

### Распределение генотипов и частот аллелей в исследуемых группах по полиморфным маркерам гена ADRB2

Номер нуклеотида в ДНК от начала кодирующей части гена ADRB2	Тип нуклеотида в ДНК от начала кодирующей части гена ADRB2	Номер замещающей аминокислоты в белке β2-AP	Генотипы	БА, абс.(%) (n=103)	Здоровые, абс.(%) (n=223)	<i>p</i>
46	A	16	AA	12 (14)	32 (16,4)	<i>p</i> *0,819
			AG	43 (50)	91 (46,7)	
	G		GG	31 (36)	73 (36,9)	**0,970
			G	72%	74,8%	

Достигнутый уровень значимости при сравнении распределения генотипов (\*) и частоты аллелей (\*\*) с показателями группы контроля (двусторонний точный тест Фишера). n – численность выборки.

ческие исследования подтверждают ассоциацию Gly16-формы  $\beta$ 2-AP с atopической БА [4], другие опровергают наличие этой связи [4,6]. По результатам проведенного нами исследования статистически достоверные различия по частоте распространенности замены 46A>G между группой контроля и группой больных atopической БА установить не выявлены (таблица).

Таким образом, в результате проведенного нами исследования ассоциация замены 46A>G гена ADRB2 с atopической БА в якутской популяции не установлена.

#### Литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Диагностика, лечение и профилактика». – М., 2004.

2. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties / S.A. Green [et al.] // Biochemistry. – 1994. – Vol. 33. – P.9414-9423.

3. Association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with severe asthma / J.W. Holloway [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2000. – Vol.30. – P.1097-1200.

4. Association of glutamine 27 polymorphism of beta 2 adrenoceptor with reported childhood asthma: population based study / E. Hopes [et al.] // BMJ. – 1998. – Vol. 316. – P.664.

5. Influence of beta 2-adrenergic receptor genotypes on signal transduction in human airway smooth muscle cells / S.A. Green [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 1995. – Vol.13.-P.25-33.

6. Genome-wide search for asthma susceptibility loci in a founder population. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma / C. Ober [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 1998. – Vol.7. – P.1393-98.

7. Genetic susceptibility to asthma; bronchial hyperresponsiveness coinherit with a major gene for atopy / D.S. Postma [et al.] // New Eng. J. Med. – 1995.-Vol.333.-P.894-900.

8. Linden M. The effects of  $\beta$ 2-adrenoreceptor agonist and a corticosteroid, budesonide, on the secretion of inflammatory mediators from monocytes / M. Linden // Br.J.Pharmacol.-1992.-Vol.107.-P.156-60.

9. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA / C.C. Mathew; Ed. Walker J.M.Y.// Methods in Molecular Biology. – L.: Human Press.-1984.-V.2.-P.31-34.

Ф.Г. Иванова, П.М. Иванов

### ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ СТАНДАРТНЫХ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

УДК 616-036.22; 616/618; 61:575

Проведено исследование 40 больных мелкоклеточным раком легкого (20 пациентов в ЯРОД, 20 – РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН), которые получили курсы химиотерапии доцетаксел (таксотер) 75 мг/м<sup>2</sup> 1 день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> 1 день с повторением циклов каждые 3 недели.

**Результаты** исследования свидетельствуют о том, что химиотерапия доцетаксел+цисплатин является эффективным методом лечения мелкоклеточного рака легкого. Выявлена более выраженная токсичность в якутской группе, в этой связи целесообразным представляется продолжение поиска новых путей решения данной проблемы.

**Ключевые слова:** мелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, эффективность, токсичность.

40 patients with small-cell lung cancer were under research (20 patients in YROH, 20 – RONC after N.N. Blohin of Russian Academy of Medical Science) which have received chemotherapy courses by docetaxel (taxoter) 75 mg/m<sup>2</sup> once a day, cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> once a day with recurrence of cycles each 3 weeks.

