

ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии ОНЦ РАМН,
отделение опухолей молочных желез

Изучение изменений иммунного статуса у больных раком молочной железы (РМЖ) разных стадий в процессе различных видов специфической противоопухолевой терапии явилось основой для рекомендаций о рациональном использовании иммунокорригирующих средств в клинике [2, 6]. При этом необходимо руководствоваться следующим принципом: иммунотерапия, основанная на прямолинейно понимаемой необходимости стимуляции системы иммунитета, малоэффективна. В основе иммунотерапии должна лежать не стимуляция эффекторного звена, а необходимость воздействия на регуляторный блок системы, т.е. хелперы, супрессоры, макрофаги и т.д. [2, 3]. Разработанные нами методические подходы к неспецифической иммунотерапии РМЖ учитывают не столько количественные, сколько качественные нарушения иммунного статуса больных, а также чувствительность к применяемым иммуномодуляторам.

Изучение роли лейкоцитарного α -интерферона при лечении РМЖ

Одной из задач проведенного нами клинического исследования было выяснение механизма действия и лечебного эффекта различных видов лейкоцитарного α -интерферона на опухолевую ткань, регионарный лимфатический аппарат и общие иммунологические реакции, а также определение места интерферона в комплексном лечении местно-распространенного РМЖ.

Нами было использовано 3 препарата интерферона у 131 больной: человеческий лейкоцитарный α -интерферон инъекционный II, рекомбинантный интерферон (реаферон) и комбиферон — комбинированный препарат природного и рекомбинантного интерферона. В группе больных при однократном внутритуморовом введении интерферона в 88,6% случаев отмечены морфологические признаки, расцененные как "лекарственный патоморфоз". Выраженный патоморфоз, который заключался в резком нарушении структуры опухоли за счет фиброзного замещения или обширного некроза, выявлен в 22,6% случаев. У 89,8% больных отмечена лимфогистиоцитарная инфильтрация, носящая как очаговый, так и диффузный характер. Выраженность морфологических изменений в опухоли и регионарных лимфоузлах зависела как от дозы, так и от вида вводимого препарата (табл. 1).

Сравнительная оценка различных препаратов α -интерферона показала, что наиболее эффективным является реаферон.

Иммуномодулирующий эффект интерферона при динамическом длительном исследовании иммунологических показателей проявился неоднозначным влиянием различных доз препарата на показатели Т-лимфоцитов периферической крови больных. При этом обнаружена коррелятивная связь между дозой препарата

IMMUNOTHERAPY OF BREAST CANCER

Research Institute
of Clinical Oncology

Results of clinical studies of changes in the immunity of patients with breast cancer (BC) of various stages during specific antitumor therapy are a basis for rational clinical application of drugs for immunity correction [2, 6]. The following principle should be taken into consideration: immunotherapy as direct stimulation of the immunity is of low efficacy. The immunotherapy should influence the regulatory block of the system, i.e. helpers, suppressors, macrophages, etc., rather than stimulate the effector component [2, 3]. Our approaches to non-specific immunotherapy of BC take account of qualitative rather than quantitative changes in the immunity as well as response of the patients to immunomodulators received.

Study of leukocyte α -interferon in BC.

One of the objectives of our clinical study was to discover mechanism of action and therapeutic effect of various forms of leukocyte α -interferon on tumor tissue, regional lymph nodes and general reactions, as well as evaluation of interferon role in complex treatment for locally advanced BC.

131 patients were entered into the study. They received 3 interferon drugs: human leukocyte α -interferon for injections II, recombinant interferon (reaferon) and combiferon, a combined preparation of natural and recombinant interferons. In 88.6% of the cases single intratumoral administration of interferon resulted in morphological changes evaluated as drug pathomorphosis. Pronounced pathomorphosis as serious tumor destruction in the form of fibrous substitution or extensive necrosis was observed in 22.6% of the cases. 89.8% of the patients presented diffused or focal lymphohistiocytic infiltration. The grade of the morphological changes in the tumor and regional lymph nodes depended upon both dose and type of the drug (table 1).

The comparison of the α -interferon drugs showed reaferon to be the most effective. The interferon immunomodulating effect in long-term observations of the patients' immunological characteristics manifested itself as dose-dependent influence on peripheral blood T-lymphocytes. We discovered the drug doses to correlate with the pathomorphosis degree as well as with alteration of immunity parameters characterizing T-cells.

Of the patients receiving single intratumoral administration of interferon 1 patient died at 4 years after treatment, 4 patients presented progressive disease within 5 years of follow-up. The 3-year relapse-free survival was 100%, 5-year relapse-free survival was 92.6%, progression onset was at 43 mo (3.7 years) on the average.

