

Влияние иммуноадъювантов на течение рака молочной железы у больных с операбельным раком молочной железы

М.М. Васильева¹, И.П. Мошуров¹, Л.Ю. Гривцова², Н.Н. Тупицын², Н.А. Козлов², М.Б. Васильев¹

¹БУЗ ВО «Воронежский областной онкологический клинический диспансер»; Россия, 394036 Воронеж, ул. Вайцеховского, 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мария Михайловна Васильева doctorvrachh@gmail.com

Введение. Профилактика и борьба с раком молочной железы определяют необходимость поисков новой стратегии в курации заболевания. Одним из перспективных направлений является иммунотерапия.

Цель исследования — оценка влияния иммуноадъюванта полиоксидония на патоморфологические изменения опухолей молочной железы.

Материалы и методы. Исследование проведено с участием 75 больных раком молочной железы: 50 пациенток получали полиоксидоний в неoadъювантном режиме (основная группа), 25 пациенток не получали полиоксидоний (контрольная группа). Полиоксидоний в дозе 12 мг вводили внутримышечно 1 раз в сутки на 1, 2, 3, 5 и 7-й день до операции, на 8-й день пациенткам обеих групп выполняли радикальную мастэктомию с последующим проведением гистологического исследования операционного материала и определением степени лечебного патоморфоза опухоли.

Результаты. Доля случаев с лечебным патоморфозом I степени составила 58 %, II степени — 6 %. Патоморфоз в метастатически измененных лимфатических узлах наблюдался в 22,7 % случаев.

Выводы. Подтверждено противоопухолевое действие полиоксидония на основании индукции патоморфоза ткани рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, лечебный патоморфоз, полиоксидоний

Для цитирования: Васильева М.М., Мошуров И.П., Гривцова Л.Ю. и др. Влияние иммуноадъювантов на течение рака молочной железы у больных с операбельным раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):20–3.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-20-23

Effect of immunoadjuvants on the disease course in patients with operable breast cancer

M.M. Vasilyeva¹, I.P. Moshurov¹, L.Yu. Grivtsova², N.N. Tupitsyn², N.A. Kozlov², M.B. Vasilyev¹

¹Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary; 4 Vaytsekhovskogo St., Voronezh 394036, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Background. A new strategy of breast cancer management is required for effective disease prevention and control. Immunotherapy is one of promising options.

Objective: to evaluate the effect of immunoadjuvant polyoxidonium on pathomorphological changes in breast tumors.

Materials and methods. The study was performed in 75 patients with breast cancer: 50 patients received polyoxidonium in a neoadjuvant regimen (main group), 25 patients did not receive polyoxidonium (control group). Polyoxidonium at a dose of 12 mg was administered intramuscularly 1 time per day on the days 1, 2, 3, 5 and 7 before surgery; on the day 8, radical mastectomy was performed in patients of both groups, followed by histological examination and determination of the grade of therapeutic pathomorphosis of the tumor.

Results. The proportion of cases with grade I therapeutic pathomorphosis was 58 %, grade II therapeutic pathomorphosis — 6 %. Pathomorphosis in metastatic lymph nodes was observed in 22.7 % of cases.

Conclusion. The anti-tumor effect of polyoxidonium was confirmed on the basis of the induction of pathomorphosis of the tumor tissue of breast cancer.

Key words: breast cancer, therapeutic pathomorphosis, polyoxidonium

For citation: Vasilyeva M.M., Moshurov I.P., Grivtsova L.Yu. et al. Effect of immunoadjuvants on the disease course in patients with operable breast cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(4):20–3.

Введение

В структуре онкологических заболеваний женского населения в России, как и в большинстве развитых стран мира, рак молочной железы (РМЖ) занимает

1-е место, причем отмечается рост как заболеваемости, так и смертности. В России в 2008 г. его доля составила 20 % [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется

1 млн новых случаев РМЖ. В Москве и Санкт-Петербурге 5-летняя выживаемость при РМЖ составляет 59,3–59,6 %. У вновь выявленных больных около 35 % случаев составляют III–IV стадии. Отдаленные метастазы возникают у 50 % пациенток с РМЖ, медиана выживаемости больных метастатическим РМЖ составляет 24–36 мес, и только 15 % больных живут более 5 лет.

