

ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ИММУНОФАРМАКОТЕРАПИЕЙ

Камышов С.В.

*Камышов Сергей Викторович - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник,
отделение химиотерапии-П,
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан*

Аннотация: представлены отдалённые результаты применения методик экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) в качестве сопроводительного лечения больных раком шейки матки (РШМ) II-III стадий. Проведенные исследования позволили установить, что наибольшей эффективностью в сопроводительном лечении больных РШМ обладает схема иммунотерапии, включающая прерывистый плазмаферез с последующей ЭИФТ, которая улучшает показатели крови, снижает лейко- и лимфопению, нормализует показатели клеточного и гуморального иммунитета, позволяет повысить показатели пятилетней и безрецидивной выживаемости пациенток, а также снижает риски прогрессирования заболевания и смертности.

Ключевые слова: выживаемость; плазмаферез; рак шейки матки; экстракорпоральная иммунофармакотерапия.

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) занимает одно из ведущих мест в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности в развивающихся странах и является важнейшей медицинской и социальной проблемой во всех экономически развитых странах. На сегодняшний день лучевая терапия (ЛТ) в сочетании с химиотерапией (ХТ), а также хирургические методы лечения местнораспространенных форм РШМ являются наиболее эффективными и считаются стандартными [5,8]. Однако, все эти терапевтические воздействия сами по себе вызывают 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 [2,7].

Одним из методов, давно и успешно применяемых для купирования интоксикации в различных разделах медицины, является лечебный плазмаферез, который заключается в удалении плазмы крови, содержащей антитела, циркулирующие иммунные комплексы, цитокины, продукты клеточного метаболизма и распада тканей. 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 [7]. Обработанные при ЭИФТ лейкоциты, после возврата в кровеносное русло, становятся способными синтезировать различные факторы активации иммунной системы [4,9]. Данное направление иммунокоррекции имеет большие перспективы в онкологической практике в связи с возможностью снимать последствия раковой и химиолучевой интоксикации, а также активировать собственную систему противоопухолевой защиты организма. Однако, в литературе крайне мало сведений об использовании метода ЭИФТ в лечении онкоонкологических заболеваний, также существует мало сведений об отдалённых результатах её применения [6,10].

Материалы и методы. В обследование были включены 136 больных РШМ T₂₋₃N₀₋₁M₀ стадий (II-III клинические стадии), проходивших обследование и комплексное лечение в РСНПМЦОиР МЗ РУз с 2004 по 2014 гг. Возраст обследованных больных у больных РШМ был от 21 до 74 лет, средний возраст составил 45,7±7,07 лет. В соответствии с проводимыми методами иммунотерапии в составе комплексного лечения, больные были распределены в следующие группы: 1 группа – 42 (31,0%) больных РШМ, получавшие экстракорпоральную иммунофармакотерапию (ЭИФТ) без плазмафереза (ПФ); 2 группа – 34 (25,0%) больных РШМ, получавшие ЭИФТ с предварительным ПФ; 3 контрольная группа – 60 (44,1%) больных РШМ без проведения иммунокорректирующей терапии.

Все больные РШМ получали комплексное лечение, включающее стандартную полихимиотерапию (ПХТ) (цисплатин+фторурацил), операцию и/или химиолучевую терапию или сочетанную лучевую терапию, включающую дистанционную телегамматерапию (ДТГТ) и внутримолостную брахитерапию. ДТГТ проводили на аппарате «Theratron» или «АГАТ-Р». Хирургическое лечение выполнялось в виде радикальной операции. Иммунофармакотерапия у больных РШМ с использованием иммуномодуляторов проводилась в период проведения лучевой- и химиотерапии, а также в послеоперационном периоде.

Методика выполнения ЭИФТ: забирали 200-250 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо», инкубировали с одним из следующих иммуномодуляторов: неовир в суммарной дозе 750

мг (за 3 процедуры); циклоферон – 750 мг (за 3 процедуры) или полиоксидоний – 36 мг (за 3 процедуры) при 37°C в течение 60-100 мин и затем реинфузировали больной полученный конъюгат.

Методика выполнения ЭИФТ с ПФ. Если при обычном плазмаферезе клеточные элементы сразу после их отделения от плазмы возвращают пациенту, то при ЭИФТ для усиления иммунокорригирующего эффекта, их дополнительно обрабатывают вне организма определенным иммуномодулятором. Осуществляли эксфузию 500-1000 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо», центрифугировали её при 3000 об/мин в течение 30 мин. Удаляли 50-80 мл надосадочного слоя плазмы крови, содержащего антитела, циркулирующие иммунные комплексы, цитокины, продукты клеточного метаболизма. Полученную лейкоцитомассу и эритроцитарную массу инкубировали с одним из иммуномодуляторов в указанных выше дозировках, затем конъюгат возвращали в кровеносную систему больных.

Результаты и обсуждение. Как следует из проведённых исследований, после применения ЭИФТ в качестве сопроводительной терапии, у пациенток наблюдалось улучшение показателей кроветворения, а также нормализация иммунного статуса. Еще более выраженное положительное влияние на показатели гомеостаза у больных РШМ отмечалось после проведения ЭИФТ с ПФ, что выражалось в увеличении числа эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов, а также численности Т- и В-лимфоцитов. Включение методов иммунотерапии в комплекс ПХТ у больных РЯ оказывает детоксикационное и иммуномодулирующие действия, о чем свидетельствует снижение содержания провоспалительных цитокинов и повышение уровня интерферона, который является мощным иммуномодулирующим цитокином. Проведение ЭИФТ с ПФ способствовало еще более выраженному снижению побочных проявлений цитостатического лечения на организм пациенток. У больных данной группы в половине случаев и более удалось купировать основные клинические проявления токсичности химиотерапии.