We attempted to improve the effectiveness of treatment for locally advanced BC and performed an appropriate study in a limited number of patients due to ex-

Таблица 1

Table 1

Местные иммунные реакции и лекарственный патоморфоз у больных РМЖ при внутриопухолевом введении различных препаратов α -интерферона

Patients' local immune reactions and BC drug pathomorphosis induced by intratumoral administration of various α -interferon drugs

Препарат		Лекарственный патоморфоз, %	Лимфоидная инфильтрация	Синусовый гистиоцитоз	Гиперплазия паракортикальной зоны	Фолликулярная гиперплазия
Интерферон инъекционный II	Interferon for injections II	41,2	45,0	82,8	91,1	7,4
Реаферон	Reaferon	70,0	75,0	100,0	100,0	50,0
Комбиферон	Combiferon	41,1	50,4	47,0	100,0	23,5
Контрольная группа	Control		37,2	66,6	87,9	14,7
Drug		Drug pathomorphosis, %	Lymphoid infiltration	Sinus histiocytosis	Paracortical hyperplasia	Follicular hyperplasia

и выраженностью патоморфоза, а также изменениями в иммунологических показателях, характеризующих Т-клеточное звено иммунитета.

В исследуемой группе больных при однократном внутриопухолевом применении интерферона умерла 1 больная через 4 года после начала лечения, у 4 больных выявлено прогрессирование процесса в течение 5 лет наблюдения. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 100%, 5-летняя безрецидивная выживаемость — 92,6%, прогрессирование в среднем наступило через 43 мес (3,7 года).

С целью улучшения эффективности лечения местно-распространенного РМЖ нами было проведено исследование, включившее ограниченное число больных в силу поискового характера работы и высокой стоимости препарата. В группу исследуемых вошли 14 больных местно-распространенным РМЖ III стадии (T2-4N2-3M0), которым, кроме стандартного лечения, включавшего полихимиотерапию в пред- и послеоперационном периоде, через 1 мес после окончания лечения проведен курс иммунотерапии человеческим лейкоцитарным α -интерфероном для инъекций II. Препарат вводили системно внутривенно, суммарная доза составила 42 000 000 МЕ.

Общая 5-летняя выживаемость в сравниваемых группах достоверно различалась, составляя 48,8% в контрольной группе и 75,9% в группе больных, получавших интерферон ($p < 0,05$), у 70,2% больных контрольной группы выявлено прогрессирование процесса в среднем через 22,8 мес, в аналогичные сроки, но только у 38,4% больных исследуемой группы возникли рецидивы и метастазы ($p < 0,05$). В группе больных, получавших интерферон, умерло вдвое меньше больных (23%) по сравнению с контрольной группой (51,2%).

Достоверные различия, полученные по всем показателям выживаемости, убедительно доказывают необходимость и целесообразность включения интерферона в программу лечения местно-распространенного РМЖ в качестве адъювантной меры с целью предотвращения прогрессирования процесса.

Иммуномодулирующие свойства левамизола (декариса) и его применение при РМЖ

В течение ряда лет нами разрабатывались методы адекватного применения декариса (левамизола), изве-

ploratory character of the investigation and high cost of the drug. 14 patients with stage III locally advanced BC (T2-4N2-3M0) were entered into the study. The patients received standard treatment including pre- and postoperative polychemotherapy. At 1 month after treatment the patients were given a course of immunotherapy with human leukocyte α -interferon for injections II. The drug was administered systemically intravenously to the total dose of 142 mln IU.

The overall 5-year survival was 48.8% in the control and 75% in the test group, the difference being significant. Progressive disease at 22.8 mo was detected in 70.2% of the controls versus 38.4% in the test group ($p < 0.05$). The death rate in the test group was two-fold lower (23%) than in the control (51.2%).

The significant difference in all survival rates proves reasonable inclusion of reaferon therapy in complex treatment for locally advanced BC to prevent disease progression.

Levamisole (decaris) immunomodulating activity and application in therapy of BC

Over the recent years we have been developing methods of adequate application of decaris (levamisole), a well known non-specific modulator, in a variety of dosages and schedules.

In our study immunotherapy with decaris was the only adjuvant treatment after radical surgery in patients with stage I, IIA BC and addition to chemotherapy in stage IIB BC. 158 patients were entered into this study. We developed treatment schedules for stage I and IIA BC, as follows: 1) short-term course (1 mo); 2) medium-term course (3 mo); 3) long-term intermittent course (for 15 mo in three 3-month cycles with intervals).

The schedules for stage IIB BC were: 1) immunotherapy with decaris during intercycle intervals of postoperative therapy; 2) 3-month postoperative immunotherapy with decaris plus chemotherapy at 6 mo following surgery; 3) complex immunotherapy: postoperative intratumoral administration of interferon 5—7 days prior to surgery plus radical mastectomy to be followed by 3 month postoperative immunotherapy with decaris and chemotherapy at 6 months after surgery (table 2).

