

Получена: 24 января 2017 / Принята: 18 февраля 2017 / Опубликовано online: 28 февраля 2017

УДК 618.19-006-085

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Юрий М. Фоменко¹, <http://orcid.org/0000-0002-7693-4171>

Валентина Б. Сирота¹, <http://orcid.org/0000-0001-6777-6864>

Гаухар Х. Тулеуова², <http://orcid.org/0000-0003-2069-0750>

Найля А. Кабилдина¹, <http://orcid.org/0000-0002-5616-1829>

Регина А. Нурсеитова¹, <http://orcid.org/0000-0001-7627-6124>

¹ Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда, Республика Казахстан;

² АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Караганда, Республика Казахстан

Резюме

Введение. В структуре злокачественных новообразований у женщин рак молочной железы занимает первое место. При местнораспространенном раке молочной железы (МР РМЖ) лечение начинается с неоадъювантной химиотерапии, стандартными режимами являются CMF, FAC, AC. В исследовании применен цитостатик Арглабин, выделенный из эндемичного растения для Центрального Казахстана – полыни гладкой.

Цель исследования – провести оценку токсичности разных режимов неоадъювантной химиотерапии МР РМЖ.

Материалы и методы.

В настоящее исследование включены 93 больных МР РМЖ в возрасте от 35 до 75 лет. Со 2 стадией рака - 60 больных, с третьей стадией – 33 пациентки. Все больные разделены на 3 группы – 2 исследуемые, одна – контрольная. В контрольную группу вошли 36 больных МР РМЖ, которые получали 4 курса неоадъювантной химиотерапии по схеме AC (доксорубицин 50 мг/м², циклофосфан 500 мг/м²). Исследуемая группа 1 из 30 пациенток получала 4 курса химиотерапии по схеме AC + Арглабин (Арглабин 370 мг/м² № 7 дней), исследуемая группа 2 из 27 пациенток - 4 курса монотерапии Арглабином.

Оценка гематологической токсичности проводилась согласно рекомендациям ВОЗ после 4 курсов химиотерапии. Статистическая обработка проводилась методами параметрической статистики с оценкой значимости различий по Стьюденту между показателями контрольной и исследуемых групп.

Для статистической обработки были использованы процедуры математической статистики, реализованы в прикладных программах «STATISTICA 10» и EXCEL.

Результаты. Наиболее выраженной гематологическая токсичность была в контрольной группе больных, получавших химиотерапию по схеме AC, нейтропения наблюдалась у (19,5±3,3)% больных; у пациенток, получавших схему AC+арглабин, - у (10,8±2,8)%; у больных, получавших монотерапию арглабином – (0,9±0,9)%.

Анемия I степени выявлены у больных контрольной группы и исследуемой группы 1, она наблюдалась у (5,6±1,9)% и (5,0±2,0)%, соответственно, и менее выражена у больных исследуемой группы 2 (1,9±1,3%). Тромбоцитопения I степени выражена у больных всех групп одинаково с невысокими показателями.

Выводы. Арглабин не вызывает нейтропению, включение арглабина в схему АС вызывает нивелирование токсического действия препаратов схемы АС. Арглабин обладает самой низкой токсичностью и нивелирует токсическое действие стандартной химиотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, токсичность химиотерапии.

Summary

ASSESSMENT OF TOXICITY OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

Yuriy M. Fomenko¹, <http://orcid.org/0000-0002-7693-4171>

Valentina B. Sirota¹, <http://orcid.org/0000-0001-6777-6864>

Gaukhar Kh. Tuleuova², <http://orcid.org/0000-0003-2069-0750>

Nailya A. Kabildina¹, <http://orcid.org/0000-0002-5616-1829>

Regina A. Nurseitova¹, <http://orcid.org/0000-0001-7627-6124>

¹ Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan

² International research and production holding "Phytochemistry", Karaganda, Kazakhstan

Introduction. In the structure of malignancies in women breast cancer (BC) takes 1st place. In locally advanced breast cancer (LABC) treatment begins with neoadjuvant chemotherapy (CTX), the standard protocols are CMF, FAC, AC. In the trial, we used cytostatic Arglablin isolated from plants endemic to Central Kazakhstan - wormwood smooth, as monotherapy and as addition to AC-protocol.

The objective of the trial - to assess the toxicity of different protocols of neoadjuvant CTX of LABC.

Methods: 93 patients with LABC (T2N1-2M0, T3N0-2M0) at the age from 35 to 75 years were included in the trial. With 2 stage - 60 patients, with the third stage - 33 patients. All patients were randomized into 3 groups: The control group (n=36) received 4 courses of neoadjuvant chemotherapy according to AC-protocol (doxorubicin 50 mg/m², cyclophosphan-500 mg/m² on day 1, repeated every three weeks) followed by radical mastectomy, 4 courses of adjuvant chemotherapy (AC), radiotherapy and hormone therapy if indicated. Investigative group 1 (n=30) received the same CTX but in combination with Arglablin at a dose of 370 mg/m² for 7 days. Investigative group 2 (n=27) received Arglablin as monotherapy.

Evaluation of hematological toxicity was performed according to WHO recommendations after 4 cycles of chemotherapy. Statistical processing was performed by methods of parametric statistics to estimate the significance of differences (Student's performance) between the control and test groups. Statistical analysis was used mathematical statistics procedures, implemented in applications «STATISTICA 10» and EXCEL.

Results. The most severe hematologic toxicity was in the control group receiving chemotherapy according to AC-protocol, neutropenia was observed at (19,5 ± 3,3)% of patients; patients receiving AC-protocol + Arglablin, - (10,8 ± 2,8)%; patients receiving Arglablin only - (0,9 ± 0,9)%.

