



Влияние иммуномодулирующей терапии на процесс кроветворения у больных с диссеминированным раком молочной железы

Д.С. Мирзоева, А.Д. Зикиряходжаев, Г.М. Бобизода

Государственное учреждение «Республиканский онкологический научный центр» МЗ СЗН
Республики Таджикистан

Авторы приводят результаты лечения 86 больных с диссеминированным раком молочной железы (ДРМЖ), у которых имелось метастатическое поражение различных органов. В плане оказания паллиативной помощи использовались химиолучевые методы лечения.

При введении в схемы лечения иммуномодуляторов улучшались такие показатели как содержание гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов. Влияние на другие показатели крови было разнонаправленным.

В каждой группе больных отмечалась лёгкая степень анемии – содержание гемоглобина хотя и было ниже нормы, но составляло более 90 г/л. Исходя из этого, наибольшее увеличение содержания гемоглобина отмечалось при применении тимогара (с $107,75 \pm 5,57$ г/л до $122,25 \pm 5,85$ г/л), затем – тимофера (с $93,35 \pm 2,72$ г/л до $104,29 \pm 2,5$ г/л) и наименьшее – тимоцина (с $117,66 \pm 1,8$ г/л до $123,08 \pm 1,78$ г/л). При увеличении количества эритроцитов последовательность активности препаратов была иная: наиболее активным оказался тимогар (с $3,55 \pm 0,18$ до $4,09 \pm 0,2 \times 10^{12}$), затем тимоцин (с $3,79 \pm 0,11$ до $4,08 \pm 0,06 \times 10^{12}$) и тимофер (с $3,2 \pm 0,096$ до $3,39 \pm 0,12 \times 10^{12}$).

Таким образом, все три иммуномодулирующих препарата способствуют снижению степени тяжести анемии у больных ДРМЖ, причём лучшими препаратами являются «Тимогар» и «Тимоцин».

Ключевые слова: диссеминированный рак молочной железы, химиолучевые методы лечения, иммуномодуляторы (тимогар, тимоцин, тимофер)

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущие ранговые места в заболеваемости и смертности среди женщин, вследствие чего он представляет собой одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем современной онкологии [1-3]. К сожалению, удельный вес пациенток, имеющих на момент обращения к специалистам запущенные стадии заболевания, высок (около 40% из числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом) и не имеет тенденции к снижению [4]. Таким образом, вопросы лечения диссеминированного рака молочной железы (ДРМЖ) активно обсуждаются клиницистами, и единого стандарта лечения нет, но в большинстве случаев эти больные подвергаются паллиативному лечению [5]. Более того, у половины больных раком молочной железы, получивших радикальное лечение, рано или поздно возникают отдалённые метастазы, а на этом этапе заболевания излечение уже практически невозможно, поэтому больным проводятся различные варианты паллиативной терапии, целью которой является продление жизни и улучшение её качества. Продолжительность

жизни таких больных составляет 24-36 месяцев, и только 15% из них живёт более 5 лет [6,7].

Целью лекарственной терапии диссеминированного рака молочной железы (ДРМЖ) является снижение опухолевых симптомов и интоксикации, предупреждение осложнений, вызванных основным заболеванием, а также максимальное увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных с применением паллиативного лечения [8,9].

Доказано наличие корреляции между уровнем иммуносупрессии и развитием метастазов при различных злокачественных новообразованиях, причём наибольшая её степень зависит от степени супрессии Т-клеточного иммунитета. Снижение степени иммуносупрессии позволяет повысить качество жизни больных [10]. Ранее мы сообщали о влиянии тимоцина на клинические и иммунологические показатели крови при лечении диссеминированного рака молочной железы [11].

В Таджикистане разработаны иммуностимулирующие препараты «Тимоцин», «Тимофер» и «Тимогар». Тимогар представляет собой водный раствор иммуноактивного дипептида изолейцил-триптофана [12]. Тимофер – водный раствор координационных соединений дипептида изолейцил-триптофана с железом (II) [13]. Оба раствора показали себя высокоэффективными иммуномодулирующими препаратами при лечении различных иммунозависимых заболеваний [14,15]. Однако их влияние на клинические показатели крови больных при лечении диссеминированного рака молочной железы остаётся неизученным.

Цель исследования – сравнительное изучение влияния тимоцина, тимофера и тимогара на клинические показатели крови больных с диссеминированным раком молочной железы.

Материал и методы. В исследование были включены 86 больных диссеминированным раком молочной железы, у которых имелось метастатическое поражение различных органов, находящихся на лечении в ГУ РОНЦ МЗ СЗН РТ. В плане оказания паллиативной помощи использовались химиолучевые методы лечения.

