

Клинические результаты и качество жизни больных раком шейки матки при сочетанной иммунотерапии

Д.К. Кенбаева¹, А.Ф. Лазарев², З.А. Манамбаева³

¹Городской онкологический диспансер, Астана, Республика Казахстан;

²Алтайский филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Барнаул;

³Государственный медицинский университет города Семей, Республика Казахстан

Контакты: Динара Кумаровна Кенбаева dikenb@mail.ru

Представлены некоторые клинические результаты и характеристики динамики качества жизни больных раком шейки матки при проведении иммунотерапии. Осуществлено комплексное обследование 77 больных, в том числе 40 – с IIВ и 37 – с III клинической стадией. Выявлено увеличение степени регрессии первичной опухоли при сочетании лучевой терапии и иммунотерапии, значительный рост качества жизни по шкале Карновского и умеренное повышение 3-летней выживаемости.

Ключевые слова: рак шейки матки, сочетанная лучевая терапия, специфическая иммунотерапия, адаптивная иммунотерапия, 3-летняя выживаемость

Clinical results and life quality of patients with cervical cancer at a combined immunotherapy

D.K. Kenbayeva¹, A.F. Lazarev², Z.A. Manambayeva³

¹City Oncology Dispensary, Astana, Republic of Kazakhstan;

²Altai Branch, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Barnaul;

³Semey State Medical University, Republic of Kazakhstan

In the publication some clinical results and characteristics of dynamics of life quality in patients with cervical cancer are presented at carrying out an immunotherapy. Complex inspection of 77 patients, including 40 – with IIB and 37 – with the III clinical stage is carried out. The increase in extent of primary tumor regression is revealed at a combination of beam therapy and an immunotherapy, considerable growth of life quality on Karnovsky scale and moderate increase of three-year survival rate.

Key words: cervical cancer, combined radiotherapy, specific immunotherapy, adoptive immunotherapy, 3-year survival

Введение

Специфическая иммунотерапия (СИТ) в последние годы становится одним из наиболее распространенных в клинической практике способов лечения больных злокачественными новообразованиями [1–3]. В мировой онкологической практике разрабатываются и внедряются все новые подходы к иммунотерапии различных онкозаболеваний, однако рак шейки матки (РШМ) в настоящее время не относится к числу приоритетных локализаций, подлежащих СИТ [4]. В этой связи наша разработка способа активации иммунокомпетентных клеток *in vitro* в сочетании со вспомогательными методами стимуляции иммунитета *in vivo* подверглась комплексному клинико-лабораторному анализу, включающему критерии эффективности, безопасности и влияния на качество жизни.

Некоторые клинические результаты и характеристики динамики качества жизни больных РШМ при проведении иммунотерапии мы представляем в настоящей публикации.

Материалы и методы

Осуществлено комплексное обследование 77 больных РШМ, в том числе 40 – с IIВ и 37 – с III клинической

стадией, в возрасте от 39 до 65 лет (средний возраст пациенток с клинической стадией IIВ – $49,2 \pm 1,4$ года, с клинической стадией III – $50,5 \pm 1,6$ года), распределенных в зависимости от проведенного лечения на 2 группы: основную (36 пациенток) и группу сравнения (41 больная).

Критерии включения больных в исследование предусматривали наличие информированного согласия на проведение лечения, включающего СИТ, и использование материалов обследования для научного анализа.

В основной группе и группе сравнения проводили сочетанную лучевую терапию (СЛТ). Дистанционную γ -терапию в статическом или подвижном режиме проводили на область первичной опухоли и зоны возможного параметрального и лимфогенного распространения, чередуя ее с сеансами внутриместного γ -облучения. Суммарная очаговая доза в точке В от дистанционного облучения – 38–40 Гр. Внутриместное облучение осуществляли методом введения метроксипостатов и радиоактивных источников низкой активности до суммарной очаговой дозы 50–60 Гр в точке А или источников высокой активности (последовательное автоматизированное введение на аппарате «Агат-В» с фракционированием по 5 Гр, 10 сеансов).

