

## СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

**Статья посвящена поиску новых решений в области лечения злокачественных опухолей яичников и, в частности, новых подходов для преодоления иммунной резистентности при комплексном методе терапии. Рассматривается опыт лечения данной патологии оригинальным методом послеоперационной иммунотерапии с помощью аутологических иммуномодуляторов, который из-за простоты и относительно низкой стоимости должен найти широкое применение в онкогинекологии.**

*В настоящее время наиболее эффективным в тактике ведения больных со злокачественными опухолями яичников является комплексный метод лечения. Однако наличие злокачественного процесса, оперативное вмешательство, применение химиотерапии приводит к развитию иммунодепрессии. Поэтому в поиске новых решений в области тактики лечения злокачественных опухолей исследования направлены на создание новых подходов с целью преодоления иммунной резистентности. В схемы терапии данной патологии стали включать иммунные препараты, что является более физиологичным и позволяет изменить взаимоотношения между опухолью и организмом в пользу последнего.*

*Иммунный ответ формируют НК-клетки, Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки (DC). НК-клетки могут лизировать опухолевые клетки без предварительной иммунизации. Дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты – это клетки, формирующие специфический иммунный ответ. DC, макрофаги, В-лимфоциты представляют опухолевый антиген Т-лимфоцитам. Наибольшей способностью активизировать «отдыхающие» Т-клетки и цитотоксические лимфоциты обладают дендритные клетки. После активации Т-клетки начинают продуцировать цитокины – IL-2, IFN, TNF и экспрессировать стимуляторные молекулы – CD 40 – лиганды, которые играют ключевую роль в усилении специфического противоопухолевого иммунного ответа. Далее цитотоксические лимфоциты пролиферируют и поражают опухолевые клетки в зависимости от класса молекулы главного комплекса гистосовместимости. Процесс пролиферации цитотоксических лимфоцитов регулируется цитокинами, секретируемыми Т-лимфоцитами*

*(хелперами). В-лимфоциты продуцируют опухолево-специфические антитела, участвующие в иммунном ответе.*

*Как известно, иммунная система играет важную роль в возникновении и развитии злокачественных опухолей. Это подтверждается примерами редких спонтанных регрессий опухолей различного типа у человека. Доказательством этого служит также относительно высокая концентрация иммунокомпетентных клеток в злокачественных опухолях и высокий риск развития злокачественных новообразований у людей, получающих иммуносупрессивную терапию по поводу трансплантации органов и тканей.*

*Таким образом, в настоящее время исследования направлены на развитие и изучение новых подходов в лечении злокачественных процессов с целью преодоления иммунной резистентности. Появившееся около 20 лет назад новое направление в послеоперационной терапии больных – иммунотерапия – имеет множество способов и препаратов как неспецифического, так и специфического характера. Среди методов и препаратов неспецифической иммунотерапии можно выделить следующие:*

- а) препараты растительного и животного происхождения (Т-активин, миелопид, бластофаг, травы, акулий хрящ и пр.);*
- б) эндотоксины бактерий и разработанные на их основе препараты (БЦЖ, ОК-432, препараты из стрептококков и клебсилл и др.);*
- в) синтетические фармакологические препараты (левамизол, неовир, циметидин и др.);*
- г) фотодинамическая иммунотерапия (экстракорпоральное облучение крови);*
- д) препараты, вырабатываемые*

Объем оперативного вмешательства у больных раком яичников

Объем операций	I группа	II группа	Всего
ЭМПС	20	24	44
НАПС	7	4	11
ПС	7	6	13
Пробная лапаротомия	2	0	2
Всего	36	34	70

ЭМПС – экстирпация матки с придатками и резекция сальника

НАПС – надвлагалищная ампутация матки с придатками и резекция сальника

ПС – удаление придатков матки с обеих сторон и резекция сальника

клетками иммунной системы, – цитокины (интерфероны, интерлейкины, фактор некроза опухоли и пр.).

