



ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Л.Т. Алимходжаева

РОНЦ МЗ Республики Узбекистан, Ташкент

IMMUNOMORPHOLOGIC CHANGES IN TUMOR TISSUE OF PATIENTS WITH BREAST CANCER
INDUCED BY NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY CARRIED OUT IN ARTIFICIALLY HYPERGLYCEMIC STATE

L.T. Alimkhodzhaeva

Cancer Research Center of Public Health Ministry of Republic Uzbekistan, Tashkent

We reviewed the results of investigation which enrolled 69 patients with locally advanced breast cancer. Patients were divided into two groups. Conventional preoperative multi-agent chemotherapy with Cyclophosphamide, Metotrexate and 5-FU (CMF scheme) was carried out to patients of the first group, whereas AC scheme (Doxorubicin and Cyclophosphan) was implemented in the second group. To all participants chemotherapy was given during hyperglycemic state with serum glucose concentration of 14–15 mmol/l. The main purpose of the study is to evaluate the appropriateness of therapy according to the intensity of medical pathomorphosis and level of immunologic defense.

Лечение рака молочной железы (РМЖ) — актуальная и современная проблема клинической онкологии. Статистические материалы последних лет свидетельствуют о том, что РМЖ продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре онкологических заболеваний женского населения большинства развитых стран мира. Начиная первую линию терапии, следует помнить, что даже в случае ее высокой эффективности возможно прогрессирование заболевания с проведением последующих линий лечения [1–3]. Нередко приходится наблюдать больных, которым сразу после прогрессирования патологии назначают интенсивное противоопухолевое лечение с одновременным проведением химиолучевой и гормонотерапии. Ошибочность данного подхода подтверждается тем, что интенсификация терапии с комбинированным использованием химио- и гормонотерапии или сочетанием нескольких гормональных препаратов не приводит к существенным изменениям в продолжительности лечебного эффекта и выживаемости больных [4, 5]. Также в этом случае врач ставит себя в очень сложное положение из-за того, что имеющийся арсенал терапевтических средств у этой больной в значительной степени будет исчерпан уже в начале лечения, тогда как правильное планирование лечения позволяет избежать этого и последовательно переходить от первой к последующим линиям противоопухолевой терапии [6].

Основная цель нашего исследования — оценка перспективности проводимой терапии в зависимости от выраженности лечебного патоморфоза и уровня иммунологической защиты.

В исследовании приняли участие 69 пациенток с местно-распространенным РМЖ. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от метода проводимого лечения. Первую группу составили 37 больных, получивших традиционную предоперационную полихимиотерапию (ПХТ) по схеме CMF (циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил) в общепринятых терапевтических дозах на фоне кратковременной гипергликемии при концентрации сахара 14–15 ммоль/л. Во 2-й группе 32 пациенткам проведена предоперационная ПХТ по схеме AC (доксорубин + циклофосфан) в терапевтических дозах, также в условиях кратковременной гипергликемии 14–15 ммоль/л.

Подбор больных проводили с учетом стабильности, распространенности, морфологии опухоли и возраста обследуемых пациенток. Распределение по возрасту показало, что в 1-й группе наблюдений основное количество больных пребывали в состоянии пре- и постменопаузы (41–50 лет — 29,7%, 51–60 лет — 24,3%). Аналогичные данные были получены и при сопоставлении с другими группами наблюдений — во 2-й группе в возрасте 41–50 лет находились 28,1%, 51–60 лет — 21,9% пациенток. Более молодой возраст (21–30 и 31–40 лет) в 1-й группе отмечен у 5,4 и 16,2% больных, во 2-й — у 6,2 и 15,6% соответственно.

Наличие опухоли 5 см и более в диаметре, спаянной с кожей и подлежащими тканями, при имеющихся единичных метастазах в периферических лимфоузлах (T3–4N1M0) выявлено у 21 (56,7%) больной в 1-й группе и 18 (56,2%) — во 2-й



группе. Статистического различия в группах по критериям распространенности опухолевого процесса не получено, что позволяет считать распределение больных вполне репрезентативным в плане оценки эффективности проведенного лечения ($p > 0,05$).

Разработанная нами схема неoadъювантной ПХТ включала в себя применение доксорубицина в суммарной дозе 60 мг и циклофосфана — 1600 мг. Сначала больным внутривенно струйно вводилось 30 мл 40% раствора глюкозы, непосредственно после этого выполняли перфузию химиопрепаратов — доксорубицина в дозе 20 мг и циклофосфана — 400 мг. ПХТ проводили через день в сочетании с предварительным введением церукала, кокарбоксилазы, а у ослабленных больных — 4 мг дексаметазона для снижения непосредственных токсических реакций.

Результаты неoadъювантной ПХТ, независимо от схемы применяемого лечения, оценивали по единому протоколу, включающему изучение следующих показателей.

