

БЕЗПОСЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АНТРАЦИКЛІНІВ ТА ЦИСПЛАТИНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

**О.С. Бондарук, В.С. Іванкова, В.Є. Медведєв, Т.С. Головко, Л.М. Барановська,
Т.В. Скоморохова, Т.В. Удатова**

Інститут онкології АМН України, Київ

Резюме. Застосування схем лікування з використанням антрациклінів або антрациклінів з цисплатином у поєднанні з променевою та гормональною терапією є ефективним та безпечним засобом лікування хворих на місцево-поширений рак молочної залози. Застосування подібної комбінації методів дозволяє досягти значного покращання безпосередніх результатів лікування порівняно з променевою та гормональною терапією.

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

**НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И
БЕЗОПАСНОСТЬ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТРАЦИКЛИНОВ И
ЦИСПЛАТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**О.С. Бондарук, В.С. Иванкова,
В.Е. Медведев, Т.С. Головко, Л.М. Барановская,
Т.В. Скоморохова, Т.В. Удатова**

Резюме. Использование схем лечения с применением антрациклинов или антрациклинов с цисплатином в сочетании с лучевой и гормональной терапией является эффективным и безопасным методом лечения больных с местно-распространенным раком молочной железы. Использование подобной комбинации методов позволяет существенно улучшить непосредственные результаты лечения по сравнению с лучевой и гормональной терапией.

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

**THE SHORT-TERM EFFICACY AND
SAFETY PROFILE OF CHEMORADIOTHERAPY
WITH ANTHRACYCLINE- AND CISPLATINUM
CONTAINED CHEMOTHERAPY
FOR LOCALLY ADVANCED
BREAST CANCER MANAGEMENT**

**O.S. Bondarouk, V.S. Ivankova,
V.E. Medvedev, T.S. Golovko, L.M. Baranovskaya,
T.V. Skomorokhova, T.V. Udatova**

Resume. Usage of the combination of anthracycline-based or cisplatinum-based chemotherapy with radio- and hormonal therapy is effective and safe for locally advanced breast cancer management. This combination increases local control and disease-free survival.

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

Адреса для листування:

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

ВСТУП

На сьогодні одним з основних методів лікування хворих на рак молочної залози (РМЗ) є хіміотерапія (ХТ). РМЗ — пухлина, яка чутлива до багатьох протипухлинних препаратів. В останній час найбільш вживаними, як для проведення монохіміотерапії, так й для поліхіміотерапії (ПХТ), залишаються доксорубіцин, циклофосфамід, метотрексат та флуороурацил. Ці препарати входять до складу найбільш поширених схем ПХТ, таких як CMF (циклофосфамід, доксорубіцину гідрохлорид, флуороурацил), CAF (циклофосфамід, метотрексат, флуороурацил) та AC (циклофосфамід,

доксорубіцину гідрохлорид) [2, 3, 6, 29]. Однак в останні роки все більшу перевагу надають застосуванню антрациклінів (доксорубіцин, епірубіцин) як препаратів першої лінії при лікуванні хворих з місцево-поширеним та метастатичним РМЗ [2, 8, 29]. За даними National Comprehensive Cancer Network для лікування хворих на РМЗ найчастіше застосовують різні модифікації схем CAF [2]. Крім того, за даними попередніх повідомлень, було встановлено, що інтенсифікація дозового режиму є дуже важливою для покращання результатів лікування хворих з метастатичним та поширеним РМЗ [6, 7, 16]. За даними V. De Vita, редукція на

20% дози цитостатика призводить до зменшення на 50% рівня відгуку пухлини на лікування [8]. В огляді, опублікованому The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), наведені результати метааналізу 11 досліджень, присвячених порівнянню ефективності схеми CMF та схем з використанням різних антрациклінів (anthracycline-containing chemotherapy — ACC) та різних дозових режимів як для схеми CMF, так і ACC. Однак, незважаючи на те, що дані метааналізу підтвердили інформацію про кращі віддалені результати лікування хворих з використанням ACC порівняно з CMF, вони не дозволили визначити найбільш ефективний варіант ACC [9].

