

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОИММУНОТЕРАПИИ ПРИ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

**П.А. Анистратов, Ю.Н. Лазутин, С.А. Зинькович,
Е.Ю. Златник, Г.З. Сергостьянц, Г.И. Загора**

ГОУ ВПО Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

Анистратов Павел Александрович, аспирант
торакального отделения Ростовского научно-исследовательского
онкологического института,
344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, д. 63,
тел. 8 (863)291-47-29,
e-mail: go-got@yandex.ru

Целью настоящего исследования явилась оценка переносимости и влияния на иммунный статус радикально оперированных больных немелкоклеточным раком легкого нового метода интраоперационной химиоиммунотерапии. Пилотные результаты лечения 20 пациентов свидетельствуют об удовлетворительной переносимости и позитивном влиянии на иммунный статус. Дальнейшее изучение эффективности этого метода как компонента комплексной терапии ранних стадий немелкоклеточного рака легкого представляется перспективной.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, иммунотерапия.

EXPERIENCE WITH INTRAOPERATIVE CHEMOIMMUNOTHERAPY AFTER RADICAL OPERATIONS IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

**P.A. Anistratov, Yu.N. Lazutin, S.A. Zinkovich,
E.Yu. Zlatnik, G.Z. Sergostyantz, G.I. Zakora**

The purpose of this study was to evaluate the tolerability and effects on the immune status of patients with radically resection of non-small cell lung cancer new method of intraoperative chemoimmunotherapy. Pilot results treatment of twenty patients indicate a satisfactory tolerability and positive impact on the immune status. Further study of the effectiveness of this method as a component of the complex treatment of early-stage non-small cell lung cancer seems to be promising.

The key words: non-small cell lung cancer, chemotherapy, immunotherapy.

Введение

Рак легкого остается наиболее частой причиной смерти от онкологических заболеваний в индустриально развитых странах. Несмотря на непрерывное стремление улучшить выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), достичь удовлетворительных отдаленных результатов не удается. Даже при ранних стадиях НМРЛ среди пациентов, которым было проведено радикальное хирургическое лечение, возврат заболевания часто ухудшает отдаленные результаты. В США, Канаде и Европейских странах послеоперационная 5-летняя выживаемость при 1А и 1В стадиях НМРЛ варьирует от 72% до 46% [5,8,11]. В Японии этот показатель колеблется от 83% до 60% [4,6]. В России он составляет 64-65% [1,3].

В течение длительного времени хирургическое вмешательство считалось методом выбора и стандартом лечения больных с 1-3А стадиями НМРЛ. Тем не менее, несколько недавних крупных рандомизированных исследований продемонстрировали улучшение общей выживаемости радикально оперированных больных НМРЛ, которым проводилась адъювантная химиотерапия (ХТ) платиносодержащими режимами. Были собраны и объединены индивидуальные данные 4584 больных из 5-ти исследований (Adjuvant Lung Project Italy, Adjuvant Navelbine International Trialist Assotiation, Big Lung Trial, International Adjuvant Lung Trial and protocol of National Cancer Institute of Canada), предпринятых после 1995 г. Медиана наблюдения - 5,1 г. Установ-

лено, что 5-летняя общая выживаемость статистически достоверно выше на 4,2% ($p < 0,005$) в группе больных, получавших ХТ. При этом адьювантная ХТ улучшает результаты лечения большинства больных с II и III стадиями НМРЛ и не приносит выраженной пользы пациентам с IA стадией заболевания. Эффективность платиносодержащих схем не зависит в значительной степени от комбинации химиопрепаратов [10].

Скромные результаты адьювантной ХТ, хотя и ставшей в 2004 г. стандартом лечения, привели к росту интереса к исследованиям по неоадьювантной ХТ. Наиболее крупное многоцентровое исследование преследовало цель: изучить, как неоадьювантная ХТ платиносодержащими режимами может улучшить результаты лечения больных операбельным НМРЛ. 519 пациентов из 70 научных центров Великобритании, Нидерландов, Германии и Бельгии были рандомизированы на две группы: 1 группа - 261 больной, которым проведено только оперативное лечение и 2 группа - 258 пациентов, которым перед операцией проведено 3 курса платиносодержащей ХТ. Плоскоклеточная карцинома установлена в 50% наблюдений. Распределение по стадиям: IA ст. - 17%, IB ст. - 45%, IIA ст. - 3%, IIB ст. - 29%, IIIA ст. - 7%. Схема MVP (митомин С+винбластин+цисплатин) проведена 12% пациентов; M1C (митомин С+ифосфамид+цисплатин) - 7%; NC (винорельбин+цисплатин) - 45%; TC (доцетаксел+карбоплатин) - 12% и GP (гемцитабин+цисплатин) - 25%. Выполнимость лечения была удовлетворительной: 76% пациентов получили все 3 курса ХТ. Отмечены хорошие непосредственные результаты: полная регрессия - 4%, частичная - 45%, только в 2% наблюдений отмечалось прогрессирование, что позволило пересмотреть стадию заболевания в сторону уменьшения почти у 20% больных. Не отмечено влияния проведенной ХТ на ход оперативного вмешательства, уровень послеоперационных осложнений и качество жизни. Тем не менее, не получено доказательств увеличения безрецидивной и общей выживаемости [9]. Представленные данные со всей очевидностью свидетельствуют об отсутствии явных преимуществ того или иного подхода.

