

14. Koch C., Greenlee S., Larson D. et al. Randomized prospective study of totally extraperitoneal inguinal hernia repair: fixation versus no fixation of mesh // JSLs. – 2006; 10 (4): 457–60.

15. Loos M., Roumen R., Scheltinga M. Classifying postherniorrhaphy pain syndromes following elective inguinal hernia repair // World J. Surg. – 2007; 31: 1760–5; discussion 1766–7.

16. McCormack K., Scott N., Go P., et al. Collaboration the EU Hernia Trialists (2003) Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair // Cochrane Datab. Syst. Rev. – 2003; 1: Art. no.: CD001785.

17. Nienhuijs S., Staal E., Strobbe L. et al. Chronic pain after mesh repair of inguinal hernia: a systematic review // Am. J. Surg. – 2007; 194: 394–400.

18. Poobalan A., Bruce J., Smith W. et al. A review of chronic pain after inguinal herniorrhaphy // Clin. J. Pain. – 2003; 19: 48–54.

19. Sajid M., Kalra L., Paramalli U. et al. A systematic review and meta-analysis evaluating the effectiveness of lightweight mesh against heavyweight mesh in influencing the incidence of chronic groin pain following laparoscopic inguinal hernia repair // Am. J. Surg. 2013; 205: 726–36.

20. Sajid M., Leaver C., Baig M. et al. Systematic review and meta-analysis of the use of lightweight versus heavyweight mesh in open inguinal hernia repair // Br. J. Surg. – 2012; 99: 29–37.

21. Schultz L., Craber I., Hickock D. Transabdominal preperitoneal laparoscopic inguinal herniorrhaphy // Surg. Laparosc. Endosc. – 1990; 4: 410–1.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К. Титов^{1,2}, кандидат медицинских наук,
Ф. Шамилов¹, кандидат медицинских наук,
Д. Рябчиков¹, кандидат медицинских наук,
А. Егорова², кандидат медицинских наук,
М. Киселевский¹, доктор медицинских наук, профессор,
Н. Тулицын¹, доктор медицинских наук, профессор,
В. Сельчук¹, доктор медицинских наук, профессор
¹Российский онкологический научный центр
имени Н.Н.Блохина, Москва
²Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва
E-mail: ks-titov@mail.ru

Оцениваются клиническая эффективность и переносимость противоопухолевой иммунотерапии с применением отечественных иммуномодуляторов (Полиоксидоний и Ронколейкин) и аутологичных лимфокинактивированных киллерных клеток у больных раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммунотерапия, интерлейкин-2, Полиоксидоний, лимфокинактивированные киллерные клетки.

Роль иммунной системы в прогнозе и иммунотерапии при раке молочной железы (РМЖ) долго недооценивалась. Внимание исследователей и врачей было сосредоточено на клинически значимых биологических особенностях опухолевых клеток (наличии рецепторов эстрогенов и прогестерона, пролиферативном индексе опухолевых клеток, гиперэкспрессии белка HER2/neu), которые определяют прогноз заболевания и выбор индивидуальной тактики лечения [5].

В работах последних лет охарактеризованы уровни лимфоидной первичной инфильтрации при РМЖ различными субпопуляциями лимфоцитов и макрофагов, установлена взаимосвязь уровня местной иммунной реакции с иммунофенотипическими особенностями опухолевых клеток [2]. Детальный иммуноморфологический анализ на тканевом уровне позволил выделить 2 основных типа интратуморальных лимфоцитов – тумор-пенетрирующие лимфоциты, т.е. клетки, проникающие непосредственно в зоны опухолевого роста, и лимфоциты, находящиеся в стромальных прослойках опухоли [10, 12].

При длительном наблюдении после радикального хирургического лечения показано, что высокий уровень инфильтрации опухоли цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD8) является важным фактором благоприятного прогноза, особенно у пациенток без метастазов в регионарные лимфатические узлы – N0 [1]. Благоприятная прогностическая роль выраженной CD8-лимфоцитарной инфильтрации ткани РМЖ недавно подтверждена американскими авторами [9, 10], однако возможность влиять на уровень интратуморальной иммунной реакции практически не изучалась.

А.А. Субботиной и соавт. [6] показано, что ответ на неоадьювантную химиотерапию (степень патоморфоза) во многом зависит от иммунофенотипических особенностей опухоли и выраженности Т-клеточной инфильтрации. По данным В.

