

# ЕФЕКТИВНІСТЬ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АНТРАЦИКЛІНІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

**О.С. Бондарук**

*Інститут онкології АМН України, Київ*

**Резюме.** Застосування схем лікування з використанням антрациклінів («модифікована» CAF: доксорубіцину гідрохлорид — 30 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамід — 700 мг/м<sup>2</sup>, флуороурацил — 500–600 мг/м<sup>2</sup>, внутрішньовенно в 1-й та 8-й дні) у поєднанні з променевою терапією (сумарна вогнищева доза на молочну залозу становила 60–64 Гр, на шляхи лімфовідтоку — 40–44 Гр) та гормональною терапією є ефективним та безпечним засобом лікування хворих з місцево-поширеним раком молочної залози. Завдяки застосуванню цієї схеми протипухлинної терапії відзначено відсутність ознак рецидиву захворювання протягом 2 років у достовірно більшої кількості хворих, ніж у разі призначення лише променевої та гормональної терапії.

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

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТРАЦИКЛИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**О.С. Бондарук**

**Резюме.** Использование схем с применением антрациклинов («модифицированная» CAF: доксорубицина гидрохлорид — 30 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид — 700 мг/м<sup>2</sup>, флуороурацил — 500–600 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни) в сочетании с лучевой терапией (суммарная очаговая доза на молочную железу составляла 60–64 Гр, на пути лимфооттока — 40–44 Гр) и гормональной терапией является эффективным и безопасным методом лечения больных с местно-распространенным раком молочной железы. Благодаря использованию этой схемы отмечено отсутствие проявлений рецидива болезни на протяжении 2 лет у достоверно большего количества больных по сравнению с назначением только лучевой и гормональной терапии.

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

## EFFICACY OF CHEMORADIOTHERAPY WITH ANTHRACYCLINE-CONTAINED CHEMOTHERAPY UNDER LOCALLY SPREAD BREAST CANCER

**O.S. Bondaruk**

**Summary.** Usage of the scheme with applying of anthracyclines («modified» CAF: doxorubicin hydrochloride — 30 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide — 700 mg/m<sup>2</sup>, fluorouracilum — 500–600 mg/m<sup>2</sup> intravenously in 1<sup>st</sup> and 8<sup>th</sup> days) in union with radiotherapy (total dose 60–64 Gy on breast area and 40–44 Gy on lymph outflow ways) and hormonotherapy is effective and safe for locally advanced breast cancer treatment. Thanks to these combination significantly increases the level of disease-free survival in comparison with radiotherapy and hormonal therapy along during 2-years follow-up.

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

**Адреса для листування:**

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

## ВСТУП

Променева терапія (ПТ) займає значне місце в лікуванні хворих на рак молочної залози (РМЗ). Її застосовують як компонент радикального лікування при виконанні органозберігаючих операцій хворим з ранніми стадіями РМЗ, а також, на думку В.П.Харченка та співавторів [3], вона показана майже усім хворим (>90%) з 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 [14]. З різних методик передопераційного впливу в країнах колишнього СРСР традиційно використовують неoad'ювантну ПТ, переважно із застосуванням великофракційного (інтенсивно-концентраційного) опромінення. В той же час в країнах Західної

Європи та Америки перевагу надають неoad'ювантній хіміотерапії [3, 8].

Антрацикліни досить давно стали базовими цитостатичними препаратами при лікуванні хворих з місцево-поширеним та метастатичним РМЗ. За даними National Comprehensive Cancer Network при лікуванні хворих на РМЗ найбільш широко застосовують різні модифікації схеми CAF (циклофосфамід, доксорубіцину гідрохлорид, флуороурацил). В останні роки також проводиться велика кількість досліджень, присвячених визначенню ефективності поєднання антрациклінів з більш новими препаратами, такими, як паклітаксел, доцетаксел, капецитабін, трастузумаб [18]. На сьогодні опубліковано результати більше 10 рандомізованих клінічних досліджень (III фази), присвячених визначенню ефективності схем з використанням антрациклінів при лікуванні хворих з ранніми стадіями РМЗ [4]. Найбільш широко застосовували для порівняння режим класичної CMF (циклофосфамід, метотрексат та флуороурацил), запропонований G. Bonadonna та співавторами [5]. В подальшому проводили спроби підвищення ефективності лікування хворих з локалізованим та поширеним РМЗ за рахунок застосування різноманітних схем з використанням антрациклінів [12]. За даними попередніх повідомлень було встановлено, що інтенсифікація дозового режиму є дуже важливою для покращання результатів лікування хворих з метастатичним та поширеним РМЗ [7, 11]. В огляді, опублікованому The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), був проведений аналіз 11 досліджень, присвячених порівнянню ефективності CMF та схем з використанням антрациклінів (anthracycline-containing chemotherapy — ACC). В цих дослідженнях брали участь 5942 жінки переважно в пременопаузі, проведений аналіз включав дані про 2478 рецидивів та 1746 смертей. Встановлено, що за показниками тривалості безрецидивного періоду та загальної виживаності ACC має невеликі переваги порівняно зі схемою CMF. Так, абсолютне підвищення показника 5-річної виживаності становило 2,7% при застосуванні ACC (від 0 до 5,4% при довірчому інтервалі 95%). Наслідком цих досліджень стало широке застосування ACC як схеми стандартної ад'ювантної терапії при ранніх стадіях РМЗ. Результати досліджень, метааналіз яких був виконаний EBCTCG, включав різні антрацикліни та різні дозові режими як для схеми CMF, так і ACC. Однак, незважаючи на те, що дані метааналізу підтвердили інформацію, що ACC корелює з більш кращими віддаленими результатами, ніж CMF, вони не дозволили визначити найбільш ефективний режим ACC [8].

