

В.К. Чайка, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, О.М. Носенко, д.м.н., Н.О. Апанасенко, І.Г. Постолюк, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Фонові та передракові захворювання шийки матки у жінок репродуктивного віку на тлі папіломавірусної інфекції високого онкогенного ризику: діагностика, лікування, профілактика

Продовження. Початок в №2.

Згідно з наведеною схемою патогенезу було розроблено метод лікування та профілактики рецидивів ФПЗШМ, основними відмінностями якого від традиційного були диференційована корекція стану урогенітального мікробіоценозу залежно від виду та ступеня вираження дисбіозу; застосування імуномодулятора; введення з метою вторинної профілактики рецидивів ВПЛ-інфекції та асоційованих із нею ФПЗШМ бівалентної вакцини.

На четвертому етапі оцінено ефективність розробленої схеми лікування та профілактики рецидивів цервіцитів, ерозій та легких дисплазій шийки матки на тлі наявності ВПЛ високого онкогенного ризику 16 і 18 типів.

Пацієнтки груп порівняння ПЦ, ПЕ і ПД1 отримували засоби лікування та профілактики згідно з клінічними протоколами з акушерської та гінекологічної допомоги щодо лікування ФПЗШМ. Хворим основних груп ОЦ, ОЕ й ОД1 було призначено терапію і профілактику відповідно до розробленого методу.

У разі виявлення урогенітального мікробіоценозу за результатами комплексної кількісної ПЛР проводять диференційоване етіотропне лікування залежно від виду та ступеня вираження дисбіозу: при анаеробному дисбіозі – препарати метронідазолу, орнідазолу та кліндамицину перорально та вагінально; при анаеробно-аеробному – антибіотики широкого спектра дії (доксикалін, джозаміцин та ін.) або фторхінолони (препарати левофлоксацину та моксифлоксацину) протягом 7-10 днів перорально та препарати кліндамицину або хлоргексидину вагінально; за наявності Ureaplasma (urealiticum + parva) або Candida spp. антибактеріальні препарати підбирають залежно від чутливості мікроорганізмів. Після антибактеріальної терапії застосовують препарати, які містять лактобактерії, для відновлення вагінальної мікрофлори по 1 супозиторію на ніч упродовж 10 днів.

Паралельно з антимікробними засобами з метою лікування ВПЛ-інфекції призначають імуномодулятори.

Після консервативної терапії здійснюють контрольне дослідження мікрофлори піхви за допомогою методу комплексної кількісної ПЛР у режимі реального часу. На 5-7-й день чергового менструального циклу проводять цитологічний контроль, кольпоскопію та прицільну біопсію шийки матки.

Після отримання результатів гістологічного дослідження біоптатів і за відсутності CIN II і CIN III для профілактики рецидивів ФПЗШМ, асоційованих із ВПЛ-інфекцією, вводять бівалентну вакцину внутрішньом'язово в дельтоподібний м'яз по 0,5 мл, повторюють ін'єкції через 1 і 6 міс від початку вакцинації. Контрольну розширену кольпоскопію виконують через 1, 3, 6 і 12 міс від початку вакцинації.

У разі збереження явищ патології шийки матки протягом 3 міс від початку лікування застосовують деструктивні методи терапії.

Дослідження умовно-патогенної мікрофлори виключно для якісної оцінки є малоінформативним у зв'язку з тим, що УПМ можуть спостерігатися як при патологічних станах (у діагностично значущих

кількостях), так і в нормі (в обмеженій кількості). Таким чином, визначення наявності умовно-патогенної флори методом якісної ПЛР може призводити до призначення невиправданого та надлишкового лікування (Е.В. Липова і соавт., 2009). У проведеному дослідженні використано принципово новий підхід до аналізу умовно-патогенної флори, заснований на комплексній оцінці груп мікроорганізмів, що формують урогенітальний біоценоз, методом комплексної кількісної ПЛР у режимі реального часу і підбору індивідуальної терапії для кожної конкретної пацієнтки залежно від виду та ступеня вираження дисбіозу.

