

# ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА С ЦЕЛЬЮ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ АДЬЮВАНТНОЙ МОНОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УДК 576.8.097.3:618.19—006

Поступила 04.05.2010 г.



**Е.М. Дьяконова**, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии<sup>1</sup>;  
**А.Б. Петров**, главный врач филиала №1<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

<sup>2</sup>Нижегородский областной онкологический диспансер

**Цель исследования** — изучение иммунного статуса при применении антиэстрогена тамоксифена и ингибитора синтеза эстрогенов летрозолола в качестве адьювантной монотерапии рака молочной железы.

**Материалы и методы.** В исследование включено 26 больных раком молочной железы T<sub>1-3</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub> стадии, которым после проведения радикальной мастэктомии назначалась адьювантная монотерапия препаратами тамоксифен, или летрозолол. До начала гормонотерапии, а также через 4 мес лечения проводилась комплексная оценка иммунного статуса. Субпопуляции лимфоцитов определяли с помощью моноклональных антител, иммуноглобулины А, М, G — методом радиальной иммунодиффузии.

**Результаты.** Тамоксифен увеличивает не только общее количество Т-лимфоцитов, но и относительное количество Т-лимфоцитов-хелперов, а также Т-лимфоцитов-супрессоров, Т-лимфоцитов с рецепторами к интерлейкину-2 и фактору некроза опухоли, снижая при этом число NK-лимфоцитов. На фоне тамоксифена регистрируется также увеличение концентрации IgG в сыворотке крови и снижение концентрации IgA и IgM.

Летрозолол обуславливает снижение общего количества Т-лимфоцитов, относительного количества Т-лимфоцитов-супрессоров, NK-лимфоцитов, Т-лимфоцитов с рецепторами к фактору некроза опухоли и Т-лимфоцитов-хелперов, не изменяя при этом число Т-лимфоцитов с рецепторами к интерлейкину-2. При применении летрозолола отмечается также увеличение концентрации IgM и снижение содержания IgA и IgG.

**Заключение.** Для каждого из исследованных препаратов характерна определенная направленность выявленных изменений, что свидетельствует о необходимости динамического контроля иммунологических показателей и проведения соответствующей корректирующей терапии.

**Ключевые слова:** адьювантная монотерапия рака молочной железы, тамоксифен, летрозолол, иммунный статус.

## English

## Investigation of immune status for assessment of a mammary gland cancer adjuvant monotherapy safety

**E.M. Diyakonova**, post-graduate of a general and clinical pharmacology chair<sup>1</sup>;

**A.B. Petrov**, head physician of a branch №1<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nizhny Novgorod state medical academy, N. Novgorod;

<sup>2</sup> Nizhny Novgorod regional oncologic dispensary

Для контактов: Дьяконова Елена Михайловна, тел. раб. 8(831)436-54-01, тел. моб. +7 953-415-23-45; e-mail: farmnnov@mail.ru.

**Aim of investigation** is a study of immune status at the tamoxifen antiestrogen and letrosol estrogen synthesis inhibitor use as an adjuvant monotherapy of a mammary gland cancer.

**Materials and methods.** 26 patients with a mammary gland cancer of a stage  $T_{1-3}H_{1-2}M_0$ , undergoing the adjuvant monotherapy with the tamoxifen or letrosol preparations after a radical mastectomy, are included into investigation. A complex assessment of immune status was made prior to beginning of a hormone therapy and in 4 months of treatment. The lymphocyte subpopulations were detected with a use of monoclonal antibodies, the immunoglobulins A, M, G — with a method of radial immunodiffusion.

**Results.** A tamoxifen increases not only a general quantity of the T-lymphocytes, but a relative quantity of the T-lymphocytes-helpers, and also the T-lymphocytes-suppressors, T-lymphocytes with receptors to interleukin-2 and a tumor necrosis factor, decreasing at the same time a number of NK-lymphocytes. An increase of the IgG concentration in a blood serum, and a decrease of the IgA and IgM concentration are registered at the background of tamoxifen.