Anemia I degree detected in patients of the control group and the test group 1, it was observed in (5,6 ± 1,9)% and (5,0 ± 2,0)%, respectively, and less pronounced in patients of the study group 2 (1,9 ± 1,3%). Thrombocytopenia I degree is expressed in patients of all groups equally with low rates.

Conclusion: Arglablin do not cause neutropenia. Addition of Arglablin to AC-protocol causes a leveling of the toxic effect CTX protocols.

Keywords: Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, toxicity of chemotherapy.

Түйіндіме

**ЖЕРГІЛІКТІ ТАРАЛҒАН СҮТ БЕЗІ ОНЫНЫҢ ЗИЯНДЫ
НЕОАДЬЮВАНТТЫ ХИМИОТЕРАПИЯНЫ БАҒАЛАУ****Юрий М. Фоменко**¹, <http://orcid.org/0000-0002-7693-4171>**Валентина Б. Сирота**¹, <http://orcid.org/0000-0001-6777-6864>**Гаухар Х. Тулеуова**², <http://orcid.org/0000-0003-2069-0750>**Найля А. Кабилдина**¹, <http://orcid.org/0000-0002-5616-1829>**Регина А. Нурсеитова**¹, <http://orcid.org/0000-0001-7627-6124>¹ Қарағанды мемлекеттік медициналық университеті, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;² АҚ ««Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі», Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

Кіріспе. Әйелдерде сүт безінің обыры жаңа құрылымды қатерлі ісік структурасында бірінші орын алады. Жергілікті таралған сүт безінің обырын емдеу неоадьювантты химиотерапиядан басталады, қарапайым режимдері CMF, FAC, AC болып келеді. Зерттеуде Орталық Қазақстан үшін эндемикті өсімдіктен бөлініп алынған цитостатик Арглабині қолданылған.

Зерттеудің мақсаты – ЖТ СБО неоадьювантты химиотерапияның әр режиміндегі улылығына бағалау өткізу.

Әдістері. Осы зерттеуге 35 пен 75 жас аралығында 93 ЖТ СБО науқас енгізілді. Обырдың 2-ші сатысында – 60 науқас, ал үшінші сатысында – 33 науқас. Барлық науқастар 3 топқа: 2 - зерттелетін, 1- бақылау болып жіктеледі. Бақылау топқа AC (доксорубин 50 мг/м², циклофосфан 500 мг/м²) үлгісі бойынша 4 курсты неоадьювантты химиотерапия алған, ЖТ СБО бар 36 науқас енгізілді. Зерттелген топқа 30 емделушіден 1 науқас 4 курсты AC + Арглабин (Арглабин 370 мг/м² № 7 күн) үлгісі бойынша химиотерапияны және зерттелетін топтың 27 емделушісінен 2 науқас 4 курсты Арглобинді монотерия алды.

Гематологиялық улылықты бағалау ВОЗ ұсынысымен химиотерапияның 4 курсынан кейін өткізіледі. Статистикалық өңдеу параметрлік статистика әдісімен өткізіледі және Студент бойынша бақылау және зерттеу топтарының көрсеткішінің басты бағалау ерекшелігі. Статистикалық өңдеуде математикалық статистика процедурасы қолданылады және «STATISTICA 10» и EXCEL қолданбалы бағдарламаларында жүзеге асады

Нәтижесі. Айқын гематологиялы зияндылық науқастардың бақылау тобында кездесті, AC үлгісі бойынша химиотерапия қабылдаған науқастарда нейтропения (19,5±3,3)% байқалды; AC+арглабин үлгісі бойынша қабылдаған науқастарда – (10,8±2,8)%; арглабин монотериясын қабылдаған науқастарда – (0,9±0,9)%.

Қан аздықтың I деңгейі бақылау тобы мен зерттеу тобының науқастарында анықталды, ол (5,6±1,9)% және (5,0±2,0)% байқалды, осыған сәйкес 2 топ науқастарында ол азырақ байқалады – (1,9±1,3%). Тромбоцитопенияның 1 деңгейі барлық топтарда бірдей және аз көрсеткіште байқалады.

Қорытынды. Арглабин нейтропен туғызбайды, арглабинді AC үлгісіне қосу нәтижесінде AC үлгісі арнаулы өнімдердің зиянды әрекеттерін жояды. Арглабин ең аз улылыққа ие және қарапайым химиотерапияның улылығын қалыпты деңгейде ұстайды.

Түйінді сөздер: Сүт безі обыры, неоадьювантты химиотерапия, химиотерапияның зияндылығы.

Библиографическая ссылка:

Фоменко Ю.М., Сирота В.Б., Тулеуова Г.Х., Кабилдина Н.А., Нурсеитова Р.А. Оценка токсичности неоадьювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы / / Наука и Здравоохранение. 2017. №1. С. 52-63.

Fomenko Yu.M., Sirota V.B., Tuleuova G.Kh., Kabildina N.A., Nurseitova R.A. Assessment of toxicity of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 1, pp. 52-63.

Фоменко Ю.М., Сирота В.Б., Тулеуова Г.Х., Кабилдина Н.А., Нурсеитова Р.А. Жергілікті таралған сүт безі обырының зиянды неоадьювантты химиотерапияны бағалау / / Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №1. Б. 52-63.

Введение

В структуре злокачественных новообразований у женщин рак молочной железы повсеместно, в том числе и в Казахстане, стойко занимает первое ранговое место. При этом в РК интенсивный показатель заболеваемости РМЖ в 2014г. составил 24,0‰ на 100 тыс. женского населения, а стандартизированный показатель - 21,9‰ на 100 тыс., что в абсолютных числах составляет 4142 новых случая. По смертности рак молочной железы занимает третье место после рака легкого и желудка (7,8‰). До 40% больных раком молочной железы к моменту начала лечения имеют местно-распространенную форму опухоли [7], поэтому неоадьювантная химиотерапия в настоящее время получила признание среди клиницистов большинства стран [11, 17, 21].

