

СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ХИМИОПРЕПАРАТА К РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

METHOD FOR DETERMINING THE SENSITIVITY OF A CHEMOTHERAPY DRUG TO BREAST CANCER

**M. Ramazanov
Z. Abdurakhmanova**

Summary. Aim. Development of a new method for determining the sensitivity of a chemotherapy drug to breast cancer, which is available for republican oncological medical institutions. Materials and methods of research. The study included 175 patients with breast cancer (T2–3N1–2 M0). The main group included 86 patients, and the comparison group — 89. The developed method for determining the sensitivity of a chemotherapy drug to breast cancer consists in the fact that the material taken from the tumor is treated with a chemotherapy drug for 2 hours, stained with trepan blue and the presence or absence of malignant cells on a slide determines the sensitivity of the chemotherapy drug to breast cancer. Results. After the use of the developed method in the clinic, 86 patients of the main group with breast cancer did not have relapses and metastases. In the comparison group, in 89 patients who did not use the new method for determining the sensitivity of a chemotherapy drug to breast cancer, breast cancer recurrences were found in 9 patients and metastases in 4.

Conclusions

1. A method for determining the sensitivity of a chemotherapy drug to breast cancer was developed and used in the clinic in 86 patients.
2. Clinical trials have shown that a new method for determining the sensitivity of a chemotherapy drug to breast cancer improves the results of breast cancer chemotherapy.

Keywords: breast cancer, sensitivity of a chemotherapy drug to breast cancer.

Рамазанов Муталим Рамазанович

*Д.м.н., доцент, Дагестанский государственный
медицинский университет
rm.06–50@yandex.ru*

Абдурахманова Загидат Мутаэлумовна

*Аспирант, Дагестанский государственный
медицинский университет
Abdurakhmava@gmail.com*

Аннотация. Цель. Разработка нового доступного для республиканских онкологических лечебных учреждений способа определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы. Материалы и методы исследования. В исследование были включены 175 пациенток с раком молочной железы (T2–3N1–2 M0). В основную группу вошли 86 пациенток, а в группу сравнения — 89. Разработанный способ определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы заключается в том, что материал, взятый из опухоли, обрабатывают химиопрепаратом в течение 2 часов, окрашивают трепановым синим и по наличию или отсутствию злокачественных клеток на предметном стекле определяют чувствительность химиопрепарата к раку молочной железы. Результаты. После применения в клинике разработанного способа у 86 пациенток основной группы с раком молочной железы не установлено рецидивов и метастазов. В группе сравнения у 89 пациенток, у которых не применяли новый способ определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы, обнаружены рецидивы рака молочной железы у 9 пациенток и метастазы у 4.

Выводы:

1. Разработан способ определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы и применён в клинике у 86 пациенток.
2. Клинические испытания показали, что новый способ определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы способствует улучшению результатов химиотерапии рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, чувствительность химиопрепарата к раку молочной железы.

Введение

Одним из компонентом комбинированного лечения рака молочной железы является химиотерапия [1,2]. По данным Н.И. Переводчиковой [2], чувствительность разработанных химиопрепаратов к злокачественной опухоли колеблется от 10% до 50%. Вряде случаев возникает резистентность химиопрепарата к злокачественной опухоли [3]. Появилась необходи-

мость определения индивидуальной чувствительности к раку молочной железы у пациенток к химиопрепарату для того, чтобы улучшить результаты химиотерапии.

Предложенные до настоящего времени способы определения чувствительности химиопрепарата к злокачественной опухоли сложны и в республиканских онкологических лечебных учреждениях их невозможно применять [4, 5, 6, 7, 8,9].

Цель исследования

Разработка нового доступного для республиканских онкологических лечебных учреждений способа определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы.

Материал и методы исследования

Способ применён у 86 пациенток основной группы с раком молочной железы (T2–3N1–2 M0), а у 89 пациенток группы сравнения с раком молочной железы тех же стадий не применяли.

Предлагаемый способ определения чувствительности химиопрепарата к злокачественной опухоли заключается в следующем (получен патент RU2534410 C2) [10].

У больной берут биопсийный материал троакаром из опухоли молочной железы. С помощью соскоба берут материал с поверхности биопсийного кусочка раковой опухоли и наносят взятый материал на предметное стекло.

Еще одно предметное стекло прилаживают к предметному стеклу с раковыми клетками для того, чтобы на обоих предметных стёклах был одинаковый материал.

На предметных стеклах делают метки: контрольный материал и основной материал. Контрольный материал окрашивают по Романовскому — Гимзе на предмет наличия раковых клеток. При наличии раковых клеток, которое подтверждено под микроскопом на контрольном предметном стекле, на основной материал капают 10–15 капель раствора химиопрепарата в соотношении: 4500 мл физиологического раствора и 750 мг фторурацила. Раствор готовят исходя из того, что в организме человека циркулирует в среднем 4500 мл крови, а разовая доза фторурацила составляет 750 мг.

