

среднем 50 %. В процессе лечения значения Ki-67 были в интервале 0,1–74,8 %, при среднем значении – 24 % ($p < 0,001$). Отмечалась тенденция к увеличению пролиферативной активности по мере снижения дифференцировки опухоли, однако эти различия не достигали уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Снижение пролиферативной активности в процессе облучения статистически достоверно вне зависимости от гистологического типа опухоли ($p < 0,01$). Уровень индекса пролиферации зависел от стадии процесса. Так, при IIв стадии рака шейки матки среднее значение Ki-67 составило $39,9 \pm 4,3$ %, при III стадии – $59,5 \pm 3,6$ % ($p < 0,001$). Снижение пролиферативной активности в процессе лечения также было статистически достоверно ($p < 0,001$). Не было получено достоверных различий уровня пролиферативной активности в зависимости от возраста больных местно-распространенным РШМ ($p > 0,05$). Индекс пролиферации Ki-67 коррелировал с непосредственным эффектом ЛТ. У больных с первичным клиническим излечением индекс пролиферации был достоверно ниже, чем в группах пациенток, где непосредственный эффект лечения оценивался как улучшение или без эффекта ($p < 0,001$).

Отдаленные результаты лечения РШМ также зависели от пролиферативной активности опухоли.

В группе больных с индексом пролиферации выше среднего (> 50 %) 5-летняя выживаемость составила 40,5 %, в группе с индексом Ki-67 < 50 %, 5-летняя выживаемость – 72 % ($p < 0,01$). Средняя продолжительность жизни пациенток в группе с Ki-67 < 50 % была 81 мес, против 49 мес для больных с индексом пролиферации > 50 %. Активность пролиферативных процессов в опухоли также оказывала влияние на продолжительность безрецидивного периода у больных РШМ. Средняя продолжительность безрецидивного периода составила $18,6 \pm 3,2$ мес.

Показатели безрецидивной выживаемости были выше в группе больных с Ki-67 < 50 % – 74,8 % против 44,8 % у пациенток с Ki-67 > 50 %.

Частота рецидивов в группе с индексом пролиферации более 50 % была достоверно выше, чем в группе с индексом Ki-67 меньше 50 % ($p < 0,01$).

Выводы. Медиана Ki-67, равная 50 %, оказалась критической прогностической точкой, позволяющей разделить больных с благоприятным и неблагоприятным течением и исходом заболевания. Используя иммуногистохимическую оценку некоторых маркеров до начала лечения, в частности антигена Ki-67, можно предвидеть ответ опухоли на проводимую ЛТ. Это позволит вносить необходимые коррективы в план лечения.

ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ПАРАМЕТРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Я.В. КУХАРЕВ¹, А.А. МЕДЮХИНА², А.В. ЧЕРНИКОВ², А.В. СОРОКИНА²,
А.В. ДОРОШЕНКО¹, Н.А. КОКОРИНА¹, Е.Ю. ГАРБУКОВ¹

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»¹
ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск²

Актуальность. В настоящее время активно изучаются иммунологические аспекты химиотерапии рака. В литературе содержится достаточно много сведений о связи состояния иммунной системы опухолевых больных с эффективностью химиотерапии (Zitvogel et al., 2007). Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ)

широко используется при раке молочной железы (РМЖ), позволяя повысить резектабельность опухоли, оценить непосредственную эффективность химиотерапии и прогнозировать отдаленный исход (M. Kaufman et al., 2006).

Цель исследования. Определить особенности динамики параметров иммунного статуса

у больных РМЖ с различной эффективностью НАХТ.

Материал и методы. В исследование включены 127 больных раком молочной железы, II–III стадии (средний возраст – $50,8 \pm 1,1$ года), находившихся на лечении в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, и 37 относительно здоровых женщин сопоставимого возраста (группа контроля). НАХТ проводилась по схемам FAC, CAF, CMF, а также использовались схемы с применением кселоды. До начала лечения и после НАХТ определяли количественные и качественные характеристики параметров иммунного статуса (ИС). Эффективность НАХТ оценивалась клинически и методами УЗИ и маммографии. По результатам лечения были сформированы 2 группы пациентов: первая группа ($n=61$) – с полной и частичной регрессией первичной опухоли после НАХТ, вторую группу составили 66 больных со стабилизацией и прогрессией опухолевого роста на фоне химиотерапии. Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA 6.0.

Результаты. Оценка исходного уровня параметров иммунного статуса двух клинических групп в сравнении с показателями здоровых доноров (ЗД) выявила однонаправленные изменения в функционировании иммунной системы на фоне опухолевого роста: признаки угнетения функциональной активности Т-клеточного звена (достоверное снижение пролиферативной активности лимфоцитов при стимуляции фитогемагглютинином (ФГА) ($p<0,05$), снижение способности клеток к спонтанной и стимулированной продукции ИЛ-4 ($p<0,05$) (одного из ключевых стимуляторов В-клеточного звена). Со стороны показателей врожденного иммунитета как в первой, так и во второй группе отмечены признаки усиления активности фагоцитарного звена (достоверно повышенные в сравнении со ЗД значения, характеризующие фагоцитарный резерв ($p<0,05$), ассоциированные с высоким уровнем циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) ($p<0,05$)). Сравнительная оценка клинических групп показала, что у пациенток с

выраженной эффективностью НАХТ (полная и частичная регрессия опухоли) до лечения регистрировалось значимое снижение в сравнении со II группой содержания общего количества Т-клеток (CD3+-лимфоциты) ($p<0,05$), повышение уровня фагоцитарного резерва ($p<0,05$), повышенная способность культур мононуклеаров периферической крови (МНПК) к продукции провоспалительного цитокина TNF- α ($p<0,05$) и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ($p<0,05$), что может быть расценено как проявление воспалительных процессов на фоне снижения функции Т-лимфоцитов. После НАХТ у больных I группы зарегистрировано статистически значимое в сравнении с исходным уровнем снижение относительного количества лимфоцитов и активированных клеток с повышенной готовностью к апоптозу (CD95+-клетки) ($p<0,05$), а также повышение уровня Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+-клетки) ($p<0,05$) и интенсивности стимулированной секреции ИЛ-4 в культуре МНПК ($p<0,05$). У пациенток II группы в динамике изменения параметров после НАХТ зарегистрировано достоверное снижение концентрации сывороточного IgM ($p<0,05$) и снижение фагоцитарного резерва ($p<0,05$). Различия иммунологических параметров после лечения в двух сравниваемых группах заключались в более высоком уровне продукции ИЛ-10 ($p<0,05$) и показателей фагоцитарного резерва ($p<0,05$) у пациенток с положительным эффектом НАХТ.

Выводы. В динамике иммунологических параметров пациенток с высокой эффективностью НАХТ (полная и частичная регрессия опухоли) отмечаются признаки активации иммунной системы с наличием противовоспалительного компонента до и после цитостатической терапии (повышение количества цитотоксических лимфоцитов, усиление продукции ИЛ-4, ИЛ-10, фагоцитарного звена), тогда как низкая результативность НАХТ (стабилизация и прогрессия опухоли) сопряжена с отсутствием признаков функционального напряжения иммунной системы и с ослаблением фагоцитарного звена.