Неоадьювантная химиотерапия способствует переводу из инкурабельного состояния опухоли в резектабельное, ликвидирует микрометастазы, тем самым улучшает как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения. Неоадьювантная химиотерапия повышает процент полного морфологического регресса опухоли, выполнения органосохраняющих операций, снижает риск развития рецидива опухоли у женщин молодого возраста [13, 15, 23].

При местнораспространенном раке молочной железы (МР РМЖ) стандартным режимом неоадьювантного воздействия является химиотерапия по схемам CMF и FAC, но сейчас внедряются в практику новые противоопухолевые препараты с новым спектром действия (таксаны, винорельбин) [8, 12, 20].

Препарат «Арглабин» зарегистрирован в Республике Казахстан в качестве

противоопухолевого средства (регистрационное свидетельство РК-ЛС-5-№003950). Международное непатентованное название – Арглабин, он создан в РК (разработчик – Институт фитохимии МОН РК) на основе одноименного сесквитерпенового лактона, выделенного из эндемичного растения для Центрального Казахстана – полыни гладкой. Доклинические исследования препарата в монорежиме и в комбинации с другими противоопухолевыми средствами показали наличие цитостатического и иммуномодулирующего действий. Арглабин является ингибитором фермента фарнезилпротеинтрансферазы, участвующего в процессинге Ras-онкобелков, отвечающего за митотическую активность опухолевой клетки [2, 6, 9].

Представляет значительный интерес оценка эффективности и токсичности препарата «Арглабин» в качестве неоадьювантного лечения МР РМЖ в сравнении со стандартной неоадьювантной химиотерапией и в комбинации с ней.

Цель исследования – провести оценку токсичности разных режимов неоадьювантной химиотерапии МР РМЖ.

Материалы и методы исследования.

Данное исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы по рандомизированным пострегистрационным многоцентровым клиническим испытаниям оригинального лекарственного препарата Арглабин для включения его в протоколы лечения, проведенного в 2012-2014 годы.

Клиническое исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, базирующимися на Хельсинской Декларации и в соответствии с требованиями GCP и действующим законодательством. Тема

утверждена на заседании Центральной комиссии по вопросам этики при Министерстве здравоохранения Республики Казахстан от 09.10.2012 года за № 24(5). У всех пациентов бралось информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Процедура раскрытия рандомизационных кодов осуществлялась путем вскрытия конвертов, в которых вложены листы с указанием номера группы.

В настоящее исследование включены 93 больных МР РМЖ с впервые диагностируемой узловой формой рака молочной железы ($T_2N_{1-2}M_0$, $T_3N_{0-2}M_0$) с гистологической и иммуногистохимической верификацией, пролеченных в областном онкологическом диспансере г. Караганды. Возраст больных колебался от 35 до 75 лет. Третья часть больных наблюдалась в возрасте 41 – 50 лет, а около половины больных в возрасте 51 – 70 лет. Со 2 стадией опухолевого процесса наблюдалось 60 больных, с третьей стадией – 33 пациентки.

Все больные разделены на 3 группы – 2 исследуемые, одна – контрольная. В контрольную группу вошли 36 больных МР РМЖ, которые получали неоадъювантную химиотерапию по схеме АС: доксорубин – 50 мг/м², циклофосфан – 500 мг/м² каждые 21 день, всего 4 цикла. Далее оперативное лечение в объеме радикальной резекции или радикальной мастэктомии, еще 4 курса адъювантной химиотерапии по схеме АС, курс послеоперационной дистанционной лучевой терапии и гормонотерапия в течение 3-х лет наблюдения по показаниям.

Исследуемая группа 1 из 30 пациенток получала неоадъювантную химиотерапию по схеме АС + Арглабин: доксорубин – 50 мг/м², циклофосфан – 500 мг/м² + Арглабин 370 мг/м² № 7 дней, каждые 21 день, всего 4 цикла. Далее лечение было аналогичным ведению пациентов контрольной группы. В адъювантном режиме пациентки получали 4 курса химиотерапии по схеме АС + Арглабин.

В исследуемую группу 2 вошли 27 пациенток, которые в неоадъювантном и адъювантном режиме получали монотерапию Арглабином из расчета 370 мг/м² № 7 дней, каждые 21 день, всего по 4 цикла. Далее их

ведение было идентичным контрольной группы.

В исследование не были включены пациентки, имеющие:

- некомпенсированные сердечные заболевания, некорректируемый сахарный диабет, острые воспалительные процессы и другие заболевания, препятствующие проведению химиотерапии, лучевой терапии и радикальной мастэктомии;

- стойкую некорректируемую анемию, гранулоцитопению, тромбоцитопению, почечную недостаточность, не позволяющую провести химиотерапию;

- опухоль с выраженным воспалительным процессом, наличием распада и кровотечения из нее; одновременное наличие других злокачественных опухолей; в анамнезе аллергию на полынь.

Оценка непосредственных результатов проводилась сразу после проведения четырех курсов неоадъювантной химиотерапии. Эффективность комбинированного лечения оценивалась по стандартным критериям ВОЗ (1978) с использованием клинического, ультразвукового и маммографического методов. Оценка гематологической токсичности проводилась согласно рекомендациям ВОЗ (Geneva, 1979, 1985).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами параметрической статистики с оценкой значимости различий по Стьюденту между показателями контрольной и исследуемых групп. Для статистической обработки были использованы процедуры математической статистики, реализованные в прикладных программах «STATISTICA 10» и EXCEL.