Следовательно, до раковой опухоли пациентки доходит 750 мг фторурацила, растворенного в 4500 мл крови, то есть в соотношении 4500 мл:750 мг. Если сократить соотношение поровну, то получится соответственно:

$$\frac{4500_{\text{мл}}}{10} : \frac{750_{\text{мл}}}{10} = \frac{450}{15} : \frac{75}{15} = 30_{\text{мл}} : 5_{\text{мг}} \text{ фторурацила.}$$

Таким образом, в 30 мл физиологического раствора растворяют 5 мг фторурацила и получают в такой концентрации фторурацил, который приблизительно поступает в составе крови к раковой опухоли. Приготовленный раствор фторурацила в соотношении: в 30 мл физиологического раствора растворенный 5 мг фторурацила капают на основной материал раковых клеток на предметное стекло в количестве 10–15 капель на 2

часа. По истечении 2 часов основной материал окрашивают трепановым синим и смотрят под микроскопом. Если на предметном стекле нет раковых клеток или имеются обломки раковых клеток, значит к раку молочной железы пациентки фторурацил чувствителен. В случае обнаружения раковых клеток на предметном стекле (основной материал) то считается, что фторурацил не чувствителен к раку молочной железы данной больной. Вместо фторурацила можно использовать любой другой препарат с помощью аналогичных вычислений по приведённой выше схеме.

Критериями включения пациентов в исследование были: наличие рака молочной железы, информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения больных из исследования составили: тяжёлая почечная или печёночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, отказ пациента от участия в данном исследовании.

Критериями выхода больных из исследования были: появление побочных действий лекарственных препаратов; отказ пациента от продолжения исследования и лечения.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistika 10 for Windows. Вычислена средняя арифметическая величина показателей, стандартная ошибка среднего, среднее квадратичное отклонение. Для выяснения значения различия параметров внутри одной группы использовался разностный критерий Стьюдента. Сравнение средних величин разных групп проводилось по двум критериям Стьюдента. Гипотеза нулевого эффекта отвергалась (критический уровень значимости — $P < 0,05$).

Настоящее исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ от 14 мая 2019 года.

Результаты

Предоперационная химиотерапия проведена в количестве 4 курсов с определением чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы у каждой пациентки (табл. 1).

Режимы химиопрепаратов и их сочетания, применённые нами, приведены в таблице 2.

В третьей подгруппе основной группы (25) пациенток в стадии T3N2M0 были случаи, когда химиотерапию про-

Таблица 1. Нозологические формы пациенток, у которых выполнена предоперационная химиотерапия по поводу рака молочной железы

Нозологическая форма, стадия РМЖ	Количество больных		Рецидивы и метастазы				
	ОГ	ГС	ОГ		ГС		
			Рец.	Мет.	Рец.	Мет.	
T2N1M0 /метастаз в подключичный л/узел	30	30	0	0	3	1	
T2N1M0 /метастаз в подмышечный л/узел	31	32	0	0	2	1	
T3N2M0 /метастазы в подключичный, подмышечный и подлопаточный лимфоузлы	25	27	0	0	4	2	
Всего	86	89	0	0	9	4	
Итого	175		0		9	4	
						P<0,005	

ОГ — основная группа; **ГС** — группа сравнения; **РМЖ** — рак молочной железы; **РЕЦ** — рецидив; **МЕТ** — метастаз.

Таблица 2. Режимы химиопрепаратов, применённые у 86 пациенток для химиотерапии по поводу рака молочной железы

№ п/п	Схема	Название химиопрепарата	Доза химиопрепарата и режимы
1	CMF	Циклофосфамид Метотрексат Фторурацил	100мг/м ² внутрь ежедневно с 1 по 14-й день, 40 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й день, 500мг/м ² в/в в 1-й и 8-й день. Повторить через 4 недели (интервал 2. недели).
2	VC	Винорельбин Капецитабин	25 мг/м ² в 1, 8, 15, 22 дни, 1000мг/м ² 2 р/день (2 г/м ² /сутки) 1–14дни. Интервал 1 неделя.
3	CAF	Циклофосфамид Доксорубин Фторурацил	100 мг/м ² внутрь или в/м с 1 -го по 14-й день, 30 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й день 500 мг/м ² в/в в 1 -й и 8-й день. Повторить через 4 недели.
4	FAC	Фторурацил Доксорубин Циклофосфамид	500 мг/м ² в/в в 1 -й день, 50 мг/м ² в/в в 1-й день, 500 мг/м ² в/в в 1 -й день. Повторить через 3 недели.
5	FEC	Фторурацил Эпирубин Циклофосфамид	500 мг/м ² в/в в 1 -й день, 50–100 мг/м ² в/в в 1-й день, 500 мг/м ² в/в в 1 -й день. Повторить через 3 недели.
6	AC	Доксорубин Циклофосфамид	60 мг/м ² в/в в 1 -й день, 600 мг/м ² в/в в 1-й день. Повторить через 21 день.
7	DA	Доксорубин Доцетаксел (таксотер)	50 мг/м ² в/в в 1 й день, 75 мг/м ² инфузия 1 час в 1-й день. Перерыв 3 недели
8	PA	Доксорубин Паклитаксел (Таксол)	50 мг/м ² в/в в 1 -й день, Затем:175мг/м ² в/в инфузия 3 ч после премедикации (не ранее чем через 4 ч после доксорубина!). Перерыв 3 недели