Похідні платини, в першу чергу цисплатин, відносять до найбільш ефективних та поширених цитостатичних препаратів в сучасній онкології. Перші повідомлення про досвід клінічного застосування цисплатину з'явилися на початку 70-х років XX століття [14, 21], де була продемонстрована висока протипухлинна активність препарату при лікуванні хворих на рак яєчка та сечового міхура, лімфоми, пухлини голови та шиї. Цисплатин не має самостійного значення при лікуванні хворих на РМЗ, однак його досить широко застосовують у комбінації з доксорубіцину гідрохлоридом при проведенні як системної, так і регіональної (внутрішньоартеріальної) ХТ [4, 13].

Застосування ад'ювантної променевої терапії (ПТ) у поєднанні з ХТ в післяопераційному періоді дозволяє достовірно знизити частоту виникнення локальних рецидивів та підвищити показник виживаності: локорегіональні рецидиви відзначені у 9% хворих при застосуванні ПТ та CMF порівняно з 32% — при застосуванні тільки CMF; показник 10-річної виживаності дорівнює, відповідно, 54 та 45% [27]. Однак залишається невирішеним питання щодо оптимального поєднання ПТ та ХТ, послідовності їх застосування та інше. Результати досліджень, проведених в останні роки, свідчать про доцільність зменшення часового інтервалу між ХТ та ПТ при проведенні ад'ювантної терапії хворим на РМЗ [7, 10, 17, 23] та застосування ПТ при лікуванні хворих на дисемінований РМЗ (наприклад, у випадках ізольованого ураження іпсилатеральних супраклівакулярних лімфатичних вузлів) [22, 24]. Проведення паралельно ПТ та ХТ є досить жорстким — «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 [11, 12, 17]. При проведенні хіміопроменевої терапії (ХПТ) намагаються застосовувати повні дозові режими обох її складових. Навіть якщо не відбувається прямого синергізму дії цитостатиків та опромінення, застосування ХПТ призводить до адитивного ефекту. Однак одночасне призначення ПТ та ХТ, особливо схем із застосуванням

антрациклінів, може підвищити токсичність лікування, в першу чергу появу кардіоваскулярних ефектів та мієлосупресії [11, 15, 18, 20, 30]. Одним з найбільш перспективних препаратів при проведенні ХПТ є цисплатин, який має інший спектр токсичності ніж опромінення — низьку частоту виникнення мукозитів, мієлосупресії та дерматотоксичності [11, 30].

На думку V. De Vita [8], 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 виживаності.

Мета роботи — визначення ефективності та безпечності ХПТ із застосуванням антрациклінів та цисплатину при лікуванні хворих на місцево-поширений РМЗ.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За період з 1999 по 2003 р. у відділенні променевої терапії Інституту онкології АМН України було проведено лікування 84 жінок з місцево-поширеним РМЗ. Залежно від тактики лікування хворих розподілили на 3 групи: 33 пацієнткам 1-ї групи та 18 пацієнткам 2-ї проводили ХТ за різними схемами та ПТ, 30 пацієнткам 3-ї (контрольної) групи — тільки ПТ.

Крім того, усім хворим призначали гормональну терапію (ГТ). 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.