Полученные результаты исследования

При исследовании клинического эффекта неоадъювантной химиотерапии больных МР РМЖ выявлено, что полного клинического ответа опухоли не получено ни в одной группе пациенток. Наиболее высокие показатели частичного ответа опухоли получены у больных, принимавших неоадъювантную полихимиотерапию по схеме АС в сочетании с Арглабином (63,3±8,8%), самые низкие показатели частичного ответа у пациенток, принимавших монотерапию Арглабином (25,9±8,4%); в контрольной группе пациенток,

получавших химиотерапию по схеме АС, частичный регресс составил $(58,3 \pm 8,2)\%$.

При оценке стабилизации процесса нет статистически значимого различия между тремя группами пациентов. Прогрессирование процесса статистически значимо выше в группе больных, получавших монотерапию Арглабином ($22,2 \pm 8,0\%$), по отношению к пациентам контрольной группы ($2,8 \pm 2,6\%$) и исследуемой группы 1 ($3,3 \pm 3,3\%$).

У больных раком молочной железы, получавших неоадъювантную полихимиотерапию, определялась как гематологическая, так и негематологическая токсичность.

Для оценки гематологической токсичности схем неоадъювантной химиотерапии рака

молочной железы сначала был проведен вариационный анализ показателей крови пациентов в каждой клинической группе перед курсами химиотерапии.

В таблице 1 представлено сравнение показателей гемоглобина после неоадъювантной химиотерапии при разных режимах. Средний показатель гемоглобина у пациенток, получавших химиотерапию по схеме АС, составил $(121,4 \pm 1,2)$ г/л, у больных, получавших химиотерапию по схеме АС+Арглабин, - $(123,9 \pm 1,8)$ г/л и у пациенток, получавших монотерапию Арглабином, - $(133,6 \pm 2,4)$ г/л, что статистически выше, чем в первых двух группах.

Таблица 1.

Показатели гемоглобина у больных раком молочной железы, получавших неоадъювантную химиотерапию при разных режимах.

№	Схема ХТ	Число наблюдений	М Среднее, г/л	Ошибка среднего m, %	Диапазон колебания		Достоверность по Стьюденту
					95% ДИв	95% ДИН	
1	Схема АС	36	121,4	1,24	123,94	118,92	$p_{1-2,3} \leq 0,05$
2	АС+арглабин	30	123,9	1,79	127,59	120,28	$p_{2-3} \leq 0,05$
3	Арглабин	27	133,6	2,41	138,53	128,69	$p_{1-2} \geq 0,05$

Показатели лейкоцитов у больных раком молочной железы, получавших неоадъювант-

ную химиотерапию при разных режимах перед операцией представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Показатели лейкоцитов у больных раком молочной железы, получавших неоадъювантную химиотерапию при разных режимах.

№	Схема ХТ	Число наблюдений	М $\times 10^9/\text{л}$	Ошибка среднего m, %	Диапазон колебания		Достоверность по Стьюденту
					95% ДИв	95% ДИН	
1	Схема АС	36	5,44	0,40	6,26	4,44	$p_{1-2,3} \geq 0,05$
2	АС+арглабин	30	5,91	0,36	6,65	5,17	$P_{2-1,3} \geq 0,05$
3	Арглабин	27	6,36	0,26	6,89	5,83	$p_{3-1,2} \geq 0,05$

Самые высокие показатели лейкоцитов наблюдали у пациенток, получавших монокимиотерапию арглабином ($6,36 \pm 0,3$) г/л, более низкие у пациенток, получавших химиотерапию по схеме АС+арглабин ($5,9 \pm 0,4$) г/л, самые низкие у пациенток, получавших химиотерапию по схеме АС ($5,4 \pm 0,4$) г/л ($p \geq 0,05$), но показатели трех групп статистически незначимы. При этом необходимо учесть то, что при химиотерапии

по схеме АС пациентки получали гемостимулирующую терапию, в остальных группах - нет. В группе больных, получавших химиотерапию по схеме АС+Арглабин, иммуномодулирующую роль выполнял арглабин.

Показатели тромбоцитов у пациенток, получавших неоадъювантную химиотерапию при разных режимах перед операцией, представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Показатели тромбоцитов у больных раком молочной железы, получавших неoadъювантную химиотерапию при разных режимах химиотерапии.

№	Схема ХТ	Число наблюдений	М $\times 10^9/\text{л}$	Ошибка среднего $m, \%$	Диапазон колебания		Достоверность по Стьюденту
					95% ДИв	95% ДИн	
1	Схема АС	36	266,0	10,40	287,67	244,03	$p_{1-2,3} \geq 0,05$
2	АС+арглабин	30	291,6	21,57	335,73	247,48	$P_{2-1,3} \geq 0,05$
3	Арглабин	27	237,2	10,21	258,08	216,37	$p_{3-1,2} \geq 0,05$

Самые высокие показатели тромбоцитов у пациенток, получавших химиотерапию по схеме АС+арглабин ($291,6 \pm 21,6$), то есть самый высокий риск тромбообразования. Самые низкие показатели тромбоцитов у пациенток, получавших химиотерапию арглабином ($237,2 \pm 10,2$), статистически значимых различий в показателях тромбоцитов при разных режимах химиотерапии не выявлено. Все показатели тромбоцитов в пределах нормы.

Далее проведена оценка гематологической токсичности согласно рекомендациям ВОЗ, используя частотный анализ.

Наиболее выраженной гематологическая токсичность была в контрольной группе больных, получавших полихимиотерапию по схеме АС. У данной категории больных нейтропения наблюдалась у ($19,5 \pm 3,3$)%

больных. У пациенток, получавших неoadъювантную химиотерапию АС+арглабин (исследуемая группа 1), - у ($10,8 \pm 2,8$)%, у больных, получавших монотерапию арглабином (исследуемая группа 2) – у ($0,9 \pm 0,9$)%. Арглабин не вызывает нейтропению, включение арглабина в схему АС вызывает нивелирование токсического действия препаратов схемы АС.

