

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ ВЫБОРЕ МЕТОДОВ ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РАКОМ ЯИЧНИКОВ И ШЕЙКИ МАТКИ

С.В. КАМЫШОВ, Д.А. ПУЛАТОВ, Д.А. НИШАНОВ

Республиканский онкологический научный Центр МЗ РУз

## ТУХУМДОНЛАР ВА БАЧАДОН БЎЙНИ САРАТОНИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ИММУНОТЕРАПИЯ УСУЛЛАРИНИ ТАНЛАШ УЧУН КЛИНИКО-ДИАГНОСТИК ОМИЛЛАР

С.В. КАМЫШОВ, Д.А. ПУЛАТОВ, Д.А. НИШАНОВ

ЎзР ССВ Республика Онкология Илмий Маркази

## CLINIC-DIAGNOSTICS FACTORS OF THE FORECAST AT THE CHOICE OF IMMUNOTHERAPY METHODS AT PATIENTS WITH OVARIAN AND CERVICAL CANCER

S.V. KAMISHOV, D.A. PULATOV, D.A. NISHANOV

Ministry of Health Republic of Uzbekistan Republican Oncology Scientific Center

*Илмий иш мақсади ўсманинг молекуляр-биологик маркерларини тухумдонлар ва бачадон бўйни саратоми билан оғриган беморларни комплекс даволашда ёрдамчи терапия сифатида усулларини танлашдан иборат. Ўсма маркёрлари p53, VEGF ва Ki-67 ўзгариши давони самарадорли аниқлашига ёрдам беради. Экстракорпорал иммунофармакотерапия плазмозферез билан қўлланилганда самарали даво таъсири кузатилиши аниқланди.*

**Калит сўзлар:** бачадон бўйни саратоми, экстракорпорал иммунофармакотерапия, усма молекуляр-биологик маркёрлари: p53, Bcl-2, EGFR, Ki-67, VEGF, пролиферация активлиги.

*The purpose of the work to study of the molecular and biological markers in the ovarian and cervix cancer as choice criteria methods such a extracorporeal immunofarmakotherapy (EIFT) among the complex treatment. To study level of tumor markers was shown that the greatest predictive importance for treatment efficiency such markers as p53, VEGF and Ki-67, and level of tumor proliferative activity. The greatest effect obtained when carrying out an accompanying immunotherapy with EIFT and plasma exchange.*

**Keywords:** cervical cancer, extracorporeal immunopharmacotherapy, molecular-biological tumor markers: p53, Bcl-2, EGFR, Ki-67, VEGF, tumor proliferative activity.

**Актуальность.** Рак шейки матки (РШМ) и рак яичников (РЯ), это патологии, которые занимают ведущие места в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности. В общей структуре заболеваемости женского населения Узбекистана РШМ находится на 2-м, а РЯ на 3-м месте, после рака молочной железы, который на протяжении многих лет продолжает занимать лидирующие позиции, оставаясь на первом месте. При этом показатели заболеваемости и смертности продолжают оставаться на высоком уровне, так заболеваемость РШМ составила 4,6 и РЯ - 2,2, а смертность при этом 2,5 и 1,3 соответственно (Тилляшайхов М.Н., Алиева Д.А., 2016). Основным компонентом лечения РШМ и РЯ, используемым более чем у 90% больных, являются комбинированные и комплексные методы терапии. Несмотря на то, что в настоящее время проводится совершенствование методов лечения онкогинекологической патологии отдаленные результаты лечения РШМ практически мало изменились. От 30% до 45% больных погибают в течение первых лет от прогрессирования и метастазирования основного заболевания. По данным ряда авторов 5-летняя выживаемость больных в среднем составляет 65% и варьирует от 15 до 80%, в зависимости от распространения опухолевого процесса (Марьина

Л. А., Чехонадский В. Н., 2014; Давыдов М. И., Аксель Е. М., 2014).

