

ОЦІНКА ТОКСИЧНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ХІМІОТЕРАПІЇ У ПОЄДНАННІ З ПРОМЕНЕВОЮ ТЕРАПІЄЮ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

О.С. Бондарук, В.С. Іванкова, Л.М. Барановська, Т.В. Удатова, М.А. Багірян

Інститут онкології, Київ

Резюме. Проведено аналіз токсичності та визначено профіль безпеки різних схем хіміотерапії — CAF, CMF, APT, MMM — у поєднанні з повним курсом променевої терапії при лікуванні хворих на місцево-поширений рак молочної залози.

Ключові слова: місцево-поширений рак молочної залози, хіміопроменева терапія, токсичність лікування.

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.С. Бондарук, В.С. Иванкова, Л.М. Барановская, Т.В. Удатова, М.А. Багирян

Резюме. Проведено аналіз токсичності і визначено профіль безпеки різних схем хіміотерапії — CAF, CMF, APT, MMM — в поєднанні з повним курсом лучевої терапії при лікуванні хворих з місцево-розповсюдженим раком молочної залози.

Ключевые слова: местно-распространенный рак молочной железы, химиолучевая терапия, токсичность лечения.

THE TOXICITY OF CHEMORADIOTHERAPY WITH DIFFERENT CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER MANAGEMENT

O.S. Bondaruk, V.S. Ivankova, L.M. Baranovskaya, T.V. Udatova, M.A. Bagiryan

Resume. The toxicity and safety profile of different chemotherapy regimens in combination with curative radiotherapy were studied during the management of locally advanced breast cancer.

Key words: locally advanced breast cancer, chemoradiotherapy, treatment's toxicity.

Адреса для листування:

Бондарук Ольга Сергіївна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Інститут онкології АМН України

ВСТУП

Одночасна («супутня») хіміопроменева терапія (ХПТ) є одним з найбільш перспективних режимів, спрямованих на збільшення тривалості життя при лікуванні хворих на місцево-поширені резектабельні та нерезектабельні пухлини. На теперішній час це єдиний системний підхід, який, за даними рандомізованих досліджень, продемонстрував збільшення локорегіонального контролю та показника виживання. Складові ХПТ — хіміотерапія (ХТ) та променева терапія (ПТ) — повинні бути синхронізовані, обидва впливи повинні застосовуватися як найближче один до одного або чергуватися, але не перекривати один одного. Таке проведення ХПТ дозволяє досягти безумовних переваг у порівнянні з режимами, де ХТ та ПТ розділені у часі.

Проведення паралельно ПТ та ХТ є досить жорстким (так званим «дозо-інтенсивним» впливом), при якому використовують незалежні взаємодоповнюючі дії (ПТ — локальна та ХТ — дистанційна, так звана «просторова взаємодія»), при цьому можливе збільшення активності місцевого впливу в полі опромінення [4, 7, 15]. При проведенні ХПТ намагаються застосовувати повні дозові режими для обох її складових.

Субоптимальні дози та/або схеми (наприклад, цисплатин у малих дозах або «розщеплений» курс ПТ) є компромісом між інтенсивністю дозового впливу та рівнем виживання. Навіть якщо не відбувається прямого синергізму дії цитостатиків та опромінення, одночасна ХПТ призводить до адитивного ефекту. На жаль, одночасне застосування двох цитотоксичних впливів призводить до збільшення тяжкості побічних ефектів (в першу чергу з боку слизових оболонок та кісткового мозку), тому дуже важко знайти баланс між ефективністю лікування та його токсичністю [5, 8, 13, 15].

Дослідження, що ведуться в цій області, пропонують потенціювання ефективності ХТ за рахунок: 1) розробки нових цитостатичних препаратів або їхніх лікарських форм; 2) удосконалення методів підведення препарату до пухлини; 3) застосування високодозових, багатокомпонентних чи інтермітуючих режимів; 4) використання модифікаторів ефективності цитостатиків; 5) призначення індивідуалізованих хімотерапевтичних режимів [2, 9, 11, 14, 16]. Однак кожний з наведених способів посилення ефективності цитостатичної ХТ має як власні переваги, так і недоліки, що обмежують їхнє застосування.

