

І.І. Смоланка
С.Ю. Скляр
Ф.В. Фільчаков
Г.Д. Льон
І.В. Досенко
О.І. Костриба
В.О. Черниш

Інститут онкології
АМН України, Київ, Україна

КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО- ПОШИРЕНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Ключові слова: місцево-поширений рак молочної залози, хіміопроменева терапія, імунотерапія, поліоксидоній.

Резюме. Рак молочної залози (РМЗ) відноситься до найбільш розповсюджених в Україні злоякісних захворювань жіночого населення. Сучасна тактика лікування хворих на РМЗ базується на застосуванні комплексного впливу, що включає хірургічне втручання, променеву, хіміогормонотерапію та ін. Уже досить тривалий час увагу дослідників привертає перспектива застосування на різних етапах лікування пацієнтів на РМЗ імунотерапії. Показано доцільність використання імуномодулятора поліоксидоній у сполученні з хіміопроменевою терапією у хворих з місцево-поширеним РМЗ. Показано, що застосування поліоксидонію сприяє зменшенню кількості післяопераційних ускладнень та побічної дії хіміопроменевого лікування, що приводить до покращання якості життя хворих у післяопераційний період.

ВСТУП

Практично у всіх країнах світу рак молочної залози (РМЗ) є найпоширенішим онкологічним захворюванням серед жінок віком старше 40 років. Щорічно в світі реєструєть майже 1 млн нових випадків цієї патології [1]. За даними національного канцер-реєстру в Україні в 2006 р. у структурі онкологічної захворюваності жіночого населення РМЗ займає перше місце.

Поряд з проблемою ранньої діагностики РМЗ актуальним є пошук більш ефективних методів лікування. Вважається, що лікування хворих на РМЗ повинно бути комплексним; при цьому всі лікувальні заходи розподіляються на місцево-регіонарні (операція, променева терапія) та системні (хіміотерапія, гормонотерапія, біотерапія). Враховуючи те, що РМЗ у будь-якій стадії може виявитись системним захворюванням, яке супроводжується прихованою дисемінацією пухлинних клітин, ад'ювантне лікування як метод запобігання метастазуванню відіграє важливу роль. При пухлинній хворобі відбувається комплексне порушення імунного статусу: відзначають функціональний розлад Т-клітинної ланки, зміни з боку В-лімфоцитів, дисімуноглобулінемію, пригнічення фагоцитозу, порушення функціональних і структурних показників червоної крові. Часто неповноцінність імунної відповіді організму ускладнює перебіг злоякісного процесу, призводить до їх рецидивів та генералізації. Перспективним є пошук засобів, спрямованих як на відновлення стану імунної системи хворих на етапах лікування [3, 7, 11], так і посилення механізмів протипухлинної резистентності організму.

Увагу при ад'ювантному лікуванні хворих на РМЗ привернув новий синтетичний імунотропний препарат — поліоксидоній, який поряд з імунокоригуючими властивостями має детоксикаційну та антиоксидантну дії [4]. Поліоксидоній — це фізіологічно активне високомолекулярне сполучення з вираженою імуномодулюючою активністю, є препаратом вибору в терапії та профілактиці захворювань з порушеннями імунної системи, яким є місцево-поширена форма РМЗ. Поліоксидоній складається з довгого полімерного ланцюга, в який входить велика кількість слабко заряджених груп (N-оксидні групи), що забезпечують високу адсорбційну здатність полімеру. Кожна молекула поліоксидонію здатна створювати комплекс з безліччю малих молекул і зокрема з молекулами токсинів. Антиоксидантна дія поліоксидонію пов'язана з його здатністю перехоплювати активні форми кисню та знижувати перекисне окислення ліпідів у мембранах клітин. Окрім усього вищезазначеного, поліоксидоній підвищує стійкість мембран клітин до цитотоксичної дії лікарських засобів та хімічних речовин [8–12].

Метою даного дослідження є вивчення доцільності застосування поліоксидонію в комплексному лікуванні хворих на місцево-поширений РМЗ та підвищення ефективності протипухлинної ад'ювантної терапії цього захворювання.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження залучено 20 пацієнток з гістологічно верифікованим діагнозом місцево-поширеного РМЗ віком від 31 до 69 років (середній вік $50,4 \pm 2,7$ року), яким після радикальної операції проводили ад'ювантну поліхіміотерапію за схемою АС (4 курси зі стандартними дозами з інтервалом

у 3 тиж) та променеви терапію на регіонарні зони метастазування. В інтервалі між першим та другим курсами хіміотерапії застосовували поліоксидоній (у дозі 6 мг внутрішньом'язово через день; курсова доза — 60 мг).