У больных ДРМЖ, имеющих метастатическое поражение головного мозга, мы проводили химиотерапию на базе антрациклинов по схеме FAC (доксорубицин – 60 мг/м², 5-фторурацил – 750 мг, циклофосфан – 1 гр); пациентам назначались препараты платины (цисплатин – 150 мг, карбоплатин – 450 мг) в сочетании с лучевой терапией (СОД = 40 Гр, РОД = 2 Гр или СОД = 30 Гр, которая была эквивалентна 50 Гр, РОД = 2 Гр) на фоне дексаметазона (12 мг) + глюкозы 40% (20 мл). Некоторым больным, находящимся в менопаузе с [ER+], назначались ингибиторы ароматазы «Фемара» (2 мг) или «Аримидекс» (1 мг).

Больные, у которых имело место метастатическое поражение костей скелета, получали химиотерапию по схеме: паклитаксел (175 мг/м²) + карбоплатин (450 мг), параллельно им назначались зомета – 4 мг или бонкур – 4 мг (1 раз в четыре недели). Для снятия болевого синдрома, после разметки, проводилась лучевая терапия на отделы позвоночника СОД = 20 Гр, РОД = 5 Гр; на кости таза СОД = 30 Гр, РОД = 3 Гр. При метастатическом поражении лёгких и печени с учётом весоростового показателя, также проводилась химиотерапия на фоне таксанов: паклитаксел (175 мг/м²) + доксорубицин (60 мг/м²); паклитаксел (175 мг/м²) + карбоплатин (450 мг) или цисплатин (150 мг); таксотер (80 мг/м²) + доксорубицин (60 мг/м²). В этом случае обязательно назначалась сопроводительная терапия с использованием гепатопротекторов, гормонов, витаминов, иммуномодуляторов, в отдельных случаях – гипергидратация. В случае проявления рефрактерной рвоты больным назначался препарат «Ондасетрон» (8 мг два раза в день,

сначала – в инъекциях, затем – в таблетированной форме).

При метастатических плевритах, после пункции плевральной полости и удаления жидкости, с целью склероза сосудов и оказания губительного воздействия на метастатические очаги, в плевральную полость вводили препараты, обладающие одинаковым эффектом: 750 мг 5-фторурацила или 1 г циклофосфана.

Всем пациенткам дополнительно вводили тимоцин (n=35), тимофер (n=27) или тимогар (n=24), согласно инструкциям по их применению.

Результаты и их обсуждение. Комбинация таксанов с антибиотиками антрациклинового ряда или препаратами платины при ДРМЖ определялась их самой высокой эффективностью, различными механизмами воздействия на опухолевую клетку, отсутствием резистентности.

Частота лечебного эффекта комбинаций доцетаксел + доксорубицин или паклитаксел + доксорубицин достигает 70% по шкале Карновского (исчезают метастазы в печени, лёгких, болевой синдром в грудной клетке, симптомы удушья, больные начинают легко дышать, прекращаются головные боли, тошнота, рвота, проясняется сознание, и т.д.). При метастазах в кости эффективность комбинации паклитаксел + препараты платины с добавлением бисфосфонатов в сочетании с лучевой терапией соответствует 80% по шкале Карновского (исчезает болевой синдром, больные способны самостоятельно сидеть, передвигаться, обслуживать себя). При рентгенологическом контроле отмечалось частичное омолодение костной ткани в очагах лизиса и восстановление в очаге деструктивных изменений.

Результаты определения клинических показателей, полученные при применении тимоцина, приведены в таблице 1.

Как видно из полученных данных, до лечения у больных отмечалось пониженное содержание гемоглобина и повышенное значение СОЭ. Количество эритроцитов находилось у нижних границ физиологической нормы.

После лечения с применением тимоцина достоверно увеличивалось количество эритроцитов ($123,08 \pm 1,78$ г/л), тромбоцитов ($373,03 \pm 19,38 \times 10^9$). Значение СОЭ снижалось, хотя это снижение не было статистически достоверным. Остальные показатели изменялись в пределах физиологической нормы. Результаты применения тимофера приведены в таблице 2.

Из данных таблицы видно, что у больных этой группы до лечения отмечалось пониженное содержание ге-



ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТИМОЦИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДРМЖ (n=35)

Показатели крови	До лечения	После лечения	P	Норма
Гемоглобин, г/л	117,66±1,8	123,08±1,78	P > 0,05	120-140
Эритроциты, x 10 ¹²	3,79±0,11	4,08±0,06	P < 0,05	3,7-4,7
Тромбоциты, x 10 ⁹	279,07±17,61	373,03±19,38	P < 0,05	150-400
Лейкоциты, x 10 ⁹	5,59±0,33	6,27±0,46	P > 0,05	4,0-8,8
Нейтрофилы п/я, %	2,77±0,19	2,2±0,18	P > 0,05	1-6
Нейтрофилы с/я, %	55,4±1,95	57,17±1,5	P > 0,05	45-70
Лимфоциты, %	30,49±1,44	32,49±1,73	P > 0,05	18-40
Моноциты, %	5,31±0,31	6,4±0,41	P > 0,05	2-9
СОЭ	27,03±2,89	25,46±2,84	P > 0,05	2-15

