УДК 618.19 – 006:616-085:615.015.5

ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2015 А.С. Мочалова

Онкологический диспансер №5, г. Москва

Поступила в редакцию 20.04.2015

Изучен субпопуляционный состав Т-клеточного звена иммунной системы в динамике адъювантного лечения у больных раком молочной железы у больных двух групп в сочетании с сопроводительной терапией и без нее. Сопроводительная терапия с имидазолилэтанамида пентадионовой кислотой при проведении химиотерапии повысила число CD3+-Т-лимфоцитов с 68,4% в группе сравнения до 84,5% в исследуемой группе, CD4+-клеток с 35,2% до 61,5% соответственно (p<0,05) и снизило содержание Т-цитотоксических (CD3+ CD8+) лимфоцитов с 39,8% в группе сравнения до 23,5% в исследуемой группе (p<0,05).

Ключевые слова: рак, молочная железа, химиотерапия, иммунный статус

Ежегодно более 1 млн. женщин во всем мире заболевают раком молочной железы (РМЖ), при этом максимальная заболеваемость РМЖ отмечается в развитых страна, в Европе выявляется более 360 тыс. новых случаев в год [1]. В Российской Федерации в структуре онкологической заболеваемости женщин РМЖ занимает 1-е место [2]. Проведение только хирургического лечения РМЖ считается в настоящее время недостаточным, проведение адъювантной химиотерапии входит в стандарт лечения локализованных форм РМЖ. Влияние химиотерапии на иммунный статус больных с РМЖ не до конца изучено. Современные методы лечения РМЖ оказывают, как правило, иммуносупрессивное воздействие на организм. Большинство препаратов, применяемых при химиотерапии, относятся к иммунодепрессантам, так как их антипролиферативный и антиметаболический эффект распространяется и на иммунокомпетентные клетки. Однако влияние на иммунную систему противоопухолевых препаратов, которые используются при адъювантной терапии опухолей, неоднозначно.

Иммунные реакции организма на опухолевый рост носят двоякий характер и могут как ограничивать, так и стимулировать злокачественный процесс [3, 4]. РМЖ — это заболевание, с существенными проявлениями иммунодефицитного состояния в клеточном звене. Содержание CD8+ цитотоксических и CD4+ Т-лимфоцитовхелперов, специфичных для опухолеассоциированных антигенов, играет решающую роль в индукции противоопухолевого иммунитета. При

Мочалова Анастасия Сергеевна, врач-онколог. E-mail: denisovaas@mail.ru

РМЖ выявляются однотипные нарушения факторов Т-клеточного звена иммунитета. Наиболее характерные изменения иммунного статуса затрагивают лимфоциты, которые экспрессируют CD3+, CD4+, CD16+-маркёры, а также иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+. К настоящему времени достаточно много литературных данных о функциональном состоянии иммунной системы у больных РМЖ. Выработку единого мнения о вовлечении различных компонентов иммунной системы в патогенез РМЖ усложняет разнообразие биологических вариантов данного заболевания [5-9]. Влияние химиопрепаратов, которые используются при адъювантной терапии опухолей, на иммунную систему разнонаправлено, что связано как с особенностями самих противоопухолевых препаратов, так и особенностями опухолевого процесса. Поэтому необходимо более детально изучать иммунологические параметры при лечении РМЖ. Оценка влияния на иммунную систему химиотерапии и её отдельных компонентов позволит частично реализовать терапевтический эффект путем иммуномодуляции противоопухолевых реакций организма. Изучение эффектов сочетанного применения противоопухолевых и иммуномодулирующих препаратов является весьма перспективным направлением в оптимизации противоопухолевой терапии.

Цель работы: дальнейшее комплексное изучение состояния иммунной системы у больных РМЖ и влияние терапии сопровождения на иммунологические показатели.