Таблица 2. Режимы химиопрепаратов, применённые у 86 пациенток для химиотерапии по поводу рака молочной железы

№ п/п	Схема	Название химиопрепарата	Доза химиопрепарата и режимы
9	CNF	Циклофосфамид Новантрон Фторурацил	500 мг/м ² в/в в 1-й день, 10 мг/м ² в/в в 1-й день, 500 мг/м ² в/в в 1-й день. Повторение через 3 недели.
10	NFL	Новантрон Лейковорин Фторурацил	12 мг/м ² в/в в 1-й день, 300 мг суммарно в/в за 1 час до фторурацила, 350 мг/м ² в/в в 1,2, 3-й день. Повторение через 3 недели.
11	DAC	Доксорубин Доцетаксел (Таксотер) Циклофосфамид	50 мг/м ² в/в в 1-й день, 75 мг/м ² инфузия 1 час в 1й день (после премедикации), 500 мг/м ² в/в в 1-й день. Перерыв на 3 недели
12	ED	Эпирубин (Фарморубин) Доцетаксел (Таксотер)	75 мг/м ² в/в в 1-й день, 75 мг/м ² 21-часовая инфузия в 1-й день (на фоне премедикации). Перерыв 3 недели.
13	TCis	Доцетаксел (Таксотер) Цисплатин	75 мг/м ² в/в инфузия в течение 1 ч. в 1-й день, 75мг/м ² в/в в 1-й день. Повторение через 3 недели.
14	TN	Доцетаксел (Таксотер) Винорельбин (Навельбин)	75 мг/м ² 1-часовая инфузия (после премедикации) в 1-й день, 20 мг/м ² в/в в 1-й и 5-й день. Повторить через 3 недели.
15	CisT	Цисплатин Паклитаксел (Таксол)	60 мг/м ² в/в в 1-й день, 90 мг/м ² 3-часовая инфузия в 1-й день (на фоне премедикации). Повторение курса через 2 недели, всего 4–6 курсов.
16	TN	Паклитаксел (Таксол) Навельбин	135мг/м ² 3-часовая инфузия в 1-й день (на фоне премедикации). 20мг/м ² в/в в 1-й и 8-й день. Повторить через 3 недели.
17	NCis	Винорельбин (Навельбин) Цисплатин	20мг/м ² в/в в 1-й и 15-й день 80 мг/м ² в/в в 1-й день. Повторение через 28 дней.
18	CACis	Циклофосфамид Доксорубин Цисплатин	400 мг/м ² в/в в 1-й день, 40 мг/м ² в/в в 1-й день, 40 мг/м ² в/в с 1 по 3-й день. Повторить через 3 недели.
19	MMM	Митомицин Митоксантрон (Новантрон) Метотрексат	8 мг/м ² в/в в 1-й день, 8 мг/м ² в/в в 1-й день, 30 мг/м ² в/в в 1-й день. Повторить через 5 недель.
20	TCisH	Доцетаксел (Таксотер) Цисплатин Трастузумаб (Герцептин)	70 мг/м ² в/в в 1, 22, 43, 64-й день, 70 мг/м ² в/в в 1, 22, 43, 64-й день, 4 мг/кг в 1-й день, далее 2 мг/кг 1 раз в неделю в течение 11 недель.
21	GT	Гемцитабин (Гемзар) Паклитаксел (Таксол)	1000мг/м ² в/в в 1-й, 8-й день 175мг/м ² 3-часовая инфузия в 1-й день. Повторить через 3 недели.
22	GT	Гемцитабин (Гемзар) Доцетаксел (Таксотер)	900 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й день, 75 мг/м ² в/в в 8-й день. Повторить через 3 недели.
23	GA	Гемцитабин (Гемзар) Доксорубин	1000мг/м ² в/в в 1-й, 8-й день 60 мг/м ² в/в в 1-й день. Повторить через 3 недели.

