

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ ИММУНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Д.К. Кенбаева¹, З.А. Манамбаева²

¹*Городской онкологический диспансер
(г. Астана, Республика Казахстан)*

²*Государственный медицинский университет
(г. Семей, Республика Казахстан)*

Цель исследования — определить различия выживаемости больных раком шейки матки в зависимости от проводимой иммунотерапии. Обследованы 117 больных раком шейки матки, подвергавшихся специфической противоопухолевой терапии. Все больные находились в возрасте от 30 до 70 лет. Обследованные были распределены на группы в зависимости от лечения (сочетанная лучевая терапия и комбинация со специфической иммунотерапией и адоптивной иммунотерапией). Результаты анализа проводились по методике Каплан-Майер. Анализ 3-летней выживаемости показал наличие её зависимости от проводимой терапии.

Ключевые слова: рак шейки матки; специфическая иммунотерапия; адоптивная иммунотерапия; сочетанная лучевая терапия; 3-летняя выживаемость.

Кенбаева Динара Кумаровна — кандидат медицинских наук, заведующая гинекологическим отделением Городского онкологического диспансера (г. Астана, Республика Казахстан), e-mail: dikenb@mail.ru, рабочий телефон: (+7172) 542 030

Манамбаева Зухра Алпысбаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии Государственного медицинского университета (г. Семей, Республика Казахстан), e-mail: z_tanatova@mail.ru

Введение. В условиях современного отечественного здравоохранения результаты лечения злокачественных новообразований различных локализаций оставляют желать лучшего. И хотя основной причиной этого является поздняя выявляемость (намного запаздывающая относительно сведений, предоставляемых западными источниками) [1, 2], ряд высокоэффективных, по данным источников тех же развитых стран, методов лечения также не применяется в широкой клинической практике. К числу таких методов относится иммунотерапия.

Методы последней в онкологической практике весьма разнообразны и предусматривают специфическую иммунотерапию за счет формирования противоопухолевых антител или активации лейкоцитов опухолевым антигеном *in vitro* [3], адоптивную иммунотерапию

путем применения прямых стимуляторов клеточного иммунитета *in vivo* или *in vitro* [4,5], неспецифическую иммунотерапию, направленную на активацию различных механизмов иммунной системы медикаментозными, физическими или прочими воздействиями на организм больного [6], а также сочетания этих методов.

До настоящего времени исследования эффективности иммунотерапии в онкологии не завершены. Открытым остается вопрос применимости данного подхода к лечению при ряде различных новообразований, а также совершенствования способов иммунотерапии при формах онкологических заболеваний с достигнутой ее эффективностью [7].

Одним из возможных подходов к последнему является использование сочетания специфической, адоптивной и неспецифической иммунотерапии [8, 9]. Нами это направление разрабатывается в плане лечения распространенных и клинически значимых форм злокачественных новообразований — рака шейки матки [10].

Цель исследования: определить различия в выживаемости больных раком шейки матки в зависимости от проводимой иммунотерапии.

Материалы и методы исследования. В условиях стационарного лечения и далее — проспективного амбулаторно-клинического наблюдения обследованы 117 больных раком шейки матки (РШМ), подвергавшихся специфической противоопухолевой терапии. Все больные находились в возрасте от 30 до 70 лет.

Распределение пациенток по группам в зависимости от нозологии, клинической стадии заболевания и методики лечения представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение обследованных больных по нозологии стадии заболевания и проведенной иммунотерапии

Группа в зависимости от терапии	Стадия			
	IIВ		III	
	абс.	%	абс.	%
Базисная (СЛТ)	21	35,0	20	35,1
СЛТ + СИТ	20	33,3	20	35,1
СЛТ + СИТ + АИТ	19	31,7	17	29,8
<i>Примечание:</i> относительный показатель определен от численности каждой подгруппы (нозология/стадия), в строке «все» — от численности группы в зависимости от терапии				

В целом выделенные подгруппы были репрезентативными, причем не только по численности, но и по возрастному составу, клинической стадии заболевания. Дополнительно в меру возможности оценивалось наличие сопутствующих соматических

заболеваний, могущих влиять на качество жизни, и осуществлялось равномерное распределение больных по подгруппам в зависимости от данного критерия.