Середній вік хворих 1-ї групи становив $53,6 \pm 7,8$ року (від 31 до 73 років). За критеріями TNM стадію T2 діагностували у $27,3 \pm 7,9\%$ хворих, 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 — 100%. Середній вік хворих 2-ї групи становив $57,2 \pm 4,3$ року (від 44 до 65 років). За критеріями TNM стадію T3 діагностували у $22,2 \pm 10,1\%$ хворих, T4 — у $77,8 \pm 10,1\%$; N1 — у $11,1 \pm 7,6\%$, N2 — у $88,9 \pm 7,6\%$; M0 — 100%. Середній вік пацієнток 3-ї групи становив $52,2 \pm 5,1$ року (від 34 до 71 року). За критеріями TNM стадію T1 діагностували у $6,7 \pm 4,6\%$ хворих, 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 — 100%. Отже, виходячи з вищевказаного, групи не відрізнялися за віком хворих ($p > 0,05$), але у 3-й групі переважали хворі з меншою поширеністю процесу, ніж в 1-й та 2-й ($p < 0,05$).

Хворим 1-ї групи перший курс ХТ за схемою «модифікованої» CAF проводили перед початком

ПТ. Застосовували такий дозовий режим: доксорубіцину гідрохлорид в дозі 30 мг/м², циклофосамид — 700 мг/м², флуороурацил — 500–600 мг/м², які послідовно вводили внутрішньовенно в 1-шу та 8-му добу. Враховуючи досить велике дозове навантаження, а також можливість розвитку ускладнень, які потребуватимуть переривання курсу опромінення [10], не проводили ХТ паралельно з ПТ. Через 2 доби після ХТ виконували контрольні інструментальні та лабораторні дослідження і розпочинали ПТ. Повторний курс «модифікованої» САФ призначали після закінчення першого етапу або повного курсу ПТ (2 етапи). Наступні курси ХТ за такою же схемою проводили кожні 4 тижні.

Для лікування хворих 2-ї групи застосовували наступний режим цитостатичної терапії: доксорубіцин в дозі 40 мг/м² внутрішньовенно в 1-шу добу, цисплатин в дозі 30 мг/м² внутрішньовенно з 1-ї по 3-тю добу, тіофосамид — 20 мг/м² внутрішньовенно з 1-ї по 3-тю добу або циклофосамид — 500 мг/м² внутрішньовенно в 2-гу та 3-тю добу. ПТ розпочинали на 4-ту або 5-ту добу. Як і у випадку застосування «модифікованої» САФ, повторні курси ХТ проводили протягом перерви між 1-м та 2-м етапами опромінення або після закінчення повного курсу ПТ (2 етапи). Наступні курси ХТ проводили кожні 4 тижні. Загальна кількість курсів ХТ в групах складала від 3 до 6.

Пацієнткам усіх трьох груп ПТ проводили за уніфікованою методикою. При лікуванні хворих на місцево-поширені форми РМЗ ПТ включала опромінення первинного вогнища (молочна залоза) та шляхів регіонарного лімфовідтоку (аксиллярні, над-, підключичні та, у разі необхідності, парастернальні лімфатичні вузли). Хворим усіх груп ПТ проводили за загальноприйнятою методикою на апаратах «РОКУС». Крім того, частині хворих курс ПТ виконували на лінійному прискорювачі електронів «Mevatron KD2», яким перед початком ПТ проводили розмітку на симуляторі сеансу опромінення. Сумарну вогнищеву дозу (СВД) підводили, як правило, за 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, у разі необхідності, парастернальних лімфатичних вузлів (РВД — 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.

Враховуючи наявність супутньої патології у переважної більшості хворих, застосовували терапію супроводу, що у поєднанні з адекватною дезінтоксикаційною терапією дозволяло провести курс лікування без перерв. Дезінтоксикаційну терапію (реосорбілакт, аскорбінова кислота та

інш.) хворим 1-ї групи проводили на наступну добу після ХТ, 2-ї — на 4-ту. При проведенні ХТ обов'язково застосовували селективні блокатори серотонінових 5HT₃-рецепторів (ондансетрон, тропісетрон), що дозволяло ефективно запобігати розвитку нудоти та блювання у переважної більшості хворих, при проведенні ПТ у якості антиеметика було достатньо застосовувати метоклопрамід. Гепатотропні та кардіотропні препарати, системну ензимотерапію, призначали протягом всього курсу ХПТ та, у разі необхідності, продовжували після закінчення чергового етапу лікування.

