

Кенбаева Д.К.

*Городской онкологический диспансер,
г. Астана, Республика Казахстан*

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ КОМПОНЕНТЫ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Цель исследования – определить динамику содержания противоопухолевых компонентов клеточного иммунитета в крови больных раком шейки матки на фоне сочетанной лучевой терапии.

Обследованы 41 больной раком шейки матки IIB и III ст., в том числе 21 – IIB, 20 – III ст. Средний возраст больных составил $53,5 \pm 2,0$ года. Осуществлено определение содержания лимфоцитов, общих Т-лимфоцитов, натуральных киллеров (CD3-CD56+CD16+) и Т-киллеров (CD3+CD56+CD16+), а также проведение реакции миграции лимфоцитов. Выявлено статистически значимое снижение исследованных показателей клеточного звена иммунной системы, как в исходе, так и в динамике сочетанной лучевой терапии. Данные изменения оказались наиболее выраженными именно по содержанию в крови клеточных компонентов противоопухолевого иммунитета – клеток-киллеров. Угнетение противоопухолевых компонентов иммунной системы снижает возможность окончательной элиминации или подавления клеток новообразования после завершения специфического лечения. В результате, несмотря на уменьшение объема новообразования в ходе лечения, возрастает риск рецидивов и развития отдаленных метастазов.

Ключевые слова: рак шейки матки; сочетанная лучевая терапия; клеточный иммунитет.

Kenbaeva D.K.

City Oncological Clinic, Astana, Republic of Kazakhstan

ANTINEOPLASTIC COMPONENTS OF IMMUNE REACTIVITY IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER AND INFLUENCE OF RADIOTHERAPY

Research objective is to define dynamics of cellular immunity antineoplastic components content in patients with cervical cancer during combined radiotherapy.

The investigation of 41 patients with cervical cancer including 20 patients with IIB stage and 21 patients with III stage was carried out. Average patients age was $53,5 \pm 2,0$ years old. Definition of lymphocytes, total T-lymphocytes, natural killers cells (N-killers) (CD3-CD56+CD16+) and T-killers (CD3+CD56+CD16+) amount and migration reaction of lymphocytes were carried out. Statistically significant decrease in investigated indicators of cellular link of immune system was revealed both for resultant and dynamic combined radiotherapy. These changes were pronounced for blood content of cellular components of antineoplastic immunity – killer cells. Depression of antineoplastic components of immune system reduces the possibility of elimination or suppression of neoplastic cells after specific treatment. As a result, despite tumor size reduction at treatment, relapse risk and remote metastases development rate increases.

Key words: cervical cancer; combined radiotherapy; cell immunity.

У больных раком шейки матки IIВ и III ст., которые составляют не менее половины в структуре выявленных случаев данного злокачественного новообразования [1], основным методом лечения является сочетанная лучевая терапия. Поскольку данные формы опухолей обладают значительной чувствительностью, этот метод позволяет добиться достоверного улучшения прогноза заболевания [2].

В то же время, сочетанная лучевая терапия при раке шейки матки, как и вообще все формы и варианты лучевой терапии в онкологической практике, является высокоинвазивным вмешательством, оказывающим неблагоприятное воздействие на состояние ряда органов и систем организма человека. К числу наиболее частых и опасных осложнений лучевой терапии относится развитие иммунодефицитных состояний [3].

В то же время, в клинике чаще всего учитывается только наличие лейкопении, в основном связанное с уменьшением содержания в крови клеток гранулоцитарного ряда. Данный подход является естественным, поскольку выраженная гранулоцитопения и агранулоцитоз — состояния, непосредственно угрожающие жизни больного. Однако даже их устранение путём, например, механического восстановления содержания гранулоцитов в крови путем переливания лейкоцитарной массы, не снимает актуальности вопроса формирующегося постлучевого иммунодефицита [4].

Неблагоприятное действие ионизирующего излучения (рентгеновские, гамма-лучи) реализуется также на уровне лимфоцитарных клеток, неспецифического фагоцитарного звена, механизмов регуляции иммунного ответа [5, 6]. Их нарушение приводит к снижению функциональных возможностей иммунной системы и системы по борьбе не только с инфекциями, но и с опухолевым ростом. Поэтому оценка иммунологических эффектов лучевой терапии и разработка на этом основании методов коррекции является актуальным направлением в современной онкологии.