Концепция интраоперационного химиотерапевтического «зонтика» с целью предотвращения гематогенной диссеминации во время осуществления хирургического приема на пораженном опухолью органе была предложена акад. РАН и РАМН Сидоренко Ю.С. Экспериментальные исследования и последующее клиническое применение в лечении больных НМРЛ показали обоснованность такого подхода [2]. Однако проблема повышения эффективности интраоперационного лекарственного лечения, обеспечения его безопасности и определения показаний к его применению недостаточно исследована.

Возможности применения иммунотерапии в комплексном лечении НМРЛ привлекают все большее внимание онкологов. В клиническую практику вошли препараты на основе цитокинов, в частности, ронколейкин - рекомбинантный интерлейкин-2

(ИЛ-2). Биологическая активность ИЛ-2 реализуется через взаимодействие с рецепторами клеточной поверхности. Немедленные последствия взаимодействия ИЛ-2 с ИЛ-2 рецепторами проявляются в виде пролиферации Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток и моноцитов, повышении цитотоксической активности Т-клеток и НК-клеток, усилении миграции клеток, повышении лимфотока, продукции цитокинов, включая ФНО-альфа, ИНФ-гамма, Г-КСФ, ГМ-КСФ. Имеются веские аргументы в поддержку представления о том, что ИЛ-2 служит хемотаксическим фактором, привлекающим мононуклеарные клетки к очагам повреждения. На основании вышеизложенного становится очевидным, что ИЛ-2 представляет собой центральное звено в регуляции иммунного ответа, влияя на созревание и развитие Т-лимфоцитов, естественных киллеров, других циркулирующих мононуклеарных клеток [7].

Можно предположить, что интраоперационное применение ронколейкина позволит оказать эффект на циркулирующие опухолевые клетки в периваскулярном пространстве как непосредственно, так и через стимуляцию эффекторов иммунной системы, что приведет к усилению эффекта химиотерапии.

Цель исследования

Разработать методику интраоперационной химиоиммунотерапии, оценить её переносимость и влияние на иммунный статус.

Материалы и методы

В исследование включено 60 радикально оперированных больных с IB-IIIА стадиями НМРЛ, находившихся на лечении в торакальном отделении Ростовского НИИ онкологии с января 2010 г. по июнь 2011 г. Средний возраст - 62 г. (51-73 г.); мужчин - 53 (88,4%), женщин - 7 (11,6%). Аденокарцинома имела место в 34 (56,6%) наблюдениях, плоскоклеточная карцинома в 26 (43,4%); IB стадия - 35 (58,3%) пациентов, II стадия - 20 (33,3%), IIIА стадия - 5 (8,4%). Основную группу проспективных наблюдений составили 20 больных, которым была проведена интраоперационная химиоиммунотерапия по описанной ниже оригинальной методике; контрольную группу - 40 пациентов, которым проводилось лечение в соответствии с существующими современными международными стандартами. Сравнительная характеристика основной и контрольной групп представлена в таблице 1, из которой видно, что существенных различий пациенты сравнимых групп не имели.

Методика интраоперационной химиоиммунотерапии заключалась в следующем: в операционной перед введением в наркоз у больного раком легкого производят забор крови в количестве 200-300 мл в стерильную емкость с гемоконсервантом, сепарируют её, отбирают клеточную массу и соединяют со 150 мг/м² карбоплатина и с 100 мг/м² этопозида. Образовавшуюся плазму соединяют с 1 млн. МЕ ронколейкина, инкубируют при 37°C в течение 30 минут и вводят внутривенно капельно содержимое первого, а затем второго флаконов. Операцию

на легком по удалению опухолевого образования заканчивают обычным способом.