The changes in the T-lymphocytes during immunotherapy with decaris mainly involved T-helpers, the

Таблица 2

Table 2

Отдаленные результаты лечения РМЖ IIb стадии в зависимости от методов лечения (в процентах)
Follow-up results of treatment for stage IIb BC respective of treatment modality

Схема лечения	Общая безрецидивная 5-летняя выживаемость	Общая 5-летняя выживаемость	Прогрессирование процесса		Число умерших
			количество случаев	срок возникновения, мес	
Иммунотерапия декарисом между курсами химиотерапии, n=13 Immunotherapy with decaris during intercycle intervals of chemotherapy, n=13	61,5	92,3	38,5	32,8±7,6	7,7
Иммунотерапия декарисом после операции, 3 мес, затем химиотерапия, n=24 Postoperative 3 month immunotherapy with decaris and chemotherapy to follow, n=24	87,5	95,8	12,5	22,5±2,8	4,2
Интерферон внутритуморально + операция + иммунотерапия декарисом, 3 мес, затем химиотерапия, n=23 Intratumoral interferon + surgery + decaris for 3 mo and chemotherapy to follow, n=23	82,6	95,6	17,4	46,7±6,0	4,3
Контроль: химиотерапия через 2 нед после операции, n=27 Control: chemotherapy at 2 mo following surgery, n=27	55,5	81,5	48,1	46,6±5,8	18,5
Контроль: химиотерапия через 6 мес после операции, n=17 Control: chemotherapy at 6 mo following surgery, n=17	23,5	47,0	76,5	28,2±3,2	52,9
Treatment modality	Total relapse-free survival	Total 5-year survival	no of cases	months till onset	Death
			Progressive disease		

стного представителя неспецифических иммуномодуляторов, в различных режимах и комбинациях.

В нашем исследовании иммунотерапия декарисом проводилась в качестве единственного дополнительно-го воздействия после радикальной операции у больных с начальными стадиями РМЖ (I и IIa) и в качестве дополнения к химиотерапии у больных с IIb стадией рака. В группу для исследования вошли 158 больных.

Разработанные и апробированные нами схемы лечения включали для больных I и IIa стадиями РМЖ: 1) короткий курс (в течение 1 мес); 2) средний курс (в течение 3 мес); 3) длительный прерывистый курс (в течение 15 мес т.е. три 3-месячных курса с перерывами между ними).

Схемы лечения для больных IIb стадией РМЖ: 1) иммунотерапия декарисом в промежутках между курсами послеоперационной терапии; 2) иммуно-терапия декарисом в послеоперационном периоде в течение 3 мес, а через 6 мес после операции — химиотерапия; 3) комплексная иммунотерапия: предоперационное внутриопухолевое введение интерферона за 5—7 дней до операции, радикальная мастэктомия, далее иммунотерапия декарисом в послеоперационном периоде в течение 3 мес, через 6 мес после операции — химиотерапия (табл. 2).

В исследовании показано, что изменения субпопуляций Т-лимфоцитов в процессе иммунотерапии декарисом касались в основном субпопуляции Т-хелперов, которая достоверно увеличивалась уже через неделю после приема препарата. К концу месячного курса и в

count of which showed increase already at a week after treatment with the drug. The T-helper subpopulation continued to augment by the end of the one-month course and further on. The initially decreased ratio of T-helpers to T-suppressors (1.76) rose by the end of the one-month course to 2.28 at 3—4 months and remained at the level of 2.12 thus showing but slight difference from the controls. This very important finding makes us revise the commonly adopted opinion about decaris increasing amount of T-suppressors [3]. Our investigations showed that the increase in T-helpers and the T-suppressor stabilization as a result of intermittent treatment allows the immunoregulatory index to remain at the level close to that in donors.

Of note is the sharp and stable increase in NK cell activity immediately after the immunotherapy that remains high for a long time.

It should be pointed out, however, that the positive shifts resulting from 1—3 month administration of decaris are not enough for maintaining stable immunomodulating effect which manifests itself by the end of the third 3-month treatment course.

The disease course was different depending upon immunotherapy duration. The overall 5-year survival was 97% in patients receiving decaris in the long-term intermittent course, 93.5% in the short and 99.9% in the intermediate courses, the difference in the number of disease-free survivors between these groups being statistically significant.

дальнейшие сроки наблюдения количество Т-хелперов продолжало увеличиваться. Индекс, характеризующий отношение Т-хелперов к Т-супрессорам, исходно сниженный и равный 1,76, увеличивался после месячного приема декариса до 2,28 и продолжал оставаться через 3—4 мес равным 2,12, отличаясь незначительно от такового в донорской группе. Это крайне важное наблюдение заставляет отказаться от длительно существовавшей точки зрения о повышении количества Т-супрессоров под действием декариса [3]. Наши исследования убедительно показали, что за счет увеличения Т-хелперов и неизменности Т-супрессоров при прерывистом лечении возможно удержать иммунорегуляторный индекс на значениях, близких к донорскому уровню.

Показательным является резкое и устойчивое увеличение ЕК-клеточной активности, полученное сразу после окончания иммунотерапии и сохраняющееся длительный срок на высоком уровне.

Однако необходимо обратить внимание на тот факт, что, при выраженном корригирующем влиянии декариса при его введении в течение 1—3 мес, полученных положительных сдвигов недостаточно для удержания стойкого иммуномодулирующего эффекта, который проявлялся лишь к концу третьего 3-месячного курса лечения.

