

L. V. Manzuk, S. I. Tkachev, S. M. Ivanov, E. V. Artamonova, V. A. Hajlenko, V. D. Ermilova

PRE-OPERATIVE CHEMO-RADIOTHERAPY OF LOCALIZED BREAST CANCER WITH ARGLABIN USED AS A RADIO-SENSITIZER

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS

ABSTRACT

Effectiveness of Arglabin as a radio-sensitizer was assessed in patients with localized breast cancer receiving pre-operative chemo-radiotherapy. The study included 20 patients who received 2 combination chemotherapy courses of carboplatin, doxorubicin and 5-fluoruracil. Between chemotherapy courses radiotherapy on the breast and regional zones was performed at SRD of 2 Gr and TRD of 46–50 Gr. Arglabin was injected 15 min before radiation every other day at the dose of 15 mg/kg i.v., total 15 stream injections. Effectiveness of chemo-radiation therapy was assessed clinically x-rayed (mammography) and by the grade of tumor treatment pathomorphism and metastatically transformed regional lymph nodes. Comparison was made with the historical control group of 20 patients with localized breast cancer receiving the same therapy in the same NNBRCC departments but without Arglabin.

The results of clinical x-ray analysis effectiveness of chemo-radiotherapy in Arglabin group was 75 % of partial and 20 % of complete regression as compared with that of 65 % and 5 % in control group, respectively. Treatment pathomorphism of grade III-IV in primary tumors with Arglabin treatment reached 70 %, while in control group — 20 % (grade III only), $p < 0.01$. Grade III-IV of treatment pathomorphism in metastatically transformed regional lymph nodes was 52.9 % and 11.2 % in experimental and control groups, respectively ($p < 0.05$).

Therefore, Arglabin used as a radio-sensitizer in chemo-radiotherapy of localized breast cancer essentially improves treatment results, reliably increasing the rate of morphologically proved partial and complete regressions.

Key words: breast cancer, radiotherapy, Arglabin.

Л. В. Манзюк, С. И. Ткачев, С. М. Иванов, Е. В. Артамонова, В. А. Хайленко, В. Д. Ермилова

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АРГЛАБИНА В КАЧЕСТВЕ РАДИОСЕНСИБИЛИЗАТОРА

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

РЕЗЮМЕ

Эффективность арглабина в качестве радиосенсибилизирующего средства оценена у больных местнораспространенным РМЖ, получающих предоперационное химиолучевое лечение. В исследование включены 20 пациенток, которым проведено по 2 курса химиотерапии комбинацией карбоплатина, доксорубина и 5-фторурацила. Между курсами химиотерапии проводилась лучевая терапия на молочную железу и регионарные зоны РОД 2 Гр, СОД 46–50 Гр. Арглабин вводился за 15 мин до облучения через день в дозе 5 мг на кг в/в струйно, всего 15 введений. Эффективность химиолучевой терапии оценивалась клинко-рентгенологически (маммография) и по степени лечебного патоморфоза в опухоли и метастатически измененных регионарных лимфоузлах. Сравнение проведено с группой исторического контроля, в которую включены 20 больных местнораспространенным РМЖ, получавших аналогичное лечение в тех же подразделениях РОНЦ, но без арглабина.

По результатам клинко-рентгенологической оценки эффективность химиолучевого лечения в группе с арглабином составила 75 % частичных и 20 % полных регрессий против 65 и 5 % соответственно в контрольной группе. Лечебный патоморфоз III–IV степени в первичной опухоли при добавлении арглабина достиг 70 %, в контрольной группе — 20 % (только III степени); $p < 0,01$. III–IV степень лечебного патоморфоза в метастатически измененных регионарных лимфоузлах составила 52,9 и 11,2 % в исследуемой и контрольной группах соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, использование арглабина в качестве радиосенсибилизатора при химиолучевой терапии местнораспространенного РМЖ значительно улучшает результаты лечения, достоверно увеличивая частоту морфологически подтвержденных частичных и полных регрессий.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, арглабин.

ВВЕДЕНИЕ

РМЖ в России занимает 1-е место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин. От 30 до 50 % больных впервые обращаются за лечебной помощью в III стадии болезни, т. е. имеют местнораспространенную форму заболевания [4].

Лечение местнораспространенных форм РМЖ должно быть комплексным и включать 3 этапа — предоперационный (химио- или химиолучевая терапия), оперативный и послеоперационный [1]. Показатели 5-летней выживаемости в этой группе больных колеблются от 40 до 80 %, по различным данным, и в большей степени зависят от характера предоперационной терапии.