В связи с этим повышение эффективности проводимой терапии с использованием современных биологических модификаторов реакций, таких как иммунофармакотерапия представляет актуальную задачу, также немаловажное значение имеет изучение прогностических факторов прогноза и эффективности лечения.

В настоящее время известно большое число факторов, которые оказывают влияние на прогноз и исход заболевания в зависимости от проводимого лечения. Это, прежде всего, степень распространения опухолевого процесса, морфологическое строение опухоли, отягощенный наследственный анамнез, методы лечения и др. (Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., 2015). Однако биологическое поведение опухоли остается в достаточной степени непредсказуемым даже для больных с одинаковыми стадиями заболевания. В настоящее время для оценки агрессивности опухоли, ее чувствительности к проводимой терапии, изучаются различные прогностические факторы: клеточная пролиферация, наличие экспрессии антигена Ki-67 (Кузнецова М.Е., Пожарисский К.М., 2007), определение онкобелка p-53 (Гаспарян Н.А., Пожарисский К.М., 2015).

Таблица 1.

Использование иммуномодуляторов у больных РШМ с экстракорпоральной иммунофармакотерапией

Иммуномодулятор	Группа больных				Всего, n=150	
	ЭИФТ, n=83		ЭИФТ + ПФ, n=67			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Неовир	26	31,3	19	28,4	45	30,0
Циклоферон	35	42,2	28	41,8	63	42,0
Полиоксидоний	22	26,5	20	29,8	42	28,0

Таблица 2.

Использование иммуномодуляторов у больных РЯ с экстракорпоральной иммунофармакотерапией

Иммуномодулятор	Группа больных				Всего, n=151	
	ЭИФТ, n=78		ЭИФТ + ПФ, n=73			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Неовир	25	32,1	24	32,9	49	32,4
Циклоферон	31	39,7	28	38,3	59	39,1
Полиоксидоний	22	28,2	21	28,8	43	28,5

В связи с этим разработана и применена современных методов экстракорпоральной иммунофармакотерапии, а также оценка совокупности факторов, определяющих прогноз и эффективность лечения РШМ и РЯ представляется актуальной, тем более что удельный вес больных с этой патологией остается стабильно высоким.

**Материал и методы исследования.** В основу изучения взяты материалы, полученные при обследовании 268 больных РШМ T<sub>2-3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub> стадий (II-III клинические стадии), а также 261 больных РЯ T<sub>2-3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub> стадий (II-III клинические стадии), проходивших обследование и лечение в отделениях онкогинекологии и аутогемотерапии РОНЦ МЗ РУз с 2004 по 2014 гг.

По методам проводимой иммунотерапии больные были разделены на следующие группы: I группа – 83 (22,8%) больных с РШМ, получавших экстракорпоральную иммунофармакотерапию (ЭИФТ) без плазмафереза (ПФ); II группа – 67 (18,4%) больных с РШМ, получавших ЭИФТ с предварительным ПФ; III контрольная группа – 118 (32,4%) больных с РШМ без проведения иммунокорректирующей терапии; IV группа – 78 (22,6%) больных с РЯ, получающие ЭИФТ без ПФ; V группа – 73 (21,2%) больных с РЯ, получающие ЭИФТ с ПФ; VI контрольная группа – 110 (31,9%) больных РЯ без проведения иммунокорректирующей терапии.

Все больные РШМ получали комплексное лечение, включающее двухэтапную сочетанную лучевую терапию (дистанционная телегамматерапия (ДТГТ) и внутрисполостная брахитерапия). ДТГТ проводили на аппарате «Theratron» или «АГАТ-Р» расщепленным курсом

при РОД 2 Гр до СОД 50 Гр, 5 раз в неделю. Брахитерапию проводили на аппарате «Гаммамед» при РОД 5 Гр до СОД 45-55 гр, через день.

Также все больные РШМ получали системную или внутриаартериальную полихимиотерапию по схеме цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> + 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup> в течение 4 дней по 4-6 курсов 1 раз в 3 недели.