При анализе результатов лечения выявились различия в течении болезни в зависимости от длительности применения иммунотерапии. Так, общая 5-летняя выживаемость достигла 97% в группе больных, получавших декарис в длительном прерывистом режиме, 93,5% при коротком и 99,9% при среднем курсах, при этом наблюдается статистически достоверная разница между этими группами по количеству больных, живущих без прогрессирования процесса.

Показатель общей 5-летней выживаемости у больных с начальными стадиями РМЖ I и IIa (T1–2N0M0) в контрольной группе составлял 87,6%, что достоверно ($p < 0,02$) ниже, чем у больных, получавших иммунопрофилактику декарисом (93,9%).

Улучшение отдаленных результатов лечения особенно проявилось в группе больных с IIa стадией РМЖ, где с высокой долей достоверности прослеживается повышение не только показателей общей 5-летней выживаемости (93,4% в группе больных, получавших декарис, и 81,7% в контрольной группе, $p < 0,02$), но и увеличение количества больных без прогрессирования процесса (11,8 и 28% соответственно, $p < 0,01$).

Таким образом, сравнительный анализ 3 режимов введения декариса позволяет сделать вывод о том, что иммунотерапия РМЖ более целесообразна у больных с IIa стадией в длительном прерывистом режиме. Этот режим лечения не оказывал ощутимых побочных действий, обеспечивал повышение показателей иммунитета, поддерживая эффект длительное время. Разница в длительности безрецидивного течения с достоверностью подтвердила это заключение.

В ряде исследований получила развитие мысль о том, что комбинированную химиотерапию следует начинать лишь тогда, когда имеется достаточный уровень иммунокомпетентности организма, в противном же случае необходима вначале иммуностимуляция и

The 5-year survival in the control patients with stage I, IIa (T1–2N0M0) was 87.6% which was significantly ($p < 0.02$) lower than in the decaris group (93.9%).

The improvement of follow-up results was particularly impressive in stage IIa BC patients where a significant increase was observed both in the 5-year survival (93.4% in the decaris group, 81.7% in the control, ($p < 0.02$) and in the number of disease-free patients (11.8 and 28%, respectively, ($p < 0.01$).

Thus, the comparison of the 3 schedules of decaris administration shows that immunotherapy of BC is more reasonable in stage IIa patients and that the long-term intermittent course is preferable. This regimen did not have notable side effects, resulted in long lasting improvement of immunity characteristics. The statistically significant difference in the relapse-free survival proves this conclusion.

In the opinion of some investigators combined chemotherapy should be started only in patients with sufficient immunocompetence, otherwise it should be preceded by immunostimulation. Our clinical randomized study of 3 treatment regimens for IIB BC involving immunotherapy with decaris as a part of postoperative adjuvant treatment in combination with polychemotherapy gave evidence in support of this opinion.

The 5-year overall survival in randomized groups of stage IIB patients receiving immunotherapy versus those given drug therapy alone was 94.6 and 64.2%, respectively ($p < 0.001$). The respective rates in the decaris and control groups were: death within 5-year follow-up 5.4 and 35.7% ($p < 0.01$), progressive disease 22.8 and 62.3% ($p < 0.001$). Thus, there is a statistically significant difference in all survival characteristics.

The comparison proved an impressive advantage of adjuvant immunotherapy over adjuvant polychemotherapy for stage IIB BC as undertaken both immediately and at 6 mo following surgery.

Immunomodulating effect of indometacin, an inhibitor of prostaglandine synthesis, and its application in complex treatment for BC

The idea of application of indometacin in complex treatment for BC is based on experimental findings showing that indometacin removes the blocking effect of prostaglandines and thereby improves antitumor therapy effectiveness [6, 7, 8]. As prostaglandines exhibit immunosuppressive activity we studied indometacin immunomodulating efficacy in 53 patients.

Our investigation has shown that indometacin in combination with chemotherapy does not induce considerable decrease in cytostatics' immunidepressing effect on characteristics of T-total and B-rosette formation. The clinical effect and the decrease in the count of T- and B-cells induced by chemotherapy in combination with indometacin, in our opinion, suggest that indometacin contributes to potentiation of cytostatic activity of antitumor drugs. On the other hand, indometacin exerts an immunostimulating action because in parallel with a markable clinical effect the

лишь потом — химиотерапия. Нам удалось подтвердить этот постулат в нашем клиническом рандомизированном исследовании на примере изучения 3 режимов лечения больных IIb стадией РМЖ, которым иммунотерапия декарисом включена в схемы послеоперационного адъювантного лечения в сочетании с полихимиотерапией.

Анализируя рандомизированные группы больных IIb стадией, можно отметить, что общая 5-летняя выживаемость в группе больных с иммунотерапией составила 94,6% по сравнению с 64,2% у больных, которым проводилось в качестве адъювантной терапии только лекарственное лечение ($p < 0,001$). Умерли в течени 5 лет наблюдения 5,4% больных, получавших иммунотерапию, и 35,7% больных, не получавших ее ($p < 0,01$), прогрессирование процесса выявлено у 22,8% больных в группе, получавшей декарис, и у 62,3% больных в контрольной группе ($p < 0,001$), т.е. по всем показателям 5-летней выживаемости имеется высокая достоверность отличия.