Одним из перспективных и разрешенных к клиническому использованию иммуноадьювантов в онкологии является азоксимера бромид (полиоксидоний, ПО). ПО – сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксии)-1,4-этиленпиперазиния бромида, относящийся к лекарственным средствам с иммуностимулирующим, иммуноадьювантным и дезинтоксикационным действием [2]. Он обладает выраженной иммуномодулирующей активностью, усиливает продукцию противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 и -6, фактора некроза опухоли альфа, интерферонов) при их исходно низких и средних уровнях. Препарат активирует клетки моноцитарно-макрофагального ряда и естественные киллеры, в целом усиливает как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Данная активация аналогична формированию иммунной реакции в ответ на антигенный (патогенный) фактор [3]. В условиях *in vivo* препарат обладает выраженной способностью стимулировать гуморальный иммунный ответ [4–6].

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

В последнее время показаны возможность использования ПО в неoadьювантном режиме у больных РМЖ и эффективность подобного подхода [8].

Цель исследования – оценка степени лечебного патоморфоза опухоли после применения ПО при РМЖ.

Материалы и методы

Исследование проведено у 75 больных РМЖ, проходивших обследование и лечение в онкологическом отделении № 10 БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»: 50 пациенток получали ПО в неoadьювантном режиме (основная группа), 25 пациенток не получали ПО (контрольная группа).

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, преобладания долькового или протокового компонен-

та, а также количества удаленных лимфатических узлов с наличием метастазов.

ПО, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, в дозе 12 мг вводили внутримышечно 1 раз в сутки на 1, 2, 3, 5 и 7-й день до операции по схеме, описанной Ф.А. Шамиловым [9]. Побочных эффектов при проведении курса не выявлено.

На 8-й день пациенткам обеих групп выполняли радикальную мастэктомию с последующим проведением гистологического исследования операционного материала и определением степени лечебного патоморфоза опухоли по Лавниковой [10] в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Схема Г.А. Лавниковой основана на учете изменения общей структуры опухоли на тканевом (соотношение строма/паренхима, структурная атипия) и клеточном уровне (степень дистрофии и полиморфизма клеток, митотическая активность). Данная классификация выделяет 4 степени объективного ответа на проведенное 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.

Также определяли степень злокачественности опухолевых клеток. Гистологическую степень злокачественности (grade, G) для новообразований большинства локализаций указывают следующим образом: G_x – степень дифференцировки опухоли не может быть определена; G_1 – высокодифференцированная опухоль; G_2 – умеренно дифференцированная опухоль; G_3 – низкодифференцированная опухоль; G_4 – недифференцированная опухоль.

Результаты

Основная группа. Группу составили 50 пациенток, которым проведена core-биопсия опухоли, назначен курс ПО (12 мг/сут, 5 введений) в неoadьювантном режиме, а затем выполнена радикальная мастэктомия с последующим патоморфологическим исследованием операционного материала.

Распределение пациенток по степени лечебного патоморфоза первичной опухоли представлено в табл. 1.

Как видно из таблицы, лечебный патоморфоз той или иной степени установлен у 64 % больных, в 36 % случаев патоморфоз отсутствовал. Степень патоморфоза в основном была невысокой, однако у 3 (6 %) пациенток отмечен патоморфоз II степени.

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

Таблица 1. Распределение пациенток по степени лечебного патоморфоза первичной опухоли

Table 1. Distribution of patients according to the grade of therapeutic pathomorphosis in the primary tumor

Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
0	18 (36)
I	29 (58)
II	3 (6)

Таблица 2. Распределение пациенток по степени лечебного патоморфоза в метастатически измененных лимфатических узлах

Table 2. Distribution of patients according to the grade of therapeutic pathomorphosis in metastatic lymph nodes

Степень лечебного патоморфоза Grade of therapeutic pathomorphosis	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
0	17 (77,3)
I	5 (22,7)
Всего Total	22 (100)

Как видно из табл. 2, патоморфоз метастатической опухоли в ткани лимфатического узла отмечался реже, чем в первичной опухоли, — в 22,7 % случаев. Выраженность патоморфоза метастатических опухолевых клеток в лимфатических узлах также была ниже, чем в первичной опухоли, — во всех случаях отмечен лечебный патоморфоз I степени.

Таким образом, частота индукции ПО патоморфоза первичной опухоли составила 64 %, а метастатической в лимфатических узлах — только 22,7 %. В первичной опухоли отмечен патоморфоз I и II степени, а в метастатически измененных лимфатических узлах — только I степени.

Контрольная группа. Группу составили 25 пациенток, которым была выполнена core-биопсия опухоли, а затем без назначения ПО в неоадьювантном режиме — радикальная мастэктомия с последующим патоморфологическим исследованием операционного материала. У пациенток контрольной группы, не получавших ПО, лечебный патоморфоз не выявлен.

