

Роль иммунокоррекции в комплексном лечении рака молочной железы

А. А. Литвиненко

Главный военный клинический госпиталь МО Украины

В статье представлены результаты 5-летнего опыта клинического применения препарата Пропес у пациенток с раком молочной железы (РМЖ). Наиболее важный показатель эффективности Пропеса, который удалось выявить, это 5-летняя выживаемость, особенно у тех пациенток, которые получали лечение по поводу РМЖ IIb стадии. Выживаемость в исследуемой группе была на 11,9% выше, чем в контрольной группе. Это может свидетельствовать о том, что Пропес активизирует противоопухолевый иммунитет и обеспечивает адекватный ответ организма на возможное прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммунокоррекция, эффективность лечения, выживаемость.

Среди онкологических заболеваний у женщин рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль и причина смерти. По данным ВОЗ в мире наблюдается и получают лечение более 11 млн женщин с диагнозом РМЖ. Каждый год регистрируется 1 млн 200 тыс. новых случаев заболевания. Ежегодно от РМЖ погибают более 500 тыс. женщин [WHO, 2010]. Основная причина смерти от РМЖ – прогрессирование заболевания с развитием отдаленных метастазов. Украина относится к странам со средним уровнем заболеваемости, который в 2010 г. составил 64,83 на 100 тыс. и тенденция роста заболеваемости характерна и для нее. В США каждая 8-я женщина имеет шанс заболеть РМЖ, в Украине каждая 30-я женщина может заболеть РМЖ. Каждые 35-37 минут выявляется новый случай РМЖ. Каждый час умирает 1 женщина от этого заболевания. Женщина, которая заболела РМЖ теряет до 20 лет жизни и это составляет 53% от всех потерь продуктивной группы женского населения Украины [1, 4].

Лечение данного заболевания должно быть комплексным. Основным методом остается хирургический. В последние годы резектабельность РМЖ составляет свыше 80%, послеоперационная летальность обычно не превышает 5%.

В последнее десятилетие интенсивно разрабатываются альтернативные радикальной мастэктомии органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции в плане комбинированного и комплексного лечения РМЖ. Так, после мастэктомии у женщин появляется чувство неполноценности, ущербности, ощущение потери женственности и сексуальной привлекательности, что способствует развитию депрессии у 90% больных, у 30% исчезает половое влечение, у 22% ухудшаются личностно-семейные отношения. Это состояние плохо поддается медикаментозной коррекции и психотерапевтическому воздействию. [2, 3, 5] Отход от устоявшейся в течение десятилетий агрессивной хирургической тактики можно объяснить следующими причинами: пересмотром клиничко-биологических концепций течения опухолевого процесса, увеличением числа больных РМЖ на ранних стадиях, разработкой более эффективных комбинаций оперативного вмешательства с лучевым и химиогормональным воздействием, совершенствованием инструментальной диагностики [6]. Сохранение молочной железы возможно при проведении органосохраняющих операций, которые в последнее время находят все более широкое применение, но их выполнение возможно у больных с ранними стадиями РМЖ

с размером опухоли не более 2,5 см и с учетом основных прогностических факторов. Поэтому основным типом радикального вмешательства при РМЖ по-прежнему является радикальная мастэктомия в модификации Маддена, а единственно реальным методом реабилитации этих больных – первичные реконструктивно-пластические операции. Несмотря на значительный прогресс в области реконструктивно-пластической хирургии молочной железы, связанный с разработкой большого количества методик, эта проблема нуждается в дальнейшем совершенствовании. Только хирургическое лечение выполнимо у 5–10% больных РМЖ, в остальных случаях применяют дополнительные методы лечения [7, 8].

Все больные с местно-распространенными формами РМЖ должны получать неoadьювантную и адьювантную терапию. Целью адьювантной терапии является эрадикация микрометастазов рака после удаления или лучевого излучения первичной опухоли. Невидимые метастазы служат причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения первичного опухолевого очага. Задачами адьювантной химиотерапии являются увеличение продолжительности безрецидивного периода, снижение частоты развития рецидивов болезни и, как следствие этого – увеличение продолжительности жизни пациенток [9–11].