Оценка влияния методик экстракорпоральной иммунофармакотерапии на отдаленные результаты лечения проводилась путем изучения показателей общей и безрецидивной выживаемости больных. Показатели общей 5-летней выживаемости больных РШМ, получающих ЭИФТ без плазмафереза составили $54,6 \pm 5,1\%$ ($P=0,037$); в группе больных, получающих ЭИФТ с предварительным плазмаферезом – $60,4 \pm 5,6\%$ ($P=0,041$) и в контрольной группе больных без проведения иммунотерапии – $42,7 \pm 4,3\%$ (Рис.1).

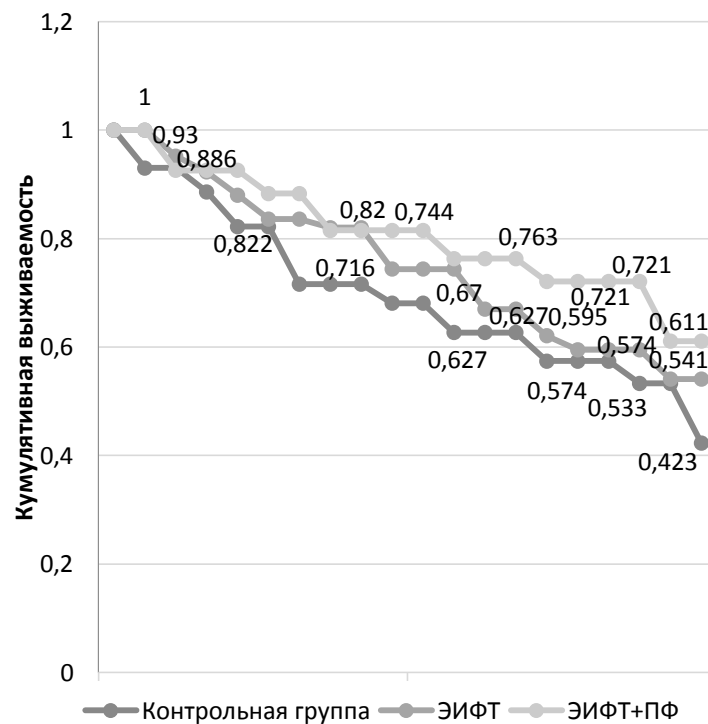


Рис. 1. Сравнительная оценка общей кумулятивной пятилетней выживаемости по Kaplan E.L. et Meier P. больных раком шейки матки в зависимости от вида иммунотерапии в комплексном лечении

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 плазмаферезом – 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

плазмаферезом – 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 плазмаферезом 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.

Заключение. Проведенные исследования позволили сделать заключение о том, что наибольшей эффективностью в комплексном лечении больных РШМ и РЯ II-III стадий обладает схема иммунотерапии, включающая прерывистый плазмаферез с последующей ЭИФТ, использование которой в комплексной терапии онкогинекологических заболеваний позволило повысить показатели пятилетней выживаемости пациенток. Применение ЭИФТ и плазмафереза с последующей неоадьювантной полихимиотерапией у больных РШМ является оправданным и эффективным методом, так как по нашим данным приводит к нормализации показателей адаптивного клеточного и гуморального иммунитета, а также позволяет улучшить непосредственные результаты лечения, приводит к уменьшению клинических проявлений заболевания, улучшает качество жизни больных, дает возможность сохранить дозовую интенсивность химиопрепаратов.

Список литературы

1. *Воинов В.А.* Плазмафрез и экстракорпоральная иммунофармакотерапия у онкологических больных. В сб.: «Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения». - М.: ОАО «Типография «Новости», 2006. С. 117-118.
2. *Кит О.И., Солдаткина Н.В., Ушакова Н.Д., Пайков А.Ю., Максимов А.Ю.* Экстракорпоральная противовоспалительная фармакотерапия циклофероном у больных осложненными формами рака желудка // Современные проблемы науки и образования. 2012. №3. С. 1-7.
3. *Моринов Д.Д., Горбачев В.И., Дворниченко В.В.* Экстракорпоральная фармакотерапия лейкопении при химиотерапии у больных с раком яичника // Сибир. мед. журн. 2009. -№7. Т.90. С.233-236.
4. *Фокин Д.В., Сухоруков А.М., Попова Е.А.* Экстракорпоральная иммунотерапия в профилактике послеоперационных гнойно-септических осложнений у больных раком прямой кишки // Сибирское медицинское обозрение. 2008. №3. С. 21-26.
5. *DiSaia P. J., Creasman W. T. (eds.).* Clinical gynaecologic oncology. 7th ed. Mosby Elsevier, 2007. 812 p.
6. *Offringa R. et al.* T-cell mediated immunotherapy of cancer // Textbook of Malignant Hematology / Eds. L.Degos et al. -Martin Dunitz Ltd., 1999. -P.447-466.
7. *Rosenberg S.A.* Cancer immunotherapy comes of age // Nature clinical practice. Oncology. 2005. N2. P.115.
8. *Santin A.D., Bellone S., Palmieri M., Bossini B., Dunn D., Roman J.J., Pecorelli S., Cannon M., Parham G.P.* Effect of blood transfusion during radiotherapy on the immune function of patients with cancer of the uterine cervix: role of interleukin-10 // Internat. J. of Radiat. Oncology*Biophysics. 2002. -N 5. V.54. P.1345-1355.