**Results** of research testify that the chemotherapy docetaxel + cisplatin is an effective method of small-cell lung cancer treatment. More expressed toxicity in the Yakut group is revealed, in this connection expedient continuation of search of new ways of the decision of the given problem is represented.

**Keywords:** small-cell lung cancer, chemotherapy, efficiency, toxicity.

Наиболее распространенной формой злокачественных новообразований является рак легкого. Ежегодно в мире регистрируется 1,04 млн. новых случаев (12,8% от всех вновь выявленных заболеваний) и 921 тыс. смертей (17,8% ) от общего числа злокачественных новообразований) [1,2].

Число вновь выявленных больных раком легкого в РС(Я) за 1995-2005 гг. снизилось на 13,6 %. Заболеваемость раком легкого в 2005 г. составила 31,5, в 1996 г. – 37,3 на 100000 населения. Отмечается дальнейшее, хотя и незна-

чительное, снижение заболеваемости раком легкого. Максимальные показатели заболеваемости приходятся на возрастные группы 65-74 лет у мужчин и 70 лет и старше - у женщин [8].

Около двух третей больных РЛ уже при первом обращении к врачу имеют признаки метастазирования. Общие результаты лечения больных РЛ нельзя считать удовлетворительными. Однако в результате интенсивной разработки методов лечения РЛ выживаемость больных, получающих современную терапию, увеличилась в несколько раз по сравнению с нелечеными больными. Без лечения РЛ приводит к смерти в течение 2-4 мес. с момента установления диагноза [5].

Хирургическое лечение возможно только на ранних стадиях РЛ: при первичной опухоли T1-2 без регионарных метастазов либо с поражением

бронхопульмональных лимфатических узлов (N1-2). Однако одно хирургическое лечение или сочетание операции с облучением не обеспечивают удовлетворительных отдаленных результатов. Статистически достоверное увеличение продолжительности жизни достигается только при использовании комбинированной химиотерапии [6].

Медиана продолжительности жизни больных с локализованным РЛ при использовании комбинаций химиотерапии и лучевой терапии в оптимальном режиме составляет 16-24 мес., при 5-летней выживаемости 5-10% [9-13]. У больных распространенным РЛ медиана продолжительности жизни может составлять 8-12 мес., но длительная безрецидивная выживаемость достигается исключительно редко.

Ответ на индукционную терапию позволяет прогнозировать результаты

**ИВАНОВА Феодосия Гаврильевна** – к.м.н., зав. химиотерапевтич. отделением ГУ ЯРОД, гл. внештат. онколог МЗ РС(Я), зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, feodossiaiv@inbox.ru; **ИВАНОВ Петр Михайлович** – д.м.н., проф., зав. курсом онкологии МИ ЯГУ, зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН.

лечения: только достижение полного клинического эффекта, т.е. полной регрессии опухоли, позволяет рассчитывать на длительный безрецидивный период [5,6].

В последние годы в связи с открытием, разработкой и внедрением в клиническую практику новых противоопухолевых лекарств, таких как таксаны (паклитаксел, доцетаксел), ингибиторы топоизомеразы I (иринотекан, топотекан), винкаалкалоиды (винорельбин) и другие, произошли существенные изменения в возможностях химиотерапии этих опухолей. Так, благодаря таксанам достигнут значительный прогресс в возможности достижения ремиссий при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке лёгкого. В связи с высокой заболеваемостью РЛ населения Якутии разработка новых схем химиотерапии с целью повышения эффективности лечения этих опухолей представляет особый интерес.

В последние годы на повестку дня встал вопрос об индивидуализации химиотерапии. Основу этого нового научного направления составляет фармакогеномика – изучение особенностей фармакокинетики и фармакодинамики различных препаратов в зависимости от индивидуальных генных различий. Поэтому изучение эффективности режимов химиотерапии и новых лекарств и лекарственных комбинаций, а также сравнение переносимости химиотерапии у коренного населения Якутии, а также населения России, по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, с целью окончательного вывода о сравнительной эффективности и токсичности стандартных и новых схем является актуальнейшей задачей.