Теоретично любий клас цитостатичних препаратів може застосовуватися як компонент багатоконпонентного впливу у поєднанні з повним курсом ПТ. Головною метою подібних досліджень є підвищення цитотоксичного впливу на первинне вогнище та/або ерадикація віддалених метастазів. У оптимальному випадку, такий комбінований вплив повинен покращувати результати лікування, але не призводити до перебільшення толерантності нормальних тканин. Введення ХТ, як додаткового впливу, потенційно може збільшувати спектр та вираженість токсичних проявів у порівнянні з тільки ПТ. Тобто терапевтичною метою ХПТ є досягнення більшого відгуку пухлини у порівнянні з кожною складовою поодинокі, але при цьому режими ХТ повинні бути співставні за загальним рівнем токсичності [12].

ПТ займає значне місце в лікуванні хворих на рак молочної залози (РМЗ). Її застосовують як компонент радикального лікування при проведенні органозберігаючих операцій хворим з ранніми стадіями РМЗ, а також, на думку В.П. Харченко та співавторів [1], вона показана майже усім хворим (>90%) на місцево-поширеним РМЗ. Слід відзначити, що в останні роки спостерігається тенденція до підвищення частоти застосування ПТ при лікуванні хворих на РМЗ, а також до підвищення сумарних доз опромінення і застосування додаткового електронного опромінення (так званий «boost») при проведенні післяопераційного опромінення [10]. З різних методик передопераційного впливу, в країнах колишнього СРСР традиційно використовують неоад'ювантну ПТ, переважно із застосуванням крупнофракційного (інтенсивно-концентраційного) опромінення, в той же час, як в країнах Західної Європи та Америки при лікуванні місцево-поширеного РМЗ перевагу надають неоад'ювантній ХТ [1, 3].

Метою даної роботи було вивчення особливостей та частоти виникнення гострих та пізніх реакцій і ускладнень при застосуванні різних схем ХПТ хворим на місцево-поширений РМЗ.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відділенні променевої терапії Інституту онкології було проведено лікування 184 жінок з місцево-поширеним РМЗ. Залежно від тактики лікування хворі були розподілені на декілька груп: 66 пацієнткам була проведена модифікована САФ (1-а група), 28 хворим — МММ (2-а група), 18 хворим — АРТ (3-я група), 30 хворим — СМФ (4-а група), 12 хворим — ДПТ на фоні 5-FU (5-а група) та 30 хворим (6-а група) — тільки ДПТ. Крім того, жінки усіх груп отримували гормонотерапію (тамоксифен або тореміфен).

Середній вік хворих 1-ї групи становив $53,6 \pm 7,8$ року (від 31 до 73 років), хворих 2-ї — $56,3 \pm 6,9$ року (від 42 до 71 років), хворих 3-ї — $57,2 \pm 4,3$ року (від 44 до 65 років), хворих 4-ї — $56,6 \pm 9,1$ року (від 45 до 74 років), хворих 5-ї — $61,3 \pm 6,4$ року (від 49 до 75 років), хворих 6-ї —

$52,2 \pm 5,1$ року (від 34 до 71 року) ($p > 0,05$). За критеріями TNM у переважної більшості хворих усіх груп діагностували Т3–4 поширеність первинної пухлини та N2 для ураження лімфатичних вузлів, крім того у третини хворих відзначали ураження супраклівакулярних лімфатичних вузлів.

Пацієнткам усіх груп ПТ виконували за уніфікованою методикою — опромінення первинного вогнища (молочна залоза) та шляхів регіонарного лімфовідтоку (аксиллярні, над-, підключичні та, за необхідності, парастернальні лімфатичні вузли). ПТ проводили за загальноприйнятою методикою в усіх групах на апаратах «РОКУС», частині хворих курс ПТ виконували на лінійному прискорювачі електронів «Mevatron KD2», в останньому випадку перед початком ПТ проводили розмітку на симуляторі сеансу опромінення. Сумарну вогнищеву дозу (СВД) підводили, як правило, в 2 етапи з перервою на 14–21 добу. Разова вогнищева доза (РВД) на молочну залозу становила 2,0–2,2 Гр, СВД — 40–44 Гр. Паралельно здійснювали опромінення аксиллярних, над- та підключичних і, за необхідності, парастервальних лімфатичних вузлів: РВД складала 2,0–2,3 Гр до досягнення СВД 40 Гр на кожне поле. На другому етапі СВД на молочну залозу доводили до 60 Гр з урахуванням дози, отриманої на першому етапі.