Таблица 1. Степень регрессии первичной опухоли шейки матки IIВ стадии в зависимости от проведенного лечения

Группа больных	Степень регрессии					
	< 50 %		50–75 %		> 75 %	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа сравнения (СЛТ), $n = 21$	6	$28,6 \pm 9,9$	8	$38,1 \pm 10,6$	7	$33,3 \pm 10,3$
Основная группа (СЛТ + СИТ + АИТ), $n = 19$	2	$10,0 \pm 6,7$	3	$15,0 \pm 8,0$	15	$75,0 \pm 9,7^*$

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

Сочетанная иммунотерапия, проведенная в основной группе, предусматривала применение методики СИТ, заключающейся в активации иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов) и их стимуляции опухолевым антигеном *in vitro* с последующей реинфузией в системный кровоток. Адоптивная иммунотерапия (АИТ) предусматривала применение препарата системной энзимотерапии флогэнзим (Mugos Pharm, Германия) и препарата рекомбинантного интерлейкина-2 ронколейкин («Биотех», Россия).

В начале исследования и на этапе завершения лучевого лечения было проведено определение объема опухоли по данным рентгеновской компьютерной томографии (Somatom 40, Siemens) или ультразвукового исследования, в качестве критерия оценки эффективности лечения использован объем опухоли, определявшийся с использованием программного обеспечения томографов.

Полученные данные распределялись на 3 градации: уменьшение объема менее чем на 50 % (включая отсутствие уменьшения и тенденцию к росту), уменьшение в пределах 50–75 %; уменьшение более чем на 75 %.

Срок проспективного наблюдения за больными составлял ≥ 4 лет после проведения курса СЛТ (в среднем $5,1 \pm 0,2$ года). В течение проспективного наблюдения с повторными обследованиями в сроки, установленные согласно действующим требованиям к диспансерному наблюдению больных РШМ, определялось развитие рецидивов заболевания (возобновление опухолевого роста) и/или отдаленных метастазов.

Исследование качества жизни больных в отдаленном периоде осуществляли с использованием шкалы Карновского.

Результаты обрабатывали путем определения статистической значимости различий абсолютных и относительных показателей между группами по крите-

рию Стьюдента, при несоблюдении граничных требований параметрического анализа (нормальность распределения, равенство дисперсий) – по критерию Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены данные о степени регрессии первичной опухоли шейки матки IIВ стадии в целом по группе. Степень регрессии опухоли в значительной степени зависела от проведенного лечения. Так, при проведении только СЛТ было выявлено большее относительное число больных с наименьшей степенью регрессии (< 50 %), а регрессия объема > 75 % наблюдалась только в 1/3 случаев против 75 % случаев при проведении СЛТ + СИТ + АИТ ($p < 0,05$).

У больных РШМ III клинической стадии, которым проводили только СЛТ, наблюдалась аналогичная картина – в одинаковом числе случаев отмечалось уменьшение объема опухоли на < 50 и 50–75 %, и только 23,8 % случаев пришлось на максимальную степень клинической эффективности СЛТ (табл. 2). При использовании сочетания СЛТ + СИТ + АИТ минимальная степень регрессии была выявлена только в 17,6 % случаев, а максимальная эффективность отмечалась в 58,8 % случаев (различия с группой СЛТ значимы, $p < 0,05$).

Данные, характеризующие качество жизни, представлены в табл. 3 и 4. Видно, что в группе сравнения имелось достаточно большое относительное число пациенток со снижением показателя по шкале Карновского (30 %). Значительную часть обследованных составили больные без изменений качества жизни через 6 мес после проведенной терапии (35 %). Повышение показателя по шкале Карновского было определено также в 35 % случаев, причем только в 10 % – на 20 баллов.

