки матки, IIВ ст.		
СЛТ, n=16	11	68,8±11,6
СЛТ + СИТ, n=14	12	85,7±9,4
СЛТ + СИТ + АИТ, n=13	12	92,3±7,4
Рак шейки матки, III ст.		
СЛТ, n=18	12	66,7±11,1
СЛТ + СИТ, n=15	12	80,0±10,3
СЛТ + СИТ + АИТ, n=14	13	92,9±6,9
Рак яичников, III ст.		
ПХТ, n=15	9	60,0±12,6
ПХТ + СИТ, n=13	10	76,9±11,7
ПХТ + СИТ + АИТ, n=14	12	85,7±9,4
Рак яичников, IV ст.		
ПХТ, n=12	4	33,3±13,6
ПХТ + СИТ, n=12	8	66,7±13,6
ПХТ + СИТ + АИТ, n=11	9	81,8±11,6*

30-35%) по выживаемости больных РШМ IIВ стадии по отношению к группе СЛТ. Примерно такие же особенности были выявлены в подгруппе больных РШМ III стадии.

Наблюдалось недостоверное превышение показателей 3-летней выживаемости также в группах пациенток с раком шейки матки и яичников III ст. Низкой выживаемостью характеризовались больные раком яичников IV ст., обследование которых было проведено в рамках работы. Их 3-летняя выживаемость в группе ПХТ без СИТ и АИТ составила только 33,3%. При применении разработанных способов лечения (ПХТ+СИТ и ПХТ+СИТ+АИТ) 3-летняя выживаемость увеличилась в 2 и в 2,8 раза соответственно ($p<0,05$ в последнем случае).

Вывод

В целом проведенный анализ наиболее четко свидетельствует о клинической эффективности применения разработанных методов иммунокоррекции и иммунотерапии у больных со злокачественными новообразованиями шейки матки и яичников.

Литература

1. Гриневич Ю.А., Фильчаков Ф.В. Адаптивная иммунотерапия и ее влияние на эффективность лечения больных онкологического профиля // Онкология. - 2003. - Т. 5, № 2. - С. 90-95.
2. Brandacher G., Winkler C., Schroeksadel K. et al. Antitumoral activity of interferon-gamma involved in impaired immune function in cancer patients // Curr Drug Metab. - 2006. - Vol. 7(6). - P. 599-612.
3. Brody J., Kohrt H., Marabelle A. Active and passive immunotherapy for lymphoma: proving principles and improving results // J Clin Oncol. - 2011. - Vol. 29(14). - P. 1864-1875.
4. Du C., Wang Y. The immunoregulatory mechanisms of carcinoma for its survival and development // J Exp Clin Cancer Res. - 2011. - Vol. 30. - P. 12-12.
5. Kim R., Emi M., Tanabe K. Cancer immunosuppression and autoimmune disease: beyond immunosuppressive networks for tumor immunity // Immunology. - 2006. - Vol. 119. - P. 254-264.
6. Thibodeaux S.R., Curiel T.J. Immune therapy for ovarian cancer: promise and pitfalls // Int Rev Immunol. - 2011. - Vol. 30(2-3). - P. 102-119.
7. Tompa A. Theory and practice of primary cancer prevention // Magy Onkol. - 2007. - Vol. 51(1). - P. 7-21.
8. Yoshida Y., Nakajima J., Wada H. T-cell immunotherapy for lung cancer // Surg Today. - 2011. - Vol. 41(5). - P. 606-611.
9. Zheng R., Shu S. Immune response to cancer and its regulation in regional lymph nodes // J Surg Oncol. - 2011. - Vol. 103(6). - P. 550-554.

Координаты для связи с авторами: Кенбаева Динара Кумаровна – канд. мед. наук, зав. гинекологическим отделением Городского онкологического диспансера, e-mail: dikenb@mail.ru, тел.: 8 (7172) 54-20-30; Макишев Абай Каиргожинович – доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой онкологии Медицинского университета Астана, e-mail: aegorbat@mail.ru, тел.: 8 (7172) 54-92-74, +7-701-522-54-12; Манамбаева Зухра Алтысбаевна – доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой онкологии Государственного медицинского университета г. Семей, e-mail: z_tanatova@mail.ru, тел.: 8 (7222) 56-08-29, +7-701-918-34-48.