Ruffel и соавт. [10], большинство интрамуральных лимфоцитов у больных РМЖ до начала лечения представлены активированными Т-клетками. Поскольку выраженная CD8-реакция интрамуральных лимфоцитов ассоциируется с благоприятным прогнозом, логично искать пути активации иммунокомпетентных клеток путем применения иммуномодуляторов еще на дооперационном этапе, т.е. в неoadъювантном режиме.

Актуальными остаются оптимизация и повышение эффективности лекарственного лечения при диссеминированном РМЖ. Метастатический экссудативный плеврит наиболее часто возникает у больных РМЖ (до 48%), занимает 2-е по встречаемости место (после рака легкого) и является серьезным и жизнеугрожающим осложнением опухолевого процесса, ограничивая возможности системного лекарственного лечения. Качество жизни больных с опухолевым плевритом резко снижается из-за наличия у них симптомов дыхательно-сердечной недостаточности, а при частых плевральных пункциях без эффективного лечения приводит к нарушениям гомеостаза, декомпенсации организма и быстрой (в течение нескольких месяцев) гибели больных [3, 4, 7, 8, 13]. При РМЖ проведение системной терапии может привести к ликвидации плеврального выпота у 30–60% пациенток.

В случаях, когда системная терапия не показана или была неэффективной, необходимо внутривнутриплевральное введение лекарственных препаратов. Для плевротомии у пациентов с опухолевым плевритом при РМЖ наиболее часто используют цисплатин, блеомицин и тальк. Научных подтверждений противоопухолевого действия цитостатиков при их внутривнутриплевральном введении пока мало, поскольку, вызывая химический ожог и воспаление плевры, они приводят только к склеиванию и деформации ее листков.

Эффективность внутривнутриплеврального введения отдельных склерозантов у больных РМЖ, ранее не получавших системную терапию, составляет от 55 до 80%; еще ниже эффективность при прогрессировании после заболевания 1–2 линиями лекарственной терапии (вследствие развития резистентности к препаратам). Тальк для плевротомии применяют крайне редко из-за его неспецифичности, плохой переносимости (боль, гипертермия) и невозможности проводить альтернативное внутривнутриплевральное лечение при развитии рецидива плеврита (из-за отдаленных осложнений в виде образования фибротракса) [3, 4, 7, 8, 11].

Новые возможности в лечении опухолевого плеврита при РМЖ появляются с развитием методов внутривнутриплевральной иммунотерапии, в частности с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (ИЛ2) и лимфокинактированных киллерных (ЛАК) клеток. В наиболее крупном исследовании суммарная эффективность внутривнутриплевральной ИЛ2/ЛАК-иммунотерапии у больных с опухолевым плевритом составила 94,5%, при этом пациенты отмечали хорошую переносимость данного метода лечения [10]. Однако данные об использовании внутривнутриплевральной ИЛ2-иммунотерапии в монорежиме (как наиболее удобном и простом в повседневном практическом применении методе) практически отсутствуют, поскольку генерация ЛАК-клеток – трудоемкая и дорогостоящая задача, решить которую в нашей стране под силу только единичным онкологическим институтам.

На основании исследований последних лет можно констатировать, что РМЖ наряду с другими злокачественными новообразованиями (меланома кожи, рак почки) является иммуногенной опухолью, которая потенциально способна индуцировать противоопухолевый иммунный ответ и вызывать клинические эффекты.

Цель данного исследования – оценка клинической эффективности, переносимости и преимуществ неoadъювантной иммунотерапии Полиоксидонием при операбельном РМЖ и внутривнутриплевральной ИЛ2/ЛАК- и ИЛ2-иммунотерапии Ронколейкином у больных РМЖ с опухолевым плевритом, резистентных к системной терапии.

В проспективное клиническое исследование вошли 20 пациенток с операбельным РМЖ в возрасте от 32 до 78 лет. До операции им проводили кор-биопсию первичной опухоли с оценкой ее результатов, затем – иммунотерапию Полиоксидонием, далее выполняли радикальную операцию. Полиоксидоний применяли системно внутримышечно в дозе 12 мг в 1-й, 2-й, 3-й, 5-й и 7-й дни (1-й день – день кор-биопсии). Операцию выполняли на следующий день после последнего введения Полиоксидония. Препарат изучали в рамках протокола совместных исследований РОНЦ им. Н.Н. Блохина и НПО «Петровакс». Размеры опухоли у 19 (95,0%) больных соответствовали индексу pT2 и лишь в 1 (5,0%) случае – pT1. Метастазы в регионарные лимфатические узлы установлены у 14 (70,0%) больных (одинаково часто N1 и N2 – по 7 (35%) пациентов), у 6 (30,0%) больных метастазы отсутствовали. Отдаленных метастазов в данной группе не выявлено.