Лучевая и химиотерапии проводились как в адьювантном, так и в неoadьювантном режиме. Хирургическое лечение выполнялось в объеме радикальной операции.

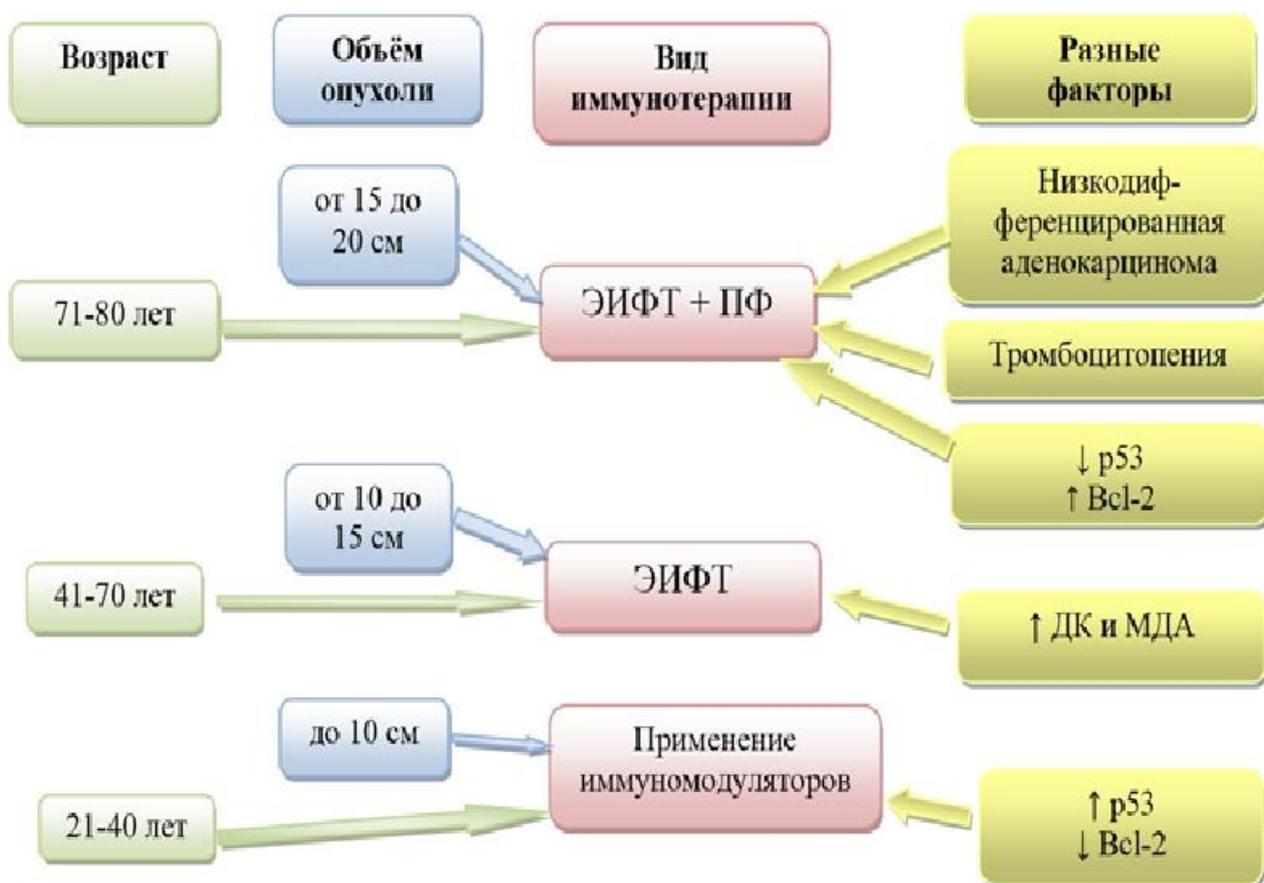
Всем больным РЯ проводилась комбинированная терапия в адьювантном или неoadьювантном режиме, включающая полихимиотерапию по схеме цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфан 1000 мг/м<sup>2</sup> в течение 4 дней по 4-6 курсов 1 раз в 3 недели и хирургическое лечение в объеме радикальной операции. Химиотерапия проводилась как в адьювантном, так и в неoadьювантном режиме.

