



РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВЛИЯНИЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ

А.А. ЛИТВИНЕНКО,
д.м.н., профессор

Среди онкологических заболеваний у женщин рак молочной железы (РМЖ) — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль и причина смерти. По данным ВОЗ, в мире наблюдается и проходит лечение более 11 млн женщин с диагнозом РМЖ. Каждый год регистрируется 1 млн 200 тыс. новых случаев заболевания. Ежегодно от РМЖ погибает более 500 тысяч женщин (WHO, 2010). Основная причина смерти от РМЖ — прогрессирование заболевания с возникновением отдаленных метастазов. Украина относится к странам со средним уровнем заболеваемости, который в 2010 г. составил 64,83 на 100 тыс., и тенденция к росту заболеваемости характерна также 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 является хирургический. В последнее десятилетие резектабельность РМЖ составляет свыше 80 %, послеоперационная летальность сократилась до 5 %.

В последнее десятилетие интенсивно разрабатываются альтернативные радикальной мастэктомии органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции для комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы. Так, после мастэктомии у женщин появляется чувство неполноценности, ущербности, ощущение потери женственности и сексуальной привле-

кательности, что способствует развитию депрессии у 90 % больных, у 30 % исчезает половое влечение, у 22 % ухудшаются лично-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 клинико-биологических концепций течения опухолевого процесса, увеличением числа больных раком молочной железы 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 рака молочной железы 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 местнораспространенными формами РМЖ должны получать неоадьювантную и адьювантную терапию. Целью адьювантной терапии явля-

ется эрадикация микрометастазов рака после удаления или лучевого излечения первичной опухоли. Невидимые метастазы служат причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения первичного опухолевого очага. Задачами адьювантной химиотерапии являются увеличение продолжительности безрецидивного периода, уменьшение 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. Пропес представляет собой комплекс регуляторных пептидов, в том числе альфа- и бета-дефенсинов, полученных из эмбриональной ткани крупного рогатого скота путем контролируемого протеолиза. Пропес стимулирует функцию макрофагов и нормализует количество Т-лимфоцитов; активирует 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.

Таблица 1. Характеристика больных РМЖ по стадиям заболевания

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

Целью нашей работы было сравнение эффективности и безопасности адъювантных 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) проводилась адъювантная химиотерапия по схеме CMF-3 (циклофосфан в/в 600 мг/м², метотрексат в/в 40 мг/м², 5-фторурацил в/в 600 мг/м²), всего 4 цикла с интервалом в 3 недели. 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 применения Пропеса. Эффективность и безопасность исследуемого пептидного иммунокорректора изучались на основании оценки состояния больных, результатов лабораторных тестов, возможного влияния препарата на частоту и интенсивность проявления побочных эффектов проводимой химиотерапии (оценивались до начала приема Пропеса, а также в контрольных точках через 2 и через 3 недели после начала применения препарата).

В ходе лечения пациентки исследуемой группы субъективно отмечали ощутимое улучшение своего общего состояния, а при прохождении контрольных точек мы зафиксировали тенденцию к нормализации гематологических показателей, а также к стабильному росту количества активных иммунокомпетентных клеток от 2-й к 3-й неделе применения Пропеса: 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 концентрация заметно возросла до средних значений 72 ± 6 пг/мл. В контрольной группе больных на фоне адъювантной химиотерапии без

применения иммунокорректора также отмечалась постепенная нормализация гематологических и иммунных показателей. Однако на фоне нормализации уровня гемоглобина, увеличения количества эритроцитов и лейкоцитов сохранялся относительно низкий уровень нейтрофилов. Мы отметили, что уровень активированных Т-киллеров и NK-клеток в целом повторял тенденции референтной группы, однако нормализация показателя CD4/CD8 происходила медленнее, а уровень интерферона и ФНО-альфа практически не возрастал (рис. 1, 2).