Крім того, хворим усіх груп призначали гормональну терапію. Жінки в менопаузі отримували антиестрогени: тамоксифен у дозі 20 мг на добу або тореміфен — 60 мг на добу. Хворим в пременопаузі проводили медикаментозну кастрацію андрогенами (Омнадрен 1 мл внутрішньом'язово 1–2 рази на місяць), з подальшим, після пригнічення менструальної функції, призначенням антиестрогенів.

Хворим 1-ї групи перший курс ХТ за схемою «модифікованої» САФ проводили перед початком ПТ. Застосовували такий дозовий режим: доксорубіцину гідрохлорид в дозі 30 мг/м², циклофосфамід — 700 мг/м², флуороурацил — 500–600 мг/м², які послідовно вводили внутрішньовенно в 1-й та 8-й дні. Враховуючи досить велике дозове навантаження, а також можливість розвитку ускладнень, які можуть зумовити переривання курсу опромінення [8], не проводили ХТ одночасно з ПТ. Останню розпочинали через 1–2 доби після виконання контрольних інструментальних та лабораторних досліджень (комплексне ультразвукове дослідження, біохімічний та загальний аналіз крові та інш.). Повторний курс «модифікованої» САФ проводили після закінчення I етапу ПТ або, рідше, повного курсу ПТ (2 етапи). Наступні курси ХТ, за такою же схемою, проводили кожні 4 тижні. Загальна кількість курсів ХТ складала від 3 до 6.

Пацієнтками 2-ї групи ми призначили схему МММ: мітоміцин С, мітоксантрон та метотрексат у дозах 7, 7 та 30 мг/м², відповідно. Препарати вводили в 1-й та 21-й дні. ПТ починали з 2-го дня лікування.

Для лікування хворих 3-ї групи ми застосовували режим АРТ — доксорубіцину гідрохлорид в дозі 40 мг/м² внутрішньовенно в 1-у добу, цисплатин в дозі 30 мг/м² внутрішньовенно з 1-ї по 3-ю добу, тіофосфамід в дозі 20 мг/м² внутрішньовенно з 1-ї по 3-ю добу.

Хворим 4-ї групи ХТ проводили за схемою «внутрішньовенна» CMF: циклофосфамід вводили в дозі 800 мг/м², метотрексат — 40 мг/м², флуороурацил — 600–700 мг/м² внутрішньовенно в 1-й та 8-й дні.

Як і у випадку застосування «модифікованої» CAF, повторні курси ХТ в 2-й, 3-й та 4-й групах проводили протягом перерви між 1-м та 2-м етапами ПТ або після закінчення повного курсу ПТ. Наступні курси ХТ проводили кожні 4 тижні.

Для зменшення побічних ефектів ХТ усім хворим проводили премедикацію із застосуванням дексаметазону, антиеметиків (переважно специфічних блокторів 5Н3-серотонінових рецепторів), у разі необхідності застосовували серцеві препарати та інш. ХТ проводили на фоні гіпергідратації із застосуванням еуфіліну та сечогінних (фуросемид). На наступний день після ХТ проводили дезінтоксикаційну терапію (при застосуванні схеми АРТ — на 4-у): реосорбілакт, 5%-й розчин глюкози з аскорбіновою кислотою, ізотонічний розчин натрію хлориду з серцевими глікозидами, панангіном, еуфіліном та інш.

Хворим 5-ї групи протягом 1-го та 2-го етапів ПТ перед сеансом опромінення у якості радіомодифікатора застосовували 6-годинні інфузії флуороурацилу у дозі 350 мг/м².

Безпеку та токсичність вибраних режимів хіміопроменевої терапії оцінювали згідно з рекомендаціям EORTC/TOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer та Radiotherapy Oncology Group) [11, 15] і загальним критерієм токсичності (Common Toxicity Criteria) [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Слід відзначити відносно добру переносимість запропонованих методик лікування хворими усіх груп. Проведення дезінтоксикаційної терапії хворим на наступну добу після ХТ (при застосуванні схеми з цисплатиною — на 4-ту), застосування антиеметичних засобів, особливо специфічних блокторів 5Н3-серотонінових рецепторів (ондансетрон, тропісетрон) перед ХТ, дозволяло ефективно запобігати розвитку нудоти та блювання у переважної більшості хворих. Блювоту І ступеня спостерігали у 9,1±5,1% пацієнток 1-ї групи (CAF), у 14,3±6,7% пацієнток — 2-ї (MMM), у 22,2±10,1% пацієнток — 3-ї (АРТ) та у 16,7±6,8% пацієнток — 4-ї (CMF); II ступеня — у 1,5±1,5%, у 0 %, у 16,7±9,1% та у 13,3±6,2%, відповідно (частота виникнення нудоти II ступеня достовірно вища при застосування схеми АРТ та CMF у порівнянні з CAF та ПТ ($p<0,05$). В подальшому, при проведенні повторних курсів ХТ частота та вираженість нудоти та блювання у цих хворих дещо підвищува-