Оценка эффекта в процессе проведения предоперационного лечения основывается на клинической и рентгенологической регрессии опухоли, которые, как правило, коррелируют со степенью лечебного патоморфоза — важным прогностическим фактором, отражающим чувствительность опухоли к терапии [5; 6].

Поэтому одним из интересных и перспективных направлений научных исследований является поиск различных модификаторов и радиосенсибилизаторов, использование которых может повысить эффективность лечения. Одним из таких радиосенсибилизаторов является арглабин.

Препарат арглабин создан в Институте фитохимии Министерства образования и науки Республики Казахстан на основе сесквитерпенового лактона, выделенного из эндемического растения — полынь гладкая.

Основным механизмом действия препарата является ингибирование фермента фarnезилпротеинтрансферазы, участвующей в процессинге *ras*-онкобелков [7–9]. Предклинические испытания выявили умеренные цитостатическое и иммуномодулирующее действия арглабина [2]. Клинические испытания препарата, проведенные в Казахстане, установили его активность при РМЖ, раке легкого, яичников, печени. Введение арглабина в сочетании с облучением в качестве предоперационного лечения при местнораспространенном РМЖ выявило объективный эффект более, чем у 80 % пациенток. Это позволило предположить наличие у препарата выраженного радиосенсибилизирующего действия [3].

Использование арглабина в монотерапии не выявило гематологической токсичности, основным побочным действием были кожные аллергические реакции (в основном крапивница), однако частота их не превышала 2–3 % [3].

Арглабин зарегистрирован в Республике Казахстан в качестве противоопухолевого средства (регистрационное свидетельство РК-ЛС-5 № 003950).

В соответствии с решением ФК МЗ РФ и Департамента государственного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники МЗ РФ в отделении радиологии и отделении изучения новых противоопухолевых лекарств НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН проведены клинические испытания препарата арглабин.

Основной целью исследования явилась оценка эффективности арглабина в качестве радиосенсибилизирующего средства у больных местнораспространенным РМЖ, получающих предоперационное химиолучевое лечение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 20 больных в возрасте от 33 до 66 лет с впервые установленным диагнозом РМЖ, местнораспространенный процесс (стадии $T_{3-4}N_{0-3}M_0$). Все больные подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Распределение больных по стадиям: $T_3N_0M_0$ — 1 больной, $T_3N_2M_0$ — 2, $T_4N_0M_0$ — 2, $T_4N_1M_0$ — 9, $T_4N_2M_0$ — 6.

План исследования: проводится 1-й курс химиотерапии, через нед после его окончания начинается лучевая терапия, через нед после завершения лучевой терапии — 2-й курс химиотерапии.

Режим химиотерапии: карбоплатин — 300 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день; доксорубин — 30 мг/м² внутривенно струйно в 1-й, 8-й день; 5-фторурацил — 350 мг/м² внутривенно струйно в 1-й, 8-й день.

Схема лучевой терапии: РОД — 2 Гр, СОД — 46–50 Гр на область молочной железы и все зоны регионарного метастазирования.

Лекарственная форма: флаконы с арглабином, содержащие 40 мг сухого вещества в каждом.

Режим введения арглабина: за 15 мин до сеанса лучевой терапии через день в дозе 5 мг/кг массы тела внутривенно струйно, всего 15 введений. Арглабин вводится в виде 2%-ного раствора (2 мл физиологического раствора на 1 флакон препарата — 40 мг).

При достижении выраженного эффекта через 3–4 нед после окончания всего комплекса химиолучевого лечения выполнялось оперативное вмешательство.

Перед началом химиолучевого лечения больным проводился весь комплекс клинико-диагностических мероприятий, включающий клинический и биохимический анализы крови, УЗИ молочных желез, зон регионарного метастазирования и печени, рентгенологическое исследование легких, маммографию и сканирование скелета.

После окончания химиолучевого лечения его эффективность оценивалась клинически и рентгенологически (маммография, УЗИ регионарных лимфоузлов). Окончательная оценка эффективности предоперационного лечения проводилась морфологически после оперативного удаления опухоли.

Токсичность лечения оценивалась по стандартным критериям ВОЗ.