Контрольну групу становили 20 пацієнток, що отримали комбіноване лікування без імунотерапії (середній вік $51,2 \pm 1,9$ року).

Ефективність застосування поліоксидонію в комплексному лікуванні хворих на місцево-поширений РМЗ оцінювали з урахуванням безпосередніх результатів лікування та динаміки змін показників гемопоезу та імунної системи. Обстеження пацієнтів включало клінічне та імунологічне дослідження, що проводили до застосування поліоксидонію та через 2–3 міс після ад'ювантного блоку лікування. Імунологічне обстеження включало кількісну оцінку різних субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові (ЛПК) методом проточної цитофлуориметрії за допомогою панелі моноклональних антитіл, мічених флуоресцеїн-5-ізотіоціанат (ФІТЦ), («Сорбент», Росія) до CD3-, CD4-, CD8-, CD16-, CD20-, CD95, HLA DR-антигенів згідно з методикою [5]. Моноклональні антитіла з гепаринізованою кров'ю у співвідношенні 1 : 5 інкубували у темряві протягом 30 хв при температурі 20–25 °С; додавали 2 мл лізуючого розчину та витримували 10 хв при тих же умовах. Потім клітини двічі відмивали забуференим ізотонічним розчином NaCl та фіксували 1% розчином параформальдегіду. Результати рахували на проточному цитофлуориметрі FACScan («Becton Dickinson») з використанням програми «Cell Quest». Гейт (вікно) популяції клітин встановлювали на підставі комбінації прямого та бокового світлорозсіювання та розміру клітин. Під час обліку результатів підраховували 2000 клітин у гейті.

Визначення основних класів сироваткових імуноглобулінів (Ig) А, М, G проводили за допомогою методу радіальної імунодифузії; рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) — методом селективної преципітації [6].

Статистичну обробку даних проводили в Excell (MS Office-XP), використовуючи функції описової статистики та двовибірковий *t*-тест з різними дисперсіями для визначення вірогідності випадкових розбіжностей (*p*).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час та після введення поліоксидонію побічної дії препарату не відзначали. Відзначено, що у післяопераційний період у групі хворих знижувалась інтенсивність лімфореї та частота виникнення сероми. Препарат позитивно впливав на регенераційні процеси у післяопераційній рані, про що свідчило зменшення терміну зняття швів порівняно з хворими контрольної групи ($12,4 \pm 0,5$ та $16,2 \pm 0,5$ доби відповідно). У контролі у 2 пацієнток на 10-ту добу після операції виник крайовий некроз рани, у 1 хворої визначено нагноєння рани.

Лабораторні дослідження крові у хворих проводили до імунотерапії (на 7-му добу після операції та через 2 міс після лікування поліоксидонієм) (табл. 1).

Таблиця 1

Зміни показників гемопоезу крові хворих на місцево-поширений РМЗ у динаміці комплексного лікування з використанням поліоксидонію ($M \pm m$)

Показник гемопоезу	Основна група		Контрольна група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Гемоглобін	$106,8 \pm 1,2$	$116,0 \pm 3,0^*$	$126,3 \pm 3,7$	$125,1 \pm 3,3^{**}$
Лейкоцити	$5,2 \pm 0,7$	$7,9 \pm 1,1^*$	$6,1 \pm 0,9$	$3,3 \pm 1,2^{**}$
Тромбоцити	$223,0 \pm 2,1$	$243,0 \pm 2,5^*$	$220,0 \pm 4,3$	$200,0 \pm 4,7^{**}$

*Розбіжності між показниками до і після лікування ($p < 0,05$); **розбіжності між основною та контрольною групами після лікування ($p < 0,05$).

При аналізі показників гемопоезу у дослідній групі хворих відзначено позитивні зміни — підвищення рівня гемоглобіну після імунотерапії (от 106,8 до 116,0 г/л), лейкоцитів (від $5,2 \times 10^9$ до $7,9 \times 10^9$ /л) і тромбоцитів (від 223×10^9 до 243×10^9 /л), що дає можливість провести ад'ювантні курси ПХТ та ПТ у повному обсязі. У контролі показники гемоглобіну залишались без змін, а рівні лейкоцитів та тромбоцитів значно знизилися, що погіршувало стан пацієнток і приводило до затримання проведення курсів протипухлинного лікування.