лись. Слід відзначити, що якщо у хворих 1-ї та 2-ї груп для ліквідації нудоти та блювоти було достатньо 2-разового застосування ондансетрону, то майже у половини хворих 3-ї групи, незважаючи на використання невеликої добової дози цисплатину, було потрібне застосування тропісетрону не тільки під час проведення ХТ, але й протягом декількох днів після неї. При проведенні ПТ застосування метоклопраміду для усунення нудоти I–II ступеня було потрібне приблизно у третини хворих усіх груп. Застосування флуороурацилу в 5-й групі не впливало на вираженість астеничного синдрому та вираженість нудоти.

Протягом першого етапу ПТ близько половини хворих усіх груп скаржились на слабкість, підвищену втомлюваність.

Протягом лікування спостерігали також тенденцію до помірного зниження рівня гемоглобіну у хворих усіх груп. При застосуванні усіх згаданих схем ХТ зниження рівня гемоглобіну не перевищувало II ступеня токсичності. При цьому слід відзначити, що третина хворих мала анемію I ступеню ще до початку лікування.

Гематотоксичність є одним з найбільш частих дозо-лімітуючих факторів цитостатичної терапії. Незважаючи на широке застосування колонієстимулюючих факторів, нейтропенія та зумовлені нею ускладнення, залишаються одними з найбільш тяжких побічних ефектів ХТ.

У 54,5±8,8% хворих 1-ї групи розвинулась лейкопенія (табл. 1), яка після проведення першого курсу CAF, у більшості випадків не перевищувала I–II ступеня токсичності та не потребувала перерву у лікуванні та призначення гемопоетичних факторів росту. Лише у 6,1±4,2% пацієнток розвинулась стійка лейкопенія IV ступеня, що зумовило призначення ленограстиму або філграстиму.

При проведенні наступних курсів ХТ спостерігали тенденцію до збільшення кількості хворих з лейкопенією (якщо протягом першого курсу ХТ майже у половини хворих не спостерігали лейкопенії, то впродовж наступних курсів їхня кількість достовірно збільшилась ($p<0,05$), що потребувало профілактичного призначення глюкокортикостероїдів перед проведенням цитостатичної терапії (табл. 1). Аналогічна картина мала місце у хворих 4-ї групи. Ми не спостерігали достовірної різниці в частоті та вираженості лейкопенії між 1-ю та 4-ю групами ($p>0,05$).

При застосуванні комбінації MMM у хворих 2-ї групи (з первинною або вторинною резистентністю до антрациклінів) відзначили відносно низьку гематотоксичність схеми — при проведенні першого курсу ХТ лейкопенія I ступеня мала місце лише у 21,4±7,9% хворих, II — у 14,3±6,3%. Як і у хворих 1-ї групи, по мірі збільшення кількості курсів ХТ відмітили тенденцію до збільшення кількості та тяжкості лейкопенії, однак, в жодному з випадків не спостерігали лейкопенію IV ступеня (табл. 1).

Найбільш виражений гематотоксичний ефект у хворих 3-ї групи спостерігався при застосуванні

схеми АРТ. Вже після першого курсу ХТ лейкопенію I ступеня виявили у $22,2 \pm 10,1\%$ хворих, II — у $16,7 \pm 9,1\%$, III — у $27,8 \pm 10,9\%$, IV — у $33,3 \pm 8,1\%$; після 3 курсів відповідно у I — у $16,7 \pm 9,1\%$ хворих, II — у 0% , III — у $44,4 \pm 12,1\%$, IV — у $44,4 \pm 12,1\%$. Достовірно частіше виникала лейкопенія IV ступеню у хворих 3-ї групи — після 1-го і 3-х курсів ХТ цей показник перевищував такий для всіх груп (табл. 1).