В настоящее время лечение первичной опухоли у больных распространённым раком лёгкого, как правило, начинается с комбинированной химиотерапии. При отсутствии эффекта со стороны первичной опухоли больные переводятся на “перекрёстные” схемы лечения, на химиотерапию второй линии или лучевую терапию.

В последнее десятилетие в практику вошло большое количество новых эффективных цитостатиков (ингибиторы топоизомеразы I – иринотекан, топотекан, винкаалкалоиды – винорельбин, таксаны – доцетаксел, паклитаксел, антиметаболиты – гемцитабин и др.), что требует их изучения при одной из самых неблагоприятных форм злокачественных опухолей – мелкоклеточном раке легкого.

Целью исследования было оценить результаты химиотерапии доцетаксел/

цисплатин у больных мелкоклеточным раком лёгкого.

### Материалы и методы

Работа основана на анализе клинических наблюдений Якутского республиканского онкологического диспансера и архивного материала РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. В исследование включены 40 больных мелкоклеточным раком легкого (20 пациентов якутов и 20 – славяне), которые получили курсы химиотерапии доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в 1 день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1 день с повторением циклов каждые 3 недели. У всех больных диагноз был верифицирован морфологически (цитология и гистология). Оценка распространённости процесса осуществлялась по данным клинического обследования и специальных методов исследований. Основным изучаемым показателем в данном исследовании были эффективность и токсичность химиотерапии. Оценка эффективности лечения проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ и NCIC. Полной регрессией считалось полное отсутствие при физикальном или рентгенологическом/ультразвуковом исследовании всех измеряемых и оцениваемых очагов, которые сохранялись не менее 4 недель с момента регистрации. Частичная регрессия определялась как уменьшение суммы двух перпендикулярных диаметров опухоли на 50%. Стабилизация опухоли подразумевала такое состояние, когда степень регрессии была ниже частичной, но отсутствовали признаки прогрессирования. Прогрессированием считалось увеличение суммы перпендикулярных диаметров опухоли не менее чем на 25% или появление новой опухоли. Общая эффективность включала в себя полную и частичную регрессию. Оценка эффективности лечения выполнялась после каждого 2-го курса химиотерапии.

При появлении признаков прогрессирования болезни пациенты переводились на другой вид лечения: новые схемы химиотерапии, лучевая терапия, симптоматическая терапия. В случае достижения полной клинической ремиссии части больных проводилась консолидирующая химиотерапия 1-2 курса. Выявление и оценка гемато-

логической токсичности проводилась нами по результатам еженедельного обследования больных, а также перед каждым курсом химиотерапии. Контроль не гематологической токсичности осуществлялся непосредственно перед введением препаратов и в интервалах между курсами лечения.

Оценка первичной опухоли проводилась в двух измерениях путем рентгенографии легких и компьютерной томографии органов грудной клетки.

### Результаты и обсуждение

В работу включены 40 больных распространенной формой мелкоклеточного рака легкого, средний возраст составил 56 лет (39-72). Мужчин – 22, женщин – 18. Лечебный эффект оценен у 40 больных, получавших 136 курсов химиотерапии. Среднее количество курсов на каждого пациента – 3,4 (1-6 курсов). Максимальное количество курсов составило 6 циклов. В обеих группах проводилась стандартная схема премедикации дексаметазоном 12 мг за 12 и 6 ч до введения доцетаксела и гипергидратация до 3 л при введении цисплатина.

Метастазы в лимфатические узлы диагностированы у 18 (45%), в печень у 5 (12,5%), в кости у 2 (5%), метастатический плеврит у 8 (20%) больных. Одновременно 2 метастатических очага имели 2 пациента.

Проведен сравнительный анализ эффективности в двух группах больных ЯРОД и РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (табл. 1).

Полная ремиссия наблюдалась в группе РОНЦ – 10%, в группе ЯРОД – 5%, частичная ремиссия была больше на 5% в группе РОНЦ, стабилизация и прогрессирование на 5% больше в группе ЯРОД. Учитывая количество больных в обеих группах, можно констатировать, что эффективность лечения была почти одинаковой и статистически не значимой.

