

ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ НА ТЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.М. Васильева¹, И.П. Мошуров², Л.Ю. Гривцова³, М.Б. Васильев¹

¹ БУЗ ВО «ВОКОД», Воронеж

² ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

³ МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Цель исследования. Изучить влияние иммуномодуляторов на течение первично операбельного рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. Проводилось исследование по влиянию иммуноадьюванта полиоксидония на развитие лечебного патоморфоза опухолевой ткани у пациенток с первично операбельным РМЖ.

Результаты. У пациенток, получавших полиоксидоний в неoadьювантном режиме, наблюдался лечебный патоморфоз различной степени в первичной опухоли и регионарных лимфоузлах.

Заключение. Полученные результаты указывают на возможность противоопухолевого действия иммуномодуляторов, а также призывают к более углублённым исследованиям в данном направлении.

Ключевые слова: РМЖ, иммуноадьюванты, лечебный патоморфоз.

THE INFLUENCE OF IMMUNOMODULATORS ON THE COURSE OF BREAST CANCER

M.M. Vasilieva¹, I.P. Moshurov², L.Yu. Grivtsova³, M.B. Vasiliev¹

¹ Budgetary Healthcare Institution of Voronezh Region «Voronezh Regional Clinical Oncologic Dispensary», Voronezh

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh

³ Medical Scientific Center of Radiology named after A.F.Tsyba — a Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Obninsk

Objective of the study — is to investigate the influence of immunomodulators on the course of primary operable breast cancer (PO BC).

Materials and Methods. The research on the influence of immunoadjuvant «Polyoxidonium» on the development of medical pathomorphosis of tumor tissue in patients with primary operable breast cancer was conducted.

Results. Medical pathomorphosis of various degree was observed in primary tumor and regional lymph nodes of patients who received Polyoxidonium in neoadjuvant regimen.

Conclusion. The obtained results indicate the possibility of antitumor effect of immunomodulators as well as they call for more in-depth research in this regard.

Keywords: breast cancer, immunoadjuvants, medical pathomorphosis.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологических заболеваний женского населения в России, как и в большинстве развитых стран мира, причём отмечается как рост заболеваемости, так и рост смертности. В России в 2008 г. его доля среди прочих заболеваний составила 20% [1]. Ежегодно в мире регистрируется около 1 млн

новых случаев РМЖ (данные Всемирной организации здравоохранения). В Москве и Санкт-Петербурге 5-летняя выживаемость при РМЖ составляет 59,3–59,6%. У вновь выявленных больных около 35% наблюдений составляют III–IV стадии. Лечение, как правило, связано с токсическим воздействием препаратов на органы и ткани, что ведёт к несомненному ухудшению качества жизни пациентов

и увеличению расходов на сопутствующую терапию.

Сложившаяся ситуация заставляет искать новые стратегические и тактические подходы к лечению. На сегодняшний день наиболее перспективным представляется направление иммунотерапии. Одним из довольно известных и разрешенных к применению у онкологических пациентов иммуноадьювантов является полиоксидоний (ПО). По своей химической структуре ПО представляет собой сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазина и (1M-карбокси)-1,4-этиленпиперазиния бромид. ПО обладает иммуноадьювантным, иммуностимулирующим и дезинтоксикационным действием [4] и яркой иммуномодулирующей активностью, при исходно низких уровнях противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а и интерферонов) усиливает их продукцию. Препарат активирует клетки моноцитарно-макрофагального ряда и NK-клетки, усиливает как гуморальный, так и клеточный иммунитет. Данная активация аналогична формированию иммунной реакции в ответ на антигенный фактор [3]. *In vivo* ПО стимулирует гуморальный иммунный ответ [5, 6, 8].

Синтетический препарат ПО вызывает хороший иммунный и терапевтический эффект у больных РМЖ. Этот эффект характеризуется стабильной экспрессией маркеров ICAM (CD50), CD7, CD38, CD95, CD11b. Отмечается эффективность по экспрессии маркеров CD4, CD20, CD45RA [7].

В ходе последних исследований представлена возможность использования ПО у больных первично операбельным РМЖ в неoadьювантном режиме, что имеет важное терапевтическое значение [9].

Материалы и методы

На базе БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер» было

проведено исследование у 75 больных РМЖ, проходивших обследование и лечение. Основной группой являлись 50 пациенток, получавших лечение препаратом ПО в неoadьювантном режиме, 25 пациенток отнесены к контрольной группе, не получавшей препарат.

Диагноз РМЖ во всех случаях был верифицирован на основании гистологического исследования материала опухоли. В большинстве случаев диагностирована инфильтрирующая карцинома неспецифического типа с указанием степени злокачественности опухоли (с преобладанием долькового или протокового компонента), а также количества удалённых лимфатических узлов с наличием метастазов.

Применялась схема введения, описанная Ф.А. Шамиловым [10]: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения в дозировке 12 мг вводился внутримышечно 1 раз в сутки в 1-й, 2-й, 3-й, 5-й, 7-й дни до операции. Нежелательных побочных реакций не было выявлено.

На 8-е сутки пациенткам обеих групп выполнялась радикальная мастэктомия с последующим гистологическим исследованием и определением степени лечебного патоморфоза по Лавниковой [2] в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Эта схема базируется на данных изменения общей структуры опухоли на тканевом (соотношение объёмов стромы и паренхимы, структурная атипия) и клеточном (степень полиморфизма и дистрофии клеток, уровень пролиферативной активности) уровнях. Классификация Лавниковой подразумевает четыре степени ответа на проведённое лечение: I степень — более 50% опухолевой паренхимы сохранено; II степень — сохранено 20–50% опухолевой паренхимы; III степень — до 20% паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов; IV степень — полное отсутствие опухолевой паренхимы.

