

## ONCOLOGICAL DISEASES

### VÝSLEDKY POUŽÍVANIA POLYOXIDONIA U PACIENTIEK S RAKOVINOU MLIEČNEJ ŽĽAZY

*L. V. Manzjuk, E. V. Artamonova, Z. G. Kadagidze, O. V. Korotkova,  
S. S. Čišt'akov, A. A. Fedenko*

Ruské onkologické vedecké centrum N. N. Blochina, RAMV, Moskovská štátna lekárska  
stomatologická univerzita

Minimálne u 80 - 90 % žien s operabilnou rakovinou mliečnej žľazy sa vykonáva adjuvantná chemoterapia, ktorá je sprevádzaná celým radom závažných vedľajších účinkov. Vykonanie záchranných operácií, ktorých počet neustále rastie, zvyšuje „kontingent“ pacientiek, ktorým je indikovaná pooperačná terapia. Rovnako ako chemoterapiu, tak aj rádioterapiu je treba začínať v určitom termíne po operácii, avšak často vzniká situácia, kedy intenzívne adjuvantné liečenie vedie k výraznej toxicite, čo vedie k zväčšeniu intervalov medzi kúrami chemoterapie a zníženiu ich počtu. Preto v súčasnosti prebieha hľadanie prostriedkov, ktoré minimalizujú frekvenciu vedľajších účinkov a zároveň pomáhajú vykonať naplánovanú terapiu v celom objeme.

K počtu takých preparátov patrí polyoxidonium (PO) - kopolymér N-oxi 1,4 etylénpirazínu a (N-karboxietyl) -1,4 etylénpiperazín bromidu, ktorý má imunomodulačné, detoxikačné, antioxidačné pôsobenie ako aj membránoprotektívne vlastnosti (1). Výsledkom jeho používania je zvýšenie funkčnej aktivity prakticky všetkých článkov protiinfekčnej obrany (2). Preparát má výraznú antitoxickú aktivitu, ktorá nie je výsledkom stimulácie imunitných mechanizmov, ale je založená na polymérnej podstate molekuly účinnej látky.

Cieľ práce: štúdium vplyvu Polyoxidonia na znášateľnosť pooperačnej chemoterapie alebo chemo-radiačnej terapie u pacientiek s rakovinou mliečnej žľazy (RMŽ), ako aj ohodnotenie imunitno-modulačných efektov preparátu u uvedenej kategórie pacientiek.

**Materiály a metódy:** pacientky s RMŽ, ktorým po radikálnej operácii vykonávali adjuvantnú chemoterapiu podľa schémy FAC (4 kúry v štandardných dávkach s intervalom 3 týždne) + rádioterapia na oblasť mliečnej žľazy a zóny regionálnych metastáz + ožarovacia kastrácia, boli randomizované na 2 skupiny metódou blokovej randomizácie.

V I. skupine (31 pacientiek) v intervaloch medzi kúrami FAC sa používal PO po 6 mg i/m každý druhý deň, celkom 9 injekcií od 3. po 19. deň cyklu.

II. skupina (31 pacientiek) bola kontrolná.

Adjuvantná chemoterapia sa začínala po 2 týždňoch od operácie. Rádioterapia sa začínala po vykonaní 1. kúry FAC, 2. kúra sa robila o 3 týždne pri normálnych ukazovateľoch krvi, nezávisle na dobe trvajúcej radiačnej terapie.

Ukazovatele imunity sa hodnotili pomocou komplexu metód na hodnotenie imunitného systému, ktorý obsahoval hodnotenie humorálnej imunity a imunofenotypovanie lymfocytov periférnej krvi. Imunofenotypovanie bolo založené na stanovení základných

subpopulácií lymfocytov (CD3, CD5, CD7, CD8, CD20, DC16, CD 38, HLA-DR, CD50, CD11b, CD71, CD25) s použitím metódy prietokovej cytofluometrie. Percento antigénových kladných buniek, expresujúcich diferencované antigény, boli určované v „getach“ lymfocytov na prietokovom cytofluorimetri FACScan (Bekton Dickinson, USA). V každej vzorke sa zhromažďovalo minimálne 10000 udalostí. Analýza sa vykonávala s použitím softveru Consort 32 „Lysys II“ verzie 1.20. Obsah IgG, IgA, IgM v krvnom sére sa stanovoval metódou radiálnej imunodifúzie podľa Manchini. Imunologické vyšetrenie sa vykonávalo pred 1. (pôvodna), 2., 3. a 4. kúrou chemoterapie.

**Výsledky:** intenzita uskutočňovaného liečenia bola trochu väčšia v skupine s Polyoxidoniom v porovnaní s kontrolnou skupinou: komplexnú liečbu (operácia + chemoterapia + radioterapia) dostávalo 48,4% (15/31) a 35,5% (11/31) pacientiek, kombinovanú (operácia + chemoterapia) - 51,6 % (16/31) a 64,5 % (20/31),  $p < 0,05$ .