При наблюдении за проявлениями побочных эффектов цитостатической терапии было установлено, что в контрольной группе у большего количества больных они присутствовали как через 2, так и через 3 недели терапии: диарея сохранялась у 4 (6,9 %) пациенток, 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 была меньше: диарея была у 3 (3,9 %) пациенток, рвота — у 14 (18,1 %), астения — у 16 (20,8 %), головная боль — у 12 (15,6 %), периферическая нейропатия возникла у 2 (2,6 %) пациенток (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 в исследуемой группе и у 24 пациенток — в контрольной. Стадия IIb была обнаружена у 37 пациенток в исследуемой группе и у 36 — в контрольной. В исследуемой группе у пациенток, получавших лечение по поводу РМЖ стадии IIa, 5-летняя выживаемость составила 79,3 %, а стадии IIb — 70,2 %. В контрольной группе этот показатель зафик-

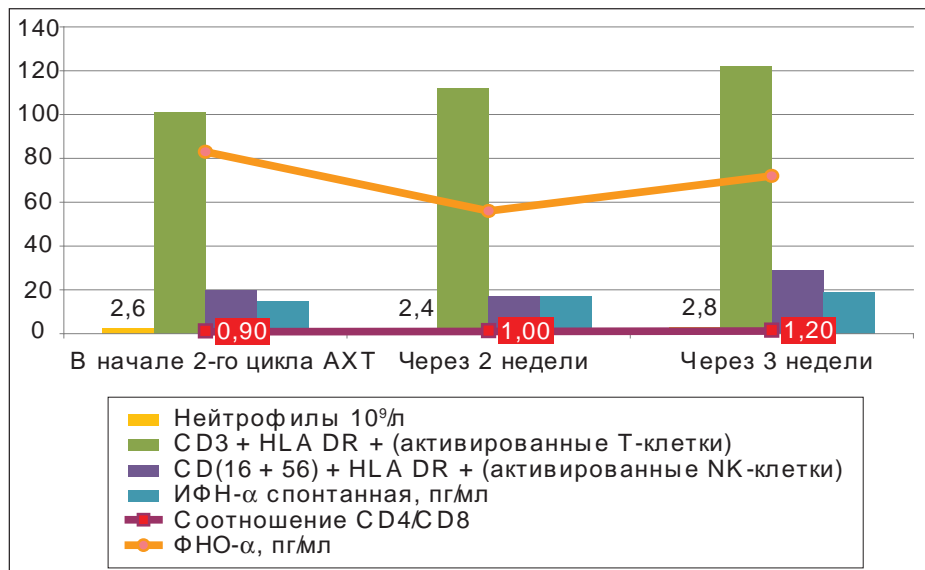


Рисунок 1. Динамика ключевых лабораторных показателей в исследуемой группе больных, n = 77

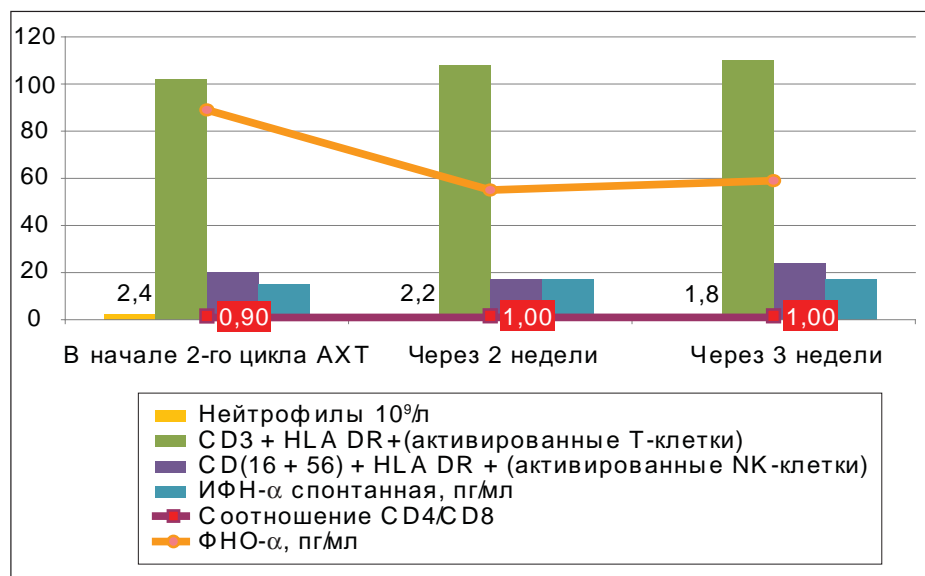


Рисунок 2. Динамика ключевых лабораторных показателей в контрольной группе больных, n = 58

сирован на уровне 66,7 и 58,3 % соответственно (табл. 2).

Сравнивая полученные данные, мы приходим к выводу, 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 стадии IIb (рис. 4).