Таблиця 2

Зміни імунологічних показників периферичної крові хворих на місцево-поширений РМЗ у динаміці комплексного лікування з використанням поліоксидонію ($M \pm m$)

Імунологічний показник	Практично здорові люди (контроль)	Хворі на місцево-поширений РМЗ		
		До застосування поліоксидонію	Після застосування поліоксидонію	
Лімфоцити	%	19–37	$17,89 \pm 1,65$	$23,00 \pm 1,89^{**}$
	$\times 10^9$ /л	1,20–3,00	$1,14 \pm 0,12$	$0,98 \pm 0,11$
Великі гранулярні лімфоцити	%	3–8	$1,87 \pm 0,34$	$2,07 \pm 0,56$
	$\times 10^9$ /л	0,20–0,50	$0,15 \pm 0,04$	$0,09 \pm 0,03$
CD3+	%	$75,30 \pm 3,80$	$69,89 \pm 2,42$	$68,57 \pm 3,75$
	$\times 10^9$ /л	$0,90 \pm 0,26$	$0,88 \pm 0,10$	$0,72 \pm 0,08$
CD4+	%	$45,70 \pm 2,7$	$43,21 \pm 1,75$	$38,57 \pm 2,26$
	$\times 10^9$ /л	$0,55 \pm 0,16$	$0,55 \pm 0,06$	$0,40 \pm 0,04^{**}$
CD8+	%	$21,30 \pm 2,10$	$21,63 \pm 1,53$	$21,43 \pm 1,90$
	$\times 10^9$ /л	$0,25 \pm 0,10$	$0,26 \pm 0,03$	$0,23 \pm 0,04$
CD16+	%	$22,90 \pm 3,40$	$17,89 \pm 1,66$	$19,00 \pm 2,64$
	$\times 10^9$ /л	$0,35 \pm 0,07$	$0,22 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,05$
CD20+	%	$8,00 \pm 1,70$	$9,42 \pm 1,12$	$5,86 \pm 0,77^{**}$
	$\times 10^9$ /л	$0,10 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,01^{**}$
HLA DR+	%	$23,80 \pm 2,60$	$26,47 \pm 2,31$	$29,14 \pm 2,76$
	$\times 10^9$ /л	$0,36 \pm 0,05$	$0,33 \pm 0,05$	$0,33 \pm 0,06$
CD95+	%	$52,70 \pm 7,90$	$64,93 \pm 4,67$	$69,57 \pm 6,14$
	$\times 10^9$ /л	$0,77 \pm 0,16$	$0,80 \pm 0,11$	$0,76 \pm 0,13$
CD4/CD8		1,3–2,6	$2,30 \pm 0,27$	$1,89 \pm 0,20$
Ig A	мкмоль/л	$19,40 \pm 0,31$	$15,86 \pm 1,56^*$	$17,31 \pm 3,74$
Ig M	мкмоль/л	$1,05 \pm 0,02$	$2,11 \pm 0,26^*$	$1,70 \pm 0,22$
Ig G	мкмоль/л	$95,60 \pm 1,25$	$113,42 \pm 5,83^*$	$118,65 \pm 12,08$
ЦІК	мг/мл	$2,17 \pm 0,15$	$3,25 \pm 0,43^*$	$2,56 \pm 0,32$

*Розбіжності між показниками хворих до застосування поліоксидонію і практично здорових осіб ($p < 0,05$); **розбіжності між показниками хворих після та до застосування поліоксидонію ($p < 0,05$).

Як видно з даних, представлених у табл. 2, на етапі комплексного лікування у хворих відзначена тенденція до зниження вмісту CD16⁺-лімфоцитів (природні кілерні клітини) та тенденція до збільшення кількості HLA DR⁺- (активовані клітини) і CD95⁺-лімфоцитів (клітини, які експресують антиген апоптозу).

До вживання поліоксидонію у сироватці крові хворих відзначали вірогідне ($p < 0,05$) зниження рівня Ig A — $15,86 \pm 1,56$ мкмоль/л відносно такого у практично здорових людей — $19,40 \pm 0,31$ мкмоль/л та підвищення вмісту Ig M і G — $2,11 \pm 0,26$ та $113,42 \pm 5,83$ мкмоль/л порівняно з такими у практично здорових людей — $1,05 \pm 0,02$ та $95,60 \pm 1,25$ мкмоль/л відповідно. Також виявлено вірогідне ($p < 0,05$) підвищення рівня ЦІК — $3,25 \pm 0,43$ мг/мл відносно такого практично здорових людей — $2,17 \pm 0,15$ мг/мл.

Через 2 міс після застосування поліоксидонію в комплексному лікуванні хворих на місцево-поширений РМЗ звертає увагу насамперед вірогідне ($p < 0,05$) підвищення загальної кількості лімфоцитів ($23,00 \pm 1,89$ проти $17,89 \pm 1,65\%$ до застосування). Проте кількісні показники клітинної ланки імунної системи суттєво не змінюються при порівнянні з такими до використання поліоксидонію ($p > 0,05$). Разом з тим необхідно зазначити про зміни у субпопуляційному складі Т-лімфоцитів у хворих після застосування поліоксидонію. Спостерігається вірогідне ($p < 0,05$) зменшення абсолютної кількості CD4⁺-лімфоцитів — $0,40 \pm 0,04 \times 10^9$ /л порівняно з таким до його застосування — $0,55 \pm 0,06 \times 10^9$ /л при збереженні на колишньому рівні кількості CD8⁺-лімфоцитів, що відбивається на зниженні імунорегуляторного індексу.