Иммунофармакотерапия больным проводилась с использованием иммуномодуляторов как при проведении лучевой и химиотерапии, так и в послеоперационном периоде.

ЭИФТ осуществлялась путем эксфузии 200-250 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо», с последующей инкубацией с иммуномодуляторами: неовир в суммарной дозе 750 мг (за 3 процедуры); циклоферон в суммарной дозе 750 мг (за 3 процедуры); полиоксидоний в суммарной дозе 36 мг (за 3 процедуры) при 37°C в течение 60-100 мин с последующей реинфузией полученного конъюгата (табл. 1, 2).

Значимость клинико-диагностических факторов риска у больных раком шейки матки

Степень риска	Факторы	Диапазоны риска
Высокий (0,93 – 1,36)	Объем опухоли от 15 до 20 см <sup>3</sup>	1,17
	Возраст 71-80 лет	1,11
	Низкодифференцированная аденокарцинома	1,05
	Тромбоцитопения	1,00
	Понижение уровня p53	1,00
	Повышение уровня Bcl-2	0,94
Средний (0,60 – 0,92)	Повышение уровня диеновых конъюгатов	0,83
	Возраст 61-70 лет	0,83
	Лейкопения	0,78
	Возраст 51-60 лет	0,77
	Повышение уровня малонового диальдегида	0,73
	Возраст 41-50 лет	0,72
	Повышение уровня креатинина	0,65
Повышение CD4/CD8	0,63	
Низкий (0,26 – 0,59)	Возраст 21-30 лет	0,56
	Объем опухоли до 10 см <sup>3</sup>	0,53
	Возраст 31-40 лет	0,51



**Рис. 1.** Алгоритм применения иммунотерапии в комплексном лечении больных раком шейки матки ПА-ПВ стадий, в котором учитываются возраст больных, объём опухоли, степень её дифференцировки, а также различные биохимические факторы

Одними из неблагоприятных факторов прогноза, влияющих на выживаемость и рецидивирование опухоли у больных с РШМ являются - высокая степень распространенности процесса, метастазы в лимфатические узлы, большие размеры опухоли, опухолевая инфильтрация параметральной клетчатки, низкодифференцированный рак, светло- и мелкоклеточный варианты РШМ. При

проведении сочетанного лучевого лечения неблагоприятными факторами являются наличие патологических изменений со стороны гемопоетической системы - анемия, тромбоцитопения [2].