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

Пептидный иммунокорректор Пропес проявил комплексное антитоксическое и органопротекторное действие в ходе химиотерапии. Можно обоснованно предположить, что Пропес, как и другие природные полипептиды, обладает мощным регуляторным потенциалом, запуская механизмы защиты органов и тканей от токсичных агентов и восстанавливая нарушенные

метаболические процессы. В исследуемой группе пациенток частота проявления таких распространенных побочных реакций химиотерапии как рвота, головная боль, астения и даже периферическая нейропатия, была ниже, чем у больных в контрольной группе.

Безусловно, наиболее важный показатель эффективности Пропеса, который удалось выявить, это 5-летняя выживаемость, особенно у тех пациенток, кто получал лечение по поводу РМЖ стадии IIb. 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

Таблица 2. Показатели 5-летней выживаемости у пациенток со стадиями РМЖ IIa и IIb

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

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

его иммунокорректирующими свойствами обеспечивает эффективную профилактику рецидивов заболевания и возможного 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.

Литература

1. Рак в Україні, 2009–2010. Бюл. національного канцер-реєстру України. — К., 2011. — С. 56.
2. Евтягин В.В., Пак Д.Д. Лечение локализованных форм рака молочной железы // Ранняя диагностика и лечение предраковых заболеваний органов репродуктивной системы: Сб. науч. 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. — 2007. — 18. — 1133-1144.
7. Imai H., Kuroi K., Ohsumi S. et al. Economic evaluation of the prevention and treatment of breast cancer-present status and open issues // Brest 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., Klrhius P. World Health Organisation. World Cancer Report. International Agency on Research for Cancer. — IARC Press, Lion, 2003. — P. 188-190.
11. Thurlimann et al. // N/ Engl/ J/ Med. — 2005. — 363. — 2747-2757. □

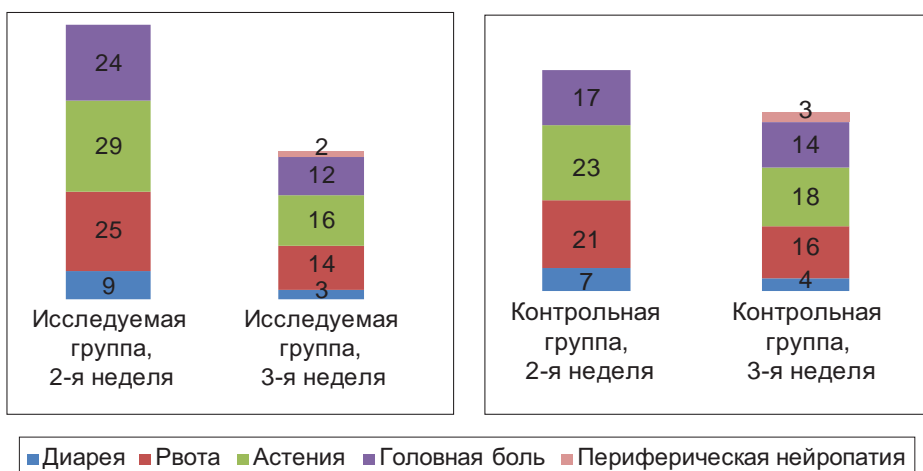


Рисунок 3. Динамика проявления побочных эффектов адъювантной химиотерапии в исследуемой и контрольной группах