A letrosol stipulates a decrease of the T-lymphocyte general quantity, a relative quantity of the T-lymphocytes-suppressors, NK-lymphocytes, T-lymphocytes with receptors to a tumor necrosis factor and T-lymphocytes-helpers, not altering a number of T-lymphocytes with receptors to interleukin-2. An increase of the IgM concentration and a decrease of the IgA and IgG content are also observed at a letrosol use.

**Conclusion.** A certain direction of revealed alterations is characteristic of each of investigated preparations, which testifies to necessity of the immunologic value dynamic control and a corresponding corrugated therapy.

**Key words:** adjuvant monotherapy of a mammary gland cancer, tamoxifen, letrosol, immune status.

Ежегодно в мире регистрируется более 600 000 случаев рака молочной железы (РМЖ). В Европе на долю РМЖ приходится 13% всех злокачественных новообразований. При этом в структуре заболеваемости женщин РМЖ занимает первое место [1, 2]. В России заболеваемость РМЖ характеризуется тенденцией к постоянному увеличению. Так, если в 1983 г. количество вновь выявленных случаев составляло около 25,8 тыс., то в 2003 г. — уже 46,3 тыс. [3, 4]. В структуре смертности от онкологических заболеваний среди женщин РМЖ также занимает первое место.

В то же время данные литературы свидетельствуют о тенденции к снижению смертности от РМЖ за последнее десятилетие в странах Европейского Союза, что в определенной степени связано с внедрением современных методов лечения данного заболевания [1, 2]. Эти достижения связаны, прежде всего, с совершенствованием фармакотерапевтических методов лечения РМЖ и применением новых групп лекарственных средств, в том числе влияющих на гормональный статус больных, в частности ингибиторов синтеза эстрогенов (ароматазы) III поколения [5, 6].

В настоящее время препараты указанной группы, а также антиэстрогены (блокаторы эстрогеновых рецепторов) являются препаратами 1-й линии в терапии гормончувствительных, а также медленно прогрессирующих форм РМЖ. Доказано, что гормональная терапия является более эффективной и лучше переносимой, чем классические схемы лечения цитостатиками [7]. Кроме того, одним из побочных эффектов, характерных практически для всех цитостатиков, является иммуносупрессия [8]. Однако влияние антиэстрогенов и ингибиторов синтеза эстрогенов на показатели иммунитета у пациентов с РМЖ практически не исследовалось. При этом известно, что состояние гормонального дисбаланса само по себе может приводить к качественным нарушениям клеточного звена иммунитета, а эстрогеновые рецепторы находятся на иммунокомпетентных клетках, влияют на продукцию ряда цитокинов и фагоцитоз [9].

**Цель исследования** — изучение иммунного статуса

при применении антиэстрогена тамоксифена и ингибитора синтеза эстрогенов летрозол в качестве адъювантной монотерапии рака молочной железы.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 26 больных раком молочной железы  $T_{1-3}H_{1-2}M_0$  стадии, проходивших лечение на базе филиала №1 Нижегородского областного онкологического диспансера. Всем женщинам была проведена радикальная мастэктомия, после чего они с помощью метода случайных чисел были разделены на две группы: 1-я группа (сравнения) — пациенты, получавшие адъювантный курс гормонотерапии антиэстрогеном (тамоксифен) в дозе 20 мг в сутки (14 человек); 2-я группа — получавшие ингибитор синтеза эстрогенов (летрозол) в дозе 2,5 мг в сутки (12 человек).

До начала гормонотерапии, а также через 4 мес от начала лечения была проведена оценка иммунного статуса у всех пациентов, которая включала определение субпопуляций Т-лимфоцитов по маркерам CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, CD95 и уровня иммуноглобулинов А, М, G.

Определение маркеров Т-лимфоцитов осуществлялось с помощью моноклональных антител производства Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора на люминесцентном микроскопе Leitz (Германия).