В соответствии с клиническими стадиями заболевания обследованные распределились следующим образом: I стадия – 1 (5%) больная, IIa – 5 (25,0%), 2b – 7 (35,0%), IIIa – 7 (35,0%). Инфильтративный протоковый рак установлен у 14 (70,0%) пациенток, инфильтративный дольковый – у 4 (20,0%), тубулярный – у 1 (5,0%), медулярный – у 1 (5,0%). Рецепторы эстрогенов были положительными в 16 (80,0%) случаях из 20, рецепторы прогестерона – в 14 (70,0%) из 20. Положительный статус по HER2/neu установлен у 2 (20,0%) больных. Пролиферативный индекс (Ki-67) находился в диапазоне от 7 до 75% (среднее значение – 33,9±17,4%). У 12 (70,6%) больных установлена II степень злокачественности, у 5 (29,4%) – III. Иммунологическое исследование материала кор-биопсии и удаленной опухоли проводили методом 4-цветной проточной цитометрии с использованием следующих комбинаций антител: CD4/CD3/CD25/CD45 и CD8/CD3/CD56/CD45. При анализе данных использовали программу WinMDI.

В группу больных с диссеминированным РМЖ, осложненным метастатическим экссудативным плевритом, включили 28 женщин в возрасте 45–70 лет. До начала внутривнутриплевральной терапии все пациентки получали комплексное лечение, как правило, хирургическое, в комбинации с системной лекарственной и лучевой терапией. Далее при прогрессировании опухолевого процесса пациентки получали не ниже 1–2-й линии системной лекарственной терапии. На момент начала внутривнутриплевральной иммунотерапии у 13 (46,7%) больных метастатический плеврит был единственным проявлением диссеминации опухолевого процесса. Перед иммунотерапией из плевральной полости удаляли 1000–4500 мл серозного или серозно-геморрагического экссудата. Во всех случаях до проведения иммунотерапии выполняли цитологическое исследование плеврального выпота. В исследование были включены 26 пациенток с односторонним и 2 – с двусторонним плевритом. Экссудат из плевральной полости у больных удаляли через 1 сут. В большинстве случаев отмечалась умеренная степень накопления плеврального выпота в 1-е сутки лечения.

Исследование было нерандомизированным проспективным; больные диссеминированным РМЖ были разделены на 2 группы: 1-я – 13 больных, которым проводили внутривнутриплевральную иммунотерапию с использованием аутологических

ЛАК-клеток и рекомбинантного ИЛ2, т.е. Ронколейкином (ООО «Биотех», Россия); 2-я группа — 15 больных, которым проводили только внутриплевральную монотерапию Ронколейкином рекомбинантным ИЛ2. Для осуществления иммунотерапии плевральную полость дренировали по стандартным методикам под местной анестезией в течение 14 дней с использованием набора Плеврокан (В. Braun, Германия). Перед введением биопрепарата плевральную полость через день максимально осушали. На цитологическое исследование экссудат отправляли до проведения иммунотерапии, в середине курса и после его окончания.

В 1-й группе аутологичные ЛАК-клетки, полученные из лимфоцитов плеврального экссудата пациентки, и Ронколейкин вводили в плевральную полость в дозе соответственно 110–150 млн клеток и 1 млн МЕ (1 мг) в 1–5-й и 8–12-й дни (на курс 10 введений). Во 2-й группе в те же дни вводили только Ронколейкин (10 процедур) по 1 млн МЕ (1 мг). После завершения иммунотерапии Плеврокан удаляли и накладывали герметичную асептическую наклейку. Контрольное рентгенологическое исследование для оценки эффективности лечения (рентгенография или компьютерная томография — КТ органов грудной клетки) выполняли через 4 нед после окончания курса и далее в динамике через каждые 3–4 мес.