Лечебный патоморфоз в опухоли определяли в соответствии с классификацией Miller и Payne (1999—2000), согласно рекомендациям (В.Ф. Семглазов и соавт., 2003). Выделяют 5 основных степеней лечебного патоморфоза.

1. Мало заметные изменения в опухолевых клетках, но без уменьшения их числа.
2. Незначительные изменения в опухолевых клетках при уменьшении их количества до 30%.
3. Умеренные повреждения в опухолевых клетках с сокращением их числа до 90%.
4. Выраженные изменения в опухолевых клетках, но с сохранением элементов инвазии.
5. Отсутствие определяемых инвазивных клеток в секционных срезах из места расположения первичной опухоли.

Фенотипические показатели иммунитета. Популяции и субпопуляции лимфоцитов периферической крови выявляли с помощью метода проточной цитофлуорометрии с использованием

моноклональных антител фирмы «Becton Dickinson» на проточном цитофлуорометре FACScan.

Определяли общее число Т-лимфоцитов (CD3) и В-лимфоцитов (CD19, CD22), количество NK-клеток (CD16, CD56), активированные Т-лимфоциты (HLA-DR in CD3), а также субпопуляции Т-лимфоцитов — Т-хелперы/индукторы (CD4), Т-супрессоры/цитотоксические (CD8) и соотношение CD4/CD8.

При анализе выраженности регрессии в зависимости от степени распространения опухоли достоверного различия не обнаружено ни в одной группе наблюдений. Таким образом, использование неoadъювантной ПХТ в предоперационном периоде у больных с местно-распространенным РМЖ сопровождается практически одинаковым противоопухолевым эффектом ($p > 0,05$).

Удаленные опухоли во всех случаях подвергали морфологическому исследованию, позволяющему оценить выраженность лечебного патоморфоза. При этом установлено, что 2-я степень лечебного патоморфоза при использовании схемы CMF была обнаружена у 8 (21,6±6,7%), 3-я — у 22 (59,4±8,1%) и 4-я — у 7 (18,9±6,3%) больных соответственно.

Во 2-й группе наблюдений, где применяли схему АС, 2-я степень лечебного патоморфоза определялась у 2 (6,2±4,3%), 3-я — у 6 (50±5,1%) и 4-я — у 4 (43,7±8,9%) пациенток соответственно, что свидетельствует о заметной тенденции более выраженных морфологических изменений в опухолях при использовании противоопухолевого антибиотика ($p > 0,05$). В то же время достоверного различия в противоопухолевом эффекте в зависимости от распространенности опухолевого процесса не выявлено — $p > 0,05$ (см. таблицу).

Большую роль в мониторинге общего состояния больных и показаний для проведения определенного сеанса ПХТ играло изучение у больных показателей кроветворения. Согласно полу-

Состояние лечебного патоморфоза в удаленных опухолях молочной железы при различных схемах неoadъювантной ПХТ

Схема ПХТ и стадия опухоли	Число больных	Степень лечебного патоморфоза			
		1-я	2-я	3-я	4-я
CMF + ГГ	37	—	8 (21,6±6,7)	22 (59,4±8,1)	7 (18,9±6,5)
T3—4N1M0	21	—	3 (14,3)	13 (61,9)	5 (23,8)
T3—4N2M0	16	—	5 (31,2)	9 (56,2)	2 (12,5)
АС+ГГ	32	—	2 (6,2±4,3)	16 (50±5,1)	14 (43,7±8,9)
T3—4N1M0	18	—	1 (5,5)	9 (50)	8 (44,5)
T3—4N2M0	14	—	1 (7,1)	7 (50)	6 (42,9)



ченным данным, исходное состояние основных показателей крови в сравниваемых группах существенно не различалось. В группе наблюдений, где использовалась схема CMF, средний уровень гемоглобина составил $106,3 \pm 11,2$ г/л, тромбоцитов — $185,9 \pm 18,8$ г/л, эритроцитов — $4,1 \pm 0,3 \times 10^6$, лейкоцитов — $4,8 \pm 0,4 \times 10^3$, лимфоцитов — $24,1 \pm 2,3\%$. Во 2-й группе, соответственно, уровень гемоглобина был равен $109,6 \pm 11,6$ г/л, тромбоцитов — $191,7 \pm 18,7 \times 10^3$, эритроцитов — $4,3 \pm 0,4 \times 10^6$, лейкоцитов — $4,9 \pm 0,4 \times 10^3$, лимфоцитов — $23,8 \pm 2,2\%$, различия недостоверны ($p > 0,05$).

Через неделю после проведения курса ПХТ по схеме CMF уровень гемоглобина снизился в среднем до $85,4 \pm 8,2$ г/л, тромбоцитов — до $152,7 \pm 15,7 \times 10^3$, эритроцитов — до $2,9 \pm 0,4 \times 10^6$, лейкоцитов — до $3,1 \pm 0,4$, лимфоцитов — до $17,7 \pm 1,8\%$.