Для профілактики та лікування променевих дерматитів застосовували розроблений нами лікувальний комплекс [1]. Безпечність та токсичність обраних режимів ХПТ оцінювали згідно з рекомендаціям EORTC/RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer та Radiotherapy Oncology Group) [19, 26] і загальним критерієм токсичності (Common Toxicity Criteria) [5].

Для оцінки ефективності лікування використовували критерії ВООЗ — повна регресія пухлини, часткова регресія пухлини, стабілізація процесу та прогресування [31]. 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 року. Після закінчення кожного етапу лікування та перед початком наступного (ГТ, ХТ 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 хворими усіх груп запропонованих методик лікування. Блювоту І ступеня спостерігали у 9,1±5,1% пацієнток 1-ї групи та у 22,2±10,1% — 2-ї; блювоту II ступеня — у 1,5±1,5 та у 16,7±9,1% пацієнток, відповідно. При проведенні тільки ПТ (3-тя група) не було жодного випадку блювоти. У хворих 2-ї групи внаслідок застосування в схемі ХТ цисплатину, незважаючи на його невелику добову дозу та використання премедикації з антагоністами серотонінових 5HT₃-рецепторів, частота виникнення блювоти II ступеня була достовірно вищою у порівнянні з хворими 1-ї та 3-ї групи, яким проводили ХТ за схемою САФ або тільки ПТ ($p < 0,05$). В подальшому, при проведенні повторних курсів ХТ, особливо при застосуванні цисплатину, частота та вираженість нудоти та блювоти у цих хворих дещо

підвищилась. Слід відзначити, що у разі проведення CAF (у хворих 1-ї групи) для запобігання виникненню нудоти та блювоти було достатньо 2–3-разового внутрішньовенного або перорального введення ондансетрону; в той час, як використання схеми з цисплатином потребувало призначення тропісетрону внутрішньовенно до проведення ХТ, а в подальшому — перорально (у комбінації з дексаметазоном) протягом декількох днів майже у половини ($55,6 \pm 12,1\%$) хворих 2-ї групи. Застосування ондансетрону впродовж декількох діб після ХТ було необхідно лише у $12,1 \pm 5,7\%$ хворих 1-ї групи. При проведенні ПТ не було необхідності застосовувати антагоністи $5HT_3$ -серотонінових рецепторів у жодної хворої. При проведенні в подальшому ПТ застосування метоклопраміду для усунення нудоти I–II ступеня

було потрібне приблизно у третини хворих усіх груп (у $27,3 \pm 7,8\%$ хворих 1-ї групи, у $38,9 \pm 8,9\%$ — 2-ї та у $26,7 \pm 10,7\%$ — 3-ї).

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

Впродовж всього терміну лікування спостерігали також тенденцію до помірного зниження рівня гемоглобіну у хворих усіх груп, яке при застосуванні усіх згаданих схем ХТ, не перевищувало II ступеня токсичності (табл. 1). При цьому слід відзначити, що частина хворих мала анемію I ступеня ще до початку лікування.

У $54,5 \pm 8,8\%$ хворих 1-ї групи розвинулась лейкопенія різного ступеня вираженості. Після проведення першого курсу CAF у більшості випадків вона не перевищувала I–II ступеня

Таблиця 1

Частота та вираженість проявів побічних ефектів у обстежених хворих після ХПТ або ПТ, кількість хворих, ($M \pm m$)%