Корекція мікробіоценозу за допомогою пробіотиків вагінального застосування зумовила формування нормоценозу як в основних групах, так і в групах порівняння. Але у всіх пацієнток груп ОЦ, ОЕ і ОД1 нормалізація мікробіоценозу урогенітального тракту спостерігалася після проведення першого запропонованого курсу лікування, тоді як серед хворих груп ПЦ, ПЕ, ПД1 потребували призначення додаткових курсів терапії відповідно 13 (43,33%, роц<0,01), 8 (26,67%, роц<0,01) і 15 жінок (25,0%, род1<0,01).

З метою лікування ВПЛ-інфекції у групах порівняння застосовували рекомбінантний ІФН- α . В основних групах використовували імуномодулятор.

Суттєвою ознакою розробленого методу є використання в комплексному ліванні пацієнток основних груп вакцини для вторинної профілактики рецидивів ВПЛ. Призначення вакцини має системний вплив на ВПЛ-інфекцію. Згідно з Рекомендаціями Національної ради експертів України щодо вакцинпрофілактики проти онкогенних штамів ВПЛ (Ю.Г. Антипкін та ін., 2008) ВПЛ-16, 18-ДНК-позитивні жінки можуть бути вакциновані. Вакцинація пацієнток з ураженнями шийки матки не призводить до прогресування або рецидиву захворювання, оскільки вакцина не містить ДНК-онкогенних штамів ВПЛ. Водночас посилюється імунна відповідь, і це сприяє виключенню прогресування ВПЛ-інфекції, тому вакцинація може слугувати профілактичним заходом щодо попередження рецидивів ФПЗШМ.

Застосування розробленого методу лікування зумовило вірогідне збільшення абсолютної кількості лейкоцитів і лімфоцитів в усіх досліджуваних групах порівняно з вихідними даними до терапії: у групі ОЦ – в 1,13 і 1,23 раза; ОЕ – в 1,14 і 1,42; ОД1 – в 1,22 й 1,34; ПЦ – в 1,09 та 1,18; ПЕ – в 1,13 і 1,18; ПД1 – в 1,09 та 1,02. Через 3 міс від початку лікування абсолютна кількість лейкоцитів у групі ОД1 була більша за таку у групі ПД1 на 10,93% (p<0,01), а абсолютна кількість лімфоцитів у групі ОЦ перевищувала таку у групі ПЦ на 3,33% (p<0,01), у групі ОЕ цей показник був більшим за такий у групі ПЕ на 19,32% (p<0,03); у групі ОД1 перевищував відповідне значення у групі ПД1 на 9,0% (p<0,05).

Використання розробленого методу терапії зумовило достовірне збільшення в досліджуваних групах порівняно з традиційним способом лікування відсотка CD4+, NK-клітин, індексу CD4+/CD8+; у групі ОЦ порівняно з ПЦ відповідно на 8,11, 37,74 і 14,57%; у групі ОЕ порівняно з ПЕ – на 8,91, 23,45 і 18,12%; у групі ОД1

порівняно з ПД1 – на 4,98, 21,45 і 20,57%. Розроблений метод терапії порівняно з традиційним забезпечив збільшення у групі ОЦ кількості Т-лімфоцитів (CD3+) щодо групи ПЦ на 3,91% і у групі ОД1 щодо групи ПД1 – на 2,96%.

Застосування розробленого та традиційного методів лікування у досліджуваних групах сприяло вірогідному зниженню рівня сироваткового і спонтанного ІФН у культурі лейкоцитів, а також підвищенню синтезу ІФН- α й ІФН- γ у культурі лейкоцитів порівняно з показниками до початку лікування: синтезу індукованого ІФН- α у групі ОЦ порівняно з групою ПЦ – на 25,27% та індукованого ІФН- γ – на 17,05%; у групі ОД1 порівняно з групою ПД1 – на 25,69 і 26,68%; а у групі ОЕ порівняно з групою ПЕ – тільки синтезу індукованого ІФН- γ на 16,30%.

Через 3 міс від початку медикаментозної терапії (без деструкції) частота повного клінічного одужання й формування закінченої зони трансформації за даними кольпоскопії у групі ОЦ перевищувала таку у групі ПЦ у 2,33 раза (p<0,01); у групі ОЕ порівняно з групою ПЕ – у 4,0 раза (p<0,01); у групі ОД1 порівняно з групою ПД1 – у 2,11 раза (p<0,03). Через 6 міс від початку медикаментозного лікування або медикаментозної терапії+кріодеструкція за даними кольпоскопії частота повного клінічного одужання й формування закінченої зони трансформації у групі ОЦ була більшою за таку у групі ПЦ в 1,35 раза (p<0,03); у групі ОЕ порівняно з групою ПЕ – в 1,35 раза (p<0,03); у групі ОД1 порівняно з групою ПД1 – у 9,49 раза (p<0,03).