Количественное определение иммуноглобулинов А, М, G осуществлялось методом радиальной иммунодиффузии по Манчини с использованием моноспецифических сывороток против IgA, IgM, IgG производства Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием лицензионного статистического пакета Stadia 7.0/prof на персональном компьютере IBM PC. Результаты представлялись в виде  $M \pm m$ , где М — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка средней величины. Уровень значимости различий выборочных средних для выборок, имеющих распределение, не отличающееся от нормального, определяли с помощью критериев Стьюдента и Фишера, а для выборок, имеющих распределение, отличное от

нормального, — с помощью критериев Вилкоксона и Ван-дер-Вардена. Статистическая значимость различий между относительными величинами определялась с помощью критерия Фишера. Методы статистической обработки применялись в соответствии с рекомендациями по статистической обработке результатов исследований [10].

**Результаты и обсуждение.** На фоне применения антиэстрогена тамоксифена отмечалось увеличение относительного количества CD3, CD4, CD8, CD25 и CD95 лимфоцитов соответственно на 32,66; 16,67; 28,57; 100 и 14,12% по сравнению с исходным уровнем. При этом регистрировалось снижение количества CD16 лимфоцитов на 6,90% (табл. 1). Выявленные тенденции свидетельствуют, что тамоксифен увеличивает не только общее количество Т-лимфоцитов, но и количество Т-лимфоцитов-хелперов, а также Т-лимфоцитов-супрессоров, Т-лимфоцитов с рецепторами к интерлейкину-2 и фактору некроза опухоли, снижая при этом число NK-лимфоцитов. Вместе с тем все зарегистрированные изменения относительного количества субпопуляций Т-лимфоцитов находятся в пределах референтных значений.

Кроме того, на фоне тамоксифена регистрировалось увеличение концентрации IgG в сыворотке крови относительно результатов I обследования (в 3,86 раза;  $p < 0,01$ ), а также снижение концентрации IgA и IgM (соответственно на 0,72 и 5,41%) (см. табл. 1), следовательно, активирующее влияние тамоксифена на показатели гуморального иммунитета проявляется на уровне иммуноглобулинов, находящихся в сосудистом русле, экстраваскулярном пространстве и активирующей систему комплемента.

При применении ингибитора синтеза эстрогенов летрозолола выявлено снижение относительного количества практически всех исследованных субпопуляций Т-лимфоцитов по сравнению с исходными значениями, в частности CD3 лимфоцитов (на 8,10%), CD4 лимфоцитов (на 34,43%;  $p < 0,01$ ), CD8 лимфоцитов (на 31,25%), CD16 лимфоцитов (на 28,00%;  $p < 0,05$ ) и CD95 (на 12,75%)

Таблица 1

**Динамика иммунологических показателей при применении антиэстрогена тамоксифена (M±m)**

Показатели	Этапы исследования	
	I обследование	II обследование
CD3, %	49,60±6,06	65,80±3,41
CD4, %	40,80±2,52	47,60±7,79
CD8, %	28,00±3,15	36,00±7,27
CD16, %	23,20±2,48	21,60±1,81
CD25, %	0	0,40±0,04
CD95, %	34,00±3,91	38,80±3,65
IgA, г/л	1,39±0,27	1,38±0,25
IgM, г/л	1,48±0,63	1,40±0,23
IgG, г/л	4,05±1,08	15,62±1,94

Примечание: уровень статистической значимости различий результатов после I и II обследований,  $p < 0,01$ .