Вираженість проявів токсичності, ступінь	Групи хворих					
	Після першого курсу ХТ або ПТ			Після трьох курсів ХТ та ПТ або тільки ПТ		
	1-ша	2-га	3-тя	1-ша	2-га	3-тя
Лейкопенія						
I	$21,2 \pm 7,2$	$22,2 \pm 10,1$	$10,0 \pm 5,6$	$28,6 \pm 7,9$	0	$10,0 \pm 5,6$
II	$15,2 \pm 6,3$	$16,7 \pm 9,1$	$6,7 \pm 4,6$	$42,9 \pm 8,6$	$44,4 \pm 12,1$	$6,7 \pm 4,6$
III	$12,1 \pm 7,2$	$27,8 \pm 10,9$	0	$15,2 \pm 6,2$	$44,4 \pm 12,1^*$	0
IV	$6,1 \pm 4,2$	$33,3 \pm 8,1^*$	0	$7,1 \pm 4,5$	$11,1 \pm 7,6$	0
Всього	$54,6 \pm 8,8^*$	100*	$16,7 \pm 7,9^*$	$93,9 \pm 4,2$	100	$16,7 \pm 6,9^*$
Тромбоцитопенія						
I	0	$16,7 \pm 9,1$	0	$4,6 \pm 2,6$	$38,9 \pm 11,8$	0
II	0	$11,1 \pm 7,6$	0	$7,6 \pm 5,1$	$5,6 \pm 5,6$	0
III	0	0	0	0	$5,6 \pm 5,6$	0
IV	0	0	0	0	$11,1 \pm 7,6$	0
Всього	0	$27,8 \pm 10,9$	0	$12,2 \pm 5,8^*$	$61,1 \pm 11,8^*$	0
Анемія						
I	$27,3 \pm 7,9$	$16,7 \pm 9,1$	$30,0 \pm 8,5$	$42,9 \pm 8,6$	$44,4 \pm 12,1$	$30,0 \pm 8,5$
II	$6,1 \pm 4,2$	$5,6 \pm 5,6$	$10,0 \pm 5,6$	$7,6 \pm 5,1$	$16,7 \pm 9,1$	$10,0 \pm 5,6$
III	0	0	0	0	0	0
IV	0	0	0	0	0	0
Всього	$33,3 \pm 8,3$	$22,2 \pm 10,1$	$40,0 \pm 9,1$	$51,5 \pm 8,8$	$61,1 \pm 11,8$	$40,0 \pm 9,1$
Дерматит						
I	0	0	0	$36,4 \pm 8,5$	$33,3 \pm 11,4$	$60,0 \pm 9,1$
II	0	0	0	$45,5 \pm 8,8$	$44,4 \pm 12,1$	$30,0 \pm 8,5$
III	0	0	0	$18,2 \pm 6,8$	$22,2 \pm 9,2$	$10,0 \pm 5,6$
IV	0	0	0	0	0	0
Всього	0	0	0	100	100	100

Примітка: * - $p < 0,05$ порівняно з таким в інших групах.

токсичності (табл. 1). Лише у $6,1 \pm 4,2\%$ пацієнток розвинулась стійка лейкопенія IV ступеня, яка потребувала призначення гемопоетичних факторів росту (ленограстим або філграстим). Найбільш виражений гематотоксичний ефект відмічали у хворих 2-ї групи, що було зумовлено призначенням ХТ за схемою АРТ. Можливо це пов'язано не тільки з 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. Вже після першого курсу ХТ у цих хворих спостерігали статистично достовірно більшу частоту як лейкопенії IV ступеня (у $33,3 \pm 8,1\%$ хворих), так і лейкопенії I–IV ступеня (в усіх пацієнток) (табл. 1). Застосування гемопоетичних колонієстимулюючих факторів було необхідним у $16,7 \pm 9,1\%$ хворих.

У 3-й групі лейкопенію різного ступеня вираженості спостерігали у достовірно ($p < 0,05$) меншій кількості хворих — у $16,7 \pm 6,9\%$: I ступеня — у $10,0 \pm 5,6\%$ хворих, II — у $6,7 \pm 4,6\%$.