Таблица 1

Распределение больных обеих групп по основным прогностическим критериям

Характеристика	Хирургическое лечение + интраоперационная иммунотерапия N=20	Хирургическое лечение N=40	Характеристика обеих групп N=60
возраст средний	60 лет	64 года	62 года
границы	52-71 год	51-73 года	51-73 года
50-59 лет	10 (50%)	19 (47,5%)	29 (48,4%)
60 и старше	10 (50%)	21 (52,5%)	31 (51,6%)
ПОЛ			
мужской	17 (85%)	36 (90%)	53 (88,3%)
женский	3 (15%)	4 (10%)	7 (11,6%)
PS ECOG*			
0	11 (55%)	17 (42,5%)	28 (46,6%)
1	7 (35%)	20 (50%)	27 (45%)
2	2 (10%)	3 (7,5%)	5 (8,3%)
Критерий Т			
T1	-	4 (10%)	4 (6,6%)
T2	15 (75%)	24 (60%)	39 (65%)
T3	5 (25%)	12(30%)	17 (28,4%)
Критерий N			
N0	18 (90%)	31 (77,5%)	49 (81,6%)
N1-2	2 (10%)	9 (22,5%)	11 (18,4%)
Критерий G			
G1	4 (20%)	7 (17,5%)	11 (18,3%)
G2	13 (62,7%)	29 (72,5%)	42 (70%)
G3	3 (15%)	4 (10%)	7 (11,7%)
Стадии TNM			
IV	14 (70%)	21 (52,5%)	35 (58,3%)
II	5 (25%)	15 (37,5%)	20 (33,3%)
IIIA	1 (5%)	4 (10%)	5 (8,4%)
Виды оперативных вмешательств			
пневмонэктомия	7 (35%)	16 (40%)	23 (38,3%)
лобэктомия	11 (55%)	21 (52,5%)	32 (53,3%)
сублобарные резекции	2 (10%)	3 (7,5%)	5 (8,4%)
Гистологический тип			
плоскоклеточный	9 (45%)	17 (42,5%)	26 (43,4%)
аденокарцинома	11 (55%)	23 (57,5%)	34 (56,6%)

* - *performs status Easting Cancer Oncology Group*

Иммунологические исследования проводили на 4-5 день после операции. В крови больных определяли содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляционный состав, который исследовали с помощью иммунофлюоресцентного метода. Функциональную активность Т и В-лимфоцитов исследовали в реакции бластной трансформации, оценивая как спонтанную, так и индуцированную митогенами (ФГА, Кон А, ЛПС) реакцию.

Больным с IV стадией в послеоперационном периоде проводилось наблюдение. Пациентам основной и контрольной групп со II стадией НМРЛ проводилось 2 курса, а больным с IIIA стадией – 3 курса адьювантной ХТ. При аденокарциноме лечение по схеме СЕ (карбоплатин-АУС-6 в 1-й день + вепезид- 100 мг/м² в 1-й, 3-й и 5-й дни с интервалом между курсами 3 недели), при плоскоклеточной карциноме по GC (гемцитабин-1200 мг/м² в 1-й и 8-ой дни+карбоплатин-АУС-6 в 1-й день с интервалом 3 недели).

Результаты и обсуждение

Хирургические осложнения наблюдались у 5 (25%) пациентов основной группы: внутривидеальное кровотечение - 1, плеврокожный свищ - 1, нагноение раны - 3; и у 9 (22,5%) больных контрольной группы: эмпиема плевры - 1, плеврокожный свищ - 2, нагноение раны - 4, перфорация язвы 12-перстной кишки - 1. Летальных исходов ни в одной из групп не было.

На фоне комплексного послеоперационного лечения, включавшего профилактическую антибиотикотерапию, кардиотропную и респираторную терапию, введение блокаторов Н1 и Н2 рецепторов, ненаркотических и наркотических анальгетиков проводился тщательный мониторинг состояния больных в течение первых семи дней послеоперационного периода. Клиническое наблюдение, кроме оценки симптоматики, предусматривало исследование показателей периферической крови, коагулограммы, биохимических показателей, выполнения ЭКГ 1 раз в два дня и рентгенографии органов грудной клетки в прямой и боковой проекции в 1-й и 7-ой дни после операции.

Возникшие в раннем послеоперационном периоде функциональные расстройства, зарегистрированные в соответствии с критериями NCI-CTC, могли быть связаны как с собственно реакцией организма на операционную травму, так и с токсическими проявлениями иммунотерапии. Поэтому из-за объективной невозможности разграничить эти расстройства нам представилось целесообразным провести их совокупный сравнительный анализ (таблица 2).

