

УДК 618.19-006.6-085:615.277.3:615.849.1:616-097

*E. V. Artamonova, O. V. Korotkova, T. N. Zabolina, A. A. Fedenko,
Z. G. Kadagidze, L. V. Manzyuk*

RESULTS OF POLYOXIDONIUM TREATMENT IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

ABSTRACT

After radical surgery patients with breast cancer received adjuvant chemotherapy or chemo-radiation therapy ± immunomodulator Polyoxidonium. It was shown that Polyoxidonium treatment within the intervals between FAC courses improves therapy tolerance and reliably decreases frequency of side effects. The results of dynamic assessment of the immune status revealed positive immunomodulating effect of the drug mainly in patients with initially decreased immune parameters.

Key words: Polyoxidonium, breast cancer, chemo-radiation therapy, immune status.

*E. B. Артамонова, О. В. Короткова, Т. Н. Заботина, А. А. Феденко,
З. Г. Кадагидзе, Л. В. Манзюк*

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИОКСИДОНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

РЕЗЮМЕ

Больным раком молочной железы после радикальной операции проводили адъювантную химиотерапию или химиолучевую терапию ± иммуномодулятор Полиоксидоний. Показано, что применение полиоксидония в интервалах между курсами ФАС улучшает переносимость лечения и достоверно снижает частоту побочных эффектов. При динамической оценке иммунного статуса отмечено положительное иммуномодулирующее действие препарата, преимущественно у пациенток с изначально сниженными иммунологическими показателями.

Ключевые слова: полиоксидоний, рак молочной железы, химиолучевая терапия, иммунный статус.

ВВЕДЕНИЕ

Не менее 80–90 % женщин с операбельным раком молочной железы (РМЖ) нуждаются в проведении адъювантной химиотерапии, сопровождающейся целым рядом существенных побочных эффектов. Выполнение сохранных операций, количество которых неуклонно растет, увеличивает контингент пациенток, которым показана послеоперационная лучевая терапия. Поскольку и химиотерапию, и лучевую терапию необходимо начинать в определенные сроки после операции, нередко возникают ситуации, когда интенсивное адъювантное лечение приводит к выраженной токсичности, увеличению интервалов между курсами химиотерапии и сокращению их числа. Поэтому в настоящее время широко ведется поиск средств, снижающих частоту побочных эффектов и помогающих провести запланированную терапию в полном объеме.

К числу таких препаратов относится полиоксидоний — сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазин и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазоний бромид, обладающий иммуностимулирующим, детоксицирующим, мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием [1]. Результатом его применения является повышение функциональной активности практически всех звеньев противоинойфекционной защиты. Препарат обладает также выраженной антиоксической активностью, которая не является результатом стимуляции иммунных механизмов, а определяется его полимерной природой.

Цель работы — изучить влияние Полиоксидония на переносимость послеоперационной химиотерапии или химиолучевой терапии у больных РМЖ, а также оценить иммуномодулирующие эффекты препарата у указанной категории пациенток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Больные РМЖ, которым после радикальной операции проводили адъювантную химиотерапию по схеме FAC (4 курса в стандартных дозах с интервалом 3 нед.) ± лучевая терапия на область молочной железы и зоны регионарного метастазирования ± лучевая кастрация, были рандомизированы на 2 группы методом блоковой рандомизации.

В 1-й группе (31 пациентка) в интервалах между курсами FAC применяли полиоксидоний по 6 мг в/м через день, всего 9 инъекций с 3-го по 19-й дни цикла. 2-я группа (31 пациентка) — контрольная.

Адъювантную химиотерапию начинали через 2 нед. после операции, лучевую терапию — после 1-го курса FAC; 2-й курс проводили через 3 нед. при нормальных показателях крови независимо от продолжавшейся лучевой терапии.

Показатели иммунитета оценивали с помощью комплекса методов для оценки иммунного статуса, куда входила оценка гуморального иммунитета и иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови. Иммунофенотипирование основывалось на определении основных субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD20, CD16, CD38, HLA-DR, CD95, CD50, CD11b, CD71, CD25) с использованием метода проточной цитофлюориметрии. Процент антигенположительных клеток, экспрессирующих дифференцировочные антигены, определяли в «гейте» лимфоцитов на проточном цитофлюориметре FACScan (Becton Dickinson, США). В каждом образце накапливали не менее 10 тыс. событий. Анализ проводился с использованием программного обеспечения Consort 32 Lysys II версии 1.02. Содержание IgG, IgA, IgM в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Иммунологическое обследование проводили перед 1 (исходно), 2, 3 и 4-м курсами химиотерапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интенсивность проводимого лечения была несколько большей в группе с полиоксидонием по сравнению с контрольной: комплексное лечение (операция + химиотерапия + лучевая терапия) получали 48,4 (15 из 31) и 35,5 % (11/31) пациенток соответственно, комбинированное (операция + химиотерапия) — 51,6 (16/31) и 64,5 % (20/31) соответственно; $p < 0,05$.

