# МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ КАРАГАНДЫ

**АННОТАЦИЯ**

диссертационной работы на соискание степени доктора философии

**Тема:** «Влияние адъювантной химиотерапии на биохимические показатели крови больных раком молочной железы»

**Специальность:** 6D110100 «Медицина»

**Исполнитель:** Жумакаева Сабина Сакенкызы

**Научные руководители:** доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики

Валентина Брониславовна Сирота доктор биологических наук, профессор кафедры биомедицины Лариса Евгеньевна Муравлева

# Зарубежный консультант:

MD, доктор PhD Александра Дорота Циалковская-Рыж

Научный консультант

Караганда, 2022

# Актуальность темы

Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день занимает лидирующее место в структуре злокачественных новообразований у женщин [1, 2].

Несмотря на то, что у большинства пациенток с локализованным РМЖ болевой синдром может отсутствовать, отдаленный рецидив является обычным явлением и является основной причиной смерти от этой болезни. Адъювантная системная терапия эффективна в снижении риска отдаленного и локального рецидива, включая эндокринную терапию, терапию против HER2 и химиотерапию даже у пациентов с низким риском рецидива. Широкое использование адъювантной системной терапии способствует снижению смертности от РМЖ [3].

Важнейшее место в лечении ранней формы РМЖ занимает адъювантная химиотерапия (АХТ), которая играет решающую роль в профилактике возникновения отдаленных метастазов. Использование цитостатиков или гормональных препаратов после мастэктомии способствует увеличению безрецидивной и общей выживаемости больных [4, 5].

В адъювантном лечении операбельных форм РМЖ общепризнанным стандартом является схема химиотерапии CMF. В целях достижения дополнительного лечебного эффекта производится периодическая замена в схеме лечения одних препаратов другими, которые потенциально более активные. После того, как была доказана высокая эффективность доксорубицина при метастатическом РМЖ, он стал использоваться в качестве препарата замены [6, 7].

АХТ является наиболее значимым достижением в лечении больных РМЖ, оптимальное применение которой ежедневно спасает многие жизни. На сегодняшний день имеются стандартные схемы лечения химиотерапии, зарекомендовавшие себя высокой эффективностью, безрецидивностью и стабильными показателями выживаемости. Но, несмотря на это, медицина не стоит на месте, и многие ученые пытаются разработать новые химиотерапевтические препараты и их комбинации, обладающие меньшей токсичностью, которые в скором времени станут приоритетным направлением в адъювантном лечении.

Другой стороной проведения лечения полихимиотерапией считается высокая токсичность, проявляющаяся в целенаправленном разрушении опухолевых клеток, а также поражением здоровых, последствием чего и является нарастающие метаболические нарушения [8, 9].

Одним из основополагающих механизмов нормального развития организма является поддержание баланса состояния антиоксидантной защиты организма и процессов свободнорадикального и перекисного окисления различных биомолекул [10]. При РМЖ достаточно хорошо изучены реакции перекисного окисления липидов, но не определен спектр продуктов окисления белков, которые обладают различной биологической активностью.

Одним из эндогенных источников активных форм кислорода является усиленное образование интермедиатов катаболизма пуринов [11], которые были достаточно подробно изучены в неоадъювантном режиме химиотерапии при РМЖ, в комбинированном лечении с противоопухолевым препаратом

арглабином и в монорежиме последнего [12]. К тому же избыточное образование оксипуринов индуцируют повреждение эндотелия.

Таким образом, в настоящее время клиническая онкология проявляет особый интерес к изучению метаболитов окислительного стресса и пуринового обмена, так как эти показатели можно использовать в качестве прогностических и предсказывающих факторов в планировании, как общей стратегии лечения, так и выборе отдельных компонентов терапии.

Многие ученые пытаются решить вопрос токсичности химиопрепаратов во время лечения путем включения различных клеточных протекторов и агентов, обладающих восстанавливающим действием на метаболизм [13].

Арглабин экспериментально был исследован в Казахском научно- исследовательском институте онкологии и радиологии [14, 15].

