

*V. B. Sirota, K. Zh. Musulmanbekov*

## ARGLABIN IN THERAPY OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

*Karaganda State Medical Academy MH RK, Karaganda, Kazakhstan*

### ABSTRACT

Intratumoral and intravenous administration of Arglabin in patients with locally advanced breast cancer enabled to increase therapeutic effect of the radiation therapy (RT) to 30 % as compared with the control group of patients. Combination of intravenous and intratumoral administration of Arglabin with pre-surgery RT increases the percentage of post-radiation 3–4 stage pathomorphosis to 15.1 and 28.0, respectively. Intravenous administration of Arglabin increased the two- and three-year survival rate to 30 % and non-recurrent two-, three- and four-year survival — to 41.2 %, 61.7 % and 27.3 %, respectively ( $p < 0.001$ ) and resulted in two-fold increase of survival median.

**Key words:** breast cancer, Arglabin, radiation therapy, long-term results of therapy.

*В. Б. Сирота, К. Ж. Мусулманбеков*

## АРГЛАБИН В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Карагандинская государственная медицинская академия МЗ РК, г. Караганда, Казахстан*

### РЕЗЮМЕ

Интраоперационное и внутривенное применение арглабина у больных местнораспространенным раком молочной железы позволило увеличить терапевтический эффект лучевой терапии (ЛТ) на 30 % по сравнению с контрольной группой. Применение арглабина при предоперационной ЛТ повышает эффективность постлучевого патоморфоза 3–4-й степени при его внутривенном и интраоперационном введении на 15,1% и 28,0 % соответственно. Внутривенное применение арглабина повысило 2- и 3-летнюю кумулятивную выживаемость на 30 %, безрецидивную 2-, 3-, 4-летнюю выживаемость на 41,2%, 61,7 и 27,3 % соответственно ( $p < 0.001$ ), а также медиану выживаемости в 2 раза.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, арглабин, лучевая терапия, отдаленные результаты лечения

### ВВЕДЕНИЕ

Лечение местнораспространенного рака молочной железы (МРМЖ) — комплексное, с использованием методов локального и общего воздействия на опухоль. Значительная часть (30–60 %) больных РМЖ к моменту начала лечения имеют местнораспространенную форму опухоли [1], поэтому неоадьювантная химиотерапия в настоящее время получила признание среди клиницистов большинства стран [4]. Часть исследователей рекомендуют проведение неоадьювантной полихимиотерапии перед оперативным вмешательством [3; 5], другие авторы — перед предоперационной радиотерапией [2], третьи — на фоне лучевой терапии с последующим оперативным вмешательством [6]. Нами в клинике при предоперационной ЛТ применен арглабин в монорежиме. Цель исследования — выявить влияние арглабина на непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения МРМЖ при его применении.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее исследование включены 162 больных МРМЖ, пролеченных в Карагандинском областном онкологическом центре. Возраст больных колебался от 35 до 75 лет. 1/3 больных наблюдалась в возрасте 41–50 лет, а около половины больных — в возрасте 51–70 лет. Со II стадией опухолевого процесса было 49 больных, с III стадией — 73.

В зависимости от метода лечения пациенты были разделены на 3 группы.

В 1-ю группу вошло 30 больных МРМЖ, в комплексное лечение которых было включено интраоперационное введение арглабина при предоперационной ЛТ мелкими фракциями по 2 Гр на аппаратах «АГАТ-С» и «АГАТ-Р» на опухоль и регионарные лимфоузлы, СОД соответственно 50–46 Гр. Арглабин вводили в виде 2%-ного раствора из расчета 2 мг препарата на 1 см<sup>3</sup> опухоли под контролем ультразвуковой топометрии

2 раза в нед за 10–15 мин до сеанса лучевой терапии. Суммарная доза в зависимости от объема опухоли варьировала от 80 до 1500 мг арглабина (Патент РК № 23870 от 14.05.1998 г.). Эффективность интратуморального введения арглабина оценивали клинически, по изменению объема опухоли согласно данным ультразвуковой топометрии, проводимой в динамике ЛТ и перед операцией, по степени выраженности постлучевого патоморфоза опухоли и результатам наблюдаемой и безрецидивной выживаемости. Оперативное вмешательство проведено через 10 дней после лучевой терапии 27 больным в объеме радикальной мастэктомии по Пейти с последующей химиогормонотерапией. 3 больным хирургическое вмешательство не выполнено из-за отказа от операции или наличия противопоказаний к ней.