Цель исследования — определить динамику содержания противоопухолевых компонентов клеточного иммунитета в крови больных раком шейки матки на фоне сочетанной лучевой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Осуществлено обследование 41 больной раком шейки матки IIВ и III ст., в том числе 21 — IIВ, 20 — III ст. Средний возраст больных составил $53,5 \pm 2,0$ года.

Критерии включения больных в исследование: наличие рака шейки матки IIВ и III ст. при первич-

ном обследовании; возраст от 30 до 70 лет; осуществление сочетанной лучевой терапии при раке шейки матки; наличие информированного согласия пациенток на проведение комбинированного лечения; дополнительные обследования; анонимное использование полученных данных в рамках научного исследования.

Критерии исключения: возраст менее 30 и более 70 полных лет; отсутствие информированного согласия пациентки или отказ от участия в исследовании на любом этапе, кроме последнего (обработка информации); проведение оперативного вмешательства у больных раком шейки матки; наличие тяжелых соматических заболеваний (острые формы ИБС, неконтролируемая артериальная гипертензия III ст., хроническая сердечная недостаточность II ФК и выше, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких, сопровождающиеся хронической дыхательной недостаточностью II ФК и выше, хронический гломерулонефрит, пиелонефрит, сопровождающиеся хронической почечной недостаточностью, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.).

Основным методом специфической противоопухолевой терапии являлась сочетанная лучевая (СЛТ), состоящая из дистанционной и внутриволостной гамма-терапии. Дистанционную гамма-терапию в статическом или подвижном режиме проводили на область первичной опухоли и зоны возможного параметрального и лимфогенного распространения опухоли, чередуя с сеансами внутриволостной гамма-терапии. Суммарная очаговая доза в точке В от дистанционного облучения составила 40 Гр. Внутриволостное облучение осуществлялось 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).

Исследование показателей клеточного иммунитета, включающее определение лимфоцитов, общих Т-лимфоцитов (Beckman Coulter, № А07746), натуральных киллеров (CD3-CD56+CD16+, Beckman Coulter, № А07735) и Т-киллеров (CD3+CD56+CD16+, Beckman Coulter, № А07415) на проточном цитометре, а также проведение реакции миграции лимфоцитов с определением индекса торможения миграции (ИТМЛ) выполнено в исходе исследования и в ходе СЛТ, при достижении суммарной поглощенной дозы при дистанционном облучении 20 Гр.

В качестве контрольной группы для определения показателей иммунной системы обследованы 45 практически здоровых женщин, добровольцев, репрезентативных больным основной группы по возрасту.

Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента, для непрерывных переменных — парного критерия Стьюдента. Ограничения использования параметрических методов включали анализ распределения по критерию Колмогорова-Смирнова, а также равенства диспер-

Корреспонденцию адресовать:

КЕНБАЕВА Динара Кумаровна,
Республика Казахстан, г. Астана, пр. Шакарима Кудайбердиева,
д. 24/1, кв. 116.
Тел.: 8 (7172) 54-20-30; 8 (701) 543-05-99.
E-mail: dikenb@mail.ru

сий. При несоблюдении граничных критериев применимости параметрических методов использованы непараметрические методы анализа — в независимых выборках — по критерию Манна-Уитни, в динамике наблюдения — по критерию Вилкоксона. В ходе анализа наличие возможности применения параметрического критерия статистической значимости исключало дальнейшее использование непараметрических критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные при анализе показателей клеточного звена иммунной системы у больных раком шейки матки IIВ ст. на фоне проведения сочетанной лучевой терапии, представлены в таблице 1.

Исходно статистически незначимое снижение числа лейкоцитов относительно показателей контрольной группы в результате проведения СЛТ усугубилось. Различия со средним показателем у здоровых лиц достигли 39,6 % ($p < 0,01$).

Значимое уменьшение наблюдалось также по количеству лимфоцитов и абсолютному и относительно содержанию CD3+ клеток. В сравнении с уровнем до начала СЛТ, при её проведении число лимфоцитов уменьшилось на 21,7 % ($p < 0,05$), а различия с контролем составили 19 % ($p < 0,05$). Исходно повышенное число Т-лимфоцитов снизилось на 34,9 % ($p < 0,01$), при этом в ходе лечения было ниже среднего показателя здоровых лиц на 25,5 % ($p < 0,05$).