Критериями оценки эффективности внутриплевральной иммунотерапии при опухолевом плеврите являлась объективный ответ (ОО), оцениваемый через 4 нед после окончания курса лечения: полный (ПО) — отсутствие экссудата в плевральной полости или частичный (ЧО) — небольшое количество экссудата, удалять которое не требуется (ОО=ПО+ЧО); уменьшение клинических проявлений. В других случаях результат расценивали как прогрессирование опухолевого процесса в плевральной полости. Дополнительным критерием эффективности лечения были оценка продолжительности объективного ответа после внутриплевральной иммунотерапии. Общую медиану выживаемости у больных не оценивали, поскольку она не имела отношения к эффективности локального лечения в связи с тем, что некоторые пациенты в дальнейшем получали системную лекарственную терапию по поводу основного заболевания.

У больных 1-й группы плевральный экссудат собирали в стерильные емкости и центрифугированием (при 1000 об/мин в течение 20 мин) разделяли на клеточную и плазменную части. Из клеточной фракции выделяли мононуклеарные лейкоциты (МЛ) и опухолевые клетки в 2-ступенчатом градиенте плотности Ficoll-Nustoraque (Sigma, США). Опухолевые клетки скапливались в виде белого кольца в области меньшей плотности, в то время как МЛ собирались на границе среды и градиента плотности. Опухолевые клетки и МЛ собирали в разные пробирки и дважды отмывали средой 199 посредством центрифугирования при 200 об/мин в течение 10 мин. Из МЛ генерировали ЛАК-клетки, опухолевые клетки использовались для оценки цитотоксической активности МЛ и ЛАК-экссудата. Для выявления цитотоксической активности МЛ и ЛАК использовали тест восстановления 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ-тест) по отношению к аутологичным опухолевым клеткам и НК-чувствительной линии опухолевых клеток эритробластного лейкоза человека К-562. Экспрессию поверхностных антигенов МЛ и

ЛАК оценивали на проточном цитофлуориметре FACS Calibur (Becton Dickinson, США) с использованием моноклональных антител (Caltag Laboratories, США) против поверхностных антигенов лимфоцитов. Морфологическое исследование экссудативной жидкости проводили при окрашивании цитологических препаратов эозин-азуром по Романовскому–Гимзе. Концентрация МЛ составляла 2 млн/мл. В питательную среду добавляли ИЛ2 (Ронколейкин) в концентрации 1000 МЕ/мл. МЛ инкубировали в CO₂-инкубаторе при 37°C и 5% CO₂ в течение 48 ч. Затем полученные ЛАК-клетки отмывали от среды, разводили в 20 мл физиологического раствора и вводили внутриплеврально по указанной схеме.

Во 2-й группе применяли внутриплевральную монотерапию ИЛ2 с использованием только Ронколейкина по 1 млн МЕ (1 мг), разведенного в 20 мл физиологического раствора (вводили 1 раз в день ежедневно в плевральную полость по указанной схеме).

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РМЖ

Обе группы больных с операбельным РМЖ хорошо переносили введение Полиоксидония. Осложнений и побочных эффектов не отмечалось. Ни у одной из больных во время проведения иммунотерапии и в послеоперационном периоде не зафиксировано инфекционных осложнений. По результатам гистологического исследования удаленной опухоли молоч-

Рекомбинантный ИНТЕРЛЕЙКИН-2 ЧЕЛОВЕКА

РОНКОЛЕЙКИН®

В клинической практике в России и странах СНГ с 1995 года

АКТИВАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ:

- ✓ ИНФЕКЦИОННЫХ
- ✓ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
- ✓ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Применяется у взрослых и детей с первого дня жизни

БИОТЕХ
roncoleukin@mail.ru
☎ (812) 313-29-48
☎ (812) 603-27-97
На правах рекламы. Регистрационное удостоверение № ЛС-001810 от 27.07.2011 года

ной железы после иммунотерапии Полиоксидонием у 6 (30%) из 20 больных был отмечен лечебный патоморфоз опухоли: у 3 пациенток – I степени (структура опухоли сохранена, выявляются полиморфизм и дистрофия части опухолевых клеток), у 2 – II степени (очаговое исчезновение паренхимы опухоли) и у 1 – IV степени (полное исчезновение опухолевых клеток).