Nehľadiac ale na to, všetky pacientky, ktoré dostávali Polyoxidonium (31/31 - 100 %) úplne vykonali naplánovanú liečbu, pričom si zachovávali relatívne dobrý subjektívny pocit. Z 31 pacientiek kontrolnej skupiny 4 kúry chemoterapie dostalo iba 83,9 % (27/31, rozdiel je signifikantný  $p < 0,05$ ). U 4 pacientiek liečba bola prerušená: u 2/31 (6,5 %) po 2 kúrach (z dôvodov zlej znášanlivosti - 1 a vývinu akútnej pneumónie - 1) a u 2/31 (6,5 %) po 3 kúrach (z dôvodov odolávajúcej leukopenie v priebehu viac ako 2 mesiacov).

Signifikantne komplikácie rôzneho druhu boli častejšie registrované v kontrolnej skupine (9/31 - 29 %) v porovnaní so základnou (0/31 - 0 %,  $p < 0,01$ ). V 2 (6,5 %) pozorovaniach u kontrolnej skupiny bola zistená akútna bronchitída, v 1 (3,2 %) - akútna pneumónia, dlhodobá leukopénia - 2 (6,5 %), hnisanie pooperačnej rany - 1 (3,2 %), kardiotoxicita - 1 (3,2 %), zhoršenie celkového stavu (zníženie na 2 úrovne podľa ECOG) - 1 (3,2 %). Celkovo infekčné komplikácie signifikantne častejšie boli zaregistrované v kontrolnej skupine (6/31 - 19,4 %,  $p < 0,01$ ). Infekčné komplikácie v skupine s Polyoxidoniom neboli pozorované (0%).

Priemerné intervaly medzi kúrami chemoterapie sa podstatne nelíšili v porovnávaných skupinách.

U pacientiek, ktoré dostávali chemo-radiačnú liečbu bol priemerný počet leukocytov pred 3. kúrou chemoterapie (za 7 - 10 dní pred 3. kúrou FAC končila radiačna terapia) signifikantne vyšší v skupine s Polyoxidoniom ( $4333,3 \pm 481,7$ ) ako v porovnaní s kontrolnou skupinou ( $3133,3 \pm 300,0$ ;  $p = 0,046$ ).

Vedľajšie účinky samotného POLYOXIDONIA neboli pozorované. Pri skúmaní východiskových ukazovateľov imunitného stavu zmeny neboli zistené; prakticky všetky priemerné hodnoty podľa skupín boli v rozmedzí fyziologickej normy. Avšak u 35 % pacientiek bolo zistené porušenie imunity, ktoré sa prejavovalo v znížení markerov CD7, CD4, CD8, CD20, CD38, HLA-DR, CD95.

V procese dynamického pozorovania bolo zistené, že v skupine pacientiek s pôvodne zníženými ukazovateľmi, ktoré dostávali Polyoxidonium, najsignifikantnejšie zmeny parametrov stavu imunitného systému boli v štatisticky signifikantnom zvýšení na normálne hodnoty obsahu CD3+ lymfocytov z  $49,0 \pm 2,9\%$ , do  $60,0 \pm 3,5\%$ , CD4+ lymfocytov z  $22,0 \pm 1,3\%$  do  $34,6 \pm 3,1\%$ , CD16+lymfocytov z  $7,9 \pm 0,5\%$  do  $12,2 \pm 1,4\%$ . Tendencia k zvýšeniu u CD8+, CD5+, CD7+ lymfocytov bola menej výrazná.

V kontrolnej skupine na pozadí terapie obnova daných ukazovateľov nebola zistená. U 29 % pacientiek (9 z 31) bolo pozorované značné zníženie pôvodne normálneho obsahu CD3+ lymfocytov z  $63,4 \pm 0,5\%$  na  $48,6 \pm 1,2\%$ , CD4+ z  $41,2 \pm 1,9\%$  do  $26,5 \pm 1,6\%$ . Zmenšenie hladiny CD16+ buniek bolo zistené u 35 % pacientiek (11 z 31) z  $20,8 \pm 1,4\%$  do  $11,8 \pm 1,3\%$ .

**Závery:**

Používanie POLYOXIDONIA v intervaloch medzi kúrami chemoterapie u pacientiek značne zlepšuje znášanlivosť liečby a hodnoverne znižuje frekvenciu vedľajších účinkov.

Bolo zistené kladné imunomodulačné pôsobenie preparátu Polyoxidonia predovšetkým u pacientiek s pôvodne zníženými imunologickými ukazovateľmi.