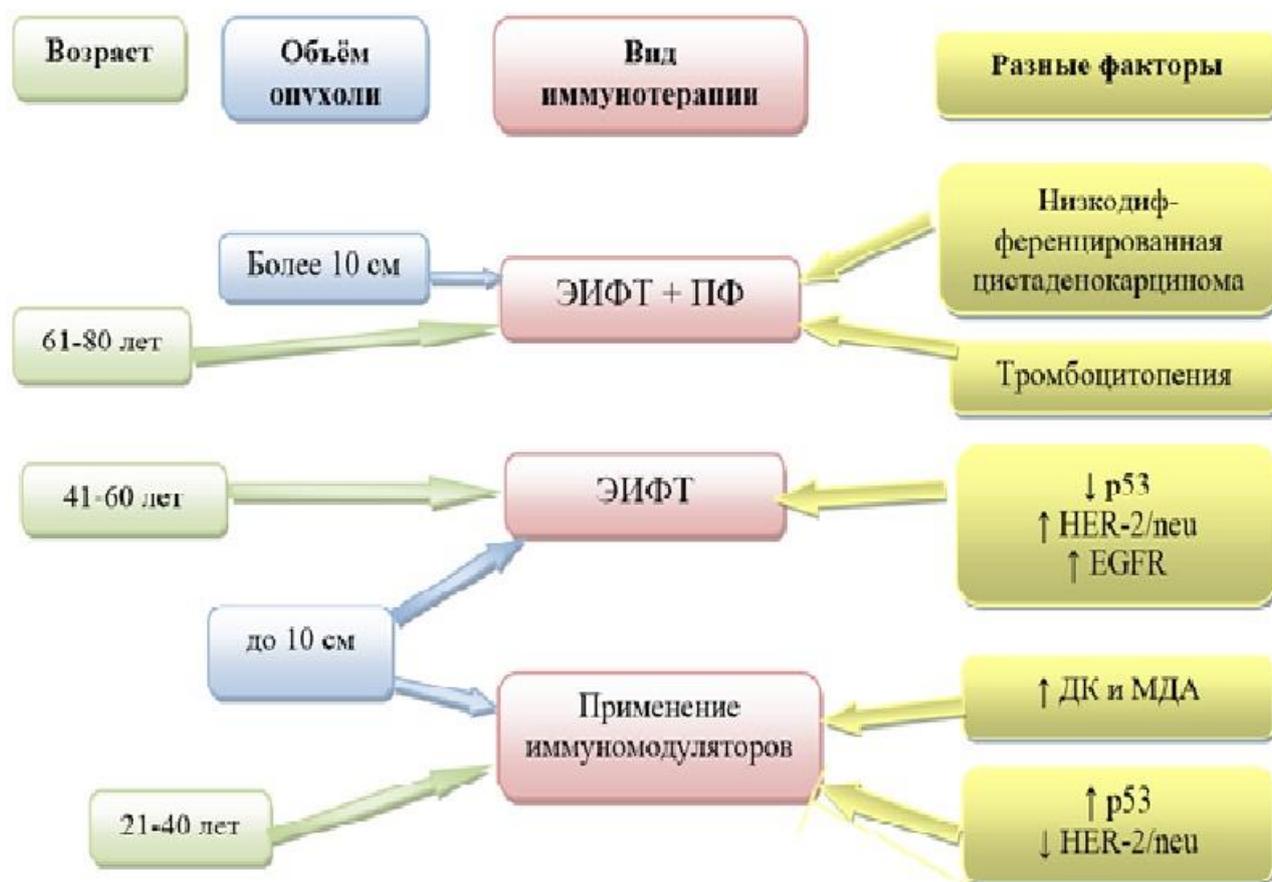
Для этого был использован метод отношения правдоподобия, с помощью которого можно выделить наиболее значимые факторы риска.

Таблица 4.

