ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНАЦІЇ МІТОМІЦИНУ ТА МІТОКСАНТРОНУ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИМ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

О.С. Бондарук, В.С. Іванкова, В.Є. Медведєв, Л.М. Барановська, Г.Ю. Чорнай, І.М. Репецька, М.А. Багірян, Т.Г. Підлубна, Г.Р. Палюх, В.О. Мельник, Л.Б. Куценко, Т.С. Головко, В.М. Жукова

Інститут онкології, Київ

Резюме. Застосування схем лікування з використанням антрациклінів або мітоміцину та мітоксантрону (у хворих з первинною резистентністю до антрациклінів) у поєднанні з променевою терапією та гормональною терапією є ефективним та безпечним засобом лікування хворих на місцево-поширений рак молочної залози, що 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.*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ МИТОМИЦИНА И МИТОКСАНТРОНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.С. Бондарук, В.С. Иванкова, В.Е. Медведев, Л.М. Барановская, А.Ю. Чорнай, И.Н. Репецкая, М.А. Багирян, Т.Г. Подлубная, А.Р. Палюх, В.А. Мельник, Л.Б. Куценко, Т.С. Головко, В.М. Жукова

Резюме. Использование схем с применением антрациклинов и митомицина с митоксантроном (у больных с первичной резистентностью к антрациклинам) в сочетании с лучевой терапией и гормональной терапией является эффективным и безопасным методом лечения больных с местно-распространенным раком молочной железы, что позволяет существенно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения по сравнению с лучевой и гормональной терапией.

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

EFFICACY OF MITOMYCIN AND MITOXANTRONE IN CHEMORADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER MANAGEMENT

O.S. Bondarouk, V.S. Ivankova, V.E. Medvedev, L.M. Baranovskaya, G.Yu. Tchornai, I.M. Repetska, M.A. Bagirjan, T.G. Pidlubna, G.R. Paljuh, V.O. Melnik, L.B. Kutsenko, T.S. Golovko, V.M. Zhukova

Summary. Usage of the combination of antracycline-based or mitomycin and mitoxantrone chemotherapy (in cases of primary antracycline resistance) with radiotherapy and hormonotherapy is effective and safe for locally advanced breast cancer management. These combinations increases local control and disease-free survival for comparison with radiotherapy and hormonotherapy.

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

Рак молочної залози (РМЗ) у більшості випадків є чутливим до лікувального впливу цитостатиків, з яких найчастіше на сьогодні застосовують доксорубіцину гідрохлорид, циклофосфамід, метотрексат та флуороурацил. Ці препарати входять до складу найбільш поширених схем хіміотерапії (ХТ), таких як CAF (циклофосфамід, доксорубіцину гідрохлорид, флуороурацил), CMF (циклофосфамід, метотрексат, флуороурацил) та AC (циклофосфамід, доксорубіцину гідрохлорид) [4, 5, 20]. В останні роки все більшу перевагу надають застосуванню антрациклінів (доксорубіцину гідрохлорид, епірубіцину гідрохлорид), а також їх ліпосомальним формам, в якості препаратів першої лінії при лікуванні хворих з місцево-поширеним та метастатичним РМЗ [4, 20]. За даними National Comprehensive Cancer Network, для лікування хворих на РМЗ найчастіше використовують різні модифікації схеми CAF [4]. Хворим з IIIB та IIIC стадією поширеності процесу рекомендують проводити 4–6 курси FAC (циклофосфамід, доксорубіцину гідрохлорид, флуороурацил), CAF (циклофосфамід, доксорубіцину гідрохлорид, флуороурацил), CEF (циклофосфамід, епірубіцину гідрохлорид, флуороурацил) або FEC (цикло-

фосфамід, епірубіцину гідрохлорид, флуороурацил) із наступним оперативним втручанням або курсом радикальної променевої терапії (ПТ), у разі необхідності — продовжити ХТ. В усіх випадках для гормональної терапії (ГТ) використовують тамоксифен [19].