Среди методов специфической иммунотерапии выделяют следующие подгруппы:

а) пассивная специфическая иммунотерапия (иммунотоксины);

б) адаптивная специфическая иммунотерапия;

в) активная послеоперационная иммунотерапия аутологичными препаратами.

Особенно необходимо отметить, что иммунотерапия, в отличие от радио- и химиотерапии, физиологична, практически не имеет противопоказаний и направлена на восстановление собственных защитных сил организма, нарушенных ростом опухоли.

В силу того, что методы иммунотерапии лишь сравнительно недавно стали применяться в клинике в качестве рутинных способов лечения, мы пока имеем мало информации относительно использования этого метода для лечения злокачественных новообразований яичников. Но даже отдельные сведения о применении таких иммуностимулирующих препаратов как  $\alpha$ -интерфероны, интерлейкин-2, препараты тимуса (тимозин, тактивин, тималин) свидетельствуют об их достаточно высокой эффективности. Эти данные способствуют расширению спектра работ в плане поиска адекватных иммунологических подходов для послеоперационного лечения опухо-

лей яичников с различной степенью распространенности процесса.

Следовательно, в настоящее время исследования концентрируются в области поиска новых терапевтических подходов с целью преодоления иммунной резистентности. Потенциальные возможности неспецифической иммунотерапии с использованием интерлейкина-2 (IL-2), интерферонов (IFN-), лимфокин-активированных киллерных клеток (LAK), опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) ограничены высокой стоимостью этого лечения и относительно невысоким уровнем объективного эффекта. Поэтому современные исследования сосредоточены на поиске более специфической и эффективной иммунотерапии.

Учитывая все позитивные моменты применения АИМ в онкологической практике, мы провели комплексное исследование и попытались адаптировать данный способ для лечения опухолей яичников с различной степенью распространенности процесса.

Разработанный в Институте иммунологии Министерства здравоохранения России метод послеоперационной иммунотерапии с помощью аутологичных иммуномодуляторов, который хорошо себя зарекомендовал при лечении опухолей II-IV стадий челюстно-лицевой области, желудочно-кишечного тракта и меланом, возможно, будет эффективен и для опухолей яичников. Он нашел свое

отражение в патенте РФ № 1775909. Данный способ прост, физиологичен и активизирует специфические механизмы защиты у конкретного пациента благодаря применению в послеоперационном периоде аутологичных медиаторов, полученных в результате кратковременного культивирования лимфоидных клеток больного с его же клетками или тканями опухоли. Учитывая все позитивные моменты применения АИМ в онкологической практике, мы провели комплексное исследование и попытались адаптировать данный способ для лечения опухолей яичников с различной степенью распространенности процесса.

Из венозной крови пациента выделяют мононуклеарные клетки (лимфоциты) и после двукратного отмывания в свежих порциях среды 199 смешивают с опухолевыми клетками или гомогенизированной тканью опухоли больной. Опухолевые препараты перед смешиванием в культуре облучают  $\gamma$ -лучами  $Co\ 60$  в дозе 100 Гр. Смесь инкубируют в течение 16-18 часов, полученный супернатант очищают центрифугированием, стерилизуют и разливают по флаконам.

В послеоперационном периоде больной по ходу лимфатических сосудов в локтевых и паховых областях подкожно дробно вводили этот препарат по 3 мл на процедуру. Введение повторяли 5 раз через день с интервалом между курсами 4 недели.

Сравнительный анализ изменений количества лимфоцитов периферической крови у больных раком яичников

Период	Изменение количества лимфоцитов, %	
	I группа больных	II группа больных
До операции	17,9±0,9	17,1±0,9
После операции	14,6±1,2	15,2±0,9
После 1 курса АИМ	30,1±1,5**	16,8±0,9*
После 1 курса ПХТ	25,1±1,7**	18,8±1,2*
После 2 курса АИМ	34,9±1,7**	17,9±1,1*

\*\* при  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

\* при  $p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями

Предполагают, что химиотерапия и иммунотерапия обладают синергизмом по отношению друг к другу. Химиотерапия уменьшает опухолевую массу, а иммунные взаимодействия в опухолевой ткани могут нарушить нормальную архитектуру опухоли и сделать ее более восприимчивой к цитотоксическим агентам.