Прогностическая таблица факторов риска у больных РЯ, n=261

Факторы	Градации факторов	Группы с ЭИФТ и ЭИФТ + ПФ, n=150			Контрольная группа без иммунотерапии, n=118			Отношение правдоподобия R=P <sub>1</sub> /P <sub>2</sub>
		n <sup>1</sup>	p <sub>i</sub> <sup>2</sup>	P <sub>1</sub> =p <sub>i</sub> /n	n	p <sub>i</sub>	P <sub>2</sub> =p <sub>i</sub> /n	
Возраст (лет)	21-30	18	5	0,33	15	5	0,43	0,77
	31-40	25	7	0,13	23	7	0,18	0,72
	41-50	38	9	0,10	30	11	0,16	0,63
	51-60	32	11	0,10	23	10	0,12	0,83
	61-70	24	9	0,20	15	9	0,18	1,11
	71-80	13	7	0,60	12	8	0,60	1,00
Стадия	IIA	36	3	0,08	46	6	0,13	0,62
	IIB	25	3	0,12	25	4	0,16	0,75
	IIIC	61	12	0,20	73	16	0,22	0,91
	IIIA	32	11	0,10	23	10	0,12	0,83
	IIIB	24	9	0,20	15	9	0,18	1,11
	IIIC	13	7	0,60	12	8	0,60	1,00
Объем опухоли, см <sup>3</sup>	до 10 см	36	3	0,08	46	6	0,13	0,62
	более 10 см	25	3	0,12	25	4	0,16	0,75
Поражение	Двустороннее	61	12	0,20	73	16	0,22	0,91
Степень дифференцировки цистаденокарциномы	Высоко-	25	2	0,08	30	3	0,10	0,80
	Умеренно-	45	6	0,13	53	9	0,17	0,76
	Низко-	33	7	0,21	37	10	0,27	0,78
Изначальные изменения показателей крови	Лейкопения	36	3	0,08	46	6	0,13	0,62
	Нейтропения	25	3	0,12	25	4	0,16	0,75
	Тромбоцитопения	61	12	0,20	73	16	0,22	0,91
Повышение биохимических и иммунологических показателей	Креатинин	28	3	0,11	37	5	0,14	0,79
	Мочевина	29	5	0,17	38	8	0,21	0,81
	АЛТ	65	10	0,15	69	13	0,19	0,79
	АСТ	25	7	0,13	23	7	0,18	0,72
	CD4/CD8 (+)	38	9	0,10	30	11	0,16	0,63
Изменение показателей ПОЛ и АОЗ	ДК (+)	21	2	0,10	144	26	0,18	0,56
	МДА (+)	43	6	0,14	144	26	0,18	0,78
	СОД (-)	33	5	0,15	144	26	0,18	0,83
Изменение уровня онкомаркеров	p53 (-)	25	3	0,12	25	4	0,16	0,75
	HER-2/neu (+)	61	12	0,20	73	16	0,22	0,91
	EGFR (+)	32	11	0,10	23	10	0,12	0,83
Вид иммунофармакотерапии	ЭИФТ	24	9	0,20	15	9	0,18	1,11
	ЭИФТ+ПФ	13	7	0,60	12	8	0,60	1,00
Используемый иммуномодулятор	Неовир	36	3	0,08	46	6	0,13	0,62
	Циклоферон	25	3	0,12	25	4	0,16	0,75
	Полиоксидоний	61	12	0,20	73	16	0,22	0,91

Примечание: <sup>1</sup> – число больных в данной подгруппе; <sup>2</sup> – общее число умерших больных к пятилетнему периоду; <sup>3</sup> - показатели смертности больных РШМ в сравнении с общей выживаемостью в контрольной группе.



**Рис. 2.** Алгоритм применения иммунотерапии в комплексном лечении больных раком яичников II-III стадий, в котором учитываются возраст больных, объём опухоли, степень её дифференцировки, а также различные биохимические факторы

С помощью данного метода проведена сравнительная оценка показателей летальности к пятилетнему сроку наблюдения в группах с ЭИФТ и ЭИФТ + ПФ и в контрольной группе больных РШМ.

Факторы, максимальный риск которых не превышал значимого показателя, равного 1 были исключены при оценке. В результате, нами были определены факторы, которые оказывают влияние на показатели пятилетней выживаемости у больных РШМ, которые зависят от выбора метода иммунотерапии (табл. 3).

В данном исследовании определено прогностическое значение индивидуальных факторов риска, оказывающих влияние на отдаленные результаты лечения больных РШМ с помощью интегрированной их оценки.

Как видно из таблицы наиболее значимыми были следующие факторы: объём опухоли, возраст старше 70 лет, низкодифференцированная аденокарцинома, наличие тромбоцитопении, а также изменения уровней опухолевых маркеров p53 и Vcl-2. На основе полученной оценки степени риска был разработан алгоритм при каких условиях возможно применение различных методов иммунотерапии в комплексном лечении

больных с раком шейки матки II-III стадий (рис. 1).