Тривалий час при лікуванні хворих на поширений та дисемінований РМЗ, у яких досягнута кумулятивна доза антрациклінів або наявна первинна до них резистентність, використовують мітоміцин та мітоксантрон. Важливою перевагою мітоміцину є виражений цитотоксичний вплив на клітини, які перебувають в стані гіпоксії, що робить перспективним поєднане застосування мітоміцину та променевої терапії (ПТ) [3]. Мітоміцин застосовують як препарат I, II та III лінії ПХТ при лікуванні хворих на поширений РМЗ [3]. Так застосування комбінації МММ (мітоміцин, мітоксантрон та метотрексат у дозі відповідно 8, 8 та 35 мг/м^2 внутрішньовенно одноразово кожні 3 тижні) призводило до регресії пухлини у 51% хворих з дисемінованим РМЗ, при середній тривалості життя хворих 16 міс [21]. Аналогічні результати отримали R.K. Gregory та співавтори при зниженні дози мітоміцину та мітоксантрону до 7 мг/м^2 в 1-й лінії терапії: рівень відповіді (загальна кількість випадків повної та часткової регресії пухлини) становив 78%, а середня тривалість життя хворих — 13 міс [11].

На теперішній час найбільш оптимальною онкологи вважають наступну послідовність лікування хворих з неоперабельним РМЗ: 4–6 курсів індуктивної ХТ на базі антрациклінів, при зменшенні розмірів пухлини — мастектомія та післяопераційна ПТ+/–ГТ+/– ХТ [19, 23, 25]. Однак результати декількох масштабних досліджень, які проведені впродовж останніх 20 років, свідчать про ефективність та доцільність застосування повнодозової ПТ та ХТ без оперативного втручання при лікуванні хворих з місцево-поширеним РМЗ [7, 13–15]. Так, наприклад, в дослідженні M. De Lena та співавторів результати лікування хворих на місцево-поширений РМЗ, які отримали 3 курси ПХТ за схемою АС з наступним оперативним втручанням або курсом ПТ та в подальшому ще 7 курсів АС, продемонстрували переваги проведення ПТ, яка забезпечила в 1,5 разу більшу тривалість ремісії за меншої кількості віддалених метастазів (26,2% порівняно з 43% при оперативному втручанні) та однаковій частоти локальних рецидивів (31,1 та 29,6%, відповідно) [7]. Практично аналогічні результати наводять M. Perloff та співавтори (CALGB study, 1988) при застосуванні 3 курсів CAFVP (циклофосфамід, доксорубіцину гідрохлорид, флуороурацил, вінкристін, преднізолон) для лікування хворих з III стадією РМЗ з подальшим оперативним втручанням або ПТ та продовженням ХТ за згаданою схемою — середня тривалість життя хворих становила 39,3 та 39,0 міс за майже однакової частоти місцевих рецидивів (42 та 55%) [14]. При 10-річному терміні спостереження N. Mouralli та співавтори не виявили різниці в тривалості безрецидивного періоду між хворими, яким проводили мастектомію або ПТ в поєднанні з перед- та післяопераційною ХТ за схемою CMF [13]. На думку A.M. Favret та співавторів проведення хірургічного втручання не є необхідним у хворих з місцево-поширеним РМЗ з наявністю регресії пухлини після індукційної ХТ із застосуванням антрациклінів, так як консервативне лікування забезпечує рівень 5-річної виживаності у 75% хворих, безрецидивної — у 58%, відсутність ознак локального рецидиву — у 87,5% [9].

В останні роки також все більшу увагу приділяють індивідуалізації протипухлинного лікування як методу підвищення його ефективності. По мірі розвитку ХТ як науково-практичної дисципліни методичні підходи щодо індивідуалізації лікування поступово змінювалися і доповнювалися, однак основним її принципом залишається спроба прогнозування ефективності майбутнього лікування до його початку [10, 22]. Нами було проведено дослідження щодо інформативності методики інактивації сульфгідрильних груп сироватки крові цитостатичними препаратами для прогнозування ефективності протипухлинної терапії у хворих на РМЗ [2]. При оцінці зв'язку між чутливістю пухлини до цитостатичних препаратів і відповіддю пухлини на лікування виявили, що коефіцієнт кореляції між рівнем чутливості до цисплатину та вираженістю клінічного ефекту становив 0,87 для первинного вогнища та 0,61 для лімфатичних вузлів. Для доксорубіцину цей коефіцієнт становив відповідно 0,54 та 0,48, для тіофосфаміду — 0,67 та 0,34. При визначенні кореляційного зв'язку між чутливістю до поєднання доксорубіцину та цисплатину, визначеній за ступенем інактивації SH-груп сироватки крові, та регресією первинного вогнища та лімфатичних вузлів коефіцієнт кореляції становив відповідно 0,84 та 0,64. Таким чином, більш виражена інактивація SH-груп сироватки крові цитостатичними препаратами корелює з більш вираженою відповіддю пухлини на цитостатичну терапію [2]. Чутливими до антрациклінів вважають пухлини при інактивації SH-груп більш ніж 10%.