Во 2-ю группу вошли 42 больных МРМЖ, в комплексное лечение которых включен курс неоадьювантной монотерапии арглабином при предоперационной ЛТ. Арглабин вводили по 185 мг/м<sup>2</sup> в виде 2%-ного раствора внутривенно за 15–20 мин до сеанса лучевой терапии. Методика фракционирования дозы та же, что и у больных 1-й группы. Количество введений арглабина — 15–20, суммарная доза варьировала от 3600 до 6000 мг (Положительное решение на предварительный патент, заявка № 2001/1424.1-11982/2). Оценка эффективности неоадьювантной монокимиотерапии арглабином проводилась по тем же параметрам, что и больным 1-й группы. Из этой группы 38 больным проделано оперативное вмешательство в объеме радикальной мастэктомии по Пейти или Маддену.

В 3-ю группу включены 50 больных МРМЖ, получавших комплексное лечение без арглабина в классическом варианте (предоперационная ЛТ мелкими фракциями + радикальная мастэктомия по Пейти + химиогормонотерапия). Эти больные составили группу контроля. Оперативное лечение сделано 43 больным.

Оценку непосредственного объективного эффекта терапии проводили по методике, предложенной ВОЗ (1978). Актуариальные расчеты наблюдаемой и безрецидивной выживаемости проводили по Е. Kaplan — Р. Meier «с учетом дожития» и вычисляли медиану выживаемости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение клинического эффекта в исследуемых группах показало, что показатели лучевого лечения у больных, получавших арглабин, выше, чем у больных контрольной группы. При интратуморальном применении арглабина полный ответ опухоли был отмечен у 16 (53,3±9,1 %) из 30 больных, частичная регрессия опухоли достигнута у 11 (36,7±8,8 %) больных, у 3 (10,0±5,5 %) пациентов отмечена стабилизация процесса, ни у одной больной не было увеличения опухолевого узла.

При внутривенном применении арглабина полный ответ опухоли был отмечен у 20 (47,6±7,7 %) из 42 больных, частичная регрессия опухоли достигнута у 18 (42,9±7,6 %), у 4 (9,5±4,5 %) — отмечена стабили-

зация процесса, увеличения опухолевого узла не было отмечено также ни у одной больной.

В контрольной группе больных, получавших только лучевое лечение, полная регрессия отмечена у 5 (10,0±4,2 %) из 50 больных. Частичная регрессия опухоли молочной железы наблюдалась у 25 (50,0±2,2 %) женщин, регрессия опухоли менее, чем на 50 %, отмечена у 17 (34,0±6,7 %) больных, у 3 (6,0±3,4 %) женщин выявлено дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса на фоне лучевой терапии.

Таким образом, положительный клинический эффект лучевой терапии в испытуемых группах с интратуморальным применением арглабина составил 90 %, при внутривенном введении препарата — 90,5 %, а в контрольной — 60 %. Сочетание арглабина с облучением позволило увеличить терапевтический эффект лучевой терапии на 30 % по сравнению с контрольной группой.

Объем опухолей варьировал в больших пределах (2,0–90,4 см<sup>3</sup>), средний показатель составил в контрольной группе 15,5±0,35 см<sup>3</sup>, в группе с интратуморальным применением арглабина — 16,6±0,36 см<sup>3</sup>, в группе с внутривенным введением арглабина — 22,2±0,39 см<sup>3</sup>. Средние объемы опухоли в испытуемых группах в ходе ЛТ и перед операцией достоверно меньше ( $p < 0,001$ ), чем у больных контрольной группы. При этом степень уменьшения объема опухоли в сравниваемых группах различна. Так, у больных, получавших лучевое лечение с интратуморальным введением арглабина, опухоль уменьшилась в 5,5 раз, у больных, получавших арглабин внутривенно, — в 8,5 раза, а у больных контрольной группы — в 2,8 раза. Следует отметить, что регрессия опухоли на всех этапах была относительно равномерной.

Результаты, представленные в табл. 1, демонстрируют относительно равномерный регресс опухоли на этапах лучевого лечения в зависимости от исходной вели-