Можливо це пов'язано не тільки з такою комбінацією препаратів, але й з режимом введення — протягом трьох діб — при якому в більшій мірі сповільнюються репаративні реакції як в пухлині, так й в нормальних тканинах.

При проведенні тільки ПТ (6-а група хворих) лейкопенію спостерігали у достовірно ($p < 0,05$) меншій кількості хворих у порівнянні з ХПТ — у $16,7 \pm 6,9\%$ хворих: I ступеня — у $10,0 \pm 5,6\%$ хворих, II — у $6,7 \pm 4,6\%$ (таб. 1). Додаткове застосування флуороурацилу у якості радіомодифікатору (5-а група), як видно з таблиці, не призводило до збільшення кількості та вираженості лейкопенії у порівнянні з самостійним курсом ПТ ($p > 0,05$).

Однак слід відмітити, що за даними деяких досліджень, проведених протягом останніх років, зменшення кількості лейкоцитів під час проведення цитостатичної терапії є важливим прогностичним фактором високої чутливості до цитостатиків та кращих віддалених результатів лікування [15]. Наприклад, одна з хворих (стадія ІІІВ) із лейкопенією IV ступеню відразу після ХТ, якій було проведено лише один курс САФ та повний курс ПТ на фоні гормональної терапії, жила без ознак рецидиву захворювання протягом 3 років.

Тромбоцитопенія також була достовірно більш вираженою ($p < 0,05$) у хворих 3-ї групи (після 1-го та 3-го курсів ХТ): I ступінь відмітили у $16,7 \pm 9,1$ та у $38,9 \pm 11,8\%$ пацієнток, II — у $11,1 \pm 7,6$ та $5,6 \pm 5,6\%$, III — у 0 та $5,6 \pm 5,6\%$, IV — у 0 та $11,1 \pm 7,6\%$. При застосуванні інших схем ХТ, в 1-й, 2-й та 4-й групах хворих частота тромбоцитопенії була меншою та її рівень не перевищував II ступінь токсичності ні після 1-го, ні після 3-го курсів ХТ (в 1-й групі I ступінь — у 0 та у $4,6 \pm 2,6\%$ пацієнток, II — у 0 та $7,6 \pm 5,1\%$; в 2-й групі I — у $3,6 \pm 3,6$ та $10,7 \pm 5,9\%$, II — у 0 та у $3,6 \pm 3,6\%$; в 4-й групі: I — у 0 та $3,3 \pm 3,3\%$, II — у 0 та $3,3 \pm 3,3\%$). Різниця в частоті тромбоцитопенії між цими трьома групами статистично не достовірна ($p > 0,05$). У хворих 5-ї та 6-ї групи випадків тромбоцитопенії не зареєстрували.

Крім того, при застосуванні метотрексату у $36,7 \pm 8,8\%$ хворих 4-ї групи вже після першого циклу ХТ лікування ускладнилось стоматитом, після третього курсу — у $56,7 \pm 9,1\%$; в той же час в 2-й групі — відповідно у $10,7 \pm 5,9\%$ та $25,0 \pm 8,3\%$ хворих ($p < 0,05$). В 1-й групі стоматит виник лише у $4,5 \pm 2,6\%$ пацієнток після першого циклу лікування та у $9,1 \pm 3,5\%$ — після третього; в 3-й групі відповідно у $11,1 \pm 7,6$ та $17,9 \pm 7,4\%$; однак, різниця в частоті виникнення стоматиту між хворими 1-ї, 2-ї та 3-ї групи статистично не достовірна

($p > 0,05$). При проведенні тільки ПТ або ПТ на фоні флуороурацилу (5-а та 6-а групи) випадків стоматиту не спостерігали ($p < 0,05$).

У $3,6 \pm 3,6\%$ хворих 2-ї групи спостерігали загострення хронічного циститу внаслідок застосування мітоміцину С, $11,8 \pm 7,8\%$ 3-ї — загострення хронічного холециститу при застосування цисплатину.