Также были оценены общий уровень лимфоидной инфильтрации (CD45) у 20 больных и содержание интратуморальных лимфоцитов различных субпопуляций у 19 больных на фоне лечения Полиоксидонием. После иммунотерапии процентное содержание лимфоцитов субпопуляций CD4CD3, CD3CD8, CD4CD25 и CD3CD56 не различалось ($p>0,05$). Полиоксидоний у данной категории больных характеризовался иммуномодулирующим действием. Он снижал уровень CD8⁺-клеток в 67% случаев при исходных значениях выше медианы (медиана – 40,78%). Повышение содержания CD8⁺-лимфоцитов отмечено в 70% случаев при их исходном значении не более медианы и лишь в 22% случаев (у 2 из 9 пациенток) при исходном значении выше медианы. Также Полиоксидоний снижал уровень (процент) CD4-клеток в 40% случаев при исходном значении выше медианы (медиана – 44,06%) и лишь в 25% – ниже медианы или равном ей. Напротив, повышение уровня CD4-лимфоцитов отмечено в 60% случаев при их исходном значении ниже медианы и ни разу не наблюдалось при исходном значении выше медианы.

Исходя из существующих представлений о прогностической роли CD8-лимфоцитов при РМЖ, можно предполагать, что назначение Полиоксидония с целью активации противоопухолевого иммунитета показано пациенткам с содержанием CD8-интратуморальных лимфоцитов <41%. В таких случаях у 70% больных уровень CD8⁺ возрастает, что, с точки зрения долгосрочного прогноза, является благоприятным признаком. Достоверной связи динамики интратуморальных CD8⁺-лимфоцитов с индукцией патоморфоза опухолевой ткани под действием Полиоксидония не наблюдалось ($p=0,68$). Более того, у половины больных с наличием патоморфоза (3 из 6) данный феномен отмечен на фоне снижения уровня интратуморальных CD8⁺-лимфоцитов.

Таким образом, неoadьювантная иммунотерапия Полиоксидонием может вызвать регрессию опухоли у 30% больных с операбельным РМЖ и не сопровождается никакими побочными эффектами.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ВНУТРИПЛЕВРАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЕВЫМ ПЛЕВРИТОМ ПРИ РМЖ

Эффективность лечения оценивали через 4 нед после окончания внутривнутриплевральной иммунотерапии клинически

Клиническая эффективность внутривнутриплевральной иммунотерапии метастатического плеврита у больных РМЖ, n (%)

Клиническая эффективность	ИЛ2/ЛАК-терапия	ИЛ2-терапия
ПО	8 (61,5)	6 (40,0)
ЧО	3 (23,1)	5 (33,4)
Без эффекта	2 (15,4)	4 (26,6)
Объективный ответ	11 (84,6)	11 (73,4)
Рецидив плеврита	1 (7,7)	2 (13,3)
Продолжительность ответа, мес	8,1	7,6

(осмотр, аускультация, перкуссия и оценка жалоб), рентгенологически (рентгенография или КТ органов грудной клетки) и при цитологическом исследовании плеврального экссудата (наличие или отсутствие опухолевых клеток в ткани РМЖ).

В 1-й группе ПО достигнут у 8 (61,5%) пациенток, ЧО – у 3 (23,1%), эффект от лечения отсутствовал у 2 (15,4%) пациенток. Рецидив плеврита (повторное накопление жидкости) возник у 1 больной через 12 мес после окончания иммунотерапии. Частота объективного ответа на внутривнутриплевральную ИЛ2/ЛАК-иммунотерапию составила 84,6%, его длительность – 8,1 мес (см. таблицу).

Во 2-й группе ПО был достигнут у 6 (40,0%) пациенток; ЧО с остаточным экссудатом, не вызывающим жалоб, – у 5 (33,4%), эффекта от лечения не было у 4 (26,6%) пациенток. Повторное накопление плеврита возникло у 2 (13,3%) больных в сроки от 2 до 18 мес после лечения. Общая эффективность внутривнутриплевральной ИЛ2-иммунотерапии составила 73,4%, длительность ответа – 7,6 мес (см. таблицу).