Для оценки роли арглабина как препарата, обладающего противоопухолевым и радиосенсибилизирующим действием, нами использована группа исторического контроля, включающая 20 больных с местнораспространенным РМЖ ($T_{3-4}N_{0-3}M_0$), которым проводилось аналогичное химиолучевое лечение, а затем — оперативное вмешательство в тех же отделени-

ях НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН несколько лет назад, но не вводился арглабин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность предоперационного химиолучевого лечения была оценена у всех 20 больных, включенных в исследование. В табл. 1 представлены данные клинического и рентгенологического методов (маммография) оценки результатов лечения в исследуемой и контрольной группах в сравнении с исходными показателями.

Таблица 1

Эффективность предоперационной химиолучевой терапии по данным клинко-рентгенологической оценки у больных РМЖ в 2 группах

Группа	Кол-во больных	Эффект					
		Стабилизация		Частичный эффект		Полный эффект	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я — исследуемая группа (арглабин)	20	1	5,0	15	75,0	4	20,0
2-я — контрольная группа	20	6	30,0	13	65,0	1	5,0

Клиническая оценка осуществлялась по динамике размеров опухоли в молочной железе и лимфоузлах. При маммографии оценивались как размеры опухолевых узлов, так и степень инфильтрации молочной железы и отечность кожи.

Как видно из данных табл. 1, полная и частичная регрессия опухоли достигнута у 19 из 20 больных в исследуемой группе (95,0 %), причем у 4 (20,0 %) из них отмечена полная резорбция опухоли. В контрольной группе объективный противоопухолевый эффект составил 70,0 % (у 14 из 20 пациенток), включая одну полную регрессию опухоли — 5,0 %.

Стабилизация процесса наблюдалась у 1 (5,0 %) больной в исследуемой группе и у 6 (30,0 %) больных группы контроля. Прогрессирование на фоне проводимого лечения не отмечено ни у одной пациентки ни в одной из групп.

После проведенного лечения всем больным было выполнено оперативное вмешательство (радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц).

Для более объективной оценки эффективности химиолучевого лечения при гистологическом исследовании операционного материала определялась степень лечебного патоморфоза в опухоли и в метастатически измененных лимфоузлах. Результаты гистологического исследования первичной опухоли представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, при гистологическом исследовании полная морфологически подтвержденная регрессия первичной опухоли (лечебный патоморфоз IV степени — опухолевые клетки не обнаруживаются) достигнута у 3 (15 %) пациенток исследуемой группы. В контрольной группе IV степень патоморфоза не наблюдалась. III степень лечебного патоморфоза (некроз, фиброз, единичные дегенеративно изменен-

Таблица 2

Степень лечебного патоморфоза в первичной опухоли у больных РМЖ в 2 группах

Группа	Кол-во больных	Степень патоморфоза									
		0		I		II		III		IV	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Исследуемая (арглабин)	20	—	—	1	5,0	5	25,0	11	55,0	3	15,0
Контрольная	20	2	10,0	6	30,0	8	40,0	4	20,0	—	—

ные клетки рака) зафиксирована у 11 (55 %) больных исследуемой группы и у 4 (20 %) пациенток из группы контроля. Таким образом, полный и выраженный противоопухолевый эффект по морфологическому критерию отмечен у 14 (70 %) больных, получавших арглабин, и у 20 % в группе контроля, разница статистически достоверна ($p < 0,01$).

Результаты гистологического исследования регионарных лимфоузлов представлены в табл. 3 (включены данные 17 больных, у 3 оставшихся метастазов в регионарных лимфоузлах не было — N_0).

Таблица 3

Степень лечебного патоморфоза в метастатически измененных регионарных лимфоузлах

Группа	Кол-во больных	Степень патоморфоза									
		0		I		II		III		IV	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Исследуемая (арглабин)	17	—	—	3	17,6	5	29,4	6	35,3	3	17,6
Контрольная	18	4	22,2	7	38,9	5	27,8	1	5,6	1	5,6

Как видно из данных табл. 3, частота полного лечебного патоморфоза (IV степени) в метастатически измененных регионарных лимфоузлах была значительно выше в группе с арглабином (17,6 %) по сравнению с контрольной (5,6 %). Частота выраженного патоморфоза (III степени) также была выше при использовании арглабина (35,3 %), чем без него (5,6 %). И наоборот, случаи с отсутствием (0 степень) или слабым (I степень) патоморфозом преобладали в контрольной группе (22,2 % и 38,9 % соответственно) по сравнению с основной (0 и 17,6 % соответственно).

Таким образом, у больных местнораспространенным РМЖ с метастазами в регионарные лимфоузлы проведение лучевой терапии на фоне введения арглабина достоверно улучшило непосредственные результаты лечения: частота лечебного патоморфоза III–IV степени в метастатически измененных лимфоузлах составила 52,9 % и была достоверно выше, чем в контрольной группе (11,2 %; $p < 0,005$).