Анемия I степени выявлены у больных контрольной группы и исследуемой группы 1, она наблюдалась у ($5,6 \pm 1,9$)% и ($5,0 \pm 2,0$)%, соответственно, и менее выражена у больных исследуемой группы 2 ($1,9 \pm 1,3$ %), но разница статистически незначима.

Тромбоцитопения I степени выражена у больных всех групп одинаково с невысокими показателями (таблица 4).

Таблица 4.

Гематологическая токсичность неoadъювантной полихимиотерапии и арглабина у больных раком молочной железы ($M \pm m$).

Гематологическая токсичность	Группы больных по методу лечения		
	АС (пациентов - 36, курсов - 144) абс (%)	АС+арглабин (пациентов - 30, курсов - 120) абс (%)	Арглабин (пациентов - 27, курсов - 108) абс (%)
Нейтропения всего	28 ($19,5 \pm 3,3$ %)	13 ($10,8 \pm 2,8$ %)*	1 ($0,9 \pm 0,9$ %)**
1 степень	16 ($11,1 \pm 2,6$ %)	8 ($6,7 \pm 2,3$ %)	1 ($0,9 \pm 0,9$ %)
2 степень	8 ($5,6 \pm 1,9$ %)	4 ($3,3 \pm 1,6$ %)	-
3-4 степень	4 ($2,8 \pm 1,4$ %)	1 ($0,8 \pm 1,0$ %)	-
Анемия всего	8 ($5,6 \pm 1,9$ %)	6 ($5,0 \pm 2,0$ %)	2 ($1,9 \pm 1,3$ %)
1 степень	8 ($5,6 \pm 1,9$ %)	6 ($5,0 \pm 2,0$ %)	2 ($1,9 \pm 1,3$ %)
2 степень	-	-	-
3-4 степень	-	-	-
Тромбоцитопения всего	9 ($6,3 \pm 2,0$ %)	6 ($5,0 \pm 2,0$ %)	5 ($4,6 \pm 2,0$ %)
1 степень	9 ($6,3 \pm 2,0$ %)	6 ($5,0 \pm 2,0$ %)	5 ($4,6 \pm 2,0$ %)
2 степень	-	-	-
Примечание – * статистически значима ниже нейтропения у больных в исследуемой группе 1 по отношению к контрольной группе ($p \leq 0,05$).			
** статистически значима ниже нейтропения у больных в исследуемой группе 2 по отношению к пациенткам контрольной группы и исследуемой группы 1 ($p \leq 0,05$).			

Тромбоцитопения I степени в группе больных, получавших химиотерапию по схеме АС, выявлена в (6,3±2,0)%; в группе пациенток, принимавших химиотерапию по схеме АС+Арглабин, - в (5,0±2,0)%; в группе пациенток, принимавших монотерапию Арглабином, - в (4,6±2,0)% случаев. Показатели статистически незначимы. Негематологическая токсичность включает тошноту, рвоту, мукозиты,

гепатотоксичность, нефротоксичность и аллергическую реакцию.

Тошнота и рвота одинаково часто встречалась у пациенток контрольной группы и исследуемой группы 1 – в (19,5±3,3)% и (13,3±3,1)% случаев, соответственно. Мукозиты, аналогично, составили (9,7±2,5)% и (5,0±2,0)%, соответственно (таблица 5). Арглабин не вызывает тошноты и рвоты.

Таблица 5.

Негематологическая токсичность неоадьювантной полихимиотерапии и арглабина у больных раком молочной железы (M±m).

Негематологическая токсичность	Группы больных по методу лечения		
	АС (пациентов - 36, курсов - 144) абс (%)	АС+арглабин (пациентов - 30, курсов - 120) абс (%)	Арглабин (пациентов - 27, курсов - 108) абс (%)
Тошнота, рвота всего	28 (19,5±3,3%)	16 (13,3±3,1%)	-
1-2 степени	28 (19,5±3,3%)	16 (13,3±3,1%)	-
3-4 степени	-	-	-
Мукозиты всего	14 (9,7±2,5%)	6 (5,0±2,0%)	-
1-2 степени	14 (9,7±2,5%)	6 (5,0±2,0%)	-
3-4 степени	-	-	-
Гепатотоксичность всего	16 (11,1±2,6%)*	5 (4,2±1,8%)	3 (2,8±1,6%)
1-2 степени	16 (11,1±2,6%)*	4 (3,3±1,6%)	3 (2,8±1,6%)
3-4 степени	-	1 (0,8±0,8%)	-
Нефротоксичность всего	2(1,4±0,98%)	-	-
1-2 степени	2(1,4±0,98%)	-	-
3-4 ст	-	-	-
Аллергические реакции всего	-	5 (4,2±1,8%)	3 (2,8±1,6%)
1-2 ст (преходящая сыпь, крапивница)	-	5 (4,2±1,8%)	3 (2,8±1,6%)
3-4 ст (бронхоспазм, анафилаксия)	-	-	-

Примечание – * статистически значима выше гепатотоксичность у больных в контрольной группе по отношению к исследуемым группам 1 и 2 (p≤0,05).

Наибольшей гепатотоксичностью обладает режим полихимиотерапии по схеме АС, где она наблюдалась в (11,1±2,6)% случаев, уменьшается в два раза у больных исследуемых группах 1 и 2 (4,2±1,8% и 2,8±1,6%, соответственно). Нефротоксичность наблюдали только у пациенток контрольной группы (1,4±0,98%).