Додаткове застосування ПТ у поєднанні з поліхіміотерапією (ПХТ) в післяопераційний період дозволяє достовірно знизити частоту виникнення локальних рецидивів та підвищити показник виживаності (9% локорегіонарних рецидивів при

застосуванні ПТ та CMF у порівнянні з 32% — при використанні тільки CMF; показник 10-річної виживаності дорівнює відповідно 54 та 45%). Однак залишається невирішеним питання щодо оптимальної схеми поєднання ПТ та ПХТ, послідовності їх застосування та ін. Крім того, одночасне призначення ПТ та ПХТ, особливо схем із застосуванням антрациклінів, може зумовлювати підвищення токсичності лікування, в першу чергу кардіоваскулярної [10].

Мета роботи — визначення ефективності та безпеки хіміопроменевої терапії із застосуванням антрациклінів при лікуванні хворих на місцево-поширений РМЗ.

## МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За період з 1999 по 2002 р. у відділенні променевої терапії Інституту онкології було проведено лікування 66 жінок з місцево-поширеним РМЗ. Залежно від тактики лікування хворі були розподілені на 2 групи: 33 пацієнткам 1-ї (основної) групи проводили ПТ та ПХТ, 30 пацієнткам 2-ї (контрольної) групи — тільки ПТ. Крім того, жінкам обох груп призначали гормонотерапію.

Середній вік хворих 1-ї групи становив  $53,6 \pm 7,8$  року (від 31 до 73 років). За критеріями TNM хворих розподілили таким чином: стадію T2 діагностовано у  $27,3 \pm 7,9\%$ , T3 — у  $57,6 \pm 8,7\%$ , T4 — у  $15,2 \pm 6,3\%$ ; N1 — у  $15,2 \pm 6,3\%$ , N2 — у  $84,8 \pm 6,3\%$ ; M0 — у 100%. Середній вік пацієнток 2-ї групи становив  $52,2 \pm 5,1$  року (від 34 до 71 року). За поширеністю процесу хворих розподілили таким чином: стадію T1 діагностовано у  $6,7 \pm 4,6\%$ , T2 — у  $33,3 \pm 8,8\%$ , T3 — у  $46,7 \pm 9,3\%$ , T4 — у  $13,3 \pm 6,3\%$ ; N0 — у  $36,7 \pm 8,9\%$ , N1 — у  $40,0 \pm 9,1\%$ , N2 — у  $23,3 \pm 7,9\%$ ; M0 — у 100%. Отже, виходячи з вищенаведеного, обидві групи не відрізнялися за віком хворих ( $p > 0,05$ ), але у 2-й групі переважали пацієнтки з меншою поширеністю процесу, ніж в 1-й ( $p < 0,05$ ).

Хворим 1-ї групи перший курс ПХТ за схемою «модифікованої» CAF проводили перед початком ПТ. Застосовували такий дозовий режим: доксорубіцину гідрохлорид в дозі  $30 \text{ мг/м}^2$ , циклофосфамід —  $700 \text{ мг/м}^2$ , флуороурацил —  $500\text{--}600 \text{ мг/м}^2$ , які послідовно вводили внутрішньовенно в 1-й та 8-й дні. Враховуючи досить велике дозове навантаження, а також можливість розвитку ускладнень, які потребуватимуть переривання курсу опромінення [9], ПХТ не проводили паралельно з ПТ. Через 2 доби після виконання контрольних інструментальних та лабораторних досліджень розпочинали ПТ. Повторний курс «модифікованої» CAF проводили після закінчення повного курсу ПТ (2 етапи). Наступні курси ПХТ за такою самою схемою проводили кожні 4 тиж. Загальна кількість курсів ПХТ складала від 3 до 6.