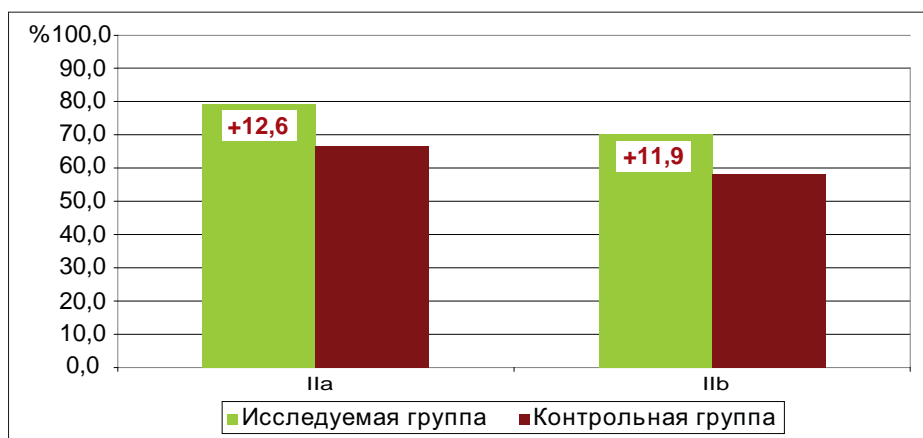
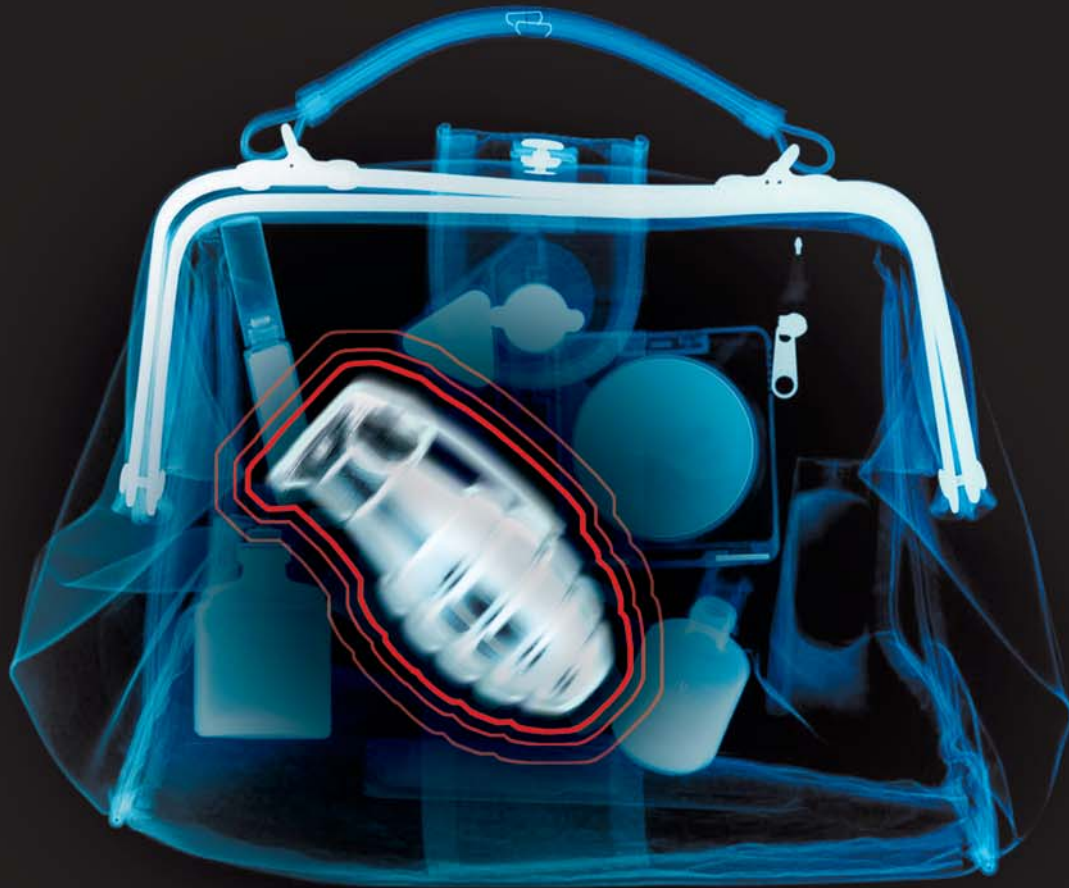


Рисунок 4. Сравнение показателей 5-летней выживаемости в исследуемой и контрольной группах

ПРОПЕС®

ЗНЕШКОДЖУЄ ЗАГРОЗУ. ЗБЕРІГАЄ ЖИТТЯ



- ідентифікує антигени атипових клітин і формує потужну антиген-специфічну протипухлинну імунну відповідь
- дає початок активації протиінфекційного клітинного і гуморального імунітету
- знищує патогени, рекрутує макрофаги і активує фагоцитоз, зупиняє реплікацію вірусів



ПРОПЕС® – препарат для цілеспрямованої і раціональної терапії злоякісних новоутворень, передракових станів, хронічних інфекцій та вторинних імунодефіцитів. Регуляторні пептиди Пропесу – α -дефенсини і β -дефенсини – взаємодіють з неімуногенними фрагментами антигенів атипових клітин, перетворюючи їх на імуногенні. В результаті пухлина стає вразливою для імунної системи. Дефенсини знищують інфекційні патогени і одночасно індукують проліферацію імунокомпетентних клітин – CD4 і CD8. У разі будь-якої небезпеки імунна система вчасно отримує здатність організувати потужну антиген-специфічну протидію у відповідь.

НПП «НІР», м. Київ, вул. Харківське шосе, 50
Тел.: +38 (044) 559-70-30, +38 (098) 682-39-69

www.immunologs.com.ua