Механизм действия изучен совместно с лабораториями клиники MD Anderson и компании Nu Oncology Labs (Хьюстон, США). Выявлено, что Арглабин является конкурентным ингибитором фарнезилирования RAS- онкобелков, снижает экспрессию RAS-генов и содержание АТФ, вызывает апоптоз опухолевых клеток [16, 17, 18].

В настоящее время арглабин зарегистрирован и применяется в качестве противоопухолевого средства при лечении первичного рака печени, яичников, легких и молочной железы, как в монотерапии, так и при полихимиотерапии.

# Рабочая гипотеза

Арглабин в адъювантном режиме повышает показатели безрецидивной и кумулятивной выживаемости у больных РМЖ и оказывает позитивное влияние на биохимические процессы в организме больных раком молочной железы.

**Цель исследования -** оценить влияние адъювантной химиотерапии на биохимические показатели крови больных раком молочной железы.

# Задачи исследования

1. Определить токсичность адъювантной полихимиотерапии при раке молочной железы.
2. Изучить состояние окислительного метаболизма в крови больных раком молочной железы на фоне адъювантной полихимиотерапии (малоновый диальдегид, метиглиоксаль, АОРР, карбониловые производные, мембраносвязанный гемоглобин).
3. Изучить состояние пуринового обмена в крови больных раком молочной железы на фоне адъювантной полихимиотерапии.
4. Исследовать влияние адъювантной химиотерапии с арглабином на показатели общей и безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы.

# Научная новизна

1. Впервые проведено исследование применения арглабина в адьювантном режиме в комбинации с химиотерапией по схеме АС у больных раком молочной железы: проведено исследование гематологической токсичности адъювантной полихимиотерапии и показано снижение показателей токсичности при комбинации схемы ПХТ АС с Арглабином
2. Впервые в крови больных раком молочной железы исследовано влияние адъювантной химиотерапии с арглабином и без на уровень малонового диальдегида, реактивных карбониловых производных белков, метилглиоксаля и

мембраносвязанного гемоглобина и показано, что АПХТ АС+Арглабин приводит к снижению окислительного стресса.

1. Впервые в крови больных раком молочной железы исследовано влияние адъювантной химиотерапии с арглабином и без него на уровень свободных пуриновых оснований и доказано, что после проведения АПХТ АС+Арглабин, в сравнении с АПХТ АС, в эритроцитах крови наблюдается статистически значимое снижение показателей гуанина (с 720 до 512), гипоксантина (с 783 до 585) и аденина (с 691 до 517).
2. Впервые доказано, что добавление арглабина к стандартной схеме лечения АС увеличивает общую выживаемость на 9,5% и схема химиотерапии АС+Арглабин оказывает не менее цитотоксичное действие на опухоль.

# Теоретическая значимость исследования

Полученные результаты позволили выявить преимущества применения Арглабина с адъювантной полихимиотерапией АС при раке молочной железы.

**Практическая ценность.** Сочетание адъювантной полихимиотерапии по схеме АС с Арглабином при раке молочной железы нивелирует гематологические токсические проявления химиотерапии, снижает уровень окислительного стресса и нормализует показатели пуринового обмена, повышает показатели 3-летней безрецидивной выживаемости на 9,5%. Данная схема адъювантной полихимиотерапии может быть рекомендована в клиническую практику онкологического диспансера.

# Основные положения, выносимые на защиту

1. Проявления гематологической токсичности адъювантной полихимиотерапии по схеме АС более выражены по сравнению с полихимиотерапией по схеме АС+Арглабин.
2. В плазме крови больных раком молочной железы происходит усиление окислительного метаболизма за счет повышения показателей малонового диальдегида, реактивных карбониловых производных белков, метилглиоксаля и мембраносвязанного гемоглобина.
3. Схема АПХТ АС+Арглабин приводит к снижению уровня метилглиоксаля и мембраносвязанного гемоглобина в плазме крови больных раком молочной железы при сравнении со схемой АПХТ АС.
4. Схема АПХТ АС+Арглабин, в сравнении с АПХТ АС, нормализует показатели пуринового обмена в крови больных раком молочной железы.
5. Схема АПХТ АС+Арглабин повышает показатели безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы.