При проведенні наступних курсів ХТ, як в 1-й, так і в 2-й групі, спостерігали тенденцію до збільшення кількості та вираженості лейкопенії (якщо протягом першого курсу ХТ майже у половини хворих не було лейкопенії, то впродовж наступних курсів вона виникла у достовірно більшій кількості хворих), що потребувало профілактичного призначення глюкокортикоїдів перед проведенням повторних курсів цитостатичної терапії.

Однак слід відмітити, 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 [25, 28]. Наприклад, одна з хворих (стадія ІІІВ) з лейкопенією IV ступеня одразу після ХТ, якій було проведено лише один курс САФ та повний курс ПТ на фоні гормональної терапії, живе без ознак рецидиву захворювання протягом 2 років.

Тромбоцитопенія також була достовірно більш поширеною та вираженою ($p < 0,05$) у хворих 2-ї групи, як після першого, так й після трьох курсів ХТ; у хворих 1-ї групи її вираженість не перевищувала II ступеня токсичності навіть після трьох курсів; у пацієнток 3-ї групи випадків тромбоцитопенії не зареєстрували (табл. 1).

Аналіз біохімічних показників крові свідчить про помірну токсичність режиму ХПТ (різниця між групами недостовірна, $p > 0,05$) — у незначній кількості хворих 1-ї та 2-ї групи спостерігали тимчасове підвищення рівня креатиніну сироватки крові (відповідно, 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 трьох). Підвищення рівня білірубину відзначили у $7,6 \pm 3,3\%$ хворих 1-ї групи, у $11,1 \pm 7,6\%$ — 2-ї та у $6,7 \pm 4,6\%$ — 3-ї. Протягом лікування у $38,6 \pm 3,6\%$

хворих, яким проводили ХТ, підвищилась активність печінкових ферментів (аланін- та аспартатамінотрансферази), 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 $94,4 \pm 5,6\%$ — 2-ї та у $93,3 \pm 4,6\%$ — 3-ї).

Слід відзначити, що проведення неоад'ювантної ХТ, незважаючи на застосування доксорубіцину [15, 18], не призвело до підвищення ($p > 0,05$) частоти і тяжкості променеви дерматитів (табл. 1). Однак усім хворим призначали профілактичні місцеві заходи до початку ПТ, що можливо й сприяло розвиненню переважно лише помірно виражених дерматитів.

При вивченні впливу цитостатичної терапії на перебіг пухлинного процесу (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 дослідження. Однак протягом лікування у частини хворих клінічне зменшення розмірів первинного вогнища спостерігали вже при досягненні дози 25–30 Гр, в той же час на ультразвуковому та мамографічному дослідженні виявили відсутність ефекту або незначну позитивну динаміку. Можливо, це зумовлено зменшенням перифокального набряку, який не визначається інструментально.

У хворих 1-ї групи не спостерігали суттєвих змін кровотоку в пухлині ні після першого курсу ХТ, ні після закінчення першого етапу опромінення. Разом з тим у зазначений термін (після ХТ та першого етапу ПТ) відзначали інструментально підтверджену 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. Аналогічну картину спостерігали при проведенні контрольних досліджень (доплер-УЗД) у хворих 2-ї групи, однак, після 1-го курсу ХТ зміни у первинному вогнищі були більш вираженими: майже у третини хворих (у $27,8 \pm 10,9\%$) визначили зменшення кількості судинних пікселів у первинному вогнищі, але без змін розмірів пухлинного вузла, що свідчить про зменшення кровотоку; у $16,7 \pm 9,1\%$ — повну клініко-інструментальну регресію аксилярних лімфатичних вузлів. Перед другим етапом ПТ у $30,3 \pm 8,0\%$ хворих 1-ї групи виявили зменшення на 50–80% кількості судинних пікселів в первинній пухлині та у $57,6 \pm 8,6\%$ — в лімфатичних вузлах; в 2-й групі — у $55,6 \pm 12,1\%$ хворих та у $77,8 \pm 10,1\%$, відповідно. Однак і на цьому етапі лікування спостерігали

зменшення розмірів первинної пухлини за даними клінічних досліджень та лише стабілізацію — за даними інструментальних досліджень. Після трьох курсів ХТ та повного курсу ПТ регресію первинного вогнища більш ніж на 50% зі зменшенням васкуляризації на 70–90% виявили у 39,4±8,6% хворих 1-ї групи та у 61,1±11,8% — 2-ї.