Таблица 3. Чувствительность химиопрепаратов к раку молочной железы у 86 пациенток основной группы

Группа химиопрепаратов	Название химиопрепарата	Чувствительность в процентах
антрациклины	Доксорубин (адриамицин)	42±1,5
хлорэтиламины	циклофосфамид	35±1,7
антагонисты фолиевой кислоты	метотрексат	35±1,5
антагонисты пиримидина	фторурацил	35±1,5
таксаны	таксол (паклитаксел)	60±2,2
таксаны	таксотер (доцетаксел)	80±2,8
винкаалкалоиды	навельбин (винорельбин)	50±1,5
антагонисты пиримидина	капецитабин (кселода)	35±1
антагонисты пиримидина	гемзар (гемцитабин)	25±1
соединения платины	цисплатин	60±2,5
таргентный препарат	герцептин (трастузумаб)	70±2,5
антрациклины	карминомицин	40±1,5
антрацендионы	митоксантрон	40±1,3
		P<0,005

водили до 6 курсов. Применение той или иной схемы зависело от наличия химиопрепаратов, чувствительности химиопрепарата (табл. 3) и переносимости организмом больных. Монохимиотерапия проведена у ограниченного количества больных.

Обсуждение

Схема CMF применялась обычно у пожилых, соматически ослабленных пациенток. Режим ТС (таксофер + циклофосфан) удобен оказался для пациенток с кардинальной патологией, так как отсутствуют в схеме антрациклины. Хорошие результаты показала схема КСФ (карминомицин + циклофосфан + фторурацил), чем схема АС. При режиме ТАС (доцетаксел + адриабластин + циклофосфамид) установлена проблема миелосупрессий и стоматитов. По этой причине не является приоритетной схема ТАС. При отсутствии чувствительности химиопрепараты менялись на чувствительные для химиотерапии рака молочной железы (табл. 3). В связи с тем, что у пациенток (86) основной группы определяли чувствительность химиопрепарата к раку молочной железы,

не установлены рецидивы и метастазы в данной группе пациенток. В группе сравнения у 89 пациенток с раком молочной железы установленные рецидивы у 9 пациенток и метастазы у 4, по-видимому, связаны с тем, что были использованы не чувствительные химиопрепараты или появилась резистентность к раку молочной железы у этих пациенток.

Выводы

1. Разработан способ определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы и применён в клинике у 86 пациенток.
2. Новый способ определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы доступен для республиканских онкологических учреждений, прост и эффективен.
3. Клинические испытания показали, что новый способ определения чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы способствует улучшению результатов химиотерапии рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белохвостова А.С. Химиолучевая терапия в комбинированном лечении местнораспространенного Her-2-позитивного рака молочной железы: автореф. Дис., к.м.н.: 14.01.13 / Белохвостова А.С. — Обнинск. — 2018. — 21 с.
2. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний, 4 изд. — М.: Издательство «Практическая медицина», 2018. — 668 с.
3. Богуш Т.А., Дудко Е.А., Тихомиров М.В. и соавт. Способ иммунофлуоресцентного анализа маркеров множественной лекарственной резистентности в солидных опухолях человека // Патент. — 2017. RU2 413 948 С1.
4. Иншаков А.Н. Фармако-динамическое моделирование чувствительности опухолевых клеток хронического лимфолейкоза и множественной миеломы к химиопрепаратам in vitro: автореф. дисс., к.м.н.: 14.01.02 / Иншаков А.Н. — Москва. — 2012. — С. 25.

5. Клименко В.В. Молекулярные маркеры эффективности предоперационной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы: автореф. дисс. . ., к.м.н.: 14.01.12 / Клименко Вероника Викторовна. — СПб. — 2015. — 24 с.
6. Кит О.И., Саманеева Н.Ю., Владимирова Л.Ю. и соавт. Способ оценки чувствительности опухоли к проводимой химиотерапии больных местно-распространенным раком молочной железы // Патент. — 2017. RU2 616 532 C1. 7.
7. Dawood S., Broglio K., Valero V. et al. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: from prognostic stratification to modification of the staging system? *Cancer*. — 2008. — 113(9). — 2422–30.
8. Giraud S., Loum E. Bessette B., Feimeaux V. Tautrette T. Oncogramme, a new promising method for individualized breast tumour response testing for cancer treatment // *Anticancer Res.* — 2001. — 31. — № 1. — P. 139–145.
9. Ly A., Lester S.C., Dillon D. Prognostic factors for patients with breast cancer, traditional and new. *Surgical pathology*. — 2012. — 5. — 775–785.
10. Рамазанов М.Р., Нестеров М.И., Рамазанова З.М. Способ определения чувствительности злокачественной опухоли к химиопрепарату // Патент. — 2014. RU2 53 4410 C2. Оpubл. 2014.11.27.

© Рамазанов Муталим Рамазанович (rm.06-50@yandex.ru), Абдурахманова Загидат Мутаэлумовна (Abdurakhmava@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Дагестанский государственный медицинский университет