Имелось значимое снижение абсолютного числа CD3-CD56+CD16+ клеток, степень его составила

35,3 % относительно контроля ($p < 0,05$). По отношению их содержанию динамики не наблюдалось. Ещё более значительное уменьшение абсолютного содержания в сравнении с контролем было зарегистрировано в отношении CD3+CD56+CD16+ клеток. Его степень составила 45,5 % ($p < 0,05$). По отношению к числу лимфоцитов данного кластера дифференцировки отмечалась тенденция к росту по сравнению с исходным показателем.

ИТМЛ, имевший значимое превышение над показателем контрольной группы и при первичном обследовании, дополнительно увеличился (22,5 %). Степень его превышения достигла 40,4 % ($p < 0,05$).

Аналогичные данные для больных РШМ III ст. в ходе СЛТ представлены в таблице 2.

На фоне СЛТ было зарегистрировано значимое снижение содержания лейкоцитов в периферической крови на 28,5 % ($p < 0,05$) относительно исходного, при этом уровень данного показателя оказался ниже, чем в контрольной группе, на 43,5 % ($p < 0,01$). Хотя лейкопения, зарегистрированная в большинстве случаев при проведении лучевой терапии, была связана в первую очередь со снижением абсолютного содержания гранулоцитов в крови, она сопровождалась также развитием лимфопении. Абсолютное содержание лимфоцитов при проведении СЛТ было на 27,1 % ниже, чем в контроле ($p < 0,05$).

В аналогичной степени снижалось абсолютное содержание Т-лимфоцитов, причём различия с контрольной группой по этому показателю составили 29,7 % ($p < 0,05$), за счёт снижения среднего значения на 41,7 % от исходного ($p < 0,01$). Имелось

Таблица 1
Динамика показателей клеточного звена иммунитета у больных раком шейки матки IIВ ст. при проведении сочетанной лучевой терапии

Показатель	Контрольная группа, n = 45	Больные РШМ II ст., n = 21		P1	P2	P3
		До начала СЛТ	На фоне СЛТ			
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,51 $\pm$ 0,31	5,92 $\pm$ 0,32	3,93 $\pm$ 0,23	> 0,05	< 0,01	< 0,01
Лимфоциты общ., $\times 10^9/\text{л}$	2,10 $\pm$ 0,09	2,17 $\pm$ 0,11	1,70 $\pm$ 0,09	> 0,05	< 0,05	< 0,05
CD3+, $\times 10^9/\text{л}$	1,45 $\pm$ 0,06	1,66 $\pm$ 0,08	1,08 $\pm$ 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01
CD3+, %	69,0 $\pm$ 2,4	76,5 $\pm$ 3,1	63,5 $\pm$ 2,7	> 0,05	> 0,05	< 0,05
CD3-CD56+CD16+, $\times 10^9/\text{л}$	0,17 $\pm$ 0,01	0,14 $\pm$ 0,01	0,11 $\pm$ 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05
CD3-CD56+CD16+, %	8,1 $\pm$ 0,5	6,5 $\pm$ 0,5	6,5 $\pm$ 0,5	< 0,05	< 0,05	> 0,05
CD3+CD56+CD16+, $\times 10^9/\text{л}$	0,11 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,01	0,06 $\pm$ 0,01	< 0,05	< 0,05	> 0,05
CD3+CD56+CD16+, %	5,3 $\pm$ 0,4	3,0 $\pm$ 0,2	3,5 $\pm$ 0,2	< 0,01	< 0,05	> 0,05
ИТМЛ, %	27,5 $\pm$ 1,0	31,5 $\pm$ 1,3	38,5 $\pm$ 1,7	< 0,05	< 0,01	< 0,05

Примечание: P1 - статистическая значимость различий больных с контролем до начала противоопухолевой терапии;

P2 - статистическая значимость различий с контролем на фоне проведения противоопухолевой терапии;

P3 - статистическая значимость различий показателей до начала и на фоне терапии, по методике Стьюдента, критерию χ^2 Пирсона для независимых групп и критерию Вилкоксона для динамики показателя.