К неблагоприятным прогностическим факторам при РЯ, влияющим на выживаемость и рецидивирование опухоли, согласно литературным данным, относят: стадия заболевания по клинической классификации FIGO, гистологический тип и дифференцировка опухоли, а также объём удаленных опухолевых масс при циторедуктивных операциях. Для ранних стадий заболевания к таким факторам относится светлоклеточная гистоструктура, высокая митотическая активность, анеуплоидия, высокая экспрессия мутаций гена p53, супрессора опухолевого роста [2,3,5,8,9].

Как и в случае с РШМ, нами было проведено прогнозирование индивидуальных факторов риска, влияющих на отдаленные результаты лечения больных РЯ на основе интегрированной оценки изученных факторов с помощью метода отношения правдоподобия (табл. 4).

На основании проведенных исследований нами был предложен алгоритм условий применения иммунотерапии в комплексном лечении больных раком яичников II-III стадий (рис. 2).

**Вывод:** На основе полученных данных можно рекомендовать вышеуказанные алгоритмы для использования ЭИФТ у больных с онкогине-

кологической патологией при проведении комплексных методов лечения. Её использование предотвращает негативное воздействие проводимого противоопухолевого лечения – химио- и лучевой терапии, а также восстанавливает количественный и функциональный состав иммунокомпетентных клеток, что обеспечивает стойкий противоопухолевый иммунитет и повышение эффективности проводимого лечения.

#### Литература:

1. Авдеева В.Б. Эффективность применения экстракорпоральной фармакотерапии в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний гениталий у женщин репродуктивного возраста // Здоровье женщины. - 2006. - №1. - Т.25. - С.195-197.
2. Алимходжаева Л.Т. Морфологические и цитологические изменения в опухолях при использовании экстракорпоральной терапии в лечении местно-распространенного РМЖ // Патология. Ташкент - 2007. №1. с 29-30.
3. Антонеева И.И. Дифференцированные и активационные маркеры лимфоцитов периферической крови больных раком яичников в динамике опухолевой прогрессии // Медицинская иммунология. - 2007. - Т.9. - №6. - С. 649-652.
4. Антонеева И.И. Иммунопатология и иммунотерапия рака яичников. Монография. - Ульяновск, 2007. -143 с.
5. Adams S.F., Benencia F. Immunotherapy for ovarian cancer: what are the targets of the future? //Future Oncol. - 2015. -V.11. -N9. -P.1293-1296.
6. Cannon M.J., O'Brien T.J. Cellular immunotherapy for ovarian cancer //Expert Opin. Biol. Ther. - 2009. -V.9. -P.677-688.

7. De Felice F., Marchetti C., Palaia I., Musio D., Muzii L., Tombolini V., Panici P.B. Immunotherapy of Ovarian Cancer: The Role of Checkpoint Inhibitors //Journal of Immunology Research - 2015. -P.1-7.

### КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ ВЫБОРЕ МЕТОДОВ ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РАКОМ ЯИЧНИКОВ И ШЕЙКИ МАТКИ

С.В. КАМЫШОВ, Д.А. ПУЛАТОВ,  
Д.А. НИШАНОВ

Республиканский онкологический  
научный Центр МЗ РУз

Целью работы явилось изучение молекулярно-биологических маркеров опухоли в качестве критериев выбора методов сопроводительной экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) у больных раком яичников (РЯ) и рака шейки матки (РШМ) в процессе комплексного лечения. Изучение уровня опухолевых маркеров: p53, VEGF и Ki-67 показали наибольшую прогностическую значимость в определении эффективности терапии. Наибольший эффект проводимого лечения отмечен при проведении сопроводительной иммунотерапии, включающая ЭИФТ с плазмаферезом.

**Ключевые слова:** рак шейки матки (РШМ), экстракорпоральная иммунофармакотерапия (ЭИФТ), молекулярно-биологические маркеры опухоли: p53, Bcl-2, EGFR, Ki-67, VEGF, пролиферативная активность опухоли.