Сравнительный анализ предлагаемых схем адъювантной иммунотерапии у больных IIb стадией РМЖ выявил их явное преимущество перед методами адъювантной полихимиотерапии, проводимой как сразу после операции, так и через 6 мес после ее выполнения.

Иммуномодулирующие эффекты индометацина — ингибитора синтеза простагландинов и его применение в комплексном лечении РМЖ

Основанием для включения индометацина в схемы комплексного лечения РМЖ послужили экспериментальные данные о том, что индометацин, снимая блокирующее влияние простагландинов, увеличивает эффективность противоопухолевой терапии [6—8]. Учитывая, что простагландины обладают иммуносупрессивным действием, нами изучена эффективность индометацина в качестве иммуномодулятора у 52 больных.

Результаты проведенного исследования показали, что индометацин при его сочетании с химиотерапевтическим лечением не приводит к значительному уменьшению иммуносупрессивного действия цитостатиков на показатели Т-общего и В-розраобразования. Результаты оценки клинического эффекта, а также выявленное снижение числа Т- и В-клеток при сочетании применении химиотерапии с индометацином может, на наш взгляд, свидетельствовать в пользу того, что индометацин способствует потенцированию цитостатических возможностей противоопухолевых препаратов. С другой стороны, индометацин оказывает параллельно и иммуностимулирующее действие, поскольку при достаточно выраженном клиническом эффекте число Е-РОК в группе больных, получавших индометацин в сочетании с химиотерапией, значительно менее подвержено колебаниям по сравнению с контрольной группой, а также показателями общего числа Т- и В-клеток.

Выявленное нами широкое иммунокорригирующее действие индометацина на супрессорное звено иммунитета и снижение отрицательного влияния химиотерапии на показатели Т-системы иммунитета, а также его благоприятное действие на иммунорегуляторные

number of E-RFC showed much less variability in the patients receiving chemotherapy plus indometacin as compared to the control group and to the total count of T- and B-cells.

The discovered extensive immunocorrecting action of indometacin on suppressors and the amelioration of the adverse effects of chemotherapy on T-cells as well as its beneficial action on immunoregulatory cells allow indometacin to be recommended for use in combination with chemotherapy for patients with increased functional activity of T-suppressors.

Our clinical findings support the theoretical supposition that indometacin as a modifier of chemotherapy can improve effectiveness of the treatment.

In two groups of patients with locally advanced BC (IIb and IIc stages) receiving postoperative chemotherapy alone and chemotherapy plus a long-term indometacin course objective response with a more than 50% tumor destruction was achieved in 41.6 versus 75.9% of the cases, respectively ($p < 0.001$). After treatment the rates of operable patients in the control and test groups were 87.5 and 99.1%, respectively ($p < 0.02$).

The expressed and moderate tumor pathomorphosis was detected postoperatively in 31.6% of the controls and in 61.5% of the patients receiving chemotherapy in combination with indometacin.

The enhancement of chemotherapeutics' cytotoxic effect as a result of their combination with indometacin is also proved by difference in survival time of the patients. In the group without indometacin the rates of disease recurrence and death were 46.1 and 19.2%, respectively. The respective rates in the group receiving hemotherapy plus indometacin were 23 and 15.3%. The 5-year relapse-free survival was 53.7% in the controls and 77% in the indometacin group ($p < 0.05$).

Thus administration of indometacin in combination with chemotherapy corrects the immunosuppressive effect of chemotherapeutics, during the entire treatment course, and in parallel enhances their cytostatic effect on tumor tissue. The indometacin's immunomodulating activity is more pronounced as administered during intercycle intervals while the antitumor effect is more expressed when the drug is matched with chemotherapeutics.

Study of immunological activity of eleutherococcus, a natural biological adaptogen

The wide clinical application of combined and complex treatment involving cytostatics and intensive radiation necessitates a more thorough study of natural mechanisms of resistance. The study is focussed on various drugs increasing non-specific resistance of the body. Experiments with eleutherococcus, a natural biological adaptogen, have been the most successful in oncology [4, 5].

The experimental and clinical investigations of eleutherococcus non-specific action in radiation disease, as well as reduction of cytostatic toxicity, contributed to the interest in clinical study of the drug in cancer patients.

The purpose of our investigation was to reveal the mechanism of increasing non-specific resistance with

клетки позволяют рекомендовать индометацин для сочетанного применения с химиотерапией у больных с повышенной функциональной активностью супрессорного звена Т-клеточного иммунитета.

Полученные нами клинические результаты подтвердили теоретически обоснованное предположение о возможности повышения эффективности лечения с помощью индометацина в качестве модификатора химиотерапии.