Метою даного дослідження було визначення ефективності різних схем хіміопроменевого лікування хворих на місцево-поширений РМЗ залежно чутливості пухлини до цитостатичних препаратів.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За період з 1999 по 2003 рр. у відділенні променевої терапії Інституту онкології АМН України було проведене лікування 91 хворої із місцево-поширеним РМЗ. Пацієнток розподілили на 2 групи залежно від схеми ХТ, яка вибиралась з урахуванням індивідуальної чутливості до цитостатиків: 33 пацієнткам 1-ї групи ХТ проводили за схемою CAF, 28 пацієнткам 2-ї — МММ.

Середній вік хворих 1-ї групи становив 53,6±7,8 року (від 31 до 73 років). За критеріями TNM стадію T2 діагностували у 27,3±7,9% пацієнток, T3 — у 57,6±8,7%, T4 — у 15,2±6,3%; N1 — у 15,2±6,3%, N2 — у 84,8±6,3%; M0 — у 100%. Середній вік хворих 2-ї групи становив 56,3±6,9 року (від 42 до 71 років). За критеріями TNM стадію T3 діагностували у 21,4±18,3% пацієнток, T4 — у 78,6±8,9%; N1 — у 14,3±11,3%, N2 — у 85,7±7,3%; M0 — у 100%. Отже, виходячи з вищенаведеного, хворі обох груп не відрізнялися за віком ($p>0,05$) та поширеністю процесу ($p>0,05$).

Пацієнткам обох груп ПТ проводили за загальноприйнятою методикою, яка включала опромінення первинного вогнища (молочна залоза) та шляхів регіонарного лімфовідтоку (аксилярні, над-, підключичні, та, за необхідності, парастернальні лімфатичні вузли), на апараті «РОКУС» або на лінійному прискорювачі електронів «Mevatron KD2» (останнім 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. На першому етапі разова вогнищева доза (РВД) на молочну залозу становила 2,0–2,2 Гр, СВД– 40–44 Гр; паралельно здійснювали опромінення аксилярних, над- та підключичних і та, за 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. Крім того, усім хворим призначали ГТ. Жінки в менопаузі отримували антиестрогени: тамоксифен у дозі 20 мг на добу або тореміфен у дозі 60 мг на добу. Хворим в передменопаузі проводили медикаментозну кастрацію андрогенами (Омнадрен у дозі 1 мл внутрішньом'язово 1–2 рази на місяць), а після пригнічення менструальної функції, призначали антиестрогени.

Хворим 1-ї групи перший курс ХТ проводили за схемою модифікованої CAF: доксорубіцину гідрохлорид у дозі 30 мг/м^2, циклофосфамід — у дозі 700 мг/м^2 та флуороурацил — у дозі 500–600 мг/м^2, які послідовно вводили внутрішньовенно в 1-шу та 8-му добу. Враховуючи досить велике дозове навантаження, а також ймовірність розвитку ускладнень, що може потребувати переривання курсу опромінення, ХТ не проводили одночасно з ПТ. Через 2 доби після закінчення ХТ виконували контрольні інструментальні та лабораторні дослідження і розпочинали ПТ. Повторні курси CAF призначали після закінчення першого етапу або повного курсу ПТ (2 етапи), а також в подальшому кожні 4 тижні.

Хворим 2-ї групи призначали наступний режим цитостатичної терапії: мітоміцин у дозі 7 мг/м^2, мітоксантрон у дозі 7 мг/м^2 та метотрексат у дозі 30 мг/м^2. Препарати вводили внутрішньовенно одноразово в 1-й день, цикли повторювали кожні 3 тиж. ПТ починали через 1–2 доби після ХТ.

Загальна кількість курсів ХТ у пацієнток обох груп складала від 3 до 6.

Враховуючи наявність супутньої патології у переважної більшості хворих, застосовували терапію супроводу, яка у поєднанні з адекватною дезінтоксикаційною терапією дозволяла провести курс лікування без перерви. Дезінтоксикаційну терапію (реосорбілакт, аскорбінова кислота та ін.) хворим обох груп проводили на наступну добу після ХТ. При проведенні ХТ обов'язково застосовували селективні блокатори $5H_3$-серотонінових рецепторів (ондансетрон, тропісетрон), що дозволяло ефективно запобігати розвитку нудоти та блювоти у переважної більшості хворих. 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 променевого дерматиту застосовували розроблений нами лікувальний комплекс [1].