# Материалы и методы исследования

Проспективное исследование, в которое будет включено 80 больных раком молочной железы после оперативного лечения и получающие адъювантную химиотерапию.

Больные будут разделены на 2 группы – 1 исследуемая, одна – контрольная.

В контрольной группе лечение будет проводиться по следующей схеме:

1. этап – оперативное лечение в объеме радикальной резекции или радикальной мастэктомии.
2. этап – адъювантная химиотерапия по схеме АС: доксорубицин – 60 мг/м2 (доксолек, доксорубицин-тева, доксорубицин-лэнс, адриабластин, фарморубицин– действующее вещество - доксорубицин), циклофосфан - 600 мг/м2 (эндоксан, цитоксан, циклофосфамид-лэнс, циклофосфамид – действующее вещество - циклофосфамид) каждые 21 день, всего 6 циклов. При наличии побочных эффектов периоды между циклами можно удлинить до 4 недель, дозу химиопрепаратов редуцировать на 25%.
3. этап – курс послеоперационной дистанционной лучевой терапии
4. этап – адъювантная гормонотерапия в течение 3-х лет наблюдения.

В исследуемой группе больные получают лечение по схеме:

1. этап – оперативное лечение в объеме радикальной резекции или радикальной мастэктомии.
2. этап – адъювантная химиотерапия по схеме АС+ Арглабин: доксорубицин – 60 мг/м2 (доксолек, доксорубицин-тева, доксорубицин-лэнс, адриабластин, фарморубицин – действующее вещество - доксорубицин), циклофосфан - 600 мг/м2 (эндоксан, цитоксан, циклофосфамид-лэнс, циклофосфамид – действующее вещество - циклофосфамид) каждые 21 день + Арглабин 450 мг/м2 № 7 дней, каждые 21 день, всего 6 циклов. При наличии побочных эффектов периоды между циклами можно удлинить до 4 недель, дозу химиопрепаратов и арглабина редуцировать на 25%.
3. этап – курс послеоперационной дистанционной лучевой терапии
4. этап – адъювантная гормонотерапия в течение 3-х лет наблюдения. Критерии включения:
5. Больные с узловой формой рака молочной железы (РМЖ) St IIа (T1N1M0, T2N0M0), IIб (T2N1M0, T3N0M0), IIIа (T1N2M0, T2N2M0,) с гистологической и иммуногистохимической верификацией Люминального А и В типа.
6. Пациенты женского пола в возрасте 30 - 70 лет.
7. Согласие больного на участие в исследовании.
8. Отсутствие выраженной патологии со стороны сердечно-сосудистой, легочной и мочевыделительной системы.
9. Больные, не получавшие специфической противоопухолевой терапии до включения в исследование.
10. Отсутствие в анамнезе онкологической патологии других локализаций.

У данных пациенток планируется исследовать показатели малонового диальдегида, метиглиоксаль, АОРР, карбониловые производные, мембраносвязанный гемоглобин, каталазу, пурины в крови до, на фоне и после адъювантной химиотерапии.

Для статистической обработки полученных результатов будут использованы процедуры математической статистики, реализованы в прикладных программах «STATISTICA 10.0» и EXСEL. Обработка количественных признаков будет производиться методом описательной статистики. Будут применяться непараметрические методы. Достоверность различий между группами пациентов будет оценена с применением критерия соответствия (χ2) при р˂0,05. Корреляционный анализ будет проводиться с

применением критерии Спирмена при р˂0,05.

# Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на международной научной конференции «Cancer Research&Oncology and World Congress on Primary HealthCare and Medicare Summit» May 20-21 2019 (Rome, Italy); «Мембраносвязанный гемоглобин в эритроцитах крови больных раком молочной железы» сборник тезисов VII съезд радиологов и онкологов Казахстана с международным участием 17-18 октября 2019 года, г. Нур-Султан.