Так, у больных местно-распространенным РМЖ (IIIб и IIIв стадий), получавших только химиотерапию в предоперационном периоде, непосредственный объективный клинический эффект с уменьшением опухоли более чем на 50% был выявлен в 41,6% случаев, в то время как у больных, которым лекарственное лечение проводилось на фоне длительного введения индометацина, в 75,9% случаев ($p < 0,001$). В контрольной группе больных операцию удалось выполнить у 87,5% больных, в то время как в группе больных, получавших индометацин, — у 99,1% ($p < 0,02$).

Патоморфоз в опухоли после выполненной операции определен как выраженный и умеренный у 31,6% больных контрольной группы и в 61,5% случаев у больных при сочетанном применении химиотерапии с индометацином.

Выявленный факт повышения цитотоксического действия химиотерапевтических средств при их комбинации с индометацином подтверждается не только непосредственными результатами лечения, но и различиями в длительности жизни этих больных. В группе больных, которым лечение проводилось без дополнительного назначения индометацина, за анализируемый период возврат заболевания отмечен у 46,1% больных, летальный исход наступил в 19,2% случаев. В то же время в группе, получавшей вместе с химиотерапией индометацин, возврат заболевания наблюдался в 23% случаев, а летальный исход у 15,3% больных. В течение 5 лет живы без прогрессирования заболевания 53,7% больных контрольной группы и 77% больных, получавших индометацин ($p < 0,05$).

Таким образом, введение индометацина в схемы лекарственного лечения позволяет корректировать иммуносупрессивное действие химиотерапевтических препаратов в процессе всего курса лечения с одновременным усилением действия цитостатиков на опухолевую ткань. При этом иммуномодулирующее действие индометацина более выражено в перерывах между курсами лечения, а усиление противоопухолевого эффекта при совместном применении с химиотерапевтическими препаратами.

Изучение иммунологической способности природного биологически активного адаптогена — элеутерококка

Широкое внедрение в клиническую практику комбинированного и комплексного методов лечения, включающих цитостатики и мощные виды лучевого воздействия, заставляет обратить более пристальное внимание на исследование естественных механизмов резистентности. Изучаются различные препараты, повышающие неспецифическую сопротивляемость орга-

леутерококка, потому что некоторые экспериментальные данные свидетельствуют, что элеутерококк оказывает иммуномодулирующее действие.

Изучение иммуномодулирующего действия элеутерококка было выполнено в 68 больных с местно-распространенным РМЖ, получавших радиотерапию в различных дозах, режимах и комбинациях с радиотерапией и химиотерапией.

Больные, получавшие радиотерапию в дозе 20 Гр плюс элеутерококк, не имели положительных сдвигов. Даже самое длительное лечение не оказало заметного влияния на иммунологические характеристики и не позволило элеутерококку проявить свою иммунологическую активность, хотя и была тенденция к разнообразию в некоторых реакциях в обеих группах. Пятилетняя выживаемость в обеих группах в исследовании не показала существенной разницы.

Дистантная малодозная гамма-терапия в общей дозе 40 Гр в 3-недельном курсе оказала более заметное влияние на иммунологические характеристики. Иммуносупрессивное действие радиотерапии в дозе 40 Гр в комбинации с элеутерококком не было столь выраженным, и препарат сглаживал серьезные иммунологические сдвиги в Т- и В-лимфоцитарных системах, возникающие при длительной радиотерапии. Прогрессивное заболевание было выявлено у 35% больных в контроле и у 10% больных в группе элеутерококка ($p < 0,05$).

Сравнение групп больных с более продвинутой первичной нерезектуемой РМЖ (T4N2-3M0) и, следовательно, с более интенсивным лечением, состоящим из радиотерапии и полихимиотерапии, показало статистически значимое снижение параметров клеточного иммунитета в контроле, тогда как элеутерококк стимулировал адаптационные механизмы в ответ на гемопоэтический дисбаланс. Была отмечена значительная elevация Т-хелперов и снижение Т-супрессоров, что нормализовало их соотношение в группе больных, получавших элеутерококк.

Клиническое исследование элеутерококка в комплексном лечении РМЖ подтвердило его антиотравляющее действие. Элеутерококк улучшил переносимость химиотерапии, что позволило 90% больных в исследуемой группе получить полный курс химиотерапии, в то время как в контроле — 25% ($p < 0,001$). В результате больные, получавшие элеутерококк, показали более заметный ответ на химиотерапию, и 80% из них стали кандидатами на радикальную мастэктомию уже после первого цикла, в то время как в контроле — 50% ($p < 0,05$).

Положительное влияние элеутерококка в комплексной химиорадиотерапии подтверждено выживаемостью в группах сравнения: прогрессивное заболевание было выявлено у 35% больных, получавших элеутерококк, и у 70% в контроле ($p < 0,02$).

Таким образом, применение элеутерококка в длительной интенсивной радиотерапии, а также в химиотерапии при увеличении дозы курса.

Адаптивная иммунотерапия аутолимфоцитами, активированными гелий-неоновым лазерным излучением

Использование аутолимфоцитов, активированных различными митогенами, является перспективной иммунотерапевтической модальностью, предполагается, что лечение лимфоцитов будет

низма. Наиболее успешными в онкологии оказались эксперименты с элеутерококком — природным биологическим адаптогеном [4, 5].