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТИМОФЕРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДРМЖ (n=27)

Показатели крови	До лечения	После лечения	P	Норма
Гемоглобин, г/л	93,35±2,72	104,29±2,5	P < 0,05	120-140
Эритроциты, x 10 ¹²	3,2±0,096	3,39±0,12	P > 0,05	3,7-4,7
Тромбоциты, x 10 ⁹	254,62±17,11	382,03±34,84	P < 0,05	150-400
Лейкоциты, x 10 ⁹	4,92±0,38	5,63±0,48	P > 0,05	4,0-8,8
Нейтрофилы п/я, %	2,71±0,28	2,12±0,27	P > 0,05	1-6
Нейтрофилы с/я, %	55,35±4,03	57,76±2,58	P > 0,05	45-70
Лимфоциты, %	28,65±1,51	29,71±2,14	P > 0,05	18-40
Моноциты, %	5,35±0,45	7,29±0,68	P < 0,05	2-9
СОЭ	26,12±3,18	32,82±5,18	P > 0,05	2-15

ТАБЛИЦА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТИМОГАРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РМЖ (n=24)

Показатели крови	До лечения	После лечения	P	Норма
Гемоглобин, г/л	107,75±5,57	122,25±5,85	P > 0,05	120-140
Эритроциты, x 10 ¹²	3,55±0,18	4,09±0,2	P > 0,05	3,7-4,7
Тромбоциты, x 10 ⁹	289,75±58,74	382,75±78,42	P > 0,05	150-400
Лейкоциты, x 10 ⁹	5,13±0,99	6,73±1,46	P > 0,05	4,0-8,8
Нейтрофилы п/я, %	3,5±0,5	3,25±0,63	P > 0,05	1-6
Нейтрофилы с/я, %	55,0±2,08	58,75±5,22	P > 0,05	45-70
Лимфоциты, %	32,0±2,34	28,25±6,61	P > 0,05	18-40
Моноциты, %	5,0±0,81	6,75±0,63	P > 0,05	2-9
СОЭ	22,25±11,78	26,0±6,06	P > 0,05	2-15

моглобина, эритроцитов, а также повышенное значение СОЭ. После лечения достоверно увеличивалось содержание гемоглобина ($104,29 \pm 2,5$ г/л), тромбоцитов ($382,03 \pm 34,84 \times 10^9$) и моноцитов ($7,29 \pm 0,68\%$). Изменения остальных показателей не были статистически достоверными. Результаты применения тимогара приведены в таблице 3.

До лечения изменения показателей были такими же, как и в первых двух группах. После лечения ни один из показателей не изменялся достоверно.

При применении всех препаратов у больных диссеминированным раком молочной железы увеличивались такие показатели как содержание гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов. Влияние на другие показатели крови было разнонаправленным.

В каждой группе больных отмечалась лёгкая степень анемии – содержание гемоглобина хотя и было ниже нормы, но составляло более 90 г/л. Исходя из этого, наибольшее увеличение содержания гемоглобина отмечалось при применении тимогара (с $107,75 \pm 5,57$ г/л до $122,25 \pm 5,85$ г/л), затем – тимофера (с $93,35 \pm 2,72$ г/л до $104,29 \pm 2,5$ г/л) и наименьшее – тимоцина (с $117,66 \pm 1,8$ г/л до $123,08 \pm 1,78$ г/л). При увеличении количества эритроцитов последовательность активности препаратов была иная: наиболее активным оказался тимогар (с $3,55 \pm 0,18$ до $4,09 \pm 0,2 \times 10^{12}$), затем тимоцин (с $3,79 \pm 0,11$ до $4,08 \pm 0,06 \times 10^{12}$) и тимофер (с $3,2 \pm 0,096$ до $3,39 \pm 0,12 \times 10^{12}$).

Таким образом, все три иммуномодулирующих препарата способствуют снижению степени тяжести анемии у больных ДРМЖ, причём лучшими препаратами являются «Тимогар» и «Тимоцин».