Через 9 міс від початку медикаментозного лікування або медикаментозної терапії+кріодеструкція частота рецидивів цервіциту за даними кольпоскопії у групі ОЦ була меншою за таку у групі ПЦ у 3,33 раза (p<0,03); у групі ОЕ за таку у групі ПЕ – у 3,33 раза (p<0,03); у групі ОД1 за таку у групі ПД1 – у 2,55 раза (p<0,01); через 21 міс – відповідно у 3,20 (p<0,03); 3,33 (p<0,03); 2,24 раза (p<0,01).

Прогресування хронічного цервіциту в ерозію у групі ОЦ спостерігалася рідше порівняно з групою ПЦ через 9 міс у 3,33 раза (p<0,03), через 21 міс – у 4,67 раза (p<0,03); прогресування хронічного цервіциту в дисплазію у групі ОЦ не реєстрували, тоді як у пацієнток групи ПЦ через 9 та 21 міс виявляли у 23,33% випадків (p<0,03).

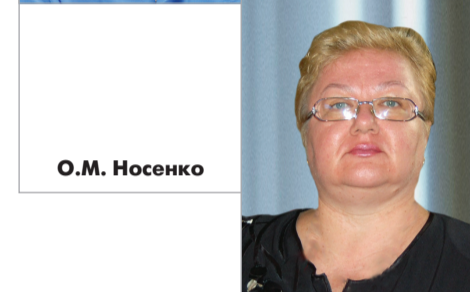
Через 9 міс від початку медикаментозного лікування або медикаментозної терапії+кріодеструкція частота рецидивів ерозії шийки матки за даними кольпоскопії у групі ОЕ була меншою за таку у групі ПЕ у 3,33 раза (p<0,03); через 21 міс – також у 3,33 раза (p<0,03). Прогресування ерозії шийки матки в дисплазію у групі ОЕ не реєстрували, тоді як у групі ПЕ через 9 та 21 міс виявляли у 16,67% жінок (p<0,03).

Рецидиви дисплазії шийки матки у групі ОД1 через 9 і 21 міс від початку лікування не виникали, а у групі ПД1 через 9 та 21 міс спостерігалися у 36,67% випадків (p<0,01).

Гістологічне дослідження біоптатів шийки матки через 9 міс від початку лікування виявило, що у групі ОЦ частота цервіцитів була меншою за таку у групі ПЦ у 3,33 раза (p<0,003); у групі ОЕ порівняно з ПЕ – у 3,33 раза (p<0,03);



В.К. Чайка



О.М. Носенко

у групі ОД1 порівняно з ПД1 – у 2,55 раза (p<0,01). Простий ендocerвікоз зустрічався в 10,0% випадків у групах ОЦ (p>0,05) і ОЕ (p>0,05); проліферувальний ендocerвікоз – у 33,33% (p<0,01) жінок групи ПЦ і у 33,33% (p<0,01) групи ПЕ; стаціонарний ендocerвікоз – у 33,33% (p<0,01) пацієнток групи ПЦ і у 10,0% (p>0,05) групи ПЕ; дисплазія легкого ступеня – у 23,33% хворих (p<0,01) групи ПЦ, 16,67% (p<0,02) групи ПЕ і 36,67% (p<0,01) групи ПД1; кондиломи шийки матки – у 13,33% жінок (p<0,04) групи ПЦ, 16,67% (p<0,02) групи ПЕ і 13,33% (p<0,01) групи ПД1.

Оцінка наявності койлоцитозу в біоптатах шийки матки через 9 міс від початку лікування встановила меншу частоту його виявлення у групі ОЕ порівняно з групою ПЕ у 3,20 раза (p<0,01); у групі ОЕ порівняно з ПЕ – у 3,33 раза (p<0,03); у групі ОД1 порівняно з ПД1 – у 2,24 раза (p<0,01).