Безпечність та токсичність обраних режимів хіміопроменевої терапії оцінювали згідно рекомендацій EORTC/RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer та Radiotherapy Oncology Group) [12, 17] і загальних критеріїв токсичності (Common Toxicity Criteria) [6].

Для оцінки ефективності лікування використовували критерії ВООЗ — повна регресія пухлини, часткова регресія пухлини, стабілізація процесу та прогресування [24]. Для об'єктивізації оцінки відповіді пухлини молочної залози на цитостатичну терапію перед початком та протягом лікування проводили ультразвукове та мамографічне дослідження. 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 допплерівського картування. Під час мамографічного дослідження визначали розмір та структуру пухлини, наявність кальцифікатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Слід відзначити відносно добру переносимість хворими обох груп призначених методик лікування. Блювоту I ступеня спостерігали у 9,1±5,1% пацієнток 1-ї групи та у 14,3±6,7% — 2-ї; блювоту II ступеня — лише у 1,5±1,5% пацієнток 1-ї групи. Слід відзначити, що у разі проведення ХТ пацієнтам обох груп для запобігання виникнення нудоти та блювоти у преважній більшості випадків було достатньо 2–3-разового внутрішньовенного або перорального введення ондансетрону. Додаткове застосування ондансетрону впродовж декількох діб після ХТ було необхідним лише у 12,1±5,7% хворих 1-ї групи. При проведенні ПТ у

жодної хворої не було необхідності застосовувати антагоністи $5HT_3$-серотонінових рецепторів. При проведенні в подальшому ПТ застосування метоклопраміду для усунення нудоти I–II ступеня було потрібним приблизно у третини хворих обох груп (у 27,3±7,8% хворих 1-ї групи та у 39,3±15,4% — 2-ї).

Протягом першого етапу ПТ близько половини хворих обох груп скаржились на слабкість, підвищену втомлюваність. Також спостерігалася тенденція до помірного зниження рівня гемоглобіну у хворих обох груп, яке при застосуванні обох згаданих схем ХТ, не перевищувало II ступеня токсичності. При цьому слід відзначити, що біля третини хворих обох груп мали анемію I ступеню ще до початку лікування.

Після проведення першого курсу CAF у 54,5±8,8% хворих 1-ї групи розвинулась лейкопенія різного ступеня вираженості, однак у більшості випадків вона не перевищувала I–II ступеня токсичності (табл. 1). Лише у 6,1±4,2% пацієнток цієї групи розвинулась стійка лейкопенія IV ступеня, що потребувало призначення гемопоетичних факторів росту (ленограстим або філграстим). Гематотоксичний ефект у хворих 2-ї групи також був незначним: лейкопенія I ступеня — у 21,4±7,9% пацієнток, II — у 14,3±6,3% (табл. 1).

При проведенні наступних курсів ХТ у пацієнток обох груп відзначили тенденцію до збільшення частоти та вираженості лейкопенії (якщо протягом першого курсу ХТ майже у половини хворих лейкопенію не спостерігали, то впродовж наступних курсів вона виникла у переважної більшості кількості хворих 1-ї групи), 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 пухлини до цитостатиків та кращих віддалених результатів лікування [16, 18].

Різниця в частоті тромбоцитопенії у хворих 1-ї та 2-ї груп була статистично недостовірною ($p>0,05$); цей показник не перевищував II ступеня токсичності ні після 1-го, ні після 3-го курсів (табл. 1).

Результати аналізу динаміки біохімічних показників крові свідчать про однакову ($p>0,05$) помірну токсичність застосованих режимів хіміопроменевого лікування: спостерігали тимчасове підвищення рівня креатиніну сироватки крові у 6,1±4,2% пацієнток 1-ї групи після першого курсу ХТ та у 9,1±5,1% — після третього. Підвищення рівня білірубіну відзначили у 7,6±3,3% хворих 1-ї групи та у 10,7±5,9% — 2-ї. Протягом лікування також підвищилась активність печінкових ферментів (аланін- та аспартатамінотрансферази) у 38,6±3,6% хворих. 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±2,6% хворих 1-ї групи та у 92,6±5,0% — 2-ї).