Специфическая иммунотерапия (СИТ) предусматривала выделение лимфоцитов из крови больных и стимуляцию их *in vitro* в присутствии интерлейкина-2 и опухолевого антигена. Адоптивная иммунотерапия (АИТ) включала системное применение препарата интерлейкина-2 ронколейкин («Биотех», Россия) в сочетании с препаратом системной энзимотерапии флогэнзим (Mugos Pharm, Германия). Препарат ронколейкин использован в дозе 200 000–250 000 МЕ/кг в течение четырех недель через двое суток внутривенно капельно в 400 мл физиологического раствора (продолжительность инфузии — 4 часа) при пребывании пациентов в условиях стационара или в той же дозе подкожно в 2 мл физиологического раствора — при лечении в амбулаторных условиях. Применение флогэнзима осуществлялось по схеме: 5 таблеток 3 раза в день в течение трех суток, 4 таблетки 3 раза в день в течение семи суток (доза насыщения) и далее по 3 таблетки 3 раза в день до одного месяца.

Изучение качества жизни на начальном этапе исследования проводилось посредством оценки состояния больных по шкале Карновского (от 0 до 100 баллов). В данной публикации, учитывая особенности пациентов с запущенными стадиями новообразований, были представлены результаты оценки динамики показателя в течение шести месяцев лечения.

На дальнейшем этапе (1–2 года) были проанализированы данные, характеризующие динамику качества жизни по оценке самих пациенток с помощью опросника и методики интерпретации SF-36 (адаптированная русскоязычная форма).

В качестве группы сравнения было проведено обследование по методике SF-36 30-ти практически здоровых женщин в возрасте 37–69 лет.

На рис. 1 и 2 представлены результаты анализа выживаемости больных РШМ в группах без учета клинической стадии заболеваний, проведенного по методике Каплана-Майера.

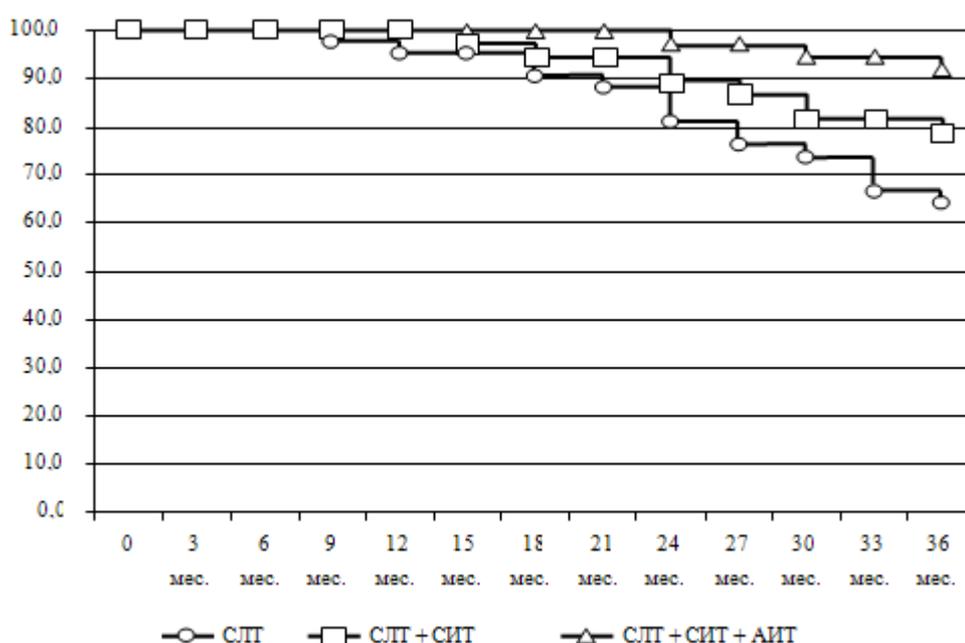


Рис. 1. Выживаемость больных раком шейки матки IIВ и III стадии в зависимости от проводимого лечения

Результаты анализа, проведенного по методике Каплан-Майер, показывают, что выживаемость больных РШМ во всех группах была высокой в первые месяцы наблюдения. Первые летальные исходы были зарегистрированы в срок 9 и 12 месяцев после лечения. Существенные различия между группами в зависимости от лечения были зарегистрированы в срок 24 месяца.