Методика исследования. В данное исследование были включены 32 пациентки с диагнозом РМЖ I - IIIC ст., проходившие лечение в отделении химиотерапии Самарского областного клинического онкологического диспансера в

период с 2009 по 2013 гг. На первом этапе комплексного лечения всем больным выполнялось оперативное вмешательство. В сроки от 3 до 6 недель начиналось проведение адъювантной химиотерапии. Основным объектом сравнительного исследования явились показатели иммунологического статуса у больных при проведении полихимиотерапии РМЖ. Для распределения больных по группам был выбран фиксированный простой метод рандомизации, осуществлявшийся открытым способом. Пациентки распределялись в ту или иную группу на основании случайных чисел, сгенерированных с помощью компьютерной программы STATISTICA, версия 7.0. Перед началом химиотерапии пациентки были рандомизированны на 2 группы: группа сравнения – 16 пациенток получали адъюваньную химиотерапию по схеме DAC. Исследуемая группа – 16 пациенток получали адъювантную химиотерапию по схеме DAC на фоне сопроводительной терапии имидазолилэтанамидом пентадионовой кислоты («Дикарбамин» 100 мг (1 таблетка) в день перорально, начиная за 5 дней до первого курса химиотерапии и далее в той же дозе ежедневно в течение всего периода проведения химиотерапии). Циклы химиотерапии повторяли с интервалом 21 день, если не было объективных причин для отсрочки лечения. После завершения адъювантной химиотерапии пациенткам из обеих групп при наличии соответствующих показаний проводилась лучевая терапия, гормонотерапия или таргетная терапия. Основные клинико-морфологические характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Основные характеристики пациенток

Оцениваемые	Группа		Исследуемая					
показатели	сравнения,		группа (с ди-					
	n=16		карбамином),					
			n=16					
	абс.	%	абс.	%				
Возраст (лет)								
30-39	2	12,5	4	25,0				
40-49	6	37,5	6	37,5				
50-59	6	37,5	5	31,25				
60-69	2	12,5	1	6,25				
Оценка соматического статуса по шкале ЕСОС								
0	11	68,75	12	75				
1	5	31,25	4	25				
2	-	-	1	-				
Стадия рака молочной железы по TNM								
1 стадия	1	6,25	1	6,25				
2 стадия	7	43,75	9	56,25				
3 стадия	8	50	7	43,75				
Вид хирургического лечения								
Радикальная мас-	14	87,5	15	93,75				
тэктомия								

Радикальная ре-	2	12,5	1	6,25		
зекция молочной						
железы						
Гистологический тип опухоли						
Инфильтративный	11	68,75	12	75,0		
протоковый рак						
Дольковый рак	4	25	4	25,0		
Рак Педжета	1	6,25	-	-		
Биологические подтипы рака молочной железы						
Люминальный тип	2	12,5	1	6,25		
A						
Люминальный тип	6	37,5	6	37,5		
В						
HER2 положи-	3	18,75	3	18,75		
тельный						
Тройной негатив-	5	31,25	6	37,5		
ный						

Забор крови осуществлялся накануне цикла химиотерапии и на 8 день цикла. Иммунологические методы исследования включали определение субпопуляций лимфоцитов по уровню экспрессии мембранных антигенов лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+с использованием набора моноклональных антител для определения дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека методом иммунофлюоресценции. Иммунофлюоресценцию клеток оценивали на проточном лазерном цитометре при предварительно отработанных параметрах прибора. Построение и анализ гистограмм распределения соответствующих субпопуляций лимфоцитов по интенсивности флюоресценции производились автоматически в режиме лимфогейта в области цитограммы, которая соответствовала лимфоцитам.

В настоящем исследовании применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Обработка данных в эмпирическом исследовании осуществлялась при помощи статистических программ «Statistica 7.0» и «SPSS 13.0». Для выявления значимых различий в уровне исследуемых медицинских признаках в работе использовался U-критерий Манна-Уитни (для независимых выборок) и t-критерий Стьюдента. Определение доверительных интервалов выборочных долей, а также оценку достоверности различий между ними, проводили с использованием преобразования Фишера. Полученные результаты считали достоверными при р <0,05.

Результаты и обсуждение. В данной работе нами был изучен субпопуляционный состав Т-клеточного звена иммунной системы в динамике противоопухолевого лечения у больных раком молочной железы у больных двух групп и в сочетании с сопроводительной терапией. Было выполнено иммунологическое исследование с определением показателей Т-клеточного звена иммунитета и основных субпопуляций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса. В

табл. 2 представлены данные иммунологического обследования у больных РМЖ, сравнения и исследуемой групп после радикальной операции, т.е. до начала адъювантной полихимиотерапии (ПХТ) и после 4 циклов химиотерапии.