Зберігається тенденція до збільшення кількості лімфоцитів, що експресують HLA DR- та CD95-антигени. Натомість після застосування поліоксидонію відзначають вірогідне ($p < 0,05$) зменшення відносної та абсолютної кількості CD20⁺-лімфоцитів — $5,86 \pm 0,77\%$ та $0,06 \pm 0,01 \times 10^9$ /л відповідно порівняно з таким до його використання — $9,42 \pm 1,12\%$ та $0,12 \pm 0,02 \times 10^9$ /л відповідно.

Відзначено, що після комплексного лікування із застосуванням поліоксидонію спостерігалася тенденція до збільшення сироваткового Ig A та тенденція до зменшення Ig M. Рівень ЦІК після імунотерапії мав тенденцію до зменшення, і наближався до аналогічного показника у практично здорових осіб.

ВИСНОВКИ

1. Застосування поліоксидонію в комплексному лікуванні хворих на місцево-поширений РМЗ знижує частоту побічної дії хіміопроменевого лікування.

2. У ранній післяопераційний період доцільно використовувати поліоксидоній для профілактики післяопераційних ускладнень, що відбувається за рахунок його антиоксидантної та репаративної дії.

3. Використання поліоксидонію в комплексному лікуванні хворих на РМЗ позитивно впливає на характеристики імунної системи та гемопоєзу, що покращує якість життя хворих у післяопераційний період.

4. Таким чином, вибір адекватної імунотерапії сприяє покращанню безпосередніх результатів лікування, а також якості життя хворих онкологічного профілю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондарь ГВ, Седяков ІЕ, Шлопов ВГ. Первично-неоперабельный рак молочной железы. Нов мед и фарм 2006; (18): 17–9.
2. Schirrmacher V, Feuerer M, Beckhove P, et al. T-Cell Memory, Anergy and Immunotherapy in Breast Cancer. J Mam Gland Biol Neopl 2002; 7 (2): 201–7.
3. Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. Nat Rev Immunol 2006; 6: 715–27.
4. Дьяконова ВА, Бураков ВВ, Шаронов ГВ и др. Изучение клеточных и молекулярных механизмов взаимодействия иммуномодулятора полиоксидония с клетками иммунной системы человека. Иммунол 2004; (3): 145–52.
5. Пинегин БВ, Ярилин АА, Симонова АВ и др. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека. М: 2001: 5–10.
6. Гриневич ЮА, Каменец ЛЯ. Основы клинической иммунологии опухолей. К: Здоров'я, 1986. 158 с.
7. Гриневич ЮА. Иммуноterapia в противоопухолевом и противорецидивном лечении онкологических больных. Doctor 2003; (4): 32–4.
8. Применение иммуномодулятора полиоксидония в онкологии: Сб статей. М: 2005. 56 с.
9. Петров РВ, Хаитов РМ, Некрасов АВ и др. Полиоксидоний — препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия. Иммунология 2000; (5): 19–23.
10. Хаитов РМ, Пинегин БВ. Современные представления о механизме действия полиоксидония. Иммунология 2005; 26 (4): 197.
11. Diwanay S, Gautam M, Patwardham B. Cytoprotection and immunomodulation in cancer therapy. Curr Med Chem Anticancer 2004; 4 (6): 479–90.
12. Прохач НЭ, Сорочан ПП, Громакова ИА. Современный опыт и перспективы применения иммуномодуляторов в комплексной терапии онкологических больных. Междуна-род мед журнал 2005; (4): 86–93.

CLINICAL EXPERIENCE FOR USE OF NON-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

I.I. Smolanka, S. Yu. Sklyar, F.V. Filchakov, G.D. Lyon, I.V. Dosenko, O.I. Kostryba, V.O. Chernysh

Summary. The article presents findings of use of non-specific immunotherapy with polyoxidonium in complex treatment of patients with locally advanced breast cancer. Expediency of use of immunomodulator polyoxidonium in combination with chemoradiotherapy is grounded. Use of polyoxidonium is shown to promote prevention of postoperative complications, elimination of side effects of chemoradiotherapy that results in improvement of life quality of patients during postoperative period.

Key Words: patients with locally advanced breast cancer, chemoradiotherapy, immunotherapy, polyoxidonium.