Степень различий показателя выживаемости в сравнении между группами была наибольшей через 36 месяцев, когда этот показатель в группе СЛТ + СИТ + АИТ был выше 90 %, СЛТ + СИТ — составил 80 %, а в группе СИТ был менее 65 %.

В табл. 2 представлены данные о 3-летней выживаемости обследованных больных в целом по всем группам в зависимости от стадии и проведенного лечения.

Таблица 2

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

Группа больных	Число больных	%
Рак шейки матки, IIВ ст.		
СЛТ, n = 21	14	66,7 ± 10,3
СЛТ + СИТ, n = 18	16	88,9 ± 7,4
СЛТ + СИТ + АИТ, n = 20	19	95,0 ± 4,9
Рак шейки матки, III ст.		
СЛТ, n = 21	13	61,9 ± 10,6
СЛТ + СИТ, n = 18	14	77,8 ± 9,8
СЛТ + СИТ + АИТ, n = 17	15	88,2 ± 7,8

Анализ 3-летней выживаемости показал наличие её зависимости от проводимой терапии. 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, повергавшихся 3-летнему клиническому наблюдению. Имелось только недостоверное превышение (в пределах 22–29 %) по выживаемости больных РШМ IIВ ст. по отношению к группе СЛТ. Примерно такие же особенности были выявлены в подгруппе больных РШМ III ст. (18–27 %).

В рамках настоящей работы трудно было прямо сравнить данные о выживаемости больных с результатами других исследований, поскольку сама по себе выживаемость больных со злокачественными новообразованиями в значительной степени зависит от применяемых методов лечения, региона, клиники, а результатов доказательных исследований, проведенных в соответствующих условиях, не было опубликовано. Поэтому при анализе результатов пришлось остановиться на сравнении, проведенном

только в рамках собственной работы. Тем не менее, полученные данные мы считаем достаточными для того, чтобы рекомендовать разработанный способ иммунотерапии для использования на основании данных о выживаемости.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году / Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М., 2011. — 188 с.
2. Показатели онкологической службы Республики Казахстан в 2007 году (статистические материалы) / Ж. А. Арзыкулов, Г. Д. Сейтказина, С. И. Игисинов [и др.]. — Алматы, 2008. — 30 с.
3. Cellular vaccine therapies for cancer / M. J. Mastrangelo, T. Sato, E. C. Lattime [et al.] // *Cancer Treat Res.* — 1998. — Vol. 94. — P. 35–50.
4. Cancer Immunotherapy with interleukin-12 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-encapsulated microspheres : coinduction of innate and adaptive antitumor immunity and cure of disseminated disease / H. C. Hill, T. F. Conway Jr., M. S. Sabel [et al.] // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 62. — P. 7254–7263.
5. Effects of auto-tumor infiltrating lymphocytes induced by interleukin (IL)-12 with IL-2 on patients of primary hepatic carcinoma / Y. X. Zhang, X. Y. Wang, J. B. Liu [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2008. — Vol. 88 (14). — P. 973–976.
6. Танатова З. А. Особенности и повышение эффективности лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы женщин в регионе Семипалатинского ядерного полигона : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / З. А. Танатова. — Астана, 2007. — 257 с.
7. Critical role of NK1+ T cells in IL-12-induced immune responses in vivo / T. K. Kawamura, S. K. Takeda, H. Mendiratta [et al.] // *J. Immunol.* — 1998. — Vol. 160. — P. 16.
8. Therapeutic requirements for the successful treatment of murine renal carcinoma by adoptive chemoimmunotherapy / R. H. Wiltout, B. J. Matheison, T. C. Back, R. R. Salup // *Progr Clin Biol Res.* — 2007. — Vol. 244. — P. 17–25.
9. Козлов В. К. Иммуноterapia рекомбинантными цитокинами в лечении онкологических больных / В. К. Козлов, О. Е. Молчанов, Г. М. Жаринов // Сб. «Успехи клинической иммунологии и аллергологии». Т. III / Под ред. А. В. Караулова. — М. : Изд-во регионального отделения РАЕН, 2002. — С. 263–279.
10. Parkin D. M. Death from cervical cancer / D. M. Parkin // *Lancet.* — 1999. — N 8484. — P. 797.