Таблица 1  
Динамика регрессии объема опухоли молочной железы в зависимости от исходной величины в ходе лучевой терапии

| Исходный объем, см <sup>3</sup> | Метод лечения | Количество больных | Объем опухоли, см <sup>3</sup> (M±m) |                    |               |                 |
|---------------------------------|---------------|--------------------|--------------------------------------|--------------------|---------------|-----------------|
|                                 |               |                    | До лечения                           | В середине лечения | После лечения | Перед операцией |
| < 5,0                           | ЛТ            | 16                 | 2,6±0,15***                          | 2,6±0,27*          | 1,9±0,21**    | 1,8±0,18***     |
|                                 | ЛТ+А в/оп     | 8                  | 4,2±0,09*                            | 1,8±0,17           | 0,8±0,14      | 0,5±0,16***     |
|                                 | ЛТ+А в/в      | 12                 | 3,0±0,12                             | 2,0±0,18           | 1,4±0,17      | 0,8±0,12        |
| 5,1–10,0                        | ЛТ            | 11                 | 7,7±0,08***                          | 5,2±0,30           | 3,4±0,22*     | 2,7±0,16***     |
|                                 | ЛТ+А в/оп     | 8                  | 7,1±0,09                             | 4,5±0,23***        | 2,8±0,34***   | 0,95±0,2***     |
|                                 | ЛТ+А в/в      | 9                  | 7,9±0,09                             | 2,6±0,42           | 1,0±0,29      | 0,6±0,28        |
| 10,1–20,0*                      | ЛТ            | 13                 | 14,6±0,17***                         | 7,6±0,32           | 5,8±0,39***   | 5,7±0,41***     |
|                                 | ЛТ+А в/оп     | 6                  | 12,7±0,25***                         | 6,95±0,29          | 3,8±0,29***   | 2,3±0,46***     |
|                                 | ЛТ+А в/в      | 11                 | 15,6±0,14                            | 7,6±0,28           | 3,8±0,37      | 1,3±0,26        |
| > 20,0                          | ЛТ            | 10                 | 46,3±0,76***                         | 38,9±0,79***       | 20,0±1,26***  | 13,4±0,9***     |
|                                 | ЛТ+А в/оп     | 8                  | 41,6±0,63***                         | 23,2±0,61***       | 13,8±0,68***  | 8,0±0,67***     |
|                                 | ЛТ+А в/в      | 10                 | 56,1±0,93                            | 30,9±0,68          | 12,8±0,76     | 6,6±0,48        |

Примечание. Достоверное различие больных, леченных без арглабина: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

чины объема опухоли, однако при этом степень обратного развития новообразования значительно выше у больных, получавших лучевую терапию с арглабином.

У больных испытываемой группы с интратуморальным применением арглабина с объемом опухоли до 5,0 см<sup>3</sup> образование уменьшилось в 8,4 раза, в контрольной — в 1,4 раза; с объемом опухоли 5,1–10,0 см<sup>3</sup> — в 7,5 раза, в контрольной — в 2,9 раза; с объемом опухоли 10,1–20,0 см<sup>3</sup> — в 5,5 раза, в контрольной — в 2,6 раза; с объемом опухоли выше 20,0 см<sup>3</sup> — в 5,2 раза, в контрольной — в 3,5 раза. У больных испытываемой группы с внутривенным введением арглабина с объемом опухоли до 5 см<sup>3</sup> образование уменьшилось в 3,8 раза; с объемом опухоли 5,1–10,0 см<sup>3</sup> — в 13 раз; с объемом опухоли 10,1–20,0 см<sup>3</sup> — в 12 раз; с объемом опухоли выше 20 см<sup>3</sup> — в 8,5 раза. Изучение динамики регрессии опухоли в различных группах показало, что наиболее была выражена она в группе больных, получавших арглабин внутривенно с ЛТ.

Ранние лучевые повреждения со стороны кожи в зонах облучения в виде гиперемии наблюдались у 86,0±4,9 % женщин, получавших лучевую терапию, у 76,7±7,7 % больных, получавших ЛТ с интратуморальным введением арглабина, у 42,9±7,6 % женщин, получавших комбинацию радиотерапии с внутривенным арглабином, т. е. внутривенное применение арглабина снижало процент эпидермита в 2 раза.

Общее число послеоперационных осложнений (некроз лоскута, инфицирование раны) у больных, получавших ЛТ без арглабина, составило 11,6±4,9 %, у больных, получавших ЛТ с интратуморальным арглабином, — 11,1±6,1 %, у женщин с радиотерапией в комбинации с внутривенным арглабином — 2,6±2,6 %, т. е. число осложнений при внутривенном применении арглабина снизилось в 4,5 раза, но статистически достоверной разницы не определено (табл. 2).