Сведения об авторах:

КЕНБАЕВА Динара Кумаровна, канд. мед. наук, зав. отделением гинекологии, Городской онкологический диспансер, г. Астана, Республика Казахстан. E-mail: dikenb@mail.ru

Information about authors:

KENBAEVA Dinara Kumarovna, candidate of medical sciences, head of gynecology department, Oncological Clinic, Astana, Republic of Kazakhstan. E-mail: dikenb@mail.ru

Таблица 2
Динамика показателей клеточного звена иммунитета у больных раком шейки матки III ст. при проведении сочетанной лучевой терапии

Показатель	Контрольная группа, n = 45	Больные РШМ III ст., n = 20		P1	P2	P3
		До начала СЛТ	На фоне СЛТ			
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$6,51 \pm 0,31$	$5,15 \pm 0,35$	$3,68 \pm 0,26$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
Лимфоциты общ., $\times 10^9/\text{л}$	$2,10 \pm 0,09$	$2,26 \pm 0,11$	$1,53 \pm 0,10$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
CD3+, $\times 10^9/\text{л}$	$1,45 \pm 0,06$	$1,75 \pm 0,08$	$1,02 \pm 0,06$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$
CD3+, %	$69,0 \pm 2,4$	$77,4 \pm 3,0$	$66,7 \pm 3,4$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
CD3-CD56+CD16+, $\times 10^9/\text{л}$	$0,17 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
CD3-CD56+CD16+, %	$8,1 \pm 0,5$	$5,8 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,4$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
CD3+CD56+CD16+, $\times 10^9/\text{л}$	$0,11 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$	$> 0,05$
CD3+CD56+CD16+, %	$5,3 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,1$	$< 0,01$	$< 0,01$	$> 0,05$
ИТМЛ, %	$27,5 \pm 1,0$	$33,8 \pm 1,3$	$46,9 \pm 2,5$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$

Примечание: P1 - статистическая значимость различий больных с контролем до начала противоопухолевой терапии;

P2 - статистическая значимость различий с контролем на фоне проведения противоопухолевой терапии;

P3 - статистическая значимость различий показателей до начала и на фоне терапии, по методике Стьюдента, критерию χ^2 Пирсона для независимых групп и критерию Вилкоксона для динамики показателя.

значимое уменьшение относительного содержания CD 3+ клеток в сравнении с исходным ($p < 0,01$).

Абсолютное содержание в крови натуральных киллеров было резко снижено как относительно группы здоровых лиц (на 52,9 %, $p < 0,01$), так и в сравнении с исходным (на 38,5 %, $p < 0,05$). Статистически значимые различия по процентному содержанию данных клеток имелись только с контрольной группой (на 35,8 %, $p < 0,05$).

Менее значительная динамика к снижению в сравнении с исходным обследованием была зарегистрирована по содержанию Т-киллеров, однако снижение данного численного показателя оказалось наиболее выраженным среди всех исследованных, составило 63,6 % в сравнении с контролем ($p < 0,01$). Процентное содержание клеток данного класса не имело существенных различий с исходным, однако было ниже контрольного на 52,8 % ($p < 0,01$).

Таким образом, осуществление специфической противоопухолевой терапии (СЛТ) способствовало усугублению ряда исходно имевшихся нарушений со стороны клеточного звена иммунной системы у больных раком шейки матки. Следует отметить, что данные изменения и степень динамики показателей у пациенток с III ст. злокачественного новообразования была более выраженной, чем при II ст.

Кроме того, данные нарушения коррелируют с поглощенной дозой и, соответственно, с эффективностью лучевой терапии рака шейки матки.

Следует отметить, что угнетение противоопухолевых компонентов иммунной системы снижает возможность окончательной элиминации или подавления клеток новообразования после завершения специфического лечения. В результате, несмотря на уменьшение объема новообразования в ходе лечения, возрастает риск рецидивов и развития отдаленных метастазов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Давыдов, М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. /М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М., 2002. – 281 с.
2. Powell, M.E. Modern radiotherapy and cervical cancer /M.E. Powell //Int. J. Gynecol. Cancer. – 2010. – V. 20(11 Suppl 2). – S. 49-51.
3. Immunotherapy in radical surgery of colorectal carcinoma /F. Brivio, L. Fumagalli, M. Chiarelli et al. //Chir. Ital. – 2007. – V. 59(5). – P. 635-640.
4. Crespy, B.R. Positive selection in the evolution of cancer /B.R. Crespy, K. Samers //Biol. Rev. Camb. Philos. Soc. – 2006. – N 9. – P. 1-18.
5. Лебедев, В.В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных расстройств /В.В. Лебедев //Вестн. АМН. – 2004. – Т. 1. – С. 34-40.
6. Sasco, A.J. Breast cancer and the environment /A.J. Sasco //Horm. Res. – 2003. – V. 60, Suppl. 3. – P. 50.