Помимо адьювантной химиотерапии в схемы лечения могут быть включены эффективные и относительно безопасные иммунокорректоры пептидной природы, которые в последние годы хорошо зарекомендовали себя в клинической практике. Одним из таких препаратов является Пропес, оригинальный иммунокорректор с широким спектром действия (производитель: ООО «НИР», г.Киев, Украина). Пропес представляет собой комплекс регуляторных пептидов, в том числе альфа- и бета-дефензинов, полученных из эмбриональной ткани крупного рогатого скота путем контролируемого протеолиза. Пропес стимулирует функцию макрофагов и нормализует количество Т-лимфоцитов; активизирует клетки моноцитарно-макрофагального ряда, фагоцитоз, усиливает цитотоксический эффект макрофагов по отношению к опухолевым клеткам. Пропес обладает антиметастатическим и противоопухолевым действием, уменьшает выраженность побочных эффектов химио- и лучевой терапии.

Пропес назначают как иммунокорректирующее средство при различных заболеваниях, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом, в частности при химио- и лучевой терапии больных онкологического профиля и пациентов с лейкозом с целью снижения токсического действия цитостатиков; при острых и хронических лучевых поражениях; при хирургическом лечении онкологических заболеваний.

Целью данной работы было сравнение эффективности и безопасности адьювантных схем терапии больных РМЖ с использованием пептидного иммунокорректора и без него. Работа проходила на базе клиники общей онкологии и реконструктивной хирургии молочной железы Института онкологии АМН Украины с 1999 по 2003 г. В исследование были включены 135 пациенток в возрасте от 46 до 59 лет с разными стадиями процесса согласно классификации TNM и с разными объемами оперативного вмешательства (табл. 1).

В исследуемой группе больных (n=77) проводили адьювантную химиотерапию по схеме CMF-3 (циклофосфан

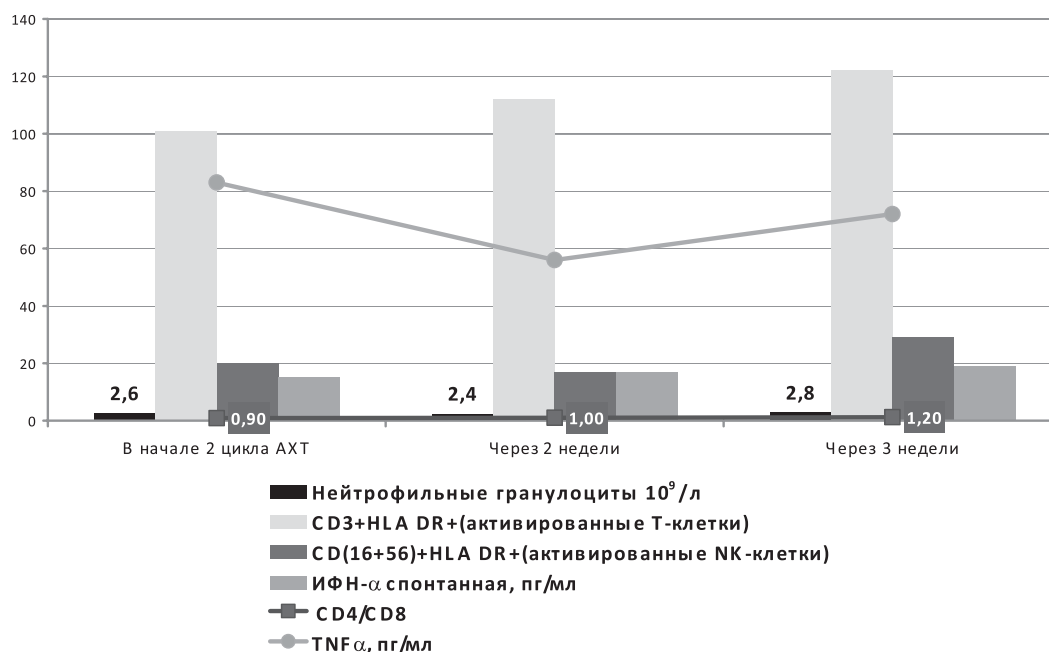


Рис. 1. Динамика ключевых лабораторных показателей в исследуемой группе больных, n=77