Таблица 2

**Осложнения при лечении местнораспространенного рака молочной железы (M±m), %**

| Метод неoadъювантного воздействия | Лучевое повреждение кожи | Послеоперационные осложнения |                |                    |
|-----------------------------------|--------------------------|------------------------------|----------------|--------------------|
|                                   |                          | Общие                        | Некроз лоскута | Инфицирование раны |
| Лучевая терапия                   | 86,0±4,9                 | 11,6±4,9                     | 2,3±2,3        | 9,3±4,4            |
| Лучевая терапия + арглабин в/оп   | 76,7±7,7                 | 11,1±6,1                     | 3,7±3,6        | 7,4±5,             |
| Лучевая терапия + арглабин в/в    | 42,9±7,6*                | 2,6±2,6                      | 0              | 2,6±2,6            |

\* Достоверное различие осложнений у больных при внутривенном применении арглабина по отношению к больным, леченным без арглабина ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, включение арглабина, как интратуморальное, так и внутривенное, при лучевой терапии у больных МРМЖ позитивно сказалось на непосредственных результатах лечения, что выразилось

в большей регрессии опухоли при проводимой радиотерапии, меньшим количеством лучевых повреждений кожи в зонах облучения и в снижении числа послеоперационных осложнений. При внутривенном применении арглабина эти показатели были более рельефны и достоверны.

Результаты изучения степени лучевого патоморфоза опухоли представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Степень постлучевого патоморфоза клеток рака молочной железы**

| Метод лечения                              | Кол-во больных | Степень патоморфоза, n (%) |               |               |              |
|--------------------------------------------|----------------|----------------------------|---------------|---------------|--------------|
|                                            |                | 1-я                        | 2-я           | 3-я           | 4-я          |
| Лучевая терапия                            | 43             | 15 (34,9±7,3)              | 13 (30,2±7,0) | 9 (20,9±6,2)  | 6 (14,0±5,3) |
| Лучевая терапия + арглабин внутривенно     | 38             | 6 (15,8±5,9)               | 13 (34,2±8,0) | 12 (31,6±7,5) | 7 (18,4±6,3) |
| Лучевая терапия + арглабин интратуморально | 27             | 6 (22,2±8,0)               | 4 (14,8±6,8)  | 8 (29,6±8,8)  | 9 (33,3±9,0) |

У 31,6 % больных, получавших лучевую терапию с внутривенным введением арглабина, у 29,6 %, получавших интратуморально арглабин при лучевой терапии, и у 20,9 % больных, получавших только лучевую терапию, наблюдали повреждения 3-й степени.

Патоморфоз опухоли 3-й и 4-й степеней составил 62,9±9,3 % в группе больных, получавших арглабин интратуморально (достоверность по отношению к контрольной группе  $p < 0,05$ ), 50,0±8,1 % в группе больных, получавших арглабин внутривенно ( $p > 0,05$ ), 34,9±7,3 % — без арглабина.

Таким образом, применение арглабина при предоперационной ЛТ повышает постлучевой патоморфоз 3–4-й степени при его внутривенном и интратуморальном введении на 15,1% и 28,0 % соответственно.

С целью выявления влияния арглабина на отдаленные результаты комплексного лечения МРМЖ нами рассчитаны показатели наблюдаемой безрецидивной выживаемости и медиана выживаемости.

Наблюдаемая 5-летняя выживаемость в группах больных МРМЖ, получавших ЛТ и ЛТ с интратуморальным введением арглабина, оказалась одинаковой. Внутритропухолевое введение арглабина при ЛТ не отразилось на отдаленных результатах. В группе больных МРМЖ, получавших ЛТ в сочетании с внутривенным введением арглабина, наблюдаемая выживаемость оказалась выше, чем в предыдущих. Показатели 2- и 3-летней выживаемости статистически значимы ( $p < 0,01$ ) (табл. 4).

Аналогичная картина наблюдается при изучении безрецидивной выживаемости, которая в группах больных с ЛТ и ЛТ с интратуморальным применением арглабина одинакова. В группе больных МРМЖ, получавших ЛТ с внутривенным использованием арглабина, безрецидивная выживаемость значительно выше, чем в предыдущих, причем результаты статистически значимы на 2-й, 3-й, 4-й год жизни ( $p < 0,01$ ) (табл. 5).

Медиана выживаемости больных МРМЖ одинакова в группах, получавших только ЛТ и ЛТ с интрату-

Таблица 4

**Кумулятивные показатели выживаемости больных МРМЖ (расчеты по Е. Kaplan—Р. Meier «с учетом дожития»)**

| Вид лечения | Показатель выживаемости «с учетом дожития» (M±m), % |            |            |          |          |
|-------------|-----------------------------------------------------|------------|------------|----------|----------|
|             | 0–1 год                                             | 1–2 года   | 2–3 года   | 3–4 года | 4–5 лет  |
| ЛТ          | 90,0±5,5                                            | 63,0±8,8*  | 56,4±9,1*  | 24,4±7,8 | 5,7±4,2  |
| ЛТ+А в/оп   | 83,8±6,7                                            | 69,8±9,9** | 51,2±9,1** | 23,9±7,8 | 8,8±5,2  |
| ЛТ+А в/в    | 96,7±3,3                                            | 93,5±4,5   | 90,4±5,4   | 45,2±9,1 | 18,4±7,1 |

\* Достоверность различий показателей выживаемости больных при ЛТ по отношению к больным с ЛТ + А в/в.