Згідно з даними гістологічного дослідження біоптатів шийки матки через 9 міс від початку лікування у групі ОЦ частота цервіцитів була меншою за таку у групі ПЦ у 3,20 раза (p<0,003); у групі ОЕ за таку у групі ПЕ – у 3,33 раза (p<0,03); у групі ОД1 за таку у групі ПД1 – у 2,24 раза (p<0,01). Простий ендocerвікоз зустрічався у 10,0% випадків у групах ОЦ (p>0,05) і ОЕ (p>0,05); проліферувальний ендocerвікоз – у 46,67% (p<0,01) жінок групи ПЦ і 33,33% (p<0,01) групи ПЕ; стаціонарний ендocerвікоз – у 46,67% (p<0,01) хворих групи ПЦ і 33,33% (p<0,04) групи ПЕ. Випадків дисплазії легкого ступеня за результатами гістологічного дослідження біоптатів у групах ОЦ й ОЕ через 21 міс від початку лікування не спостерігали; частота дисплазії легкого ступеня у групі ОД1 була меншою за таку у групі ПД1 у 3,14 раза (p<0,01); цю патологію реєстрували у 23,33% пацієнток (p<0,01) групи ПЦ і у 16,67% (p<0,02) групи ПЕ; кондиломи шийки матки виявили у 13,33% хворих (p<0,04) групи ПЦ, у 16,67% (p<0,02) групи ПЕ і у 13,33% (p<0,01) групи ПД1.

Оцінка наявності койлоцитозу в біоптатах шийки матки через 21 міс від початку лікування встановила меншу частоту його виявлення у групі ОЕ порівняно з ПЕ у 3,20 раза (p<0,01); у групі ОЕ порівняно з ПЕ – у 3,33 раза (p<0,03); у групі ОД1 порівняно з ПД1 – в 1,75 раза (p<0,01).

За результатами імуногістохімічного дослідження біопатів шийки матки у досліджуваних жінок через 9 міс від початку терапії імунопозитивні клітини до р16INK4A не реєстрували у жінок груп ОЦ, ОЕ, ОД1, але виявляли у 23,33% (p<0,01) пацієнок групи ПЦ, 16,67% (p<0,01) групи ПЕ і 36,67% групи ПД1 (p<0,01) в 1/3 епітеліального пласта. Імунопозитивні клітини до р53 та Ki-67 через 9 міс від початку лікування були наявні в 1/3 епітеліального пласта у всіх групах, у 2/3 – у групі ОД1 і всіх групах порівняння. При цьому частота виявлення імунопозитивних клітин до р53 та Ki-67 в 1/3 епітеліального шару була меншою за таку у групі ПЦ у 3,20 раза (p<0,01); у групі ОЕ за таку у групі ПЕ – у 3,33 раза (p<0,03); у групі ОД1 за таку у групі ПД1 – у 2,24 раза (p<0,01), а імунопозитивних клітин до р53 та Ki-67 у 2/3 епітеліального шару у групі ОД1 – меншою за таку у групі ПД1 у 3,14 (p<0,01) раза. Імунопозитивні клітини до р53 та Ki-67 у 2/3 епітеліального шару зустрічалися у 23,33% (p<0,01) пацієнок групи ПЦ і у 16,67% (p<0,02) – ПЕ.

За результатами імуногістохімічного дослідження біопатів у обстежених жінок через 21 міс від початку терапії імунопозитивні клітини до р16INK4A не реєстрували лише у пацієнок груп ОЦ і ОЕ, але виявляли у 11,67% хворих групи ОД1, 23,33% (p<0,01) групи ПЦ, 16,67% (p<0,01) групи ПЕ і 36,67% групи ПД1 (p<0,01) в 1/3 епітеліального шару. Імунопозитивні клітини до р53 та Ki-67 через 21 міс від початку лікування були наявні в 1/3 епітеліального шару у всіх групах, у 2/3 – у групі ОД1 і всіх групах порівняння. При цьому частота виявлення імунопозитивних клітин до р53 та Ki-67 в 1/3 епітеліального шару була меншою за таку у групі ПЦ у 3,20 раза (p<0,01); у групі ОЕ за таку у групі ПЕ – у 3,33 раза (p<0,03); у групі ОД1 за таку у групі ПД1 – у 2,24 раза (p<0,01), а імунопозитивних клітин до р53 та Ki-67 через 21 міс від початку терапії зустрічалися у 2/3 епітеліального шару у 23,33% (p<0,01) пацієнок групи ПЦ і у 16,67% (p<0,02) групи ПЕ, у 3/3 епітеліального шару – відповідно у 33,33 (p<0,01) і 33,33% (p<0,01).