Тем не менее все больные, применявшие полиоксидоний (31/31 — 100 %), получили запланированное лечение, сохраняя относительно хорошее самочувствие. Из 31 больной контрольной группы 4 курса химиотерапии были проведены только 83,9 % (27/31); различия достоверны, $p < 0,05$. 4 пациенткам лечение было прервано: у 2/31 (6,5 %) после 2 курсов (из-за плохой переносимости — 1, развития острой пневмонии — 1) и у 2/31 (6,5 %) после 3 курсов (из-за стойкой лейкопении в течение более чем 2 мес.).

Различного рода осложнения достоверно чаще регистрировались в контрольной группе (9/31 — 29 %

по сравнению с основной (0/31 — 0 %; $p < 0,01$). В 2 (6,5 %) наблюдениях контрольной группы выявлен острый бронхит, в 1 (3,2 %) — острая пневмония, в 2 (6,5 %) — ОРВИ (1 случай в сочетании с длительной лейкопенией), в 2 (6,5 %) — длительная лейкопения, в 1 (3,2 %) — нагноение послеоперационной раны, в 1 (3,2 %) — кардиотоксичность, в 1 (3,2 %) — ухудшение общего состояния (падение на 2 уровня по ECOG). В целом инфекционные осложнения достоверно чаще зарегистрированы в контрольной группе (6/31 — 19,4 %; $p = 0,01$). Инфекционных осложнений в группе с полиоксидонием не отмечено (0 %).

Средние интервалы между курсами химиотерапии существенно не отличались в сравниваемых группах.

Побочных эффектов самого полиоксидония не выявлено.

При изучении исходных показателей иммунного статуса выраженных изменений не обнаружено, практически все средние значения по группам находились в диапазоне физиологической нормы. Однако у 35 % больных выявлены нарушения иммунитета, которые выражались в снижении маркеров CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD20, CD38, HLA-DR, CD95. В процессе динамического наблюдения показано, что в группе больных с исходно сниженными показателями, получавших полиоксидоний, наиболее значимые изменения параметров иммунного статуса выражались в статистически достоверном увеличении до нормальных значений относительного содержания CD3⁺ лимфоцитов — с $49,0 \pm 2,9$ до $60,0 \pm 3,5$ %, CD4⁺ лимфоцитов — с $22,0 \pm 1,3$ до $34,6 \pm 3,1$ %, CD16⁺ лимфоцитов — с $7,9 \pm 0,5$ до $12,2 \pm 1,4$ %. Тенденция к увеличению CD8⁺, CD5⁺, CD7⁺ лимфоцитов была менее выраженной.

В контрольной группе на фоне терапии не наблюдалось восстановления данных показателей, а наоборот, у 29 % больных (9 из 31) отмечено значительное снижение исходно нормального содержания CD3⁺ лимфоцитов — с $63,4 \pm 0,5$ до $48,6 \pm 1,2$ %, CD4⁺ — с $41,2 \pm 1,9$ до $26,5 \pm 1,6$ %. Уменьшение уровня CD16⁺ клеток выявлено у 35 % больных (11 из 31) — с $20,8 \pm 1,4$ до $11,8 \pm 1,3$ %.

ВЫВОДЫ

Применение полиоксидония в интервалах между курсами химиотерапии у больных РМЖ значительно улучшает переносимость лечения и достоверно уменьшает частоту побочных эффектов. Отмечено положительное иммуномодулирующее действие препарата, преимущественно у пациенток с изначально сниженными иммунологическими показателями.

ЛИТЕРАТУРА

Отечественный иммуномодулятор «Полиоксидоний»: механизм действия и клиническое применение / Под ред. проф. Б. В. Пинегина, д-ра физ. наук. А. С. Сарафа. — Москва.: ООО «Издательский дом Константа», 2000. — 94 с.