Таблица 1
Характеристика больных РМЖ по стадиям заболевания

Стадия	TNM	Количество больных	
		Абс. число	%
I	T1N0M0	9	6,6
IIa	T1N1M0	14	10,4
	T2N0M0	39	28,8
IIb	T2N1M0	73	54,1

внутривенно 600 мг/м², метотрексат внутривенно 40 мг/м², 5-фторурацил внутривенно 600 мг/м² всего 4 цикла с интервалом 3 нед. С началом 2-го цикла адъювантного лечения в качестве иммунокорригирующего агента пациентки этой группы получали препарат Пропес по 2 мл 1 раз в день внутримышечно на протяжении 10 суток. В контрольной группе (n=58) больным был назначен аналогичный курс адъювантной химиотерапии без иммунокоррекции. Пропеса оценивали на основании оценки состояния больных, результатов лабораторных исследований, частоты проявления побочных эффектов химиотерапии. Главным критерием эффективности противоопухолевой иммунокоррекции был избран показатель 5-летней выживаемости пациентов.

В ходе лечения пациентки исследуемой группы субъективно отмечали существенное улучшение своего общего состояния, а при прохождении контрольных точек была зафиксирована тенденция к нормализации гематологических показателей, а также к стабильному росту количества активных иммунокомпетентных клеток от 2-й к 3-й неделе терапии: общего числа Т-киллеров, числа активированных Т-клеток и NK-клеток. Индекс CD4/CD8 у этих больных в среднем возрос от 0,9 до начала лечения до 1,2 к 3-й неделе лечения. Параллельно мы отмечали рост концентрации интерферона-альфа при спонтанной пробе. Что касается ФНО-альфа, то на 2-й неделе было отмечено заметное снижение его концентрации, что по-видимому связано с реакцией на проведение химиотерапии. Однако к 3-й неделе его концен-

трация заметно возросла до средних значений 72±6 пг/мл. В группе сравнения также отмечалась позитивная динамика гематологических и иммунных показателей: росло общее количество эритроцитов, лейкоцитов, повышался гемоглобин. Но при этом повышение индекса CD4/CD8 происходило менее интенсивно, а концентрация TNF-α оставалась в пределах исходных значений. (рис. 1, 2).

При наблюдении за проявлениями побочных эффектов цитостатической терапии было установлено, что в контрольной группе у большего количества больных эти явления присутствовали как через 2, так и через 3 нед терапии: диарея сохранялась у 4 (6,9%) пациентов, рвота – у 16 (27,6%), астения – у 18 (31,0%), головная боль – у 14 (24,1%), периферическая нейропатия возникла у 3 (5,2%) больных. В исследуемой группе все эти побочные реакции также присутствовали, однако к 3-й неделе частота их проявления была меньше: диарея была у 3 (3,9%) пациентов, рвота – у 14 (18,1%), астения – у 16 (20,8%), головная боль – у 12 (15,6%), периферическая нейропатия возникла у 2 (2,6%) пациентов (рис. 3).

На современном этапе, помимо качества жизни, наиболее важным критерием эффективности лечения онкологических больных продолжает оставаться 5-летняя выживаемость. Мы проанализировали этот показатель у всех пациенток исследуемой и контрольной групп со стадией IIa (T1N1M0 и T2N0M0) и IIb (T2N1M0). Стадия IIa была диагностирована у 29 пациенток исследуемой группы и у 24 пациенток контрольной. Стадия IIb была обнаружена у 37 пациенток исследуемой группы и у 36 – контрольной. В исследуемой группе у пациенток, получавших лечение по поводу РМЖ IIa стадии, 5-летняя выживаемость составила 79,3%, а IIb стадии – 70,2%. В контрольной группе этот показатель зафиксирован на уровне 66,7% и 58,3% соответственно (табл. 2).