Таким чином, можна рекомендувати до широкого застосування в клінічній практиці для діагностики дисплазій шийки матки визначення в її біоптатах імунопозитивних клітин до р16INK4A, а також запропонований спосіб лікування та профілактики рецидивів ФПЗШМ.

Висновки

1. Пацієнти репродуктивного віку, інфіковані ВПЛ 16 і 18 типів, порівняно з неінфікованими частіше мають в анамнезі уrogenітальні інфекції та/або бактеріальний вагіноз – в 1,17 раза (p<0,01); патологію шийки матки – у 2,62 раза (p<0,01); частіше використовують деструктивні методи лікування шийки матки. Важку дисплазію (9,88%, p<0,01), кондиломи (8,14%, p<0,01), проліферувальну лейкоплакію (2,48%, p>0,05) і внутрішньоєпітеліальний рак (1,24%, p>0,05) виявляють виключно у пацієнок, інфікованих ВПЛ 16 і 18 типів.

2. Визначення експресії р16INK4A дозволяє встановлювати ділянки з диспластичними чи неопластичними змінами у візуально незміненому епітелії, допомагає відрізнити диспластично змінені клітини від дистрофічних та атрофічних. За допомогою імуногістохімічної реакції з Ki-67 можна схарактеризувати ступінь вираження проліферації клітин епітеліального шару, діагностувати дисплазію на тлі запалення. З наростанням диспластичних процесів в епітелії шийки матки від CIN I до CIN III збільшується кількість імунопозитивно забарвлених

клітин до р53. Існує пряма кореляційна залежність між імунозабарвленням р16INK4A, Ki-67 та р53 і ступенем вираження дисплазії – відповідно $r=0,84$, $p<0,05$; $r=0,87$, $p<0,05$; $r=0,67$, $p<0,05$.

3. Імунний профіль периферичної крові жінок із ФПЗШМ на тлі ВПЛ-інфекції характеризується імунодефіцитом, який проявляється вірогідним зниженням абсолютної кількості лейкоцитів у 1,15 раза; абсолютної загальної кількості лімфоцитів – у 1,28 і 1,11 раза; вмісту CD3+ – в 1,15 раза; CD4+ – в 1,17 раза; CD8+ – в 1,08 раза; індексу CD4+/CD8+ – в 1,09 раза; продукції NK-клітин – у 2,43 раза; а також підвищенням сироваткового ІФН в 1,36 раза, спонтанного ІФН – у 3,13 раза на тлі зниження синтезу індукованого ІФН- α – в 1,96 та ІФН- γ – у 2,21 раза.

4. Уrogenітальному біоценозу пацієнок із ФПЗШМ на тлі ВПЛ-інфекції властиві зміни спектра та частоти виявлення УПП, що призводить до формування дисбіозу у 52,09% жінок: помірного – у 38,75% і вираженого – у 13,33%; анаеробного – у 22,92% й аеробно-анаеробного – у 29,17%, що потребує проведення диференційованих лікувальних заходів. При цьому найбільші відносні концентрації в мікробіоценозі піхви мають представники *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphiromonas spp.* (LG10УПМ-LG10 лактобактерій = -1,02 \pm 0,31); *Eubacterium spp.* (-1,41 \pm 0,30); *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.* (-2,04 \pm 0,29); *Peptostreptococcus spp.* (-2,05 \pm 0,27). *Ureaplasma (urealiticum+parva)* виявляють у 23,75% випадків (p<0,01), у діагностично значущих концентраціях – у 20,0% (p<0,01); *Candida spp.* – відповідно у 64,58 (p<0,01) і 54,58% випадків (p<0,01).

5. За результатами гістологічного дослідження біопатів шийки матки, ураженої ВПЛ-інфекцією, у всіх пацієнок визначають поліморфність патологічних змін на тлі наявності койлоцитозу у 100% випадків і дрібноклітинної інфільтрації у 100% жінок із цервіцитами, у 86,67% – з ерозіями шийки матки, у 96,67% – із CIN I. Імунопозитивні клітини до Ki-67 і р53 візуалізуються у 2/3 епітеліального шару у всіх групах з патологією шийки матки, тоді як імунопозитивні клітини до р16INK4A – тільки при CIN I у базальному та парабазальному шарах епітелію.