Таблица 1

Распределение больных по степени лечебного патоморфоза

Степень лечебного патоморфоза	Частота	Пациенты, %
Отсутствует	18	36
I степень	29	58
II степень	3	6

Распределение больных по степени выраженности патоморфоза в лимфатических узлах

Степень выраженности патоморфоза	Количество больных	Пациенты, %
0 степень	17	77,3
I степень	5	22,7
Итого:	22	100

Также определялась степень злокачественности опухолевых клеток.

Результаты

Основная группа

Как видно из табл. 1, патоморфоз различной степени установлен у 64% больных, в 36% наблюдений патоморфоз отсутствовал. В основном степень патоморфоза была невысокой, но у 6% (3 больных) установлен патоморфоз II степени.

Помимо первичной опухоли оценивали также патоморфоз в метастатически изменённых лимфатических узлах. Эти данные представлены в табл. 2.

По частоте (22,7% случаев), а также по степени выраженности (I степень) патоморфоз мета-

статической опухоли в ткани лимфатического узла проявился хуже, чем в первичной опухоли.

Контрольная группа

В контрольной группе у всех 25 пациенток, не принимавших препарат, лечебный патоморфоз не выявлен.

Заключение

Таким образом, выполненная работа выявляет антинеопластическое действие иммуномодулятора путём стимуляции лечебного патоморфоза опухолевой ткани, процент случаев с патоморфозом I степени составил 58%, II степени — 6%. Патоморфоз в метастатически поражённых лимфатических узлах наблюдался в 23% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2008г. / Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2010. — № 2. — С. 9–51.
2. Грабовой А.Н., Тарасова Т.А., Кошубарова М.В. Гистологическая оценка ответа опухоли на химио-/лучевую терапию // Экспериментальные исследования, онкоморфология, онкоиммунология. — 2012. — № 6 (2). — С. 38–143.
3. Дьяконова В.А., Пинегин Б.В., Бураков В.В., Шаронов Г.В. Изучение клеточных и молекулярных механизмов взаимодействия иммуномодулятора полиоксидония с клетками иммунной системы человека // Иммунология. — 2004. — № 3. — С. 145–152.
4. Иванова А.С., Пучкова Н.Г., Некрасов А.В., Гурковская Я.И., Апрятина В.А., Пащенко М.В., Дагиль Ю.А., Мастеряк Т.Б., Пинегин Б.В., Абрамова М.А. Механизмы адьювантных эффектов полиоксидония // Иммунология гемопоза. — 2015. — № 2. — С. 30–90.
5. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизм действия и аспекты клинического применения // Цитокины и воспаление. — 2004. — № 3. — С. 41–47.
6. Пинегин Б.В. Полиоксидоний — новое поколение иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия // Аллергия, астма и клинич. иммунология. — 2000. — № 1. — С. 27–28.
7. Феденко А.А. Влияние некоторых иммуномодуляторов на иммунную систему и переносимость адьювантной химио- или лучевой терапии у больных раком молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2007.
8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о механизме действия полиоксидония // Иммунология. — 2005. — Т. 26. — № 4. — С. 197.
9. Шамилов Ф.А., Ельшина Г.А., Буров Д.А., Вишневская Я.В., Чхиквадзе Н.В., Зернов Д.И., Тимошенко В.В., Сельчук В.Ю., Тулицын Н.Н. Влияние полиоксидония на субпопуляции интратуморальных лимфоцитов у больных раком молочной железы // Иммунология. — 2013. — № 4. — С. 207–211.
10. Шамилов Ф.А. Динамика субпопуляций интратуморальных лимфоцитов при иммунокорректирующей терапии рака молочной железы: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2014.

АВТОРЫ

Васильева Мария Михайловна, врач-онколог онкологического отделения № 10 Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной онкологический клинический диспансер», 394071 Воронежская область, г. Воронеж, ул. Челюскинцев, 75, e-mail: doctorvrachh@gmail.com.

Vasilyeva Mariya M., oncologist, oncology department №10, Voronezh Region Budgetary Healthcare Institution «Voronezh Regional Clinical Oncologic Dispensary», 394071 Voronezh region, Voronezh, Cheluskintsev st, 75, e-mail: doctorvrachh@gmail.com

Мошуров Иван Петрович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии и специализированных хирургических дисциплин института дополнительного постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 394036 Воронежская область, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10, e-mail: moshurov@icloud.com

Moshurov Ivan P., PhD, Head of the Department of Oncology and specialized surgical disciplines of the Institute of Additional Postgraduate Education, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 394036 Voronezh region, Voronezh, Studencheskaya st., 10, e-mail: moshurov@icloud.com

Гривцова Людмила Юрьевна, доктор биологических наук, заведующий отделом лабораторной медицины, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249031, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10, e-mail: grivtsova@mail.ru

Grivtsova Ludmila Y., PhD, Head of the Department of Laboratory Medicine, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 249031, Kaluga region, Obninsk, Zhukov st., 10, e-mail: grivtsova@mail.ru

Васильев Михаил Борисович, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением № 10 Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной онкологический клинический диспансер», 394071 Воронежская область, г. Воронеж, ул. Челюскинцев, 75.

Vasilyev Mikhail B., PhD, Head of the Oncology Department № 10 of the Voronezh Region Budgetary Healthcare Institution «Voronezh Regional Oncological Clinical Dispensary», 394071 Voronezh region, Voronezh, Cheluskintsev st., 75.