Во 2-й группе наблюдений курсовая доза доксорубина и циклофосфана вызвала снижение гемоглобина до $87,3 \pm 8,5$ г/л, тромбоцитов — до $169,5 \pm 11,7 \times 10^3$, эритроцитов — до $3,1 \pm 0,3 \times 10^6$, лейкоцитов — до $3,2 \pm 0,4 \times 10^3$, лимфоцитов — до $18,1 \pm 1,9\%$.

Сопоставление этих данных не дает достоверного статистического различия в изменениях показателей кроветворения в зависимости от метода лечения в сравниваемых группах наблюдений ($p > 0,05$).

Значительная объективная информация о состоянии больных получена благодаря изучению состава иммунорегуляторных клеток, степень изменения которого находилась в определенной взаимосвязи с методом проводимого лечения. Согласно полученным данным, в наблюдениях, где использовалась ПХТ по схеме CMF, до лечения уровень CD3 составлял $77,2 \pm 6,4\%$, CD4 — $44,7 \pm 4,6\%$, CD8 — $31,3 \pm 3,2\%$, соотношение CD4/CD8 — в среднем $1,4 \pm 0,21$, CD16 — $14,4 \pm 1,6\%$, CD19 — $7,4 \pm 0,9\%$, HLA-DR in CD3 — $13,6 \pm 1,4\%$. После проведения ПХТ отмечена некоторая тенденция к уменьшению: CD3 — $64,5 \pm 6,1\%$, CD4 — $40,1 \pm 4,2\%$ — при достоверном ($p < 0,05$) увеличении CD8 — $39,5 \pm 4,1\%$, а также уменьшении соотношения CD4/CD8 — $1,1 \pm 0,1$.

Уровень CD16 снизился незначительно — $13,9 \pm 1,4$ при отчетливом ($p < 0,05$) уменьшении показателей CD19 — $6,3 \pm 0,4$ и HLA-DR in CD3 — $10,2 \pm 1,1\%$.

Во 2-й группе наблюдений, где в предоперационном периоде ПХТ проводили по схеме AC, исходное количество иммунорегуляторных клеток существенно не отличалось от тех же показателей в контрольной группе ($p > 0,05$). При этом уровень CD3 составил $79,4 \pm 16,9\%$, CD4 — $46,8 \pm 5,1\%$, CD8 — $32,8 \pm 3,4\%$, CD4/CD8 — $1,4 \pm 0,1$, CD16 — $15,1 \pm 0,19$, CD19 — $6,7 \pm 0,7$, HLA-DR in CD3 — $13,9 \pm 1,4\%$.

Повторное исследование состава иммунорегуляторных клеток после проведения лечения показало незначительное, но стабильное снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3) в среднем до $63,9 \pm 6,2\%$, умеренное снижение содержания Т-хелперов/индукторов (CD4) — $42,3 \pm 4,4$. Также незначительно увеличивалось число маркеров Т-супрессоров (CD8) — $37,8 \pm 4,1$ и снижение соотношения CD4/CD8 — $1,2 \pm 0,1$. Отмечено также некоторое снижение NK-клеток (CD16) и общего количества В-лимфоцитов (CD18). Содержание активированных Т-лимфоцитов в общем составе Т-клеток (HLA-DR in CD3) уменьшалось достаточно отчетливо ($p < 0,05$), что в целом указывало на заметное иммунодепрессивное действие используемых схем лечения.

Выводы

1. Использование кратковременной искусственной гипергликемии в схеме неoadъювантной ПХТ местно-распространенного РМЖ сопровождается выраженным усилением тяжести лечебного патоморфоза в удаленных опухолях независимо от вида лекарственной терапии.

2. Выполнение разработанной схемы лечения существенно не влияет на показатели периферической крови и свидетельствует об адекватности проводимого лечения.

3. Предложенный метод лечения характеризуется отчетливыми изменениями иммунорегуляторных клеток, указывающих на усиление киллерной функции макрофагов и активизации апоптоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. СПб., Грифон; 1997. с. 253.
2. Моисеенко В.М., Орлова Р.В. Эффективность современной химиотерапии у больных метастатическим раком молочной

- железы, резистентным к антрациклиновым антибиотикам. *Вопр онкол* 1999;(4):445—7.
3. Переводчикова Н.И. Новое в терапии рака молочной железы. М.; 1998. с. 91.
4. De Vita V., Hellman S., Rosenberg S. *Cancer: Principles and Practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia; 1997.

5. Harris J., Morrow M., Norton L. *Malignant tumor of the breast*. In: *Principles and Practice of oncology*. Lippincot-Raven, Philadelphia; 1997. p. 1541—661.
6. Henderson C. *Hemotherapy for metastatic diseases*. Ed. by J. Harris et al. 2nd ed. Lippincot company, Philadelphia; 1991.