Сравнивая полученные данные, можно сделать вывод, что у больных исследуемой группы со стадией IIa (T1N1M0 и T2N0M0) 5-летняя выживаемость была достоверно выше на 12,6%, чем в контрольной группе. И, что не менее важно, этот показатель в исследуемой группе был на 11,9% выше у больных, получавших лечение РМЖ со стадией IIb (рис. 4).

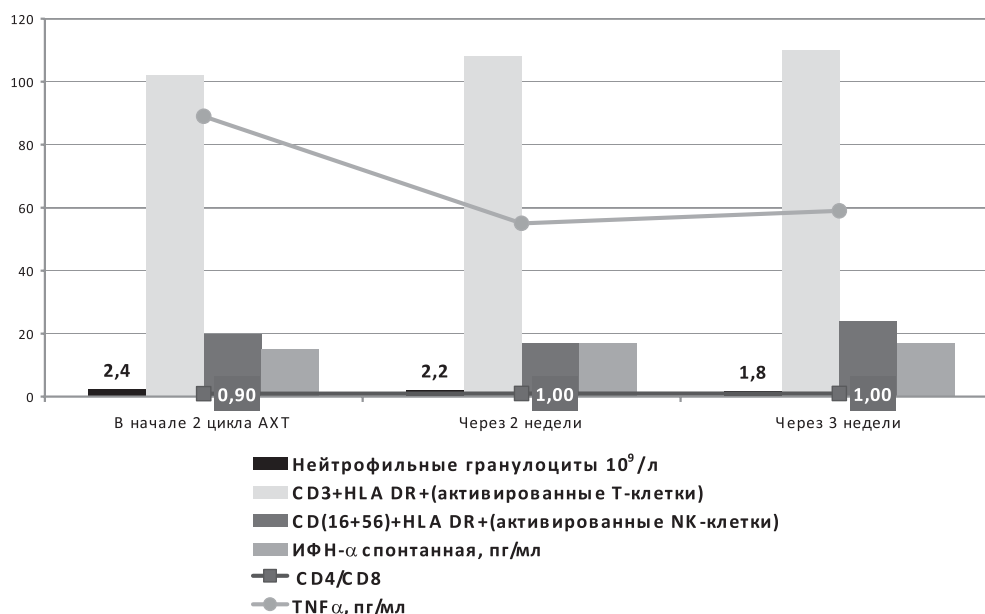


Рис. 2. Динамика ключевых лабораторных показателей в контрольной группе больных, n=58