Неспецифическое действие элеутерококка при лучевой болезни в эксперименте и клинике, а также его способность снижать токсическое действие цитостатиков повысили интерес к клиническому изучению действия препарата у онкологических больных.

Задача наших исследований — выяснение механизма повышения элеутерококком неспецифической сопротивляемости организма, так как ряд экспериментальных данных позволил предположить иммуномодулирующие свойства экстракта элеутерококка.

Изучение иммуномодулирующего действия элеутерококка проводилось у 68 больных местно-распространенным РМЖ III стадии, получавших на первом этапе лечения различные по длительности, суммарной дозе и режимам виды лучевой терапии, а также сочетание химио- и лучевой терапии.

У больных РМЖ, получавших лучевую терапию крупнофракционным методом в дозе 20 Гр в сочетании с элеутерококком, можно отметить лишь незначительные положительные сдвиги, при этом наибольшая продолжительность лечения, не оказав существенного воздействия на иммунологические показатели, не позволила элеутерококку проявить иммуномодулирующие способности, хотя и наметилась тенденция к разнице в двух исследуемых группах по некоторым реакциям. Изучение 5-летних результатов лечения в сравниваемых группах также не выявило существенной разницы в выживаемости.

Дистанционная гамма-терапия в режиме мелкого фракционирования, продолжающаяся 3 нед при проведении суммарной очаговой дозы 40 Гр, оказывает более существенное воздействие на иммунологические показатели. Лучевая терапия в дозе 40 Гр в сочетании с приемом элеутерококка не обладала столь отчетливым иммуносупрессивным действием, а препарат нивелировал те серьезные иммунологические сдвиги в системе Т- и В-лимфоцитов, которые являлись следствием длительной лучевой терапии. Прогрессирование процесса выявлено в 35% случаев контрольной группы и в 10% — в группе получавших элеутерококк ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ групп больных с более распространенными первично неоперабельными стадиями РМЖ (Т4N2-3M0) и соответственно с более интенсивным лечением, включавшем, кроме лучевой терапии, курсы полихимиотерапии, показал существенное достоверное снижение показателей клеточного иммунитета в контрольной группе больных, а введение элеутерококка способствовало включению механизмов адаптации при нарушениях гемопоэза. Анализ субпопуляций Т-лимфоцитов выявил достоверное увеличение Т-хелперов и снижение Т-супрессоров, что привело к нормализации их соотношения в группе больных, получавших элеутерококк.

Клиническая оценка экстракта элеутерококка в комплексном лечении РМЖ подтвердила антитоксическое действие препарата при химиотерапевтическом лечении. Экстракт элеутерококка способствовал лучшей переносимости лекарственных средств, что позво-

be non-toxic and safe [1, 4, 9]. Experimental study showed the intense radiation of the spectrum red region to influence some immunity parameters. We performed a clinical trial of a new technique of immunomodulating irradiation of lympholeukocytic mass using a helium-neon laser. The lymphocytic mass was taken from the patients using a separator to be reinfused after activation. The proposed modality does not involve chemicals with pronounced side effects previously used in "adaptive" immunotherapy.

15 patients with stage I and IIA BC were entered into the study. All the patients presented decreased immunological parameters after radial mastectomy. Adaptive immunotherapy with activated autolymphocytes was given once at 3 weeks following surgery and was the only adjuvant treatment in this group of the patients.

Taking into account the novel character of the modality we focussed on tolerance of the treatment and study of biochemical specimens. None of the cases showed considerable deviation.

The immunological reactivity was studied before and after the procedure and every 6 mo during 4 follow-up years.

The immunological study with monoclonal antibodies showed OKT8-positive cells acting as suppressors to be the most sensitive T-lymphocyte subpopulation: their number reduced already at 24 h after the procedure and continued to decrease. OKT4-helpers showed but inconsiderable response to immunotherapy (table 3). Nevertheless the immunoregulatory ratio rose significantly at 24 h following treatment. By the end of the 3rd follow-up year all the parameters returned to normal, but demonstrated a decay in all reactions 4 years following treatment, which apparently necessitates retreatment. The patients were followed-up for 4 years. All of them are alive.

Thus, our clinical study proved the novel modality having no analogs either in this country or abroad to have good prospects in the oncological practice.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Иванов А.В. Экспериментальное обоснование режимов применения лазерного излучения в онкологии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 1985.
2. Кадагидзе З.Г. // *Вопр. онкол.* — 1984. — Т. 30, № 1. — С. 90—97.
3. Кадагидзе З.Г., Нечушкина И.В. // *Неспецифические иммуномодуляторы в иммунотерапии опухолей.* — Рига, 1985. — С. 21—29.
4. Купин В.И. Биологически активные модификаторы иммунитета в комплексном лечении злокачественных новообразований: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1984.
5. Лазарев Н.В. // *Вопр. онкол.* — 1965. — № 12. — С. 48—54.
6. Минасян А.А. Роль клеток-супрессоров в подавлении иммунологической реактивности у онкологических больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1980.
7. Минасян А.А., Сорокин Е.Н. // *Иммунология.* — 1982. — № 1. — С. 61—64.
8. Пивнюк В.М. // *Профилактическая диагностика и лечение злокачественных новообразований.* — Рига, 1985. — С. 176—177.
9. Трапезников Н.Н., Буачидзе Л.Н., Кадагидзе З.Г. // *Опухоли опорно-двигательного аппарата.* — М., 1973. — С. 198—200.