\*\* Достоверность различий показателей выживаемости больных при ЛТ + А в/оп по отношению к больным с ЛТ + А в/в.

Таблица 5

**Кумулятивные показатели безрецидивной выживаемости больных МРМЖ (расчеты по Е. Kaplan—Р. Meier «с учетом дожития»)**

| Вид лечения | Показатель выживаемости «с учетом дожития» (M±m), % |            |            |           |         |
|-------------|-----------------------------------------------------|------------|------------|-----------|---------|
|             | 0–1 год                                             | 1–2 года   | 2–3 года   | 3–4 года  | 4–5 лет |
| ЛТ          | 86,7±6,2                                            | 49,1±9,1*  | 19,6±7,2*  | 5,2±4,1*  | 0,3±1,0 |
| ЛТ+А в/оп   | 74,6±7,9**                                          | 52,2±9,1** | 26,1±8,0** | 5,2±4,1** | 0,5±1,3 |
| ЛТ+А в/в    | 96,7±3,3                                            | 90,3±5,4   | 81,3±7,1   | 32,5±8,6  | 9,8±5,4 |

\* Достоверность различий показателей выживаемости больных при ЛТ по отношению к больным с ЛТ + А в/в.

\*\* Достоверность различий показателей выживаемости больных при ЛТ + А в/оп по отношению к больным с ЛТ + А в/в.

моральным введением арглабина, и достоверно выше у больных, которым проводилась радиотерапия с внутривенным введением арглабина ( $p < 0,001$ ). Медиана выживаемости больных МРМЖ при ЛТ составила  $3,0 \pm 0,03$  года, при ЛТ с интратуморальным арглабином —  $3,2 \pm 0,3$  года, при комбинации радиотерапии с внутривенным арглабином —  $7,4 \pm 0,2$  лет.

Таким образом, интратуморальное применение арглабина не оказало позитивного влияния на отдаленные результаты МРМЖ, в то время как его внутривенное применение повысило 2- и 3-летнюю кумулятивную

выживаемость на 30 %, безрецидивную 2-, 3-, 4-летнюю выживаемость на — 41,2%, 61,7% и 27,3 % соответственно ( $p < 0,001$ ), медиану выживаемости — в 2 раза.

## ВЫВОДЫ

1. Интратуморальное и внутривенное применение арглабина позволило увеличить терапевтический эффект лучевой терапии на 30 % по сравнению с контрольной группой.

2. Применение арглабина при предоперационной ЛТ повышает постлучевой патоморфоз 3–4-й степени при его внутривенном и интратуморальном введении на 15,1% и 28,0 % соответственно.

3. Внутривенное применение арглабина повысило 2- и 3-летнюю кумулятивную выживаемость на 30 %, безрецидивную 2-, 3-, 4-летнюю выживаемость — на 41,2%, 61,7% и 27,3 % соответственно ( $p < 0,001$ ), медиану выживаемости — в 2 раза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрахимов Б. Е. Злокачественные новообразования и медико-социальные аспекты противораковой борьбы в республике Казахстан. — Алматы, 1996. — С. 224.
2. Eltahir A., Heys S. D., Hutcheon A. W. et al. Treatment of large and locally advanced breast cancer using neoadjuvant chemotherapy // Am. J. Surg. — 1998. — Vol. 175, No. 2. — P. 127–132.
3. Kuerer H. M., Newman L. A., Buzdar A. U. et al. Pathologic tumor response in the breast following neoadjuvant chemotherapy predicts auxiliary lymph node status // Cancer J. Sci. Am. — 1998. — Vol. 4, No. 4. — P. 230–236.
4. Makris A. Application of neoadjuvant chemoen-docrine therapy for operable breast carcinoma // Eur. J. Cancer Care. — 1997. — Vol. 6, No. 4. — P. 16–20.
5. Morrell L. E., Lee Y. J., Hurley J. et al. A Phase II trial of neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of patients with locally advanced breast carcinoma // Cancer. — 1998. — Vol. 82, No. 3. — P. 503–511.
6. Skinner K. A., Dunnington Q., Silberman H. et al. Preoperative 5-fluorouracil and radiation therapy for locally advanced breast cancer // Am. J. Surg. — 1997. — Vol. 174, No. 6. — P. 705–707.