В 3-й групі повну регресію пухлини відзначили лише в 3,3±3,3% хворих, у переважної більшості пацієнток (83,3±6,9%) процес лише стабілізувався. Однак навіть після повного курсу ПТ у більшості хворих (63,3±8,8%) зберігалась виражена васкуляризація первинної пухлини, яка зменшилась лише через 2–3 міс після закінчення ПТ (хворі усіх груп продовжували прийом антиестрогенів), в той же час васкуляризація лімфатичних вузлів зберігалась лише у 36,7±8,8% випадків.

Застосування поєднання ХТ+ПТ+ГТ дозволило досягти повної регресії пухлини у достовірно ($p<0,05$) більшій кількості хворих 1-ї та 2-ї групи у порівнянні з поєднанням ПТ+ГТ у хворих 3-ї групи (табл. 2); призначення ХТ також

Таблиця 2
Частота та вираженість регресії пухлини у обстежених хворих, кількість хворих, (M±m)%

Ступінь регресії пухлини	Групи хворих		
	1-ша	2-га	3-тя
Повна регресія	12,1±5,8	22,2±10,1	3,3±3,3
Часткова регресія	39,4±8,6	61,1±11,8	13,3±6,3*
Стабілізація	48,5±8,8*	16,7±9,0*	83,3±6,9*

Примітка: * - $p<0,05$ порівняно з таким в інших групах

сприяло більш значному зменшенню васкуляризації як пухлини, так і аксиларних лімфатичних вузлів у хворих 1-ї та 2-ї групи. В той же час, не зважаючи на тенденцію до збільшення кількості хворих з повною регресією при застосуванні доксорубіцину та цисплатину у хворих 2-ї групи, ми не отримали статистично достовірної різниці ($p>0,05$) в кількості регресій між хворими 1-ї та 2-ї груп; що можливо пов'язано з відносно невеликою чисельністю 2-ї групи. Подальші дослідження в цьому напрямку продовжуються.

При терміні спостереження 1 рік, після проведеного лікування ознаки рецидиву захворювання були відсутніми у достовірно ($p<0,05$) більшій кількості хворих 1-ї групи у порівнянні з 3-ю (78,8±7,2% та 26,7±8,2%, відповідно). Прогресування процесу відзначили у 13,3±6,3% пацієнток 3-ї групи; рецидиви захворювання виникли у 12,1±5,8% хворих 1-ї групи та у 20,0±5,6% — 2-ї; віддалені метастази діагностували у 6,1±4,2% хворих 1-ї групи, у

5,6±5,6% — 2-ї та у 26,7±8,2% — 3-ї (цим хворим в подальшому в лікування включали схеми з використанням таксанів, капецитабіну, етопозиду); від прогресування процесу померли 3,0±3,0% хворих 1-ї групи, 5,6±5,6% — 2-ї та 13,3±6,3% — 3-ї ($p>0,05$).