Призначення адекватної дезінтоксикаційної та супутньої терапії хворим усіх груп, яка включала гепатотропні, кардіотропні препарати, системну ензимотерапію, дозволяли провести курс лікування без перерв. Про помірну токсичність ХПТ свідчить динаміка рівня біохімічних показників крові (різниця між групами недостовірна, $p > 0,05$) — лише у незначній кількості хворих 1-ї та 3-ї груп спостерігали тимчасове підвищення рівня креатиніну сироватки крові у $6,1 \pm 4,2$ та у $11,8 \pm 7,8\%$ пацієнток після першого курсу ХТ, у $9,1 \pm 5,1$ та у $17,6 \pm 9,2\%$ — після третього. Підвищення рівня білірубину відзначили у $7,6 \pm 3,3\%$ хворих 1-ї групи, у $10,7 \pm 5,9\%$ — 2-ї, у $11,1 \pm 7,6\%$ — 3-ї, у $6,7 \pm 4,6\%$ — 4-ї, у $8,3 \pm 8,3\%$ — 5-ї та у $6,7 \pm 4,6\%$ — 6-ї. Протягом ХТ також відзначили підвищення активності печінкових ферментів (аланін- та аспартатамінотрансферази) у третини хворих всіх груп, але ці зміни не перевищували I ступеня за критеріями СТС. У той же час рівень лужної фосфатази був помірно підвищеним майже в усіх хворих як до початку, так і в процесі лікування (у $95,5 \pm 2,6\%$ хворих 1-ї групи, у $92,6 \pm 5,0\%$ — 2-ї, у $94,4 \pm 5,6\%$ — 3-ї, у $93,3 \pm 4,6\%$ — 4-ї, у $83,3 \pm 11,2\%$ — 5-ї та у $93,3 \pm 4,6\%$ — 6-ї).

Слід відзначити, що проведення неoad'ювантної ХТ, не зважаючи на застосування доксорубіцину гідрохлориду [6] у двох групах (1-а та 3-я), не сприяло підвищенню ($p > 0,05$) відсотка та тяжкості променевих дерматитів: у хворих, яким проводили ХТ за схемами САФ та АРТ, частота вологих дерматитів з ерозіюванням (III ступінь) достовірно не перевищували таку у хворих інших груп, яким проводили ХТ (табл. 2). Також не виявили достовірної різниці в частоті та вираженості променевих дерматитів у хворих 6-ї групи у порівнянні з хворими інших груп, яким проводили ХТ. У 18 пацієнток, які отримували променеву терапію на лінійному прискорювачі, не збільшилась кількість та тяжкість променевих дерматитів, однак, в подальшому мала місце більш виражена гіперпігментація шкіри.

Протягом періоду спостереження (до двох років) ми не відзначили у хворих пізніх ускладнень, які б погіршували якість їх життя. Дослідження в цьому напрямку будуть продовжуватися.

Таким чином, за винятком комбінації доксорубіцина гідрохлорид/цисплатин/тіофосфамід, всі схеми ХТ у поєднанні з ПТ демонструють помірну токсичність та сприятливий профіль безпеки при лікуванні хворих на місцево-поширений РМЗ. Трьохденне проведення ХТ перед курсом ПТ (схема АРТ) призводить до статистично достовірного збільшення гематотоксичності лікування. Однак наявність метотрексату в схемі CMF зу-

Таблиця 1

Частота лейкопенії у обстежених хворих після 1-го та 3-х курсів ХТ, %

Вираженість лейкопенії	Групи хворих (кількість хворих)					
	1-а — CAF (66)	2-а — MMM (28)	3-я — АРТ (18)	4-а — CMF (30)	5-а — 5-FU+ ДПТ (12)	6-а — ДПТ (30)
Після першого курсу ХТ						
I ступінь	21,2±7,2	21,4±7,9	22,2±10,1	6,7±4,6	16,7±11,2	10,0±5,6
II ступінь	15,2±6,3	14,3±6,3	16,7±9,1	13,3±6,2	8,3±8,3	6,7±4,6
III ступінь	12,1±7,2	0	27,8±10,9	20,0±7,3	0	0
IV ступінь	6,1±4,2	0	33,3±8,1*	16,7±6,8	0	0
Після трьох курсів ХТ						
I ступінь	7,1±4,5	21,4±7,9	16,7±9,1	3,3±3,3	-	-
II ступінь	28,6±7,9	14,3±6,7	0	20,0±7,3	-	-
III ступінь	42,9±8,6	14,3±6,7	44,4±12,1	53,3±9,1	-	-
IV ступінь	15,2±6,2	0	44,4±12,1*	23,3±7,7	-	-

Примітка: * - показник статистично достовірно відрізняється від такого в інших групах (p<0,05)