Работа была представлена на расширенном заседании кафедры онкологии и лучевой диагностики НАО МУК 21.04.2022г (протокол №8).

# Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ: в научных изданиях, рекомендуемых Комитетом – 4 (журнал «Медицина и экология» - 3, Современные проблемы науки и образования -1), в международном научном издании, входящем в базу данных компании Scopus (журнал «Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences») – 2, в материалах конференций, с международным участием – 4, в том числе с постерным докладом. Получено 2 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом № 12094 от «22» сентября 2020 года Министерство юстиции РК (Влияние адъювантной полихимиотерапии с арглабином на показатели окислительного метаболизма в крови при раке молочной железы), № 12097 от «22» сентября 2020 года (Влияние адъювантной полихимиотерапии с арглабином на показатели пуринового обмена в крови при раке молочной железы).

**База для проведения научного исследования**  МБ №3 г. Караганды, кафедра онкологии и лучевой диагностики, кафедра биологической химии НАО МУК.

# Выводы:

1. Показатели гематологической токсичности значительно ниже у больных раком молочной железы, получавших в адъювантном режиме ПХТ по схеме АС+Арглабин. Статистически значим показатель отсутствия токсичности на гемоглобин, который составил в группе больных, получавших АПХТ по схеме АС, (84,4±6,42)% против (93,1±4,7)% в группе пациенток, получавших АС+Арглабин. Статистически значим показатель анемии I степени выше у больных группы контроля: (15,6±6,42)% у пациенток с ПХТ АС и (6,9±4,7)% у пациенток с ПХТ по схеме АС+Арглабин

АПХТ АС+Арглабин способствует снижению показателя лейкопении крови на 25,5% (68,97±8,6%) по сравнению с группой пациентов, получавших АПХТ по схеме АС (43,75±8,8%); снижению лейкопении I степени в 2,7 раз (с 28,13±7,95% до 10,34±5,7%, p≤0,05); снижению лейкопении II степени в 2 раза (с 28,13±7,95% до 13,79±6,4%); снижению гранулоцитопении II степени в 3,9 раз (с 28,13±7,95% до 7,14±4,9%, p≤0,05)

1. В плазме крови больных РМЖ независимо от стадии болезни происходит одновременное повышение малонового диальдегида (при III стадии от нормы 1,058 до 1,999, p≤0,001), реактивных карбониловых производных

белков (от 0,671 до 2,38, p≤0,001) и метилглиоксаля (от 0,32 до 29,4, p≤0,001). В эритроцитах крови женщин РМЖ независимо от стадии болезни наблюдается статистически значимое снижение РКПБ (от 21,346 до 6,004) при значимом росте метилглиоксаля (от 0,582 до 22,4)

1. АПХТ АС+Арглабин приводит к снижению уровня метилглиоксаля (с 4,65 до 3,02, p≤0,001) и мембраносвязанного гемоглобина (с 6,716 до 5,071, p≤0,01) в плазме крови больных раком молочной железы при сравнении с АПХТ АС
2. После проведения АПХТ АС+Арглабин, в сравнении с АПХТ АС, в эритроцитах крови наблюдается статистически значимое снижение показателей гуанина (с 720 до 512), гипоксантина (с 783 до 585) и аденина (с 691 до 517); в плазме крови выраженная тенденция к снижению этих показателей
3. Одногодичная безрецидивная выживаемость группы больных, получавших адъювантную химиотерапию по схеме АС, равна (97,5±2,5)%; 2 и 3- годичная составила (87±5,3)%. Одно- и двухгодичная безрецидивная выживаемость группы больных, получавших адъювантную химиотерапию по схеме АС+арглабин, составила 100%, трехлетняя (96,5±2,9)%.
4. Включение арглабина в схему АС статистически значимо повышает 3- летнюю безрецидивную выживаемость на 9,5%.