Крім того, всім хворим 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.

ПТ при лікуванні хворих з місцево-поширеним РМЗ включала опромінення первинного вогнища (молочна залоза) та шляхів регіонарного лімфовідтоку (аксиллярні, над-, підключичні та, за необхідності, парастернальні лімфатичні вузли). ПТ проводили на апаратах «РОКУС» за загальноприйнятою методикою в обох групах, крім того, частині хворих 1-ї групи 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, за два етапи з перервою на 2–3 тиж. Разова вогнищева доза (РВД) на молочну залозу становила 2–2,2 Гр, СВД — 40–44 Гр; паралельно здійснювали опромінення аксиллярних, над- та підключичних і, за необхідності, парастернальних лімфатичних вузлів (РВД — 2–2,3 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. При проведенні опромінення на лінійному прискорювачі брали до уваги наступні положення [1, 2]: позиція пацієнтки під час сеансу опромінення має бути максимально комфортною та легко повторюватись; число суміжних полів опромінення повинно бути мінімальним, а умови їх перебування — простими та надійними.

Безпеку та токсичність вибраних режимів хіміопроменевої терапії оцінювали згідно з рекомендаціями EORTC/RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer та Radiotherapy Oncology Group) [13, 16] і загальними критеріями токсичності (Common Toxicity Criteria) [6].

Для об'єктивізації оцінки відповіді пухлини молочної залози на цитостатичну терапію як перед початком лікування, так і протягом опромінення та хіміотерапії виконували ультразвукове та мамографічне дослідження. Крім того, контрольні дослідження проводили через 1 міс після завершення лікування та через кожні 2–3 міс протягом 1 року. Після закінчення кожного етапу лікування та перед початком наступного (гормональної терапії, ПХТ або ПТ) оцінювали розміри, структуру, васкуляризацію пухлини та регіонарних лімфатичних вузлів за даними комплексного УЗД в режимах кольорового, енергетичного та імпульсного доплерівського картування. Під час мамографічного дослідження оцінювали розміри, структуру пухлини, наявність кальцифікатів.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Слід відзначити відносно добру переносимість запропонованих методик лікування у хворих обох

груп. Проведення дезінтоксикаційної терапії хворим 1-ї групи на наступну добу після ПХТ, застосування антиеметичних засобів, особливо специфічних блокаторів  $5\text{H}_3$ -серотонінових рецепторів (ондансетрон, тропісетрон) перед ПХТ, дозволяло ефективно запобігати розвитку нудоти та блювання у переважної більшості хворих. Блювання I ступеня спостерігали у  $9,1 \pm 5,1\%$  пацієток цієї групи. В подальшому, при проведенні повторних курсів ПХТ, частота та вираженість нудоти та блювання у цих хворих дещо підвищувались. При проведенні ПТ застосування метоклопраміду для усунення нудоти I–II ступеня було потрібне приблизно у третини хворих обох груп.

Протягом першого етапу ПТ близько половини хворих обох груп скажились на слабкість, підвищену втомлюваність.

Протягом лікування спостерігалась тенденція до помірного зниження рівня гемоглобіну у хворих обох груп.

У  $54,5 \pm 8,8\%$  хворих 1-ї групи розвинулася лейкопенія. Після проведення першого курсу САФ, у більшості випадків вона не перевищувала I–II ступеня токсичності (I ступеня — у  $21,2 \pm 7,2\%$  хворих, II — у  $15,2 \pm 6,3\%$ ). У  $12,1 \pm 7,2\%$  хворих виявлено короточасний епізод лейкопенії III ступеня, який зник після призначення короткого курсу дексаметазону. У  $6,1 \pm 4,2\%$  пацієток розвинулась стійка лейкопенія IV ступеня, що потребувало призначення гемопоетичних факторів росту (ленограстим або філграстим). При проведенні наступних курсів ПХТ спостерігалась тенденція до збільшення кількості та тривалості лейкопенії (якщо протягом першого курсу ПХТ майже у половини хворих зовсім не спостерігалось лейкопенії, то впродовж наступних курсів їхня кількість достовірно збільшилась), що потребувало профілактичного призначення глюкокортикоїдів перед проведенням цитостатичної терапії. Так, після 3 курсів САФ частота та тяжкість гематологічної токсичності розподілилися відповідно таким чином: лейкопенія I ступеня — у  $7,1 \pm 4,5\%$  хворих, II — у  $28,6 \pm 7,9\%$ , III — у  $42,9 \pm 8,6\%$ , IV — у  $15,2 \pm 6,2\%$ .