Таблиця 2

Частота дерматитів у обстежених хворих після ХТ та ПТ, %

Вираженість дерматитів	Групи хворих (кількість хворих)					
	1-а — CAF (66)	2-а — MMM (28)	3-я — АРТ (18)	4-а — CMF (30)	5-а — 5-FU+ ДПТ (12)	6-а — ДПТ (30)
I ступінь	36,4±8,5	42,9±9,5	33,3±11,4	13,3±6,3	16,7±11,2	60,0±9,1
II ступінь	45,5±8,8	39,3±9,4	44,4±12,1	53,3±9,3	33,3±14,2	30,0±8,5
III ступінь	18,2±6,8	17,9±7,4	22,2±9,2	26,7±8,2	50,0±15,1	10,0±5,6
IV ступінь	0	0	0	0	0	0

Примітка: у всіх випадках різниця статистично не достовірна (p>0,05)

мовлює достовірно більшу кількість стоматитів у порівнянні з іншими схемами ХТ. Досліджені схеми ХТ у поєднанні з ПТ (навіть у разі використання доксорубіцину гідрохлориду) не призводять до достовірного збільшення частоти та тяжкості променевих дерматитів.

ЛІТЕРАТУРА

- Харченко В.П., Рожкова Н.И., Возный Э.К., Галил-Оглы Г.А., Паньшин Г.А. (2001) Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение и реабилитация. Вып. 4, 151 с.
- Alberts D.S., Garcia D.J. (1997) Safety aspects of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cancer. *Drugs*, 54: 30–35.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998) Additional Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 352: 930–942.
- Franchin G., Gobitti C., Minatel E. (1995) Simultaneous radiochemotherapy in the treatment of inoperable, locally advanced head and neck cancers. *Cancer*, 75: 1025–1034.
- Fu K.K. (1999) Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. *Cancer*, 80: 2123–2135.
- Hoogenraad W.J., Franssen J.H., van Turnhout J.M. (1992) Enhanced toxicity of radiotherapy due to epirubicin containing adjuvant chemotherapy in breast carcinoma patients. *Radiother. Oncol.*, 24(Suppl.): 42.
- Huber M.H., Shirinian M., Lippman S.M. (1994) Phase I/II study of cisplatin, 5-fluorouracil and 6-interferon for recurrent carcinoma of the head and neck. *Invest. New. Drugs*, 12: 223–229.
- Leyvraz S., Pasche P., Bauer J., Bernasconi S., Monnier P. (1994) Rapidly alternating chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy in the management of locally advanced head and neck carcinoma: four-year results of a phase I/II study. *Clin. Oncol.*, 12: 1876–1885.
- Lokich J. (1998) Infusional 5-FU: historical evolution, rationale, and clinical experience. *Oncology*, 12: 19–22.
- Overgaard M., Hansen P.A., Overgaard J., Rose C., Andersson M., Bach F. (1997) Postoperative radiotherapy in high risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N. Engl. J. Med.*, 337: 949–955.
- Sobrero A.F., Aschele C., Guglielmi A.P., Calabro-Jones P., Klisak I. (1999) Synergism and lack of cross-resistance between short-term and continuous exposure to fluorouracil in human colon adenocarcinoma cells. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 92: 1937–1944.
- Steel G.G. (Eds.) (2003), Basic clinical radiobiology, Oxford University Press, Inc., New York, 254 p.
- Taylor S.G., Murthy A.K., Vannetzel J.M., Colin P., Dray M., Caldarelli D.D., Shott S., Vokes E., Showel J.L., Hutchinson J.C. (1994) Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *Clin. Oncol.*, 12: 385–395.
- Teicher B.A., Holden S.A., Eder J.P., Brann T.W., Jones S.M., Frei E. (1999) Influence of schedule on alkylating agent cytotoxicity in vitro and in vivo. *Cancer Res.*, 59: 6994–6998.
- Vokes E.E., Schilsky R.L., Weichselbaum R.R., Kozloff M.F., Parje W.R. (1990) Induction chemotherapy with cisplatin, fluorouracil, and high-dose leucovorin for locally advanced head and neck cancer: a clinical and pharmacologic analysis. *Clin. Oncol.*, 8: 241–247.
- Zalupski M., Metch B., Balcerzak S., Fletcher W.S., Chapman R., Bonnet J.D., Weiss G.R., Ryan J., Benjamin R.S., Baker L.H. (1991) Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: a Southwest Oncology Group study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 83: 926–932.