У больных, получавших арглабин, возможны аллергические реакции в виде сыпи на коже, которые наблюдали в (4,2±1,8)% случаев в исследуемой группе 1 и в (2,8±1,6)% случаев исследуемой группы 2, поэтому перед

началом лечения необходимо проверять у пациентов переносимость препарата Арглабин, за сутки до введения препарата дать 1 флакон растворенного Арглабина per os и наблюдать. Если в течение суток не будет сыпи на коже и зуда, бронхоспазма, можно начинать лечение.

Обсуждение результатов

Проведено исследование гематологической и негематологической токсичности неоадьювантной химиотерапии в трех режимах у пациентов МР РМЖ. Наиболее выраженной гематологическая токсичность

была в контрольной группе больных, получавших полихимиотерапию по схеме АС, нейтропения наблюдалась у $(19,5 \pm 3,3)\%$ больных. Включение арглабина в схему АС вызывает нивелирование токсического действия препаратов схемы АС. Арглабин обладает самой низкой токсичностью и нивелирует токсическое действие стандартной полихимиотерапии.

Неoadъювантное лечение при МР РМЖ дает возможность значительно уменьшить размеры первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов, достичь операбельности, рано воздействовать на возможно существующие отдаленные микрометастазы, выявить опухоли, нечувствительные к данному режиму химиотерапии, и, таким образом, определить более рациональное послеоперационное адъювантное лечение. Преимущества неoadъювантной химиотерапии очевидны. Дальнейшее повышение ее эффективности ограничено дозой токсичностью [16, 18]. При стандартной полихимиотерапии нейтропения встречается у 81%, анемия – у 25% и тромбоцитопения – у 20%.

В мультицентровом исследовании 97 больным МР РМЖ, получавшим эпирубицин 100 мг/м^2 внутривенно в 1 день + винорельбин 25 мг/м^2 внутривенно, 30 минутная инфузия в 1 и 5 дни. Лечение повторялось через каждые 21 день, проводилось до 8 курсов химиотерапии. Лечение сопровождалось поддержкой гранулоцитарным колониестимулирующим фактором с 7 по 12 дни каждого курса. Частота объективного эффекта составила 70,6%, стабилизация процесса в 18,5% случаев. Но наряду с высокой эффективностью данная комбинация продемонстрировала выраженную токсичность: нейтропения 4 степени у 36% больных, в 26% случаев она сопровождалась лихорадкой, мукозиты 3-4 степени отмечены у 28% больных [22].

Схема химиотерапии FAC, используемая при раке молочной железы, обладает умеренной гематологической токсичностью, I-II степени, имеющую прямую корреляционную зависимость от предыдущего лечения и количества проведенных курсов химиотерапии. У всех больных лейкопения,

нейтропения, анемия, тромбоцитопения III–IV степени к очередному курсу химиотерапии по схеме FAC не определялась, что не требовало отсрочки курсов лечения и редукции доз химиопрепаратов [3, 5].

Химиотерапия является одним из основных методов лечения рака, позволяющая не только продлить продолжительность жизни больного, но и улучшить ее качество. Отсюда такой интерес клиницистов к переносимости химиотерапии, ибо качество жизни сегодня является одним из основных критериев оценки результатов лечения [4, 14].

Все вышеперечисленное свидетельствует о важности поиска цитостатиков избирательного действия, менее токсичных, с высокой эффективностью действия на опухоль. В настоящее время применение фитопрепаратов является достаточно перспективным направлением в комплексном лечении онкологических больных. Установлено, что арглабин препятствует фарнезилрованию клеточных белков. Ras-протеин является протоонкогеном около 30% рака человека, в том числе рака молочной железы. Он синтезируется в цитозоле в виде протоонкогена и затем претерпевает посттрансляционную модификацию, которая включает фарнезилрование с помощью фермента фарнезилпротеинтрансферазы, отщепление трех С-терминальных аминокислотных остатков с помощью протеазы. Модифицированный ras-белок связывается с внутренней стороны плазматической мембраны и участвует в трансдукции митогенного сигнала [19]. Арглабин является конкурентным ингибитором фарнезилтрансферазы [10], что способствует торможению митотической активности опухолевых клеток.

Кроме того, арглабин, снижая уровень АТФ опухолевой клетки [1], может вызвать дестабилизацию митохондрий клетки, которая начинается с падения трансмембранного потенциала внутренней митохондриальной мембраны и сопровождается выходом в цитозоль апоптогенных факторов: проапоптотических белков bcl 2, Вах-белка, вызывая апоптоз клетки. То есть, арглабин, обладая определенной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток.

В настоящее время эффективность химиотерапии оценивается уже не только с точки зрения непосредственных цитотоксических эффектов, но и с учетом иммуномодифицирующих эффектов, в разной мере присущих многим химиопрепаратам. Различные иммунокомпетентные клетки неодинаково реагируют на одни и те же химиопрепараты, что, вероятно, и определяет иммуномодулирующие эффекты. Показано, что арглабин обладает иммуномодулирующим действием [19], малотоксичен и хорошо переносится пациентами.

Таким образом, можно сделать заключение, что арглабин обладает самой низкой токсичностью и нивелирует токсическое действие стандартной химиотерапии.

Выводы:

Клиническая эффективность неoadъювантной химиотерапии по схеме АС и АС + Арглабин оказалась одинаковой и достоверно превосходила монотерапию арглабином.

У пациенток, принимавших монотерапию арглабином, отмечены самые высокие показатели гемоглобина ($133,6 \pm 2,4$) г/л, которые достоверно выше, чем у пациенток, принимавших химиотерапию по схеме АС ($121,4 \pm 1,2$) г/л и АС+арглабин ($123,9 \pm 1,8$) г/л.