У 2-й групі лейкопенію спостерігали у достовірно ( $p < 0,05$ ) меншій кількості хворих — у  $16,7 \pm 6,9\%$ : I ступеня — у  $10,0 \pm 5,6\%$ , II — у  $6,7 \pm 4,6\%$ .

Однак слід відзначити, що за даними деяких досліджень, проведених протягом останніх років, зниження рівня лейкоцитів під час проведення цитостатичної терапії є важливим прогностичним фактором високої чутливості до цитостатиків та кращих віддалених результатів лікування [15, 17]. Наприклад, одна з хворих (стадія ПІВ) с лейкопенією IV ступеня відразу після ПХТ, якій було проведено лише один курс САФ та повний курс ПТ на фоні гормональної терапії, жива без ознак рецидиву захворювання протягом 2 років.

Призначення хворим обох груп адекватної дезінтоксикаційної та супутньої терапії, яка вклю-

чала гепатотропні, кардіотропні препарати, системну ензимотерапію, дозволяли провести курс лікування без перерв. Про помірну токсичність режиму хіміопротропного лікування свідчить аналіз біохімічних показників крові — лише у незначній кількості хворих 1-ї групи спостерігали тимчасове підвищення рівня креатиніну сироватки крові (у  $6,1 \pm 4,2\%$  пацієток після першого курсу ПХТ, у  $9,1 \pm 5,1\%$  — після другого), білірубину (у  $3,0 \pm 3,0$  та у  $6,1 \pm 4,2\%$  пацієток відповідно). Протягом лікування також відзначили підвищення активності печінкових ферментів (аланін- та аспартатамінотрансферази) у  $33,3 \pm 8,3\%$  хворих цієї групи. Але всі ці зміни не перевищували I ступеня за критеріями СТС. У той же час рівень лужної фосфатази був помірно підвищеним майже в усіх хворих обох груп як до початку, так і в процесі лікування (у  $93,9 \pm 4,2\%$  1-ї групи та у  $93,3 \pm 4,6\%$  — 2-ї,  $p > 0,05$ ).

Слід відзначити, що проведення неoad'ювантної ПХТ, незважаючи на застосування доксорубіцину [10], не сприяло підвищенню ( $p > 0,05$ ) відсотка та тяжкості променевого дерматиту: серед хворих 1-ї групи вологі дерматити з ерозіюванням (III ступінь) спостерігали у  $18,2 \pm 6,8\%$ , дерматити II ступеня — у  $45,5 \pm 8,8\%$ , I — у  $36,4 \pm 8,5\%$ . У 2-й групі за ступенем тяжкості дерматитів хворих розподілили таким чином: III ступінь — у  $10,0 \pm 5,6\%$ , II — у  $30,0 \pm 8,5\%$ , I — у  $60,0 \pm 9,1\%$ .

Вивчаючи перебіг пухлинного процесу під впливом цитостатичної терапії (особливості і термін відповідних змін), ми виявили суттєві розбіжності результатів клінічного та інструментального методів дослідження пухлини. Так, до лікування розміри первинного вогнища, визначеного клінічно, в середньому вдвічі перевищували такі за даними ультразвукового та мамографічного досліджень. Однак протягом лікування у частини хворих клінічне зменшення розмірів первинного вогнища спостерігалось вже при досягненні дози 25–30 Гр, в той же час за даними ультразвукового та мамографічного дослідження виявлено відсутність ефекту або незначну позитивну динаміку. Можливо, це обумовлено зменшенням перифокального набряку, який не визначається інструментально.

У хворих 1-ї групи не спостерігали суттєвих змін кровотоку в пухлині ні після першого курсу ПХТ, ні після закінчення першого етапу опромінення. Разом з тим в зазначений термін (після ПХТ та першого етапу ПТ) відзначали інструментально підтверджену виражену регресію аксилярних лімфатичних вузлів на 50–70% майже в усіх хворих цієї групи, що, можливо, підтверджує дані експериментальних досліджень щодо високої чутливості метастатичних клонів до цитостатичного впливу. При проведенні УЗД перед другим етапом ПТ у третини хворих 1-ї групи виявлено зменшення кількості судинних пікселів в первинній пухлині та більшою мірою в лімфатичних вузлах, що свідчить про зменшення

в них кровотоку. У  $39,4 \pm 8,6\%$  хворих цієї групи спостерігали регресію первинного вогнища більше ніж на 50% після ПХТ та повного курсу ПТ. У 2-й групі повну регресію пухлини відзначили лише в  $3,3 \pm 3,3\%$  хворих, у переважній більшості пацієток ( $83,3 \pm 6,9\%$ ) процес лише стабілізувався.