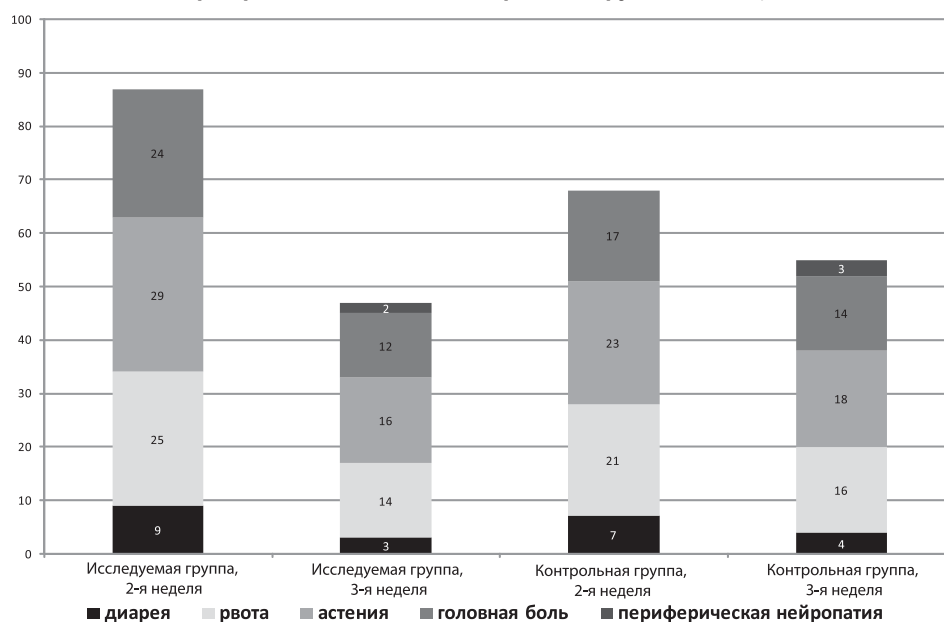


Рис. 3. Динамика проявления побочных эффектов адъювантной химиотерапии в исследуемой и контрольной группах

Таблица 2

Показатели 5-летней выживаемости у пациенток с РМЖ IIa и IIb стадии

Стадия процесса	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%
IIa	23	79,3	16*	66,7
IIb	26	70,2	21*	58,3

Примечание: * – $p \leq 0,05$ в сравнении с показателем исследуемой группы.

Анализируя полученные результаты, можно утверждать, что присоединение иммуностимулирующего пептидного комплекса Пропес к схеме адъювантной химиотерапии пациенток, прооперированных по поводу РМЖ, приводит к заметному улучшению гематологических и иммунологических показателей, способствует активации противоопухолевого иммунитета, что может послужить основой для профилактики рецидивов и метастазов.

Пропес, как уникальный пептидный иммунокорректор, проявил способность не только усиливать противоопухолевый иммунный ответ, но и действовать в синергии с адъювантной химиотерапией, гармонизируя метаболические процессы и уменьшая проявления интоксикации. В исследуемой группе пациенток частота проявления наиболее характерных для цитостатической терапии побочных реак-

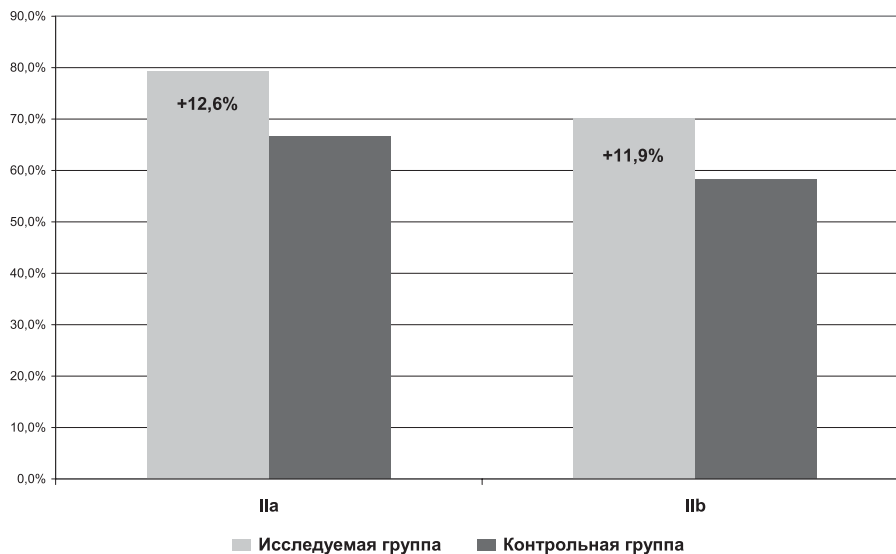


Рис. 4. Сравнение показателей 5-летней выживаемости в исследуемой и контрольной группах

цій була значительно ниже, чем у больных контрольной группы.