Таблица 2. Степень регрессии первичной опухоли шейки матки III стадии в зависимости от проведенного лечения

Группа больных	Степень регрессии					
	< 50 %		50–75 %		> 75 %	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа сравнения (СЛТ), $n = 20$	8	$40,0 \pm 10,5$	7	$35,0 \pm 10,2$	5	$25,0 \pm 9,6$
Основная группа (СЛТ + СИТ + АИТ), $n = 17$	3	$17,6 \pm 9,2$	4	$23,5 \pm 10,3$	10	$58,8 \pm 11,9^*$

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

Таблица 3. Динамика качества жизни по шкале Карновского у больных РШМ IIВ стадии в зависимости от проведенного лечения (через 6 мес)

Группа больных	–20 баллов		–10 баллов		0		+10 баллов		+20 баллов		+30 баллов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа сравнения (СЛТ), $n = 20$	2	10,0	4	20,0	7	35,0	5	25,0	2	10,0	0	0
Основная группа (СЛТ + СИТ + АИТ), $n = 19$	0	0	0	0	3	15,8	7	36,8	5	26,3	4	21,1

Таблица 4. Динамика качества жизни по шкале Карновского у больных РШМ III стадии в зависимости от проведенного лечения (через 6 мес)

Группа больных	–20 баллов		–10 баллов		0		+10 баллов		+20 баллов		+30 баллов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа сравнения (СЛТ), $n = 20$	3	15,0	6	30,0	8	40,0	2	10,0	1	5,0	0	0
Основная группа (СЛТ + СИТ + АИТ), $n = 17$	0	0	1	5,9	4	23,5	7	41,2	4	23,5	1	5,9

Таблица 5. Сравнительный анализ 3-летней выживаемости больных обследованных групп в зависимости от проведенного лечения

Способ лечения	Выживаемость	
	абс.	%
<i>IIВ клиническая стадия</i>		
СЛТ, $n = 21$	14	66,7 ± 10,3
СЛТ + СИТ + АИТ, $n = 19$	18	94,7 ± 4,9
<i>III клиническая стадия</i>		
СЛТ, $n = 20$	12	60,0 ± 10,5
СЛТ + СИТ + АИТ, $n = 17$	15	88,2 ± 7,8

При применении способа лечения, включающего комбинацию СЛТ и иммунотерапии, отсутствовали случаи снижения показателя шкалы Карновского, а у большинства больных (84,2 %) данный показатель повышался, в том числе в 26,3 % случаев на 20 баллов и в 21,1 % — на 30 баллов и более.

У больных РШМ III клинической стадии при проведении СЛТ в 42,9 % случаев в динамике было зарегистрировано снижение показателя по шкале Карновского. В таком же количестве случаев отмечалось отсутствие изменений данного показателя и только в 15,2 % случаев — его повышение, в сумме не более чем на 20 баллов.

При применении сочетания СЛТ + СИТ + АИТ снижение показателя по шкале Карновского было выявлено только у 1 больной. Отмечено также снижение числа пациенток без изменения качества жизни, в основном за счет увеличения числа женщин, у которых показатель повысился на 10 баллов (41,2 %), а также на 20 баллов (23,5 %).

В табл. 5 представлены данные о 3-летней выживаемости обследованных больных по группам в зависимости от стадии и проведенного лечения. Различия между подгруппами больных с РШМ IIВ и III клинических стадий в зависимости от лечения в большинстве случаев не достигали степени статистической значимости. Имелось только незначимое повышение (в пределах 22–29 %) выживаемости больных РШМ IIВ стадии, которым проводили СЛТ + СИТ + АИТ, по отношению к группе СЛТ. Примерно такие же особенности были выявлены в подгруппе больных РШМ III стадии (18–27 %).

Заключение

В целом по проанализированным показателям было выявлено превышение клинической эффективности лечения в основной группе над эффективностью лечения в группе сравнения, где проводилась только СЛТ. Заслуживает внимания также факт повышения выживаемости при применении СЛТ + СИТ + АИТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов А.А., Новиков В.С., Карандашов В.В. Препараты, методы и схемы иммунотерапии опухолей. М.: Медицина, 2006. 152 с.
2. Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer

- immunotherapy comes of age. Nature 2011;480(7378):480–9.
3. Vanneman M., Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. Nat Rev Cancer

- 2012;12(4):237–51.
4. Hockel M. Principles and practice of surgical treatment for cervical cancer: it's time for a change. Womens Health (Lond Engl) 2009;5(5):459–62.