6. У пацієнок, пролікованих за розробленим методом, порівняно з традиційним спостерігається більш швидка нормалізація стану мікробіоценозу уrogenітального тракту, вірогідне збільшення абсолютної кількості лейкоцитів і лімфоцитів, CD4+, NK-клітин, синтезу індукованого ІФН- α та ІФН- γ , і через 3 міс від початку лікування збільшується частота повного клінічного одужання при цервіцитах у 2,33 раза (p<0,01); ерозія – у 4,0 раза (p<0,01); CIN I – у 2,11 раза (p<0,03); через 6 міс від початку медикаментозної терапії або медикаментозної терапії+кріодеструкція – відповідно у 1,35 (p<0,03); 1,35 (p<0,03) та 9,49 раза (p<0,03).

7. У пацієнок, пролікованих за розробленим методом, порівняно з традиційним частота рецидивів цервіциту за даними кольпоскопії та біопсії шийки матки через 9 міс від початку лікування була меншою у 3,33 раза (p<0,03) і через 21 міс – у 3,20 раза (p<0,03); частота рецидивів ерозії шийки матки була меншою у 3,33 (p<0,03) і у 3,33 раза (p<0,03). Рецидиви дисплазії шийки матки легкого ступеня у пацієнок, пролікованих за розробленим методом, через 9 міс від початку терапії не виявляли, через 21 міс реєстрували в 11,67% випадків (усі CIN I), тоді як серед хворих, пролікованих за традиційним методом, – відповідно у 36,67 (усі CIN I, p<0,01) і 36,67% випадків (з яких у 33,33% формується CIN II).

Выживаемость после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток по поводу злокачественных и диспластических заболеваний крови

За последние четыре десятилетия аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток (АТГК) из экспериментального метода лечения эволюционировала в метод излечивающей терапии для пациентов с гематологическими заболеваниями. Целью настоящего исследования было описать изменения в использовании АТГК и показателях выживаемости в популяционной когорте больных.

Методы. Исследование охватило 38 060 пациентов с гематологическими злокачественными и диспластическими заболеваниями, получивших первую АТГК в Канаде или США в период 1994-2005 гг. и зарегистрированных в Центре по международным исследованиям трансплантации крови и костного мозга.

Результаты. Частота проведения АТГК в качестве лечения острого лимфолейкоза (ОЛЛ), острого миелолейкоза (ОМЛ), миелодиспластического синдрома (МДС), хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) увеличилась с 2520 до 3668 пациентов в год. С 1994 по 2005 год возросло использование как периферической (с 7 до 65%), так и пуповинной крови (с 2 до 10%), в то время как костный мозг для трансплантации применялся реже (снижение с 90 до 27%). Несмотря на то что средний возраст пациентов возрос с 33 до 40 лет и наблюдалось увеличение использования неродственных доноров (на 263%), общая 100-дневная выживаемость значительно увеличилась у пациентов с ОМЛ при первой полной ремиссии после трансплантации от сиблинга (с 85 до 94%; p<0,001) и от неродственного донора (с 63 до 86%; p<0,001); 1-летняя выживаемость повысилась у пациентов, перенесших трансплантацию от неродственного донора, (с 48 до 63%; p=0,003), однако не изменилась у больных, у которых донором был сиблинг. Аналогичные результаты были получены у пациентов с ОЛЛ и МДС. 100-дневная общая выживаемость после трансплантации пуповинной крови значительно улучшилась с 60 до 78% для ОМЛ, ОЛЛ и МДС в целом, а также для хронического миелолейкоза. За исследованный период увеличилось применение низкоинтенсивных схем лечения, при этом показатели выживаемости не отличались от таковых при использовании миелоаблятивных схем.

Выводы. За последние годы выживаемость пациентов, получающих АТГК, значительно увеличилась. Тем не менее необходимо разрабатывать новые подходы для дальнейшего улучшения 1-летней выживаемости.