При рассмотрении эффективности комбинации доцетаксела с цисплатином в зависимости от локализации метастазов наиболее высокая эффективность получена при метастазах в регионарные лимфатические узлы – объективный эффект у 10 из 18 пациентов (55,6%), в печень – у 1 из 5

Таблица 1

Сравнительные результаты эффективности режима доцетаксел/цисплатин

Число больных	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Стабилизация	Прогрессирование	Общий эффект
20(РОНЦ)	2 (10 %)	7 (35 %)	6 (30 %)	5 (25 %)	9 (45 %)
20 (ЯРОД)	1 (5%)	6 (30%)	7 (35 %)	6 (30%)	7 (35%)

Таблица 2

## Токсичность комбинации доцетаксел/цисплатин

Вид токсичности	Степень по ВОЗ ( в %)							
	I		II		III		IV	
	РОНЦ	ЯРОД	РОНЦ	ЯРОД	РОНЦ	ЯРОД	РОНЦ	ЯРОД
Анемия	8 40,0	6 30,0	6 30,0	8 40,0	- -	2 10,0	- -	- -
Лейкопения	8 40,0	11 55,0	6 30,0	6 30,0	2 10,0	3 15,0	- -	- -
Тромбоцитопения	1 5,0	1 5,0	- -	1 5,0	- -	- -	- -	- -
Нейтропения	3 15,0	6 30,0	3 15,0	5 25,0	3 15,0	5 25,0	3 15,0	3 15,0
Нефротоксичность	1 5,0	3 15,0	- -	1 5,0	- -	1 5,0	- -	- -

пациентов (20%), также высокоэффективным режим химиотерапии оказался при метастатическом плеврите - объективный эффект у 4 из 8 пациентов (50%).

Из 40 больных с клинически установленной полной ремиссией 2 больным выполнено оперативное лечение в объеме расширенной пульмонэктомии.

При сравнительном анализе токсичности химиотерапии (табл. 2) анемия наблюдалась больше в группе ЯРОД, в связи с чем у 2 (10,0%) отсрочен курс химиотерапии на 1 неделю, проведена заместительная терапия, переливание отмытых эритроцитов. Лейкопения наблюдалась также выше в группе ЯРОД, 9 больным была назначена колониестимулирующие факторы и была снижена доза цисплатина на 30%, сроки химиотерапии не изменялись. Более выраженной была нейтропения у обеих групп, у 3 больных в группе ЯРОД была отменена химиотерапия в связи с лихорадкой, которым была назначена симптоматическая терапия. Нефротоксичность I степени на 10% больше была в группе ЯРОД, 3 больным назначена симптоматическая терапия и было проведено снижение дозы доцетаксела и цисплатина на 30%. Отсрочка курса химиотерапии на 1 неделю проведена у 3 больных. В группе РОНЦ снижение дозы по нефротоксичности не произведено. Тяжелая III степень нефротоксичности была зарегистрирована у 1 больного в группе ЯРОД, который умер от почечной недостаточности, однако вскрытие не производилось.

Из других видов токсичности встречались: миалгии/артралгии – у 2 (10,0%) больных в группе ЯРОД, в другой оцениваемой группе не было зарегистрировано. Редукция дозы доцетаксела на 30% была в связи с фе-

брильной нейтропенией у 3 больных в группе ЯРОД.

В последние годы были получены данные о том, что применение схемы доцетаксел/цисплатин при диссеминированном мелкоклеточном раке легкого приводит к достижению общего объективного эффекта в более 60% случаев и она считается малотоксичной [7], однако существуют более эффективные и малотоксичные схемы химиотерапии [8]. В настоящем исследовании лечебная стратегия была применена у больных с метастатической формой МРЛ и получена более высокая эффективность при метастазах в лимфатические узлы. Во многих исследованиях изучаются непосредственные эффекты, в которых приняли участие более 100 больных [10–13] повышение эффективности лечения данной схемы не получено. Активно обсуждаются методы снижения фебрильной нейтропении, которая ухудшает качество жизни онкологических больных [11–13]. Химиотерапия распространенной МРЛ с использованием препаратов платины и таксанов более эффективна по сравнению с другими бесплатиновыми режимами [13]. Факторы, влияющие на эффективность химиотерапии, в настоящее время до конца не изучены. Однако ясно, что общее состояние больного перед химиотерапией, независимо от стадии опухолевого процесса, непосредственно влияет на токсичность химиотерапии.