Таблица 3

Table 3

Изменения субпопуляций Т-лимфоцитов и ЕК-активности у больных РМЖ после сеанса иммунотерапии активированными аутолимфоцитами ($M \pm m$)

Changes in T-lymphocyte subpopulations and NK-activity in BC patients after immunotherapy with activated autolymphocytes ($M \pm m$)

Время исследования		Иммунологический показатель, %			
		ОКТ4	ОКТ8	ОКТ4/ОКТ8	ЕК-активность, 10:1
До процедуры	Before procedure	50±0,9	21±1,2	2,1±0,3	18,3±2,7
Через 24 ч	At 24 h	40±2,6	15±0,6*	2,8±0,2*	15,2±1,1
Через 6 мес	At 6 mo	53±2,6	18±0,7*	3,0±0,1*	9,6±0,5
Через 1 год	At 12 mo	52±1,3	14±0,8*	3,6±0,3*	17,9±0,1
Через 3 года	At 3 years	51±0,5	15±1,5*	3,6±0,2*	24,8±0,4*
Test time		ОКТ4	ОКТ8	ОКТ4/ОКТ8	NK-activity, 10:1
		Immunological parameters, %			

* $p < 0.05$.

лило провести химиотерапию в полном объеме у 90% больных в исследуемой группе и лишь у 25% больных в группе контроля ($p < 0,001$). Следствием этого оказался более выраженный клинический эффект в группе больных, получавших элеутерококк, что дало возможность в 80% случаев выполнить операцию в объеме радикальной мастэктомии уже после первого курса лечения по сравнению с 50% в контрольной группе ($p < 0,05$).

Положительное влияние включения элеутерококка в схему комплексного химиолучевого лечения было подтверждено анализом показателей выживаемости в сравниваемых группах: в группе больных, получавших элеутерококк, прогрессирование процесса выявлено в 35% случаев по сравнению с 70% в группе контроля ($p < 0,02$).

Таким образом, применение экстракта элеутерококка целесообразно при длительных, мощных видах лучевого воздействия, а также при химиотерапевтическом лечении, требующем повышенных курсовых доз.

Адаптивная иммунотерапия аутологичными лимфоцитами, активированными гелий-неоновым лазерным излучением

Перспективным направлением иммунотерапии является использование аутолимфоцитов, активированных различными митогенами, при этом предполагаемые виды воздействия на лимфоциты не должны обладать токсическими и повреждающими свойствами [1, 4, 9]. В ходе экспериментальных исследований было замечено влияние интенсивного излучения красной области спектра на некоторые показатели иммунитета. Нами был клинически апробирован новый метод иммуномодулирующего воздействия за счет облучения гелий-неоновым лазером лимфолейкомассы, полученной от больной с помощью сепаратора, с последующей реинфузией активированных лимфоцитов. Предложенный способ исключает необходимость использования веществ химической природы с выраженными по-

бочными действиями, которые ранее применялись при "адаптивной" иммунотерапии.

В исследование включено 15 больных РМЖ I и IIa стадий, у которых после радикальной мастэктомии выявлено снижение иммунологических показателей. Сеанс адаптивной иммунотерапии активированными аутолимфоцитами проводился однократно через 3 нед после операции и был единственным дополнительным воздействием в этой группе больных.

Учитывая новизну метода, особое внимание уделялось переносимости лечения, а также исследованию ряда биохимических препаратов в процессе лечения и наблюдения за больными. Ни в одном случае не отмечено существенных отклонений.

Показатели иммунологической реактивности изучались до и после процедуры, а также каждые 6 мес в течение 4 лет наблюдения.

Иммунологические исследования с использованием моноклональных антител показали, что наиболее чувствительной субпопуляцией Т-лимфоцитов оказались ОКТ8-положительные клетки, несущие функцию клеток супрессоров, при этом уменьшение их количества отмечено уже через 24 ч после процедуры с последующим дальнейшим их снижением. ОКТ4-хелперы незначительно реагировали на иммунотерапию (табл. 3). Тем не менее, иммунорегуляторный индекс уже через сутки достоверно повышался. К концу 3-го года наблюдения все показатели нормализовались, но через 4 года наблюдения иммунологические показатели снижались во всех реакциях, что с достаточной очевидностью указывает на необходимость повторного воздействия. Больные прослежены в течение 4 лет, все живы.

Таким образом, клиническое испытание нового метода, не имеющего аналогов ни в нашей стране, ни за рубежом, доказало его перспективность.

Поступила 13.07.93/Submitted 13.07.93