Hahn T., McCarthy Ph.L., Hassebroek A. et al. Significant Improvement in Survival After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation During a Period of Significantly Increased Use, Older Recipient Age, and Use of Unrelated Donors. *Journal of Clinical Oncology*. Опубликовано онлайн 28 мая 2013 г.

Многоцентровое рандомизированное исследование II фазы комбинации ГМ-КСФ + ипилимумаб по сравнению с монотерапией ипилимумабом при метастатической меланоме

На различных доклинических моделях комбинация блокады CTLA4 (антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов) и вакцинации опухолевыми клетками, секреторными гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ), продемонстрировала синергический терапевтический эффект. ГМ-КСФ проявляет активность в отношении карциномы яичников и предстательной железы и изучался в исследованиях

III фазы в качестве адъювантной терапии меланомы и лимфомы. Установлено, что ГМ-КСФ способствует активации дендритических клеток и потенцирует противоопухолевый ответ Т- и В-лимфоцитов, а также может индуцировать регуляторные иммунные ответы. Целью настоящего исследования было изучить эффективность и безопасность системного введения ГМ-КСФ в дополнение к блокаде CTLA4 у пациентов с метастатической меланомой.

Методы. Критериями включения были: заболевание, поддающееся измерению; ≤ 1 предшествующей терапии; отсутствие метастазов в головном мозге; функциональный статус по ECOG 0-1; >4 нед после завершения предшествующей терапии; адекватная функция внутренних органов; отсутствие аутоиммунных заболеваний; отсутствие терапии блокатором CTLA4 / агонистом CD137. Первичной конечной точкой была общая выживаемость. Пациентов рандомизировали в группу А (ипилимумаб внутривенно 10 мг/кг каждые 3 нед \times 4, затем каждые 12 нед + ГМ-КСФ подкожно 250 мкг с 1-го по 14-й день 21-дневного цикла) или группу Б (только ипилимумаб по такой же схеме, как и в группе А). Учитывая известные провоспалительные эффекты используемой терапии, по решению лечащего врача пациентам разрешалось продолжать лечение вплоть до 100% увеличения SPD (суммы перпендикулярных диаметров опухолевых очагов) и появления 4 новых очагов при отсутствии ухудшения функционального статуса.

Результаты. Участие приняло 245 пациентов. По исходным демографическим характеристикам группы существенно не различались. Медиана наблюдения составила 13,3 мес. Средняя выживаемость без прогрессирования составила 3 мес (2,9-4,3) в группе А и 3,2 мес (3,0-4,0) в группе Б (разница статистически незначима). Медиана общей выживаемости в группе А не была достигнута, а в группе Б составила 12,6 мес. 1-летняя выживаемость в группе А составила 67,9% (59-76), в группе Б – 51,2% (42,6-61,3) (стратифицированный лог-ранговый тест: $p_1=0,016$; $p_2=0,033$). Относительный риск смерти в группе ипилимумаб + ГМ-КСФ составил 0,65. Учитывая дизайн исследования (общая односторонняя погрешность I типа 0,10), промежуточный анализ общей выживаемости был проведен при достижении 69% от всех событий, и граница О'Брайена-Флеминга в отношении общей выживаемости была достигнута. Токсичность оценивали во всех случаях независимо от соответствия критериям включения. Побочные реакции 3-5 степени развились у 45% пациентов группы А и у 57% больных группы Б ($p_2=0,078$). Побочными реакциями 5 степени в группе А были перфорация толстой кишки и остановка сердца (по 1 случаю), в группе Б – полиорганная недостаточность (2 случая), перфорация толстой кишки (2 случая), печеночная недостаточность (1 случай) и дыхательная недостаточность (2 случая).

Выводы. У пациентов с метастатической меланомой комбинация ипилимумаба и ГМ-КСФ значительно увеличивает общую выживаемость по сравнению с монотерапией ипилимумабом. По токсичности исследованные схемы статистически не различались, однако наблюдалась тенденция к лучшей переносимости комбинированной терапии.

Hodi S., Lee S.J., McDermott D.F. et al. Multicenter, randomized phase II trial of GM-CSF (GM) plus ipilimumab (Ipi) versus Ipi alone in metastatic melanoma: E1608. *2013 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*. Абстракт CRA9007, представлен 1 июня 2013 г.

Подготовил Алексей Терещенко

ОНКОДАЙДЖЕСТ