Токсичность лекарственной комбинации карбоплатина, доксорубина и 5-фторурацила была умеренной. Тошнота и рвота хорошо купировались совре-

менными антиэметиками (зофран, навобан, китрил). Гематологическая токсичность химиолучевого лечения была также умеренной, однако более выраженной у больных, лечившихся с включением арглабина, по сравнению с контрольной группой (табл. 4).

Таблица 4

Изменение показателей крови у больных РМЖ в основной и контрольной группах (критерии ВОЗ)

Изменения показателей крови	Группа			
	Исследуемая (арглабин)		Контрольная	
	абс.	%	абс.	%
Лейкопения:				
I степени	7	35,0	4	20,0
II степени	3	15,0	3	15,5
Тромбоцитопения				
I степени	1	5,0	—	—
Анемия:				
I степени	3	15,0	2	10,0
II степени	1	5,0	—	—
Количество больных	20		20	

Все 20 пациентов ощущали горечь во рту, головокружение во время введения арглабина, которые в ближайшие 5–10 мин прекращались самостоятельно. Аллергических кожных реакций (крапивница) мы не наблюдали.

Ранние лучевые повреждения кожи в обеих группах оценивались согласно критериям EORTC и встречались одинаково часто, результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5.

Частота ранних лучевых повреждений кожи согласно классификации EORTC у больных РМЖ в 2 группах

Группа	Кол-во больных	Степень повреждения кожи					
		I (точечная эритема, сухой дерматит)		II (очаговый влажный эпидермит, умеренный отек)		III (сливной влажный эпидермит, выходящий за пределы поля облучения, выраженный отек)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лучевая терапия на фоне арглабина	20	10	50,0	7	35,0	3	15,0
Лучевая терапия	20	11	55,0	6	30,0	3	15,0

ВЫВОДЫ

Проведено клиническое исследование по оценке эффективности предоперационной химиолучевой те-

рапии у больных местнораспространенным раком молочной железы. Лучевая терапия осуществлялась на фоне внутривенного введения препарата арглабин.

Установлено, что арглабин в разовой дозе 5 мг/кг, вводимый внутривенно струйно за 15 мин до лучевой терапии через день (всего 15 введений), не обладает побочными эффектами и хорошо переносится больными. Препарат не усиливает повреждающего действия лучевой терапии на нормальные ткани. Арглабин обладает радиосенсибилизирующим эффектом, достоверно увеличивая частоту объективных регрессий опухоли и частоту выраженного лечебного патоморфоза (III–IV степени) как в первичной опухоли, так и в метастатически измененных лимфоузлах по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать арглабин в качестве сенсибилизирующего средства при лучевой и химиолучевой терапии злокачественных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Летагин В. П., Высоцкая И. В. «Первичный рак молочной железы (диагностика, лечение, прогноз)». — М., 1996. — С. 160.
2. Омарова И. М. Клинико-фармакологическая характеристика препарата «Арглабин». — Караганда, 2002. — С. 96.
3. Сирота В. Б. Арглабин в комплексном лечении рака молочной железы: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Алматы, 2003. — С. 48.
4. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Статистика рака молочной железы. В кн.: Новое в терапии рака молочной железы / Под. ред. проф. Н. И. Переводчиковой. — М., 1998. — С. 6–10.
5. 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. 172(2). — P. 127–132.
6. Machiavelly M. R., Romero A. O., Peres J. E. et al. Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma // Cancer J. Sci. Am. — 1998. — Vol. 4(2). — P. 125–131.
7. Shaikenov T. E., Adekenov S. M., Baker F. L. et al. Argabin inhibits farnesylation of ras protein and cell proliferation. // Proc. AACR, 90 Annual meeting, 10–14 Apr., 1999. — Philadelphia, 1999. PA. Abs: 2472.
8. Shaikenov T. E., Adekenov S. M., Bassett S. et al. Argabin is a novel inhibitor of farnesylation of ras protein // Report of Ministry of Science-Academy of Sciences, Republic of Kazakhstan. — 1998. — Vol. 5. — P. 64–75.
9. Shaikenov T. E., Adekenov S. M., Williams R. M. et al. Argabin-DMA, a plant derived sesquiterpene, inhibits farnesyltransferase // Oncology reports. — 2001. — Vol. 8. — P. 173–179.