При цитологическом исследовании было установлено, что у 28 пациенток до начала иммунотерапии в плевральном выпоте выявлялось, как правило, значительное количество опухолевых клеток. У 17 больных к середине лечения они отсутствовали, так как были лизированы в результате противоопухолевого эффекта ЛАК, а у 11 пациенток находились в стадии деградации, окруженные активированными лимфоцитами, либо уже были полностью разрушены ими. В конце курса иммунотерапии у большинства больных ($n=19$) в плевральном экссудате опухолевые клетки не определялись и только у 3 больных, не ответивших на данное лечение, оставались в нем. Важно также отметить, что во всех случаях ($n=28$) лимфоциты при первичном исследовании экссудата присутствовали, в среднем, в количестве от 0–1 до 5–8 клеток в поле зрения и скорость ответа на иммунотерапию зависела именно от их исходного количества. В конце внутривнутриплевральной ИЛ2-иммунотерапии нередко в экссудате встречались активированные лимфоциты, инкубированные в плевральной полости самим ИЛ2 (аутологичные ЛАК-клетки), с помощью которых и осуществлялся опухолевый лизис. В плевральном экссудате лимфоциты разрушали только опухолевые клетки, не повреждая при этом неизмененные. На основании сказанного данные виды иммунотерапии можно отнести к разряду специфического противоопухолевого лечения.

Аутологичные ЛАК-клетки по морфофункциональным характеристикам соответствуют активированным лимфоцитам, характеризующимся высокой цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток пациента. Полученные из МЛ (в результате экстракорпоральной активации ИЛ2) ЛАК-клетки отличались высокой ($p<0,05$) противоопухолевой активностью: цитотоксичность ЛАК к опухолевым клеткам плеврального экссудата больного составляла $65,0\pm 6,0\%$, а к опухолевым клеткам НК-чувствительной линии К-562 – $82,0\pm 6,0\%$ ($p<0,05$), в соотношении 5:1. Сигналом для киллинга ЛАК опухолевых клеток является потеря или снижение экспрессии комплексов гистосовместимости на их поверхности в процессе опухолевой прогрессии. Механизм лизиса опухолевых клеток связан как с высвобождением компонентов гранул активированных натуральных киллеров, так и с индукцией апоптоза различными секреторными продуктами и экспрессией молекул-лигандов на поверхности киллерных клеток.

Иммунофенотип аутологичных ЛАК характеризуется увеличением содержания клеток, экспрессирующих маркеры натуральных киллеров CD16, CD56, активационные

антигены CD25, CD38 и HLA-DR, молекулы адгезии CD57, CD58, а также снижением относительного содержания CD3⁺ Т-клеток, по сравнению со зрелыми МЛ плевральной экссудата. В результате обнаружено, что на 3-и сутки инкубации лимфоцитов с ИЛ2 наряду с увеличением количества клеток с экспрессией активационных молекул не возрастало количество супрессорных Т-регуляторных CD4/CD25Foxp3-клеток (до 3%).

В целом больные РМЖ хорошо переносили внутриплевральную иммунотерапию. Следует отметить, что практически у всех пациенток внутриплевральная ИЛ2/ЛАК- и ИЛ2-иммунотерапия сопровождалась повышением температуры тела, максимально (до 38,5–39,0°C) – при ИЛ2/ЛАК-иммунотерапии. Как правило, реакция гипертермии у больных появлялась уже после 1-го введения иммуномодуляторов (обычно через 3–4 ч после него) и наблюдалась в течение нескольких часов; купировалась реакция приемом 1 таблетки парацетамола. У пациентов, получавших иммунотерапию, не отмечалось явлений тошноты, рвоты или иных диспепсических расстройств. Снижения показателей периферической крови, а также нарушений функции почек и печени при данном виде лечения не отмечалось. Аллергические реакции и другие виды непереносимости иммунотерапии, требующие отмены лечения или снижения дозы ИЛ2, также не были зарегистрированы.

Таким образом, внутриплевральная иммунотерапия опухолевого плеврита у больных диссеминированным РМЖ, резистентных к системной лекарственной терапии, высокоэффективна и практически не вызывает побочных эффектов, за исключением явлений гриппоподобного синдрома, который легко купируется антипиретическими препаратами и рассценивается как проявление стимуляции противоопухолевого клеточного иммунитета.

В скором времени иммунотерапия может занять достойное место в арсенале лекарственного лечения больных РМЖ. Отечественный препарат Полиоксидоний характеризуется иммуномодулирующим действием на уровень интратуморальных CD4-клеток и Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8): снижение данного показателя наблюдается при исходном их уровне выше, а повышение – ниже медианы (медиана для CD8-клеток составляет 41,0%, для CD4-клеток – 47,0%).