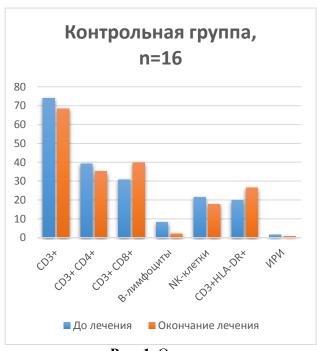
При анализе результатов иммунологического обследования больных РМЖ в процессе химиотерапии изменения в Т-клеточном звене

были более выражены в контрольной группе и носили более стойкий характер по сравнению с исследуемой группой. Такая динамика отмечена для субпопуляций CD3+, CD4+клеток. На рис. 1 результаты оценки иммунологического статуса пациенток двух групп в период прохождения химиотерапии представлены графически.

Таблица 2. Динамика иммунологических показателей в процессе лечения

Показатель	Норма	Группа сравнения, n=16		Исследуемая группа, n=16	
		до ПХТ	после ПХТ	до ПХТ	После ПХТ
Т-лимфоциты (CD3+)	60-80%	74,0±1,84	68,4±1,12*	72,5±2,6	84,5±0,29**
Т-хелперы (CD3+ CD4+)	30-50%	39,3±1,82	35,2±3,65	39,8±2,01	61,5±0,87**
Т-цитотоксические (CD3+ CD8+)	19-35%	30,8±1,63	39,8±3,60*	29,5±2,40	23,5±2,02**
В-лимфоциты (CD19+)	6-19%	8,3±1,08	2,2±0,73*	8,5±1,43	1,5±0,29*
NK-клетки (CD3- CD16+56+)	7-30%	21,5±3,49	17,8±3,23	21,5±2,65	11,0±1,15**
NKT-клетки (CD3+CD16+56+)	%	8,8±2,24	4,4±1,91	8,5±0,42	5,0±1,73
Активизированные Т-л (CD3+ CD25+)	13-24%	18,3±1,11	19,8±3,60	20,5±0,42	35,0±2,31**
Активизированные Т-л (CD3+HLA-DR+)		19,8±1,66	26,6±4,25	13,0±0,96**	7,0±1,15**
Фагоцитарный показатель	>40%	48,8±4,12	34,6±2,60*	45,9±3,99	40,0±2,31
Иммунорегуляторный индекс (ИРИ)	1,0-2,5	1,5±0,21	0,9±0,14*	1,3±0,09	2,7±0,27**

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с показателями до лечения (р <0.05); **- различия достоверны по сравнению с группой сравнения (р <0.05).



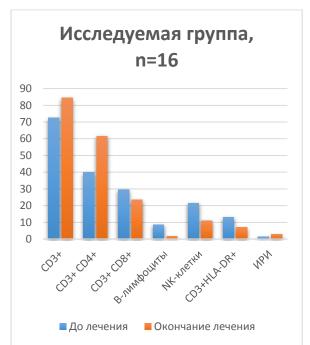


Рис. 1. Оценка иммунологического статуса пациенток двух групп в период прохождения химиотерапевтического лечения

В группе сравнения отмечалось снижение уровня CD3+-лимфоцитов к концу противоопухолевого лечения, в исследуемой было отмечено

их повышение. По сравнению с исследуемой группой, в которой больные получили сопроводительную терапию на основе имидазолэтанамида

пентадионовой кислоты, в группе сравнения уровень CD3+ - лимфоцитов в конце лечения достоверно различался. Аналогичные изменения были отмечены для CD4+ субпопуляции лимфоцитов. Содержание Т-цитотоксических (CD3+ CD8+) лимфоцитов в исследуемой группе в процессе лечения снизилось с 29,5±2,40% до 23,5±2,02%, в то время как в группе сравнения этот показатель повысился с 30,8±1,63% до 39,8±3,60% (p <0,05). В исследуемой группе отмечено (в отличие от группы сравнения) нарастание % Т-клеток с маркером ранней активации (CD3+ CD25+) при снижении экспрессии на них маркера поздней активации (HLA-DR+) (р <0,05). При изучении динамики иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ выявлена тенденция к его повышению в процессе противоопухолевого лечения в исследуемой группе, тогда как в группе сравнения ИРИ понижался. Различия между группами в конце лечения были достоверными (р <0,05). Динамика фагоцитарного показателя в исследуемой группе более благоприятная, несмотря на волнообразные изменения в процессе химиотерапии.