Наявність відстроченої реакції пухлини на цитостатичну терапію робить доцільним здійснення оцінки ефекту не одразу після проведеного етапу лікування, а перед наступним його етапом. Крім того, при поширених формах РМЗ слід визначати ефективність лікування не раніше ніж після 3 курсів ПХТ.

При спостереженні за хворими протягом 2 років після проведеного лікування було відзначено відсутність ознак рецидиву захворювання у достовірно ( $p < 0,05$ ) більшій кількості хворих 1-ї групи у порівнянні з 2-ю ( $78,8 \pm 7,2$  та  $26,7 \pm 8,2\%$  відповідно). Прогресування процесу відзначили лише у  $13,3 \pm 6,3\%$  пацієток 2-ї групи; рецидиви захворювання виникли у  $12,1 \pm 5,8\%$  хворих 1-ї групи та у  $20,0 \pm 5,6\%$  — 2-ї; віддалені метастази були діагностовані у  $6,1 \pm 4,2\%$  хворих 1-ї групи та у  $26,7 \pm 8,2\%$  — 2-ї (цим хворим в подальшому в лікування включали схеми з використанням таксанів, капєцитабіну, етопозиду); від прогресування процесу померли  $3,0 \pm 3,0\%$  хворих 1-ї групи та  $13,3 \pm 6,3\%$  — 2-ї ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, застосування схем лікування з використанням антрациклінів у поєднанні з променевою терапією та гормональною терапією є ефективним при місцево-поширеному РМЗ. Завдяки застосуванню цієї схеми протипухлинної терапії відзначено відсутність ознак рецидиву захворювання протягом 2 років у достовірно більшій кількості хворих, ніж у разі призначення лише ПТ та гормональної терапії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Голдобенко Г.В., Костылев В.А.* (2000) Проблемы радиационной онкологии. АМФ-Пресс, Москва, с. 32–33.
2. Лучевая терапия в лечении рака. Практическое руководство (2000) Всемирная организация здравоохранения, с. 8–10.
3. *Харченко В.П., Рожкова Н.И., Возный Э.К., Галли-Оглы Г.А., Паньшин Г.А.* (2001) Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение и реабилитация. Вып. 4, 151 с.
4. *Adlard J.W., Dodwell D.J.* (2001) Optimum anthracycline-based chemotherapy for early breast cancer. *Lancet Oncol.*, 2: 469–474.
5. *Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A., Rossi A., Tancini G., Brambilla C., Zambetti M.* (1995) Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N. Engl. J. Med.*, 332: 901–906.
6. Common Toxicity Criteria. Version 2.0. (1998), 28 p.
7. *Coombs R.C., Bliss J.M., Wils J., Jones A.L., Powles T.J., Law M., Tidy A., Easton D.* (1996) Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 14: 35–45.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998) Additional Polychemotherapy for early breast

- cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 352: 930–942.
9. Fisher B., Anderson S., Redmond C., Wolmark N., Wickerham D.L., Cronin W. (1995) Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 333: 1456–1461.
  10. 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.
  11. Hryniuk W., Frei E., Wright F.A. (1998) A single scale for comparing dose-intensity of all chemotherapy regimens in breast cancer: summation dose-intensity. *J. Clin. Oncol.*, 16: 3137–3147.
  12. Launchbury A.P., Habboubi N. (1993) Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity. *Cancer Treat. Rev.*, 19: 197–228.
  13. LENT SOMA tables (1995) *Radiother. Oncol.*, 35: 17–60.
  14. 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.
  15. Poikonen P., Saarto T., Lundin J., Joensuu H., Blomqvist C. (1999) Leucocyte nadir as a marker for chemotherapy efficacy in node-positive breast cancer treated with adjuvant CMF. *Br. J. Cancer*, 80: 1763–1766.
  16. Radiotherapy Oncology Group. Practical guidelines for clinical trials (1987), c. 38–39.
  17. Saarto T., Blomqvist C., Rissanen P., Auvinen A., Elomaa I. (1997) Haematological toxicity: a marker of adjuvant chemotherapy efficacy in stage II and III breast cancer. *Br. J. Cancer*, 75: 301–305.
  18. Sledge G.W. (2000) First-Line Chemotherapy for Advanced Breast Cancer. *Cancer Control J.*, 6: 411–418.