Самые высокие показатели лейкоцитов наблюдали у пациенток, получавших монокимиотерапию арглабином ($6,36 \pm 0,3$) г/л, самые низкие у пациенток, получавших химиотерапию по схеме АС ($5,4 \pm 0,4$) г/л ($p \geq 0,05$) при сопроводительной гемостимулирующей терапии при схеме АС и ее отсутствии в остальных группах.

Статистически значимых различий в показателях тромбоцитов при разных режимах химиотерапии у пациенток МР РМЖ не выявлено.

Наиболее выраженной гематологическая токсичность была в контрольной группе больных, получавших полихимиотерапию по схеме АС, нейтропения наблюдалась у ($19,5 \pm 3,3$)% больных. Арглабин не вызывает нейтропению, включение арглабина в схему АС вызывает нивелирование токсического действия препаратов схемы АС. Арглабин обладает самой низкой токсичностью и нивелирует токсическое действие стандартной химиотерапии.

Литература:

1. Адекенов С.М. Арглабин – противоопухолевое средство из полыни гладкой (*Artemisia glabella kar. et kir.*) // Российский биотерапевтический журнал. 2002. №2(1). С. 5 – 7.
2. Адекенов С.М. Перспективы производства и применения нового оригинального препарата «Арглабин» // Мат. международной научно-практической конференции «Клинические аспекты применения противоопухолевого препарата Арглабин», Караганда, 2002. С. 12 - 24.
3. Иванова Ф.Г., Николаева Т.Н., Горбунова В.А. Изучение эффективности и токсичности стандартной схемы химиотерапии при раке молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2009. 5(35). С. 54 – 57.
4. Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Понятие качества жизни больных онкологического профиля // Онкология. 2000. № 1-2. С. 25-27.
5. Крячок И.А., Сивак Л.А., Алексик Е.М., Губарева А.А. и др. Оценка гематологической токсичности химиотерапии по схеме FАС у больных со злокачественными опухолями грудной железы // Клиническая онкология. 2012. №3(3). С. 1 -5.
6. Мезенцева М.В., Щербенко В.Э., Ершов Ф.И., Козаченко Н.В. Иммунологическая эффективность арглабина в терапии рака молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. 2005. № 2. С. 64 - 67.
7. Нургазиев Р.И., Сейтказина Г.Д., Байпеисов Д.М. и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2014 год (статистические материалы), Алматы. 2015. 138 с.
8. Семглазов В.Ф., Семглазов В.В., Божок А. Таксаны в адъювантном и неoadъювантном лечении рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2004. Т. 25, №2. С.1-8.
9. Шайкенов Т.Е., Бейкер Ф.Л., Вульфенбаргер Л., Адекенов С.М. Влияние арглабина на индукцию апоптоза опухолевых клеток и ингибирование фанезилтрансферазы как возможный механизм действия // Российский биотерапевтический журнал. 2005. № 2. С. 18 - 23.
10. Шайкенов Т.Е., Рахимов К.Д., Адекенов С.М. Об избирательном действии препарата

Арглабин на трансформированные клетки in vitro // Вестник АН РК. 1996. № 6. С. 55 – 59.

11. Bear H.D., Anderson S., Smith R.E., et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 // J Clin Oncol. 2006. 24(13). P. 2019-27.

12. Bidard F.C., Matthieu M.C., Chollet P. et al. p53 status and efficacy of primary anthracyclines/alkylating agent-based regimen according to breast cancer molecular classes // Ann Oncol. 2008. 19. P. 1261-1265.

13. Chollet P., Amat S., Cure H., et al. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer // Brit. J. Cancer. – 2002. – Vol. 86. – P. 1041 – 1046.

14. Fallowfield L. Quality of life: a new perspective for cancer patients // Nat Rev Cancer. 2002. P. 873 – 879.

15. Hudis C., Modis S. Preoperative chemotherapy for breast cancer: miracle or mirage? JAMA. 2007. 298. P. 2665 – 67.

16. Lena M., Zatorre A. High efficacy of paclitaxel and doxorubicin as first line therapy in advanced breast cancer // Chemother. 2000. № 4(12). P. 367 – 373.

17. Mieog J.S., van der Hage J.A., van de Velde C.J. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer // Br J Surg. 2007. 94. P. 1189 – 200.

18. Pinedo H.M., Honkoop A.H., Hoekman K. et al. Improved disease-free survival of patients with locally advanced breast cancer using prolonged dose intensive neoadjuvant doxorubicin, cyclophosphamide and QM-CSF // Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. 1996. № 15. A 88.

19. Shaikenov T.E., Adekenov S.M., Baker F.L. et al. Arglabin inhibits farnesylation of ras protein and cell proliferation // Proceeding of the AACR, 90th Annual meeting, Philadelphia, 1999. Abstract 2474.

20. Untch M., Konecny G., Ditsch N. et al. Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomized AGO study // Proc Am Soc Clin Oncol. 2002. 21. abstr. 133.

21. Van de Wiel M. Neoadjuvant systemic therapy in breast cancer: Challenges and

uncertainties // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Dec 14. 210. P. 144-156.

22. Vici P., Colucci Q., Qebbia V. et al. First-line treatment with epirubicin and vinorelbine in metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. P. 2689 – 2694.

23. Zardavas D., Piccart M. Neoadjuvant therapy for breast cancer // Annu Rev Med. 2015. 66. P. 31 – 48.

References:

1. Adekenov S.M. Arglabin – protivopuholevoe sredstvo iz polyni gladkoi (Artemisia glabella kar. et kir.) [Arglabin - antitumor agent of wormwood smooth]. Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal [Russian Biotherapeutic Journal]. 2002. №2(1). P. 5 – 7.

2. Adekenov S.M. Perspektivy proizvodstva i primeneniya novogo original'nogo preparata «Arglabin» [Prospects of the production and use of the new original drug "Arglabin"]. Mat. mezhdunar. nauchno-praktich. konferentsii «Klinicheskie aspekty primeneniya protivopuholevogo preparata Arglabin», Karaganda, 2002. P. 12 - 24.