В результате проведенного нами исследования наиболее характерные нарушения выявлены в субпопуляционном составе лимфоцитов, а именно: снижение CD3+-Т-лимфоцитов, CD4+клеток. На фоне приема сопроводительной терапии отмечалась тенденция к восстановлению субпопуляционного состава Т-лимфоцитов и увеличению ИРИ, что свидетельствует об иммуностимулирующем влиянии сопроводительной терапии.

Выводы: использование сопроводительной терапии при проведении химиотерапии позволило влиять на показатели Т-клеточного звена иммунитета, повышая число CD3+-Тлимфоцитов с 68,4% в группе сравнения до 84,5% в исследуемой группе, CD4+-клеток с 35,2% до 61,5% соответственно (p<0,05) и снижая содержание Т-цитотоксических (CD3+CD8+) лимфоцитов с 39,8% в группе сравнения до 23,5% в исследуемой группе (p<0,05). На

фоне приема имидазолилэтанамида пентадионовой кислоты отмечено в отличии от группы сравнения нарастание относительного количества Т-клеток с маркером ранней активации (CD3+CD25+), при снижении экспрессии на них маркера поздней активации (CD3+HLA-DR+) и в процессе противоопухолевого лечения было достоверное повышение иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ с 0,9 в группе сравнения до 2,7 в исследуемой группе (р <0,05).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Parkin, D.M. Global cancer statistics / D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani // CA Cancer J. Clin. 2005. № 55. P. 74-108.
- Козлов, С.В. Эпидемиологическое и социальноэкономическое обоснование профилактики и ранней диагностики рака молочной железы // Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – Самара, 2000. 20 с.
- Alexander, R.B. Commentary on immunotherapy, gene therapy and cancer. // J. Urol. 1995. Vol. 153. N 2. P. 300-301.
- Putz, E.F. Monocyte activation by tumor cells: A role for carbohydrate structures associated with CD2 / E.F. Putz, D.N. Mannel // Scan. J. Immunology. 1995. Vol. 41, No l. P. 77-84.
- Володько, Н.А. Система моноцитарных фагоцитов при гормонозависимых опухолях у человека / Н.А. Володько, М. Шрестка Бхакта, Б.Т. Билинский // Экспер. онкол. 1994. Т. 16, № 2-3. С. 187-190.
- Кампова-Полевая, Е.Б. Современные возможности иммуномониторинга и иммунокоррекции рака молочной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1989. 58 с.
- 7. *Кампова-Полевая, Е.Б.* Иммунология и иммунотерапия рака молочной железы / *Е.Б. Кампова-Полевая, Н.А. Огнерубов.* Воронеж: Изд-во ун-та, 1994. 175 с.
- Кампова-Полевая, Е.Б. Возможности иммунотерапии при раке молочной железы / Е.Б. Кампова-Полевая, А.А. Пароконная // Российский онкологический журнал. 1996. №3. С. 60-64.
- Кампова-Полевая, Е.Б. Иммуномодулирующие эффекты индометацина и его применение в комплексном лечении местнораспрстранённого рака молочной железы // Актуальные вопросы маммологии. Сборник научных трудов. – Ижевск, 1998. С. 341.

ESTIMATION THE IMMUNE STATUS AT CARRYING OUT THE CHEMOTHERAPY OF BREAST CANCER

© 2015 A.S. Mochalova

Oncological Clinic No. 5, Moscow

The subpopulation structure of immune system T-cellular link in dynamics of adjuvant treatment at patients with breast cancer at sick two groups in combination with accompanying therapy and without it is studied. Accompanying therapy from an imidazoliletanamid pentadion acid when carrying out chemotherapy raised number of SD3+ of t-lymphocytes from 68,4% in group of comparison to 84,5% in the studied group, CD4++-cells from 35,2% to 61,5% respectively (p <0,05) and lowered the maintenance of T-cytotoxic (CD3+ CD8+) lymphocytes from 39,8% in group of comparison to 23,5%, in the studied group (p <0,05).

Key words: cancer, breast, chemotherapy, immune status

Anastasiya Mochalova, Oncologist. E-mail: denisovaas@mail.ru