# Список литературы:

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int J Cancer. - 2015. - №36 (5). - Р. 359-386.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы. Биология, местное и системное лечение. М.: СИМК; 2014.
3. [BMC Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26278220) 2015 Aug 17; 13:195. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. [Anampa J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Anampa%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26278220)1, [Makower D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Makower%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26278220)2, [Sparano JA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sparano%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26278220)3.
4. Lu WL, Jansen L, Post WJ, Bonnema J, van de Velde JC, de Bock GH (2009) Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 114:403–412.
5. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J.Журнал Новой Англии медицины, 2017, 377 (2), 122-131 31 июля 2017 года | 2017 год выпуск 7.

6. [J Clin Oncol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30106636) 2018 Oct 1;36 (28):2826-2835. Epub 2018 Aug 14. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open- Label Phase II Trial. [Rimawi M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rimawi%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30106636)1, [Ferrero JM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ferrero%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30106636)1, [de la Haba-Rodriguez J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=de%20la%20Haba-Rodriguez%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30106636)1, [Poole C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Poole%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30106636)1, [De](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=De%20Placido%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30106636) [Placido S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=De%20Placido%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30106636)1, [Osborne CK](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Osborne%20CK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30106636)1, [Hegg R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hegg%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30106636)1, [Easton V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Easton%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30106636)1, [Wohlfarth C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wohlfarth%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30106636)1, [Arpino G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arpino%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30106636)1; [PERTAIN](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PERTAIN%20Study%20Group%5BCorporate%20Author%5D) [Study Group](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PERTAIN%20Study%20Group%5BCorporate%20Author%5D)1.

1. Highlights of 2017 (II)—Early Disease Professor Michael Gnant, MD, FACS Medical University of Vienna, Vienna, Austria 1st UK Interdisciplinary Breast Cancer Symposium—15th–16th January 2018.
2. Орлова Р.В., Вайзьян Р.И., Иванова А.К., Тихонова Е.К., Зорина Е.Ю. Химиотерапия злокачественных опухолей: проблемы и перспективы. Вопросы онкологии. 2015;61(2):244-251. PMID: 26087606.
3. 3. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care. 2010;33(7):1674-1685.
4. Pickersgill L, Litherland GJ, Greenberg AS, Walker M, Yeaman SJ. Key role for ceramides in mediating insulin resistance in human muscle cells. *J Biol Chem*. 2007;282(17):12583-12589. PMID: 17337731.
5. Новый взгляд на регуляцию метаболизма пуринов: Пуриносомы» Pedley, A. M., Benkovic, S.J. FEB 2017.
6. Жумакаева С.С., Муравлева Л.Е., Пономарева О.А., Фоменко Ю.М., Кабилдина Н.А., Омарова И.М. Влияние арглабина на внеклеточные нуклеиновые кислоты и метаболиты пуринового обмена у больных местнораспространенным раком молочной железы. Российский биотерапевтический журнал Том 15, - номер 1 2016. С. 38-39.
7. А.Ю. Яковлев, Д.Н. Улитин, А.С. Чичканова, А.Ю. Воронцова Профилактика метаболических осложнений адъювантной химиотерапии рака молочной железы онкология. Журнал им. П.А. Герцена, 3, 2016.
8. Сборник научных трудов «Клинические аспекты применения противоопухолевого препарата «Арглабин» / Под ред. академика НАН РК С.М. Адекенова. - Караганда, 2002. - 241с.
9. Омарова И.М. Клинико-фармакологическая характеристика препарата

«Арглабин». - Караганда, 2002. - 96 с.

1. Adekenov S.M. Artemisia glabella Kar. et Kir. – a source of the new antitumor preparation “Arglabin” // Phytomedicine -2000.- Vol. 7.-P.103.
2. Адекенов С.М. Арглабин – противоопухолевое средство из полыни гладкой // Российский биотерапевтический журнал.- 2002.- №2.- Т.1.- С.5-7.
3. Адекенов С.М. Перспективы применения оригинальных фитопрепаратов в клинике // Сб. научных трудов «Инновационные технологии в медицине и фармации». - Караганда. - 2008. - С. 19 – 24.