С учетом того, что предложенная схема неoadъювантной иммунотерапии Полиоксидонием эффективна и приводит к развитию лечебного патоморфоза первичной опухоли у 30% пациенток, а также, что препарат не вызывает побочных эффектов, возможно его назначение достаточно широкому кругу больных РМЖ перед началом радикального хирургического лечения. Дополнительными критериями для назначения препарата могут служить уровни интратуморальных лимфоцитов. Так, ориентируясь на долгосрочный прогноз, с целью повышения уровня интратуморальных CD8-лимфоцитов можно назначать препарат больным с исходным уровнем этих клеток <41,0%, однако данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении. Использование на основании полученных нами данных исходных уровней интратуморальных CD4-лимфоцитов вряд ли оправданно – необходимо достаточно длительное наблюдение большого числа больных для оценки роли динамики CD4-лимфоцитов в прогнозе РМЖ.

Внутриплевральная иммунотерапия при метастатическом плеврите у больных РМЖ, резистентных к системной лекарственной терапии, характеризуется высокой клинической эффективностью и позволяет достичь стойкого объективного ответа, поэтому данное лечение следует начинать с

ИЛ2-иммунотерапии Ронколейкином (как наиболее простым и доступным в онкологической практике методе терапии); при неэффективности данной схемы лечение может быть дополнено введением в плевральную полость ЛАК-клеток. Основным побочным эффектом внутриплевральной иммунотерапии является гриппоподобный синдром разной степени выраженности. Гематологической и других видов токсичности на фоне данного лечения не отмечено. При цитологическом исследовании экссудата лизис активированными лимфоцитами прямо коррелировал с наступлением объективного клинического ответа.

Литература

1. Артамонова Е.В. Роль иммунофенотипирования опухолевых клеток в диагностике и прогнозе рака молочной железы // Иммунология гемопоза. 2009; 6 (1): 8–51.
2. Артамонова Е.В., Огнерубов Н.А., Тулицын Н.Н. и др. Рак молочной железы: иммунологические факторы прогноза / Изд-во Воронежского государственного университета, 2005; 240 с.
3. Бычков М.Б., Титов К.С., Горбунова В.А. и др. Современные подходы к лечению больных с опухолевым плевритом, резистентным к системной терапии // Рос. онкол. журн. – 2013; 3: 4–8.
4. Сельчук В.Ю., Бычков М.Б., Киселевский М.В. (под ред.). Опухолевые серозиты: плевриты, асциты, перикардиты / М.: Практическая медицина, 2011; с. 277.
5. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Семиглазова Т.Ю. и др. Неoadъювантная системная терапия рака молочной железы / СПб: Аграф, 2012; 110 с.
6. Субботина А.А., Летягин В.П., Тулицын Н.Н. и др. Роль иммунофенотипирования рака молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии // Иммунология гемопоза. – 2009; 6 (1): 52–78.
7. Титов К.С., Демидов Л.В., Шубина И.Ж. и др. Технологии клеточной иммунотерапии в лечении больных со злокачественными новообразованиями // Вестник РНИМУ им. Н.И. Пирогова. – 2014; 1: 42–7.
8. Титов К.С., Сельчук В.Ю., Грицай А.Н. и др. Внутриполостная биотерапия метастатических серозитов у больных с опухолями женской репродуктивной системы // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2010; 3: 44–50.
9. DeNardo D., Drennan D., Rexhepaj E. et al. Leucocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy // Cancer Discovery. – 2011; 1 (1): 54–67.
10. Liu X., Li D., Zhang C. et al. Treatment of 121 patients with malignant effusion due to advanced lung cancer by intrapleural transfer of autologous or allogenic LAK cells combined with rIL-2 // Med. Sci. J. – 1993; 8: 186–9.
11. Ohara M., Okada M. Dose-finding study of anti-CD25 antibody for targeting regulatory T cells in locoregional immunotherapy of malignant effusion // Hiroshima J. Med. Sci. – 2008; 57: 37–46.
12. Ruffell B., Au A., Rugo H. et al. Leucocyte composition in human breast cancer // PNAS. – 2012; 109 (8): 2796–801.
13. Shubina I., Volkov S., Titov K. et al. Intrapleural IL-2/LAK Therapy of NSCLC Patients with Malignant Effusion. The 2nd Russia–Japanese International Conference on Lung Cancer. Tokyo, Japan, 2006; Abstracts Book: p. 14.