3. Ivanova F.G., Nikolaeva T.N., Gorbunova V.A. Izuchenie effektivnosti i toksichnosti standartnoi skhemy khimioterapii pri rake molochnoi zhelezy [The study of the efficacy and toxicity of standard regimens in breast cancer]. Sibirskii onkologicheskii zhurnal [Siberian Journal of Oncology]. 2009. 5(35). P. 54 – 57.

4. Ionova T.I., Novik A.A., Suhonos Ju.A. Ponyatiye kachestva zhizni bol'nykh onkologicheskogo profilya [The concept of quality of life of cancer patients]. Onkologiya [Oncology]. 2000. № 1-2. P. 25-27.

5. Kryachok I.A., Sivak L.A., Aleksik E.M., Gubareva A.A. i dr. Otsenka gematologicheskoi toksichnosti khimioterapii po sheme FAC u bol'nykh so zlokachestvennymi opukholyami grudnoi zhelezy [Evaluation of the hematologic toxicity of the chemotherapy by FAC scheme in patients with malignant tumors of breast]. Klinicheskaya onkologiya [Clinical Oncology]. 2012. №3(3). P. 1 -5.

6. Mezenceva M.V., Shherbenko V.Je., Ershov F.I., Kozachenko N.V. i dr. Immunologicheskaya effektivnost' arglabina v terapii raka molochnoi zhelezy [Immunological effectiveness of Arglabin in the treatment of breast cancer]. Rossiiskii

bioterapevticheskii zhurnal [Russian Biotherapeutic Journal]. 2005. № 2. P. 64 - 67.

7. Nurgaziev R.I., Seitkazina G.D., Baipeisov D.M. i dr. *Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazakhstan za 2014 god (statisticheskie materialy)* [Indicators of Oncology Service of the Republic of Kazakhstan for 2014 (statistical data)], Almaty. 2015. 138 p.

8. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Bozhok A. Taksany v ad'yuvantnom i neoad'yuvantnom lechenii raka molochnoy zhelezy [Taxanes in the adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer]. *Voprosy onkologii* [Problems in oncology]. 2004. T. 25, №2. P. 1- 8.

9. Shaikenov T.E., Beiker F.L., Vul'finbarger L., Adekenov S.M. Vliyanie arglabina na induktsiyu apoptoza opuholevyh kletok i ingibirovanie farneziltransferazy kak vozmozhnyy mekhanizm deystviya [Arglabin Effect on tumor cell apoptosis induction and inhibition of farnesyl transferase as a possible mechanism of action]. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal* [Russian Biotherapeutic Journal]. 2005. № 2. P. 18 - 23.

10. Shajkenov T.E., Rahimov K.D., Adekenov S.M. Ob izbiratel'nom deystvii preparata Arglabin na transformirovannye kletki in vitro [On the selective effect of the drug on Arglabin transformed cells in vitro]. *Vestnik AN RK* [Herald of the Academy of Sciences of Kazakhstan]. 1996. № 6. P. 55 – 59.

11. Bear H.D., Anderson S., Smith R.E., et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2006. 24(13). P. 2019-27.

12. Bidard F.C., Matthieu M.C., Chollet P. et al. p53 status and efficacy of primary anthracyclines/alkylating agent-based regimen according to breast cancer molecular classes. *Ann Oncol*. 2008. 19. P. 1261-1265.

13. Chollet P., Amat S., Cure H., et al. Prognostic significance of a complete pathological

response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *Brit. J. Cancer*. 2002. Vol. 86. P. 1041 – 1046.

14. Fallowfield L. Quality of life: a new perspective for cancer patients. *Nat Rev Cancer*. 2002. P. 873 – 879.

15. Hudis C., Modis S. Preoperative chemotherapy for breast cancer: miracle or mirage? *JAMA*. 2007. 298. P. 2665 – 67.

16. Lena M., Zatorre A. High efficacy of paclitaxel and doxorubicin as fist line therapy in advanced breast cancer. *Chemother*. 2000. № 4(12). P. 367 – 373.

17. Mieog J.S., van der Hage J.A., van de Velde C.J. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg*. 2007. 94. P.1189 – 200.

18. Pinedo H.M., Honkoop A.H., Hoekman K. et al. Improved disease-free survival of patients with locally advanced breast cancer using prolonged dose intensive neoadjuvant doxorubicin, cyclophosphamide and QM-CSF. *Proc Annu Meet Am Sol Clin Oncol*. 1996. № 15. A 88.

19. Shaikenov T.E., Adekenov S.M., Baker F.L. et al. Arglabin inhibits farnesylation of ras protein and cell proliferation. *Proceeding of the AACR, 90th Annual meeting*, Philadelphia, 1999. Abstract 2474.

20. Untch M, Konecny G, Ditsch N et al. Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomized AGO study. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002. 21. abstr. 133.

21. Van de Wiel M. Neoadjuvant systemic therapy in breast cancer: Challenges and uncertainties. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Dec 14. 210. P. 144-156.

22. Vici P., Colucci Q., Qebbia V. et al. First-line treatment with epirubicin and vinorelbine in metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2002. Vol. 20. P. 2689 – 2694.

23. Zardavas D, Piccart M. Neoadjuvant therapy for breast cancer. *Annu Rev Med*. 2015. 66. P. 31 – 48.

Контактная информация:

Сирота Валентина Брониславовна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии Карагандинского Государственного медицинского университета, г. Караганда, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 100022, г. Караганда, ул. Белорусская, дом 2;

E-mail: sirota_vb@mail.ru.

Телефон: дом. 8 7212 514912; сот: 8 777 33 88 109