Поэтому мы применили этот метод иммунотерапии в лечении 36 больных со злокачественными новообразованиями яичников в сочетании с оперативным вмешательством и курсами полихимиотерапии. Они составили I группу больных. Во II контрольную группу вошло 34 больных раком яичников, которые получали комплексное лечение без применения иммунотерапии.

На первом этапе комплексного лечения выполнялось оперативное вмешательство, объем которого зависел от распространенности процесса.

Оперативное вмешательство производили с целью максимального удаления первичной опухоли и взятия материала для приготовления иммунного препарата. Чаще всего выполнялась операция экстирпация матки с придатками. Объем оперативного вмешательства, выполненный у наших больных, представлен в таблице 1.

На втором этапе комплексного лечения применяли специфическую иммунотерапию аутологичным иммуномодулятором (АИМ) в раннем послеоперационном пери-

оде и в интервалах между курсами полихимиотерапии по принятой схеме (6 курсов с интервалом 4 недели) препаратами платины и циклофосфаном.

В процессе лечения проводили клиническое обследование больных: общий и гинекологический осмотр, рентгенография легких, УЗИ малого таза и брюшной полости, общий анализ крови, определение количества опухолевого маркера СА 125 и иммунного статуса.

В общем анализе крови определяли количество лимфоцитов (так как они являются ключевыми клетками иммунитета) до и после операции, после 1 и 2 курсов иммунотерапии АИМ, после 1 курса полихимиотерапии.

Кроме того, до и после лечения иммуноферментным методом определяли количество опухолевого маркера СА-125.

Результаты исследований приведены в таблицах 2 и 3.

Проведенные исследования у больных раком яичников показали снижение количества лимфоцитов до и сразу после операции в обеих группах. После 1-го и 2-го курсов специфической иммунотерапии у больных первой группы в послеоперационном периоде отмечалось повышение количества лимфоцитов, уровень которых в среднем составил 30,1±1,5% и 34,9±1,7% соответственно. При проведении полихимиотерапии между курсами АИМ резкого снижения лимфоцитов не было. У больных с традиционным лечени-

ем сохранялось низкое содержание лимфоцитов в течение всего периода наблюдения.

Другим параметром контроля за течением злокачественного процесса был выбран опухолевый маркер СА-125.

При анализе динамики опухолевого маркера СА-125 до операции (627,9±57,9) и после 2-х курсов АИМ (45,0±17,5), отмечено снижение этого показателя в 10,8 раз. Во 2-ой контрольной группе также имеются изменения показателей опухолевого маркера СА-125, но несколько меньше – в 6,7 раза.

У больных, которые получали дополнительно иммунотерапию, определяли иммунный статус до и после лечения. При этом особое внимание обращают на себя следующие закономерности:

1) практически у всех обследуемых пациенток отмечается снижение фагоцитоза нейтрофилов – 54,2±14,2%;

2) снижение Т-хелперов (CD4) – 28,6±5,1%;

3) снижение коэффициента CD4/CD8 – 1,48±0,27% до лечения и повышение этих показателей после проведенного комплексного лечения в сочетании со специфической иммунотерапией – 65,5±14,42%, 43,9±6,18 и 2,08±0,45 соответственно.

В I группе больных рецидивы заболевания наблюдались у 15 больных из 36 пролеченных в среднем через 13,1 месяцев, а во II группе – у 17 больных из 34 в среднем

Сравнительный анализ опухолевого маркера СА-125 у больных раком яичников

Период	Опухолевый маркер СА-125, МЕ/л	
	I группа больных	II группа больных
До лечения	627,9±57,9	493,0±73,7
После лечения	45,0±17,5*	77,5±12,8*

\* при  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

через 8,6 месяцев.

Полученные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между злокачественными новообразованиями яичников и угнетением фагоцитоза нейтрофилов, снижением числа Т-хелперов (CD4) и соотношением CD4/CD8 и тенденцией к повышению этих показателей после проведения комплексного лечения в сочетании с АИМ, улучшением общего состояния больных и безрецидивным течением основного заболевания.