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 г. / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова (ред.) // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. – 2015. – 236 с.
2. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLO-BOCAN 2012 / J. Ferlay [et al.] // International Journal of Cancer doi:10.1002/ijc.29210 PMID:25220842 Published online 9 October 2014.
3. Cancer statistics, 2014 / R. Siegel [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2014. – V. 69. – P. 9-29.
4. Злокачественные новообразования в России в 2013 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М. – 2015. – 250 с.
5. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor / G.V. Babiera, R. Rao, L. Feng, F. Meric-Bernstam // Ann. Surg. Oncol. – 2006. – V. 13 (6). – P. 776-782.
6. Тришкина Е.А. Анализ показателей качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы, получающих различные режимы гормонотерапии, в зависимости от возраста и семейного положения / Е.А. Тришкина, Р.В. Орлова, Л.Д. Роман // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 310-313.
7. Andreopoulou E. Prognostic factors in metastatic breast cancer: successes and challenges toward individualized therapy / E. Andreopoulou, G.N. Hortobagyi. // J. Clin. Oncol. – 2008. – V. 26 (22). – P. 3660-3662. doi: 10.1200/JCO.2008.16.1026.
8. Артамонова Е.В. Место таксотера в терапии метастатического рака молочной железы / Е.В. Артамонова // Современная онкология. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 38-44.
9. Mayer E.L. Chemotherapy for metastatic breast cancer / E.L. Mayer, H.J. Burstein // Hematol. Oncol. Clin. North Am. – 2007. – V. 21. – P. 257-272.
10. Т-клеточный и В-клеточный иммунный ответ лимфатических узлов, иммуносупрессия и их связь с метастазированием рака желудка / В.В. Бугров, О.В. Абсалямова, Р.Ф. Савкова, Н.М. Козлова // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 2. – С. 216-219.
11. Мирзоева Д.С. Иммунотерапия Т-клеточного иммунодефицита препаратом «Тимоцин» в сочетании с паллиативным лечением диссеминированного рака молочной железы / Д.С. Мирзоева, Г.М. Бобиев, А.Н. Шахматов // ДАН РТ. – 2012. – Т. 55. – № 10. – С. 838-841.
12. Бобиев Г.М. Способ получения иммуностимулирующего препарата тимогар и его состав / Г.М. Бобиев // Патент Республики Таджикистан № TJ 283, приоритет 23.10.1998.
13. Бобиев Г.М. Способ получения иммуностимулирующего препарата тимофер / Г.М. Бобиев // Патент Республики Таджикистан № TJ 255, приоритет 28.04.1998.
14. Бобиев Г.М. Иммуноактивные пептиды и их координационные соединения в медицине / Г.М. Бобиев, Н.Д. Бунятян, Х.С. Саядян, М.М. Саповский. – М.: Издательский дом «Русский врач». – 2009. – 228 с.
15. Development of an immunotropic drug based on coordination compounds of a synthetic low molecular weight thymus peptide with iron ions / V.M. Kholnazarov, N.D. Bunyatyan, A.N. Shakhmatov, G.M. Bobiev // Pharmaceut. Chem. J. – 2014. – V.48. – № 9. – P.634-636.



Summary

Influence of immunomodulatory therapy on the hematopoiesis in patients with disseminated cancer of breast

D.S. Mirzoyeva, A.D. Zikiryojaev, G.M. Bobizoda

State Institution «National Cancer Research Center» the MH and SSP of the Republic of Tajikistan

The authors are presented the results of treatment 86 patients with metastatic breast cancer (MBC), who had a metastatic lesion of various organs. In terms of palliative care used chemoradiation.

Administered of immunomodulators in treatment regimens improved such parameters as hemoglobin, red blood cells, platelets, leukocytes, segmented neutrophils and monocytes. Effects on other blood indicators were mixed.

In each group, patients had light degree of anemia – although hemoglobin was lower than normal, but it was more than 90 g/l. On this basis, the largest increase in hemoglobin observed Thymogar applying (with $107,75 \pm 5,57$ g/l to $122,25 \pm 5,85$ g/l), then – Thymofer (from $93,35 \pm 2,72$ g/l to $104,29 \pm 2,5$ g/l) and the lowest – Thymosine (s $117,66 \pm 1,8$ g/l to $123,08 \pm 1,78$ g/l). When the number of red blood cells increasing the sequence of drug activity was different: the most active proved Thymogar (from $3,55 \pm 0,18$ to $4,09 \pm 0,2 \times 10^{12}$), then Thymosine (from $3,79 \pm 0,11$ to $4,08 \pm 0,06 \times 10^{12}$) and Thymofer (from $3,2 \pm 0,096$ to $3,39 \pm 0,12 \times 10^{12}$).

Thus, all three immunomodulatory drugs help reduce the severity of anemia in patients MBC, at that the «Thymogar» and «Thymosine» are best drugs.

Key words: disseminated breast cancer, chemoradiation, immunomodulators (Thymogar, Thymosine, Thymofer)

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Мирзоева Дилором Сатторовна – руководитель отделения маммологии и реконструктивно-пластической хирургии ГУ «Республиканский онкологический научный центр»;
Таджикистан, г.Душанбе, пр.И.Сомони, 59
E-mail: isacova_disa72@mail.ru