SURVIVAL RATE AT IMMUNOTHERAPY AT PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

D.K. Kenbaeva¹, Z.A. Manambaeva²

¹*City Oncology Dispensary (Astana c., the Republic of Kazakhstan)*

²*State Medical University (Semey c., the Republic of Kazakhstan)*

Research objective is defining differences of survival rate of patients with cervical cancer depending on performed immunotherapy. 117 patients with cervical cancer, who had had specific antitumoral therapy, are surveyed. All patients were at the age from 30 till 70 years. Surveyed patients were divided into groups depending on treatment (complex radial therapy and

combination with specific immunotherapy and adoptive immunotherapy. Results of the analysis were carried out according to Kaplan-Meier estimator. The analysis of 3-year survival rate showed existence of its dependence on performed therapy.

Keywords: cervical cancer; specific immunotherapy; adoptive immunotherapy; complex radical therapy; 3-year survival rate.

About authors:

Kenbaeva Dinara Kumarovna — candidate of medical sciences, head of gynecology unit of Astana City Oncology Dispensary, the Republic of Kazakhstan, e-mail: dikenb@mail.ru, office number: (+7172) 542 030

Manambaeva Zukhra Alpysbaevna — doctor of medical sciences, professor, head of oncology chair of State Medical University (Semey, the Republic of Kazakhstan), e-mail: z_tanatova@mail.ru, office phone: (+7172) 542 030

List of the Literature:

1. State of oncologic help to the Russian population in 2010 / Under the editorship of V. I. Chissov, V. V. Starinskogo, G. V. Petrova. — M., 2011. — 188 P.
2. Indicators of oncologic service of the Republic of Kazakhstan in 2007 (statistical materials) / Z. A. Arzykulov, G. D. Seytkazina, S. I. Iginov [etc.]. — Almaty, 2008. — 30 P.
3. Cellular vaccine therapies for cancer / M. J. Mastrangelo, T. Sato, E. C. Lattime [et al.] // *Cancer Treat Res.* — 1998. — Vol. 94. — P. 35–50.
4. Cancer Immunotherapy with interleukin-12 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-encapsulated microspheres : coinduction of innate and adaptive antitumor immunity and cure of disseminated disease / H. C. Hill, T. F. Conway Jr., M. S. Sabel [et al.] // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 62. — P. 7254–7263.
5. Effects of auto-tumor infiltrating lymphocytes induced by interleukin (IL)-12 with IL-2 on patients of primary hepatic carcinoma / Y. X. Zhang, X. Y. Wang, J. B. Liu [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2008. — Vol. 88 (14). — P. 973–976.
6. Tanatova Z. A. Features and rising of efficiency of genesial system cancer treatment of women in the region of the Semipalatinsk nuclear range: autoref. dis. ... dr. of medical sciences / Z. A. Tanatova. — Astana, 2007. — 257 P.
7. Critical role of NK1+ T cells in IL-12-induced immune responses in vivo / T. K. Kawamura, S. K. Takeda, H. Mendiratta [et al.] // *J. Immunol.* — 1998. — Vol. 160. — P. 16.
8. Therapeutic requirements for the successful treatment of murine renal carcinoma by adoptive chemoimmunotherapy / R. H. Wiltrot, B. J. Matheison, T. C. Back, R. R. Salup // *Progr Clin Biol Res.* — 2007. — Vol. 244. — P. 17–25.
9. Kozlov V. K. Immunotherapy with recombinant cytokines in treatment of oncologic patients / V. K. Kozlov, O. E. Molchanov, G. M. Zharinov // *Col. «Successes of clinical immunology and allergology». V. III / Under the editorship of A.V. Karaulova.* — M: Publishing house of regional unit of the Russian Academy of Natural Sciences, 2002. — P. 263-279.
10. Parkin D. M. Death from cervical cancer / D. M. Parkin // *Lancet.* — 1999. — N 8484. — P. 797.