Исходя из задач исследования, была определена непосредственная эффективность и токсичность химиотерапии доцетаксел+цисплатин и достигнут общий лечебный эффект у 35% больных в группе ЯРОД и 45% в группе РОНЦ. Дозолимитирующей токсичностью явилась лейкопения и фебрильная нейтропения, причем более выражена была в группе ЯРОД.

Не было получено статистически значимых различий при оценке объективного эффекта в обеих группах.

В связи с токсичностью химиотерапия была прекращена у 1 пациента (5,0%) в группе РОНЦ, а в группе ЯРОД у 3 (15,0%).

## Заключение

Режим химиотерапии доцетаксел+цисплатин при лечении больных с диссеминированной формой мелкоклеточного рака легкого показал умеренную непосредственную эффективность и высокую токсичность у больных в группе ЯРОД, который требует более детального изучения.

## Литература

1. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований/ Е.М. Аксель, М.И. Давыдов, 2000.
2. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. / Е.М. Аксель, М.И. Давыдов. Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН. 2006. Т. – 17, №3, приложение 1.
3. Бесова Н.С., Предварительные результаты изучения эффективности цисплатина при диссеминированном мелкоклеточном раке легкого / Н.С. Бесова, В.А. Горбунова // Материалы юбилейной научной конференции «Проблемы торакальной онкологии». – М., 1997. – С. 36.
4. Бычков М.Б. Мелкоклеточный рак легкого / М.Б. Бычков // Рак легкого/Под ред. М.И. Давыдова.- М., 1994.- с.194-207.
5. Бычков М.Б. Некоторые итоги и перспективы /М.Б. Бычков // Материалы III ежегодной Рос. онкол. конф.-СПб., 1999.-с. 33-36.
6. Давыдов М.И. Хирургический метод в лечении мелкоклеточного рака легкого: Адьювантная и неадьювантная химиотерапия /М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий, Н.И. Переводчикова // Новое в терапии рака легкого / под ред. Н.И. Переводчиковой. - М., 1997,67-72.
7. Кузьминов Ф.Е. Разработка новых режимов химиотерапии диссеминированного мелкоклеточного рака легкого: автореф. канд. дисс. / Ф.Е. Кузьминов. – М., 2007.
8. Иванов П.М. Злокачественные новообразования в Якутии на рубеже веков/ П.М. Иванов, М.И. Томский, П.Д. Каратаев. – Якутск, 2008г. 9-19, 110-130.
9. Переводчикова Н.И. Прогноз и терапевтическая тактика при мелкоклеточном раке легкого /Н.И. Переводчикова //VII Российская онкологич. конф., – М., 2003.
10. A multicenter phase II study of the combination of gemcitabine and docetaxel in previously treated patients with small cell lung cancer /S. Agelaki [et al.] // Lung Cancer. - 2004. – Vol. 43. - №3. – pp.329-33.
11. A meta-analysis of the role of etoposide (VP-16) and cisplatin (CDDP) in small cell lung cancer (SCLC) with a methodology assessment / T. Berghmans [et al.] // Eur J Cancer. – 1999. - Vol. 35(suppl). - abstr. s248.
12. Controlled trial of twelve versus six courses of chemotherapy in the treatment of small-cell lung cancer. Report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party / N.M. Bleeher [et al.] // Br J Cancer.- 1989.- Vol. 59. - №4. – pp.584-90.
13. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease / A. Ardizzoni [et al.] // J Clin Oncol. – 1997. - Vol. 15. – P.2090-2096.