Данные таблицы свидетельствуют о существенно более частой регистрации в основной группе аритмий, которые у 35% больных имели транзиторный характер, не требующий дополнительной терапии, и только в 15% наблюдений имели место клинически значимые пароксизмы мерцательной аритмии в следствии фибрилляции предсердий.

Значительно чаще больные основной группы жаловались на боли в суставах и мышцах, что также можно связать с действием ИЛ-2, вызывающим даже в низких дозах гриппоподобный синдром. Однако

Таблица 2

Функциональные расстройства и токсические проявления в раннем послеоперационном периоде (критерии National Cancer Institute of Canada–Clinical Trials Group)

Вид расстройства	Основная группа			Контрольная группа		
	I ст.	II ст.	III ст.	I ст.	II ст.	III ст.
Синусовая тахикардия	8 (40%)	5 (25%)	3 (15%)	6 (15%)	12 (30%)	4 (10%)
Аритмия	4 (20%)	3 (15%)	3 (15%)	4 (10%)	2 (5%)	3 (7,5%)
Гипотензия	4 (20%)	2 (10%)	2 (10%)	4 (10%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)
Ишемия миокарда	3 (15%)	2 (10%)	1 (5%)	5 (12,5%)	4 (10%)	2 (5%)
Кашель	8 (40%)	2 (10%)	1 (5%)	12 (30%)	3 (7,5%)	2 (5%)
Одышка	9 (45%)	5 (25%)	2 (10%)	14 (35%)	4 (10%)	2 (5%)
Озноб	-	2 (10%)	-	3 (7,5%)	1 (2,5%)	-
Лихорадка	7 (35%)	2 (10%)	1 (5%)	15 (37,5%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)
Сенная лихорадка	1 (5%)	-	-	-	-	-
Артралгия	3 (15%)	2 (10%)	-	2 (5%)	-	-
Миалгия	2 (10%)	1 (5%)	-	1 (2,5%)	-	-
Усталость	7 (35%)	2 (10%)	1 (2,5%)	16 (40%)	2 (5%)	1 (2,5%)
Бессонница	6 (30%)	4 (20%)	2 (5%)	13 (32,5%)	5 (12,5%)	-
Инфекционные осложнения	3 (15%)	1 (5%)	-	6 (15%)	2 (5%)	-

эти симптомы, регистрируемые на 2-3 сутки, быстро купировались, неотягощая общего состояния больных. «Сенная лихорадка» в виде аллергического конъюнктивита и ринита без кожных проявлений отмечалась на 3 сутки после операции у одного больного. В целом можно констатировать, что интраоперационное проведение иммунохимиотерапии не влияет негативно на течение раннего послеоперационного периода и частоту осложнений.

Результаты изучения иммунного статуса представлены в таблице 3. Сравнительный анализ показал, что к 4-5 суткам послеоперационного периода иммунный статус пациентов основной группы имел существенные отличия от больных контрольной группы.

Таблица 3
Показатели иммунного статуса больных в раннем послеоперационном периоде

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	%	$\times 10^9/\text{л}$	%	$\times 10^9/\text{л}$
T-лимфоциты	57,6±3,3*	0,79±0,07	46,3±1,47	0,69±0,06
CD4+	33,2±3,27*	0,48±0,09	23,1±2,03	0,33±0,03
CD8+	24,4±3,15	0,31±0,042	23,2±2,57	0,36±0,04
CD4/CD8	1,36±0,01*		1,0±0,01	
CD16+	21,8±1,41*	0,28±0,04	15,2±2,23	0,21±0,02
РТБЛ спон.	17,6±1,32		18,4±1,7	
ФГА	34,2±2,03*	0,46±0,07*	27,1±1,2	0,29±0,04
Кон А	26,3±2,14*	0,34±0,041	19,2±0,81	0,29±0,02
ЛПС	36,3±2,3*	0,52±0,06*	27,4±1,33	0,39±0,03

* - статистически достоверные отличия от контрольной группы ($p < 0,05$)

У больных основной группы после операции выявлено статистически достоверное по сравнению с контрольной группой повышение относительных уровней T-лимфоцитов, CD 4+ и CD 16+ клеток. Кроме того, относительные и абсолютные уровни функционально активных лимфоцитов в индуцированной реакции бластной трансформации с ФГА и ЛПС у них были выше, чем в контрольной группе. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что несмотря на введение цитотоксинов, интраоперационная химиоиммунотерапия с использованием низких доз ронколейкина вызывает позитивные изменения иммунного статуса больных НМРЛ, перенесших радикальную резекцию.