Безусловно, наиболее важный показатель эффективности Пропеса, который удалось выявить, это 5-летняя выживаемость, особенно у тех пациенток, которые получали лечение по поводу РМЖ IIb стадии. Выживаемость в исследуемой группе была на 11,9% выше, чем в контрольной группе. Это, на наш взгляд, может свидетельствовать о том, что Пропес, являясь уникальным пептидным регуляторным комплексом, активирует противоопухолевый иммунитет и обеспечивает адекватный ответ организма на возможное прогрессирование заболевания. По-видимому, регуляторные пептиды, в том числе альфа- и бета-дефенсины, вступая во взаимодействие с измененными клетками, запускают процессы по типу опознавательного сигнала «свой – чужой», преобразуют неиммуногенные фрагменты раковых клеток в иммуногенные и тем самым облегчают задачу иммунной системе по идентификации и уничтожению ростков опухоли. Кроме того, Пропес является индуктором апоптоза, что в комплексе с его иммунокорректирующими свойствами обеспечивает эффективную профилактику рецидивов заболевания и возможно-го метастазирования.

Итоги этой работы позволяют дать позитивную оценку комплексу регуляторных пептидов – препарату Пропес. Пропес продемонстрировал способность существенно увеличивать продолжительность жизни онкологических больных, что позволяет рекомендовать его для дальнейшего применения в схемах комплексной терапии рака молочной железы.

Роль імунорекції в комплексному лікуванні раку молочної залози **О.О. Литвиненко**

У статті представлені результати 5-річного досвіду клінічного застосування препарату Пропес у пацієнок з раком молочної залози (РМЗ). Найбільш важливий показник ефективності Пропесу, який вдалося виявити, це 5-річна виживаність, особливо у тих пацієнок, які отримували лікування з приводу РМЗ IIb стадії. Виживаність у досліджуваній групі була на 11,9% вище, ніж у контрольній групі. Це може свідчити про те, що Пропес активує

протипухлинний імунітет і забезпечує адекватну відповідь організму на можливе прогресування захворювання.

Ключевые слова: рак молочної залози, імунорекція, ефективність лікування, виживаність.

Implication of the immune correction in the complex treatment of breast cancer **A.A. Litvinenko**

This article deals with the results of a 5-year clinical experience of Propes use in women with breast cancer (BC). The most important success rate of Propes is a 5-year survivability, especially for those patients who received treatment for breast cancer of stage IIb. Survival in the study group was 11.9% higher than in the control group. This may suggest that Propes activates anti-tumor immunity and provides an adequate response against the possible progression of the disease.

Key words: breast cancer, immune correction, efficiency of treatment, survivance.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2009–2010. (2011) Бул. національного канцер-реєстру України. – К. – С. 56.
2. Евтягин В.В., Пак Д.Д. Лечение локализованных форм рака молочной железы // Ранняя диагностика и лечение предраковых заболеваний органов репродуктивной системы. Сборник научных трудов 27–28 марта 2003 г., М. – С. 29–30.
3. Пак Д.Д., Демидов В.П., Евтягин В.В. Органосохраняющие, функционально-щадящие и реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы: Пособие для врачей. – М., 2000. – 14 с.
4. Forbes J.F. Data Presented at the 2005 annual Meeting of the American Society of Clinical oncology (ASCO). Orlando, FL, USA, 2005.
5. Geisler et al. J Clin Oncol. 2002; 20:751–757.
6. Goldhirsch A et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Annals of Oncology 18: 1133–1144, 2007.
7. Imai H., Kuroi K., Ohsumi S. et al. Economic evaluation of the prevention and treatment of breast cancer – present status and open issues // Breast Cancer. – 2007; 14 (1): 81–87.
8. Karnon et al. Ann Oncol. 2006;17(suppl 9):ix109. Abstract 295P.
9. Lamerato et al. Breast Cancer Res Treat. 2004;88(suppl 1):S104. Abstract 2084.
10. Stewart B., Kliruh P.(2003) World Health Organisation. World Cancer Report. International Agency on Research for Cancer/ IARC Press, Lion, pp. 188–190.
11. Thurlimann et al. N Engl J Med. 2005;363:2747–2757.