Таблица 2

**Динамика иммунологических показателей при применении ингибитора синтеза эстрогенов летрозолола (M±m)**

Показатели	Этапы исследования	
	I обследование	II обследование
CD3, %	64,20±1,91	59,00±2,47
CD4, %	48,80±0,49	32,00±2,81 $p_1 < 0,01$ ; $p_{1-2} < 0,05$
CD8, %	35,20±2,76	24,20±3,11
CD16, %	25,00±1,58	18,00±2,81 $p_1 < 0,05$
CD25, %	0	0
CD95, %	29,80±0,80	26,00±1,67
IgA, г/л	3,68±0,58	2,98±0,23
IgM, г/л	0,88±0,08	2,18±0,40 $p_1 < 0,05$ ; $p_{1-2} < 0,05$
IgG, г/л	8,54±0,77	8,30±0,22 $p_{1-2} < 0,05$

Примечание:  $p_1$  — уровень статистической значимости различий по сравнению с результатами I обследования;  $p_{1-2}$  — различий между изменениями показателя в 1-й и 2-й группах пациентов.

(табл. 2). При этом снижение числа CD4 лимфоцитов на фоне применения летрозолола отличалось статистически значимо от увеличения аналогичного показателя в группе с использованием тамоксифена ( $p < 0,05$ ) и было несколько ниже референтных значений (36—55%). Количество CD25 лимфоцитов на фоне летрозолола не изменилось по сравнению с исходным уровнем.

Полученные данные свидетельствуют, что в отличие от тамоксифена летрозол обуславливает уменьшение общего количества Т-лимфоцитов, а также относительного количества Т-лимфоцитов-супрессоров, NK-лимфоцитов и Т-лимфоцитов с рецепторами к фактору некроза опухоли — в пределах референтных значений, количества Т-лимфоцитов-хелперов — несколько ниже референтных значений, не изменяя при этом число Т-лимфоцитов с рецепторами к интерлейкину-2.

Через 4 мес терапии летрозололом отмечалось также увеличение концентрации IgM (в 2,48 раза;  $p < 0,05$ ) и снижение содержания IgA и IgG (соответственно на 19,02 и 2,81%) относительно исходных значений (см. табл. 2). При этом динамика концентраций IgM и IgG на фоне применения летрозолола отличалась статистически значимо от таковой в группе тамоксифена ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно). Таким образом, летрозол оказывает влияние на гуморальный иммунитет уже на I этапе иммунного ответа в сосудистом русле.

**Заключение.** Применение препаратов тамоксифен и летрозол в качестве адъювантной монотерапии рака молочной железы сопровождается различными изменениями иммунного статуса пациентов. При этом для каждого из исследованных препаратов характерна определенная направленность выявленных изменений,

что свидетельствует о необходимости динамического контроля иммунологических показателей и проведения соответствующей корригирующей терапии.

### Литература

1. *Bosetti C., Bertuccio P., Levi F. et al.* Cancer mortality in the European Union, 1970—2003, with a joinpoint analysis. *Ann Oncol* 2008; 19(4): 631—640.
2. *Levi F., Lucchini F., Negri E., La Vecchia C.* Continuing declines in cancer mortality in the European Union. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 593—595.
3. *Аксель Е.М.* Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. *Маммология* 2006; 1: 9—13.
4. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. 2006; 17(3): 1—132.
5. *Johnston S.R.* Enhancing the efficacy of hormonal agents with selected targeted agents. *Clin Breast Cancer* 2009; 9(1): 28—36.
6. *Keating G.M.* Letrozole: a review of its use in the treatment of postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer. *Drugs* 2009; 69(12): 1681—1705.
7. *Rodríguez Lajusticia L., Martín Jiménez M., López-Tarruel-la Cobo S.* Endocrine therapy of metastatic breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2008; 10(8): 462—467.
8. *Петров А.Б., Безрукова Е.В., Кузин В.Б.* Комплексная оценка иммунного статуса пациентов, получающих курс адъювантной полихимиотерапии по поводу рака молочной железы. *Нижегородский медицинский журнал* 2008; 4: 164—168.
9. *Angele M.K., Chaudry I.H.* Surgical trauma and immunosuppression: pathophysiology and potential immunomodulatory approaches. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390(4): 333—341.
10. *Кулаичев А.П.* Методы и средства комплексного анализа данных. М: ФОРУМ; ИНФРА-М; 2006; 512 с.