Заключение

Опыт клинического применения интраоперационной химиоиммунотерапии с использованием низких доз интерлейкина-2 показал её удовлетворительную переносимость и позитивное влияние на иммунный статус радикально оперированных больных НМРЛ в раннем послеоперационном периоде. Полученные пилотные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения эффективности предлагаемой методики как компонента комплексной терапии операбельных стадий НМРЛ.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Аллахвердиев А.К. Систематическая медиастинальная лимфатическая диссекция - стандарт в хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого 1, 2 и 3А стадии // Пульмонология. - 2007. - №3. - С. 72-76.
2. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого. - М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2009. - С. 339-345.

3. Amasura Y., Goya T., Koshiishi Y., Sohara Y., Eguchi K., Mori M., Nakanishi Y., Tsuchiya R., Shimokata K., Inoue H., Nukiwa T. and Miyaoka E. A Japanese Lung Cancer Registry study: Prognosis of 13,010 resected Lung Cancers // J. Thorac. Oncol. - 2008. - Vol. 3. - P. 46-52.

4. Fang D., Zhang D., Huang G., Zhang R., Wang L and Zhang D. Results of surgical resection of patients with primary lung cancer: a retrospective analysis of 1,905 cases // Ann. Thorac. Surg. - 2001. - Vol. 72. - P. 1155-1159.

5. Goya T., Amasura Y., Yoshimura H., Kato H., Shimokata K., Tsuchiya R., Sohara Y., Miya T and Miyaoka E. Prognosis of 6,644 resected non-small lung cancers in Japan: Japanese Lung Cancer Registry study // Lung Cancer. - 2005. - Vol. 50. - P. 227-234.

6. Konrad M.W., Hemstreet G., Hersh E.M., et al. / Pharmacokinetics of recombinant interleukin-2 in humans // Cancer Res. - 1990. - №50. - P. 2009-2017.

7. Mountain C.F. /Revision in the International System for Staging Lung Cancer // Chest. - 1997. - Vol. 111. - P. 1710-1717.

8. Nicolson M., Gilligan D., Smith I. et al. / Pre-operative chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): First results of the MRC/NVALT/EORTC 08012 multi-center randomized trial // J.Clin.Oncol. - 2007. - Vol. 25. - №18. - P. 7518.

9. Pignon J.P., Tribodet H., Scagliotti G.V. et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluations (LACE): A pooled analysis of the five randomized clinical Trials including 4,584 patients // J.Clin.Oncol. - 2006. - Vol. 24. - № 18. - P. 7008.

10. Van Rens M.T., de la Riviere A.B., Elbers H.R. and van Den Bosch J.M. Prognostic assessment of 2361 patients who underwent pulmonary resections for non-small cell Lung Cancer, stage 1, 2 and 3A // Chest. - 2000. - Vol. 117. - P. 374-379.

ХИМИОИНФУЗИЯ В БРОНХИАЛЬНУЮ АРТЕРИЮ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО III СТАДИИ

**Д.Т. Арыбжанов, С.Е. Оспанов, Н.К. Орманов,
Д.С. Сексенбаев, А.Н. Орманов**

**Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия
Областной онкологический центр, г. Кызылорда
Южно-Казахстанский областной онкологический диспансер, г. Шымкент, Казахстан**

*Арыбжанов Дауранбек Турсункулович, зав. отделением
химиотерапии и эндоваскулярной онкологии
Южно-Казахстанского областного онкологического диспансера,
доцент кафедры хирургических дисциплин №1 с курсом онкологии
Южно-Казахстанской государственной фармацевтической
академии, канд. мед. наук,
160021, Казахстан, г. Шымкент,
областной онкологический диспансер,
тел. 8 (7252) 22-19-54, *117,
e-mail: davran_a@mail.ru*

Проанализированы результаты неоадьювантной химиотерапии 50 больных немелкоклеточным раком легкого. К моменту начала терапии 11 (22%) больных имели ателектаз легких. Все пациенты получили 2 цикла неоадьювантной химиотерапии. После одного курса химиотерапии у 21 (42%) отмечена частичная регрессия процесса. После двух курсов химиотерапии у 38 (76%) пациентов отмечена частичная регрессия. Из 50 больных прооперированы 35 (70%). Из 35 оперированных больных 25 произведена расширенная пульмонэктомия, 10 - расширенно-комбинированная пульмонэктомия с резекцией перикарда и интраперикардиальной обработкой сосудов и корня легкого. Применение цитостатиков в режиме внутриартериального введения может улучшить непосредственные результаты лечения на 10-15%, что даст возможность эффективно закончить лечение по выбранной программе.

Ключевые слова: химиоинфузия, немелкоклеточный рак легкого, неоадьювантная химиотерапия.