Таким чином, застосування схеми ХТ з використанням антрациклінів або антрациклінів з цисплатиною у поєднанні з ПТ та ГТ є ефективним при лікуванні хворих на місцево-поширений РМЗ — призводить до достовірного збільшення відсотку повних регресій пухлини та відсутності ознак рецидиву захворювання у порівнянні із застосуванням лише ПТ у поєднання з ГТ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бондарук О.С., Іванкова В.С., Барановська Л.М., Пономарьова О.В. (2002) Комплексна профілактика та корекція променевих дерматитів при хіміопроменевому лікуванні поширеного раку молочної залози. Укр. радіол. журнал., 10 (4): 260–262.
2. Adlard J.W., Dodwell D.J. (2001) Optimum anthracycline-based chemotherapy for early breast cancer. *Lancet Oncol.*, 2: 469–474.
3. 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.
4. Calvert H., Judson I., van der Vijgh W.J. (1993) Platinum complexes in cancer medicine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to toxicity and therapeutic activity. *Cancer Surv.*, 17: 189–197.
5. Common Toxicity Criteria. Version 2.0. (1998), 28 p.
6. Coombes 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.
7. Denham J.W., Hamilton C.S., Christie D., Buzdar A.U., Kau S.W., Smith T.L. (1995) Simultaneous adjuvant radiation therapy and chemotherapy in high risk breast cancer; toxicity and dose modification: A Trans-Tasman Radiation Oncology Group multi-institution study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 31: 305–313.
8. DeVita V., Hellman S., Rosenberg S. (1997) Principles and practice of oncology. 5th ed., Philadelphia.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998) Additional Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 352: 930–942.
10. 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.
11. Franchin G., Gobitti C., Minatel E. (1995) Simultaneous radiochemotherapy in the treatment of inoperable, locally advanced head and neck cancers. *Cancer*, 75: 1025–1034.
12. Fu K.K. (1999) Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. *Cancer*, 80: 2123–2135.
13. Gorich J., Tomczak R., Gabelmann A., Wisianowski C., Kramer S. (1999) Intraarterial chemotherapy in cases of breast cancer. *Radiology*, 39: 790–794.
14. Higby D.J., Wallace H.J., Holland J.F. (1973) Cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875): a phase I study. *Cancer Chemother. Rep.*, 57: 459–466.
15. Hoogenraad W.J., Franssen J.H., van Turnhout J.M. (1992) Enhanced toxicity of radiotherapy due to epiru-

- bicin containing adjuvant chemotherapy in breast carcinoma patients. *Radiother. Oncol.*, 24 (Suppl.): 42.
16. *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.
 17. *Lamb D., Atkinson C., Joseph D., Leonard C.E., Wood M.E., Zhen B.* (1999) Simultaneous adjuvant radiotherapy and chemotherapy for Stage I and II breast cancer. *Aust. Radiol.*, 43: 220–226.
 18. *Launchbury A.P., Habboubi N.* (1993) Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity. *Cancer Treat. Rev.*, 19: 197–228.
 19. LENT SOMA tables (1995) *Radiother. Oncol.*, 35: 17–60.
 20. *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.
 21. *Lippman A.J., Helson C., Helson L., Krakoff I.H.* (1973) Clinical trials of cisdiamminedichloroplatinum (NSC-119875). *Cancer Chemother. Rep.*, 57: 191–197.
 22. *Olivotto I.A.* (2003) Long-term survival of patients with supraclavicular metastases at diagnosis of breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 21: 851–854.
 23. *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.
 24. *Pergolizzi S., Settineri N., Santacaterina A.* (2001) Ipsilateral supraclavicular lymph nodes metastases from breast cancer as only site of disseminated disease. Chemotherapy alone vs. induction chemotherapy to radical radiation therapy. *Ann. Oncol.*, 12: 1091–1095.
 25. *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.
 25. Radiotherapy Oncology Group (1987) Practical guidelines for clinical trials, p. 38–39.
 27. *Recht A., Come S.E., Henderson I.C., Wallgren A., Bernier J., Roncadin M.* (1996) The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 334: 1356–1361.
 28. *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.
 29. *Sledge G.W.* (2000) First-Line Chemotherapy for Advanced Breast Cancer. *Cancer Control J.*, 6: 411–418.
 30. *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.
 31. WHO handbook for reporting results of cancer treatment (1979) Geneva, World Health Organization, 32 p.