Заключение

В работе подтверждено противоопухолевое действие ПО на основании индукции патоморфоза ткани РМЖ; доля случаев с лечебным патоморфозом I степени составила 58 %, II степени — 6 %. Патоморфоз в метастатически измененных лимфатических узлах наблюдался в 22,7 % случаев.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксель Е.М. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2008 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010;2:9–51. [Aksel E.M. Situation with cancer care in Russia and CIS countries in 2008. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center 2010;2:9–51. (In Russ.)].
2. Иванова А.С., Пучкова Н.Г., Некрасов А.В. и др. Механизмы адьювантных эффектов полиоксидония. Иммунология гемопоеза 2015;13(2):30–90. [Ivanova A.S., Puchkova N.G., Nekrasov A.V. et al. Mechanisms underlying adjuvant effects of polyoxidonium. Immunologiya gemopoeza = Haematopoiesis Immunology 2015;13(2):30–90. (In Russ.)].
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;25(3):145–52. [Dyakonova V.A., Pinegin B.V., Burakov V.V., Sharonov G.V. Cellular and molecular mechanisms of interaction between polyoxidonium and human immune cells. Immunologiya = Immunology 2004;25(3):145–52. (In Russ.)].
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о механизме действия полиоксидония. Иммунология 2005;26(4):197. [Khaitov R.M., Pinegin B.V. Current concepts of the mechanisms of polyoxidonium action. Immunologiya = Immunology 2005;26(4):197. (In Russ.)].
5. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизм действия и аспекты клинического применения. Цитокины и воспаление 2004;3:41–7. [Pinegin B.V., Nekrasov A.V., Khaitov R.M. Immunomodulator polyoxidonium: mechanism of action and some aspects of its clinical use. Tsitokiny i vospaleniye = Cytokines and Inflammation 2004;3:41–7. (In Russ.)].
6. Пинегин Б.В. Полиоксидоний — новое поколение иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия. Аллергия, астма и клиническая иммунология 2000;1:27–8. [Pinegin B.V. Polyoxidonium — a new generation of immunomodulators with a well-known structure and mechanism of action. Allergiya, astma i klinicheskaya immunologiya = Allergy, Asthma, and Clinical Immunology 2000;1:27–8. (In Russ.)].
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. М., 2007. 181 с. [Fedenko A.A. Effect of some immunomodulators on the immune system and tolerability of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in breast cancer patients. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2007. 181 p. (In Russ.)].
8. Шамилов Ф.А., Ельшина Г.А., Буров Д.А. и др. Влияние полиоксидония на субпопуляции интратуморальных лимфоцитов у больных раком молочной железы. Иммунология 2013;4:207–11. [Shamilov F.A., Elshina G.A., Burov D.A. et al. Effect of polyoxidonium on the subpopulations of intratumoral lymphocytes in patients with breast cancer. Immunologiya = Immunology 2013;4:207–11. (In Russ.)].

9. Шамилов Ф.А. Динамика субпопуляций интралимфатических лимфоцитов при иммунокорригирующей терапии рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 26 с. [Shamilov F.A. Changes in subpopulations of intralymphatic lymphocytes during immunocorrecting therapy for breast cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2014. 26 p. (In Russ.)].
10. Грабовой А.Н., Тарасова Т.А., Кошубарова М.В. Гистологическая оценка ответа опухоли на химио-/лучевую терапию. Экспериментальные исследования, онкоморфология, онкоиммунология 2012;6(2):38–143. [Grabovoy A.N., Tarasova T.A., Koshubarova M.V. Histological evaluation of tumor response to chemotherapy/radiotherapy. Eksperimentalnye issledovaniya, onkomorfologiya, onkoimmunologiya = Experimental studies, morphologic oncology, immunologic oncology 2012;6(2):38–143. (In Russ.)].

Вклад авторов

М.М. Васильева: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
И.П. Мошуров: разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи;
Л.Ю. Гривцова: анализ полученных данных, научное редактирование рукописи;
Н.Н. Тупицын: разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи;
Н.А. Козлов: обзор публикаций по теме статьи;
М.Б. Васильев: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

M.M. Vasilyeva: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
I.P. Moshurov: developing the research design, scientific editing;
L.Yu. Grivtsova: analysis of the obtained data, scientific editing;
N.N. Tupitsyn: developing the research design, scientific editing;
N.A. Kozlov: reviewing of publications of the article's theme;
M.B. Vasilyev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Л.Ю. Гривцова/L.Yu. Grivtsova: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>
Н.Н. Тупицын/N.N. Tupitsyn: <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.