Как показывают результаты исследований, послеоперационная иммунотерапия является щадящим методом реабилитации больных после операции и воздействия химиотерапии, что позволяет более эффективно лечить онкологических больных.

Таким образом, метод специфической иммунотерапии с помощью АИМ может успешно использоваться в качестве дополнительного средства в комплексном послеоперационном лечении злокачественных опухолей яичников. При этом правильный подбор временных параметров применения специфической иммунотерапии и полихимиотерапии во многом определяет дальнейшую эффективность комплексного метода лечения.

В силу своей простоты и относительно низкой стоимости метод может найти широкое применение в лечении злокачественных новообразований в гинекологии. Его эффективность подтверждается примерами лечения рака яичников. Контроль над эффективностью применения данного метода в лечении опухолей яичников довольно прост – необходимо следить за уровнем лимфоцитов периферической крови, уров-

нем опухолевого маркера СА-125 и показателями клеточного иммунитета: CD4, CD4/CD8 и фагоцитозом нейтрофилов.

#### Литература

1. Бутенко Г.М. Возрастные изменения иммунитета как предпосылка для развития патологии и старости // Вестник АМН СССР. – 1980. – №3. – С. 41-45.
2. Власов А.А., Новиков В.И., Затевахин И.И. и др. Иммунотерапия злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта человека аутологичными препаратами в послеоперационном периоде // Иммунология. – 1996. – № 2. – С. 46-47.
3. Власов А.А., Новиков В.И., Карандашов В.И., Сидорович И.Г. Послеоперационная иммунотерапия больных со злокачественными новообразованиями // Росс. Мед. журн. – 1996. – №6. – С. 17-19.
4. Клиническая иммунология: Учебник для студентов мед. вузов / Под ред. А.В. Караулова. – М. Медицинское информационное агентство. – 1999. – С. 604.
5. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рубакова Э.И. Система цитокинов: Пособие для студентов, врачей. – М. – 1999. – 79 с.
6. Ляхов В.В., Новиков В.И., Власов А.А., Сидорович И.Г. Усиление гуморального и клеточного иммунитета медиаторами иммунных лимфатических узлов // Иммунология. – 1998. – №6. – С. 32-34.
7. Новиков В.И., Карандашов В.И., Власов А.А. Способ лечения злокачественных новообразований челюстно-лицевой области. Патент РФ № 1775909, 1993.

8. Ван ден Ээртвег А.Д.М., Шепер Р.Д., Пинеда Г.М.. Специфическая иммунотерапия в онкологии: вызов следующему тысячелетию // Материалы третьей ежегодной Российской онкологической конференции. 29 ноября – 1 декабря 1999 года, Санкт-Петербург.

9. Van der Tirtwegh A.J.M., Boersma W.J.A., Claassen E. Immunological functions and in vivo cell-cell interaction of T-lymphocytes in the spleen // Crit. Rev. Immunol. 11337-80 (1992).

10. Tonntnsen H., Bullow S., Fisherman K. et al. Effect of cimetidine on survival after gastric cancer // Lancet. – 1998. Vol. 2. – № 8718.

11. Van der Berg M.E., van Lent M., Buyse M. et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Concern Cooperative Group of the EORTC. N. Engl. Med. 1995: 332: 629-634.

12. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muut L.M. et al. A progress in the treatment of 157 patients with advanced cancer using LAK cells and IL-2 or high dose IL-2 alone // Engl. J. Med. – 316: 889-897, 1987.

13. Moscatello D.K, Ramizez G., Wong A.J. A naturally occurring mutant epidermal growth factor receptor as a target for peptide vaccine immunotherapy of tumors // Cancer Rec. – 1997. – № 57 (8). – P. 1-11.

14. Jacobs I., Bast R.C. Tumor markers for ovarian cancer // Cancer Immunology. – 1995. – Ch. 122. – P. 811-816.