Таблиця 1

Частота лейкопенії та тромбоцитопенії у хворих на місцево-поширений РМЗ після 1-го та 3-х курсів ХТ, кількість хворих, (M±m) %

Ознака	Група хворих	
	1-ша	2-га
Лейкопенія		
Після першого курсу ХТ		
I ступінь	21,2±7,2	21,4±7,9
II ступінь	15,2±6,3	14,3±6,3
III ступінь	12,1±7,2	0
IV ступінь	6,1±4,2	0
Після трьох курсів ХТ		
I ступінь	7,1±4,5	21,4±7,9
II ступінь	28,6±7,9	14,3±6,7
III ступінь	42,9±8,6*	14,3±6,7
IV ступінь	15,2±6,2	0
Тромбоцитопенія		
Після першого курсу ХТ		
I ступінь	0	3,6±3,6
II ступінь	0	0
III ступінь	0	0
IV ступінь	0	0
Після трьох курсів ХТ		
I ступінь	4,6±2,6	10,7±5,9
II ступінь	7,6±5,1	3,6±3,6
III ступінь	0	0
IV ступінь	0	0

Примітка. * — $p<0,05$ порівняно з таким 2-ї групи.

Частота променевого дерматиту в зоні опромінення була однаковою у хворих обох груп ($p>0,05$), вираженість якого у переважної більшості хворих відповідала I–II ступеню токсичності (табл. 2).

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 розміри, визначені за даними ультразвукового та мамографічного дослідження. 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, що зумовлено зменшенням перифокального набряку, який не визначається інструментально.

Після трьох курсів ХТ та повного курсу ПТ регресія первинного вогнища більш, ніж на 50% зі зменшенням васкуляризації на 70–90%, спостерігалася у 39,4±8,6% хворих 1-ї групи та у 60,7±11,8% — 2-ї (табл. 3). Крім того, була визначена помірна кореляція між чутливістю до цито-

Таблиця 2

Частота та вираженість дерматиту у хворих на місцево-поширений РМЗ при проведенні ХПТ, кількість хворих, (M±m) %

Вираженість дерматиту	Група хворих	
	1-ша	2-га
I ступінь	36,4±8,5	42,9±9,5
II ступінь	45,5±8,8	39,3±9,4
III ступінь	18,2±6,8	17,9±7,4
IV ступінь	0	0

Примітка. В усіх випадках різниця статистично не достовірна (p>0,05).

Таблиця 3

Частота та вираженість регресії пухлини у хворих на місцево-поширений РМЗ після ХПГ, кількість хворих, (M±m)%

Ступінь регресії пухлини	Група хворих	
	1-ша	2-га
Повна регресія	12,1±5,8	7,14±6,7
Часткова регресія	39,4±8,6	60,7±11,8
Стабілізація	48,5±8,8	32,1±9,1

Примітка. В усіх випадках різниця статистично не достовірна (p>0,05).

статиків та зменшенням васкуляризації первинного вогнища після проведення ХТ.

Рецидиви захворювання виникли протягом першого року у 12,1±5,8% хворих 1-ї групи та у 21,4±5,6% — 2-ї; віддалені метастази були діагностовані у 6,1±4,2% хворих 1-ї групи та у 7,1±5,6% — 2-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 та 5,6±5,6% — 2-ї (p>0,05). Показник 2-річної безрецидивної виживаності становив 78,8±7,2% для пацієнтів 1-ї групи та 71,4±6,9 — 2-ї. В той же час, за даними статвідділу Інституту онкології, показники кумулятивної безрецидивної виживаності для хворих на РМЗ дорівнювали 36,9% при 3Б стадії поширеності процесу та 51,9% — при 3А. Враховуючи те, що в обох групах переважали хворі зі стадією 3Б, зрозуміло, що проведення консервативного лікування з урахуванням чутливості до цитостатиків є перспективним напрямком в клінічній онкології.

Таким чином, проведення системної хіміотерапії з урахуванням чутливості до цитостатиків збільшує частоту та ступінь регресії пухлини, застосування мітоміцину та мітоксантрону у хворих з первинною резистентністю до антрациклінів призводить до збільшення показника безрецидивної виживаності.

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. *Бондарук О.С., Пономарьова О.В., Кулик Г.І., Шпильова С.І., Барановська Л.М., Іванкова В.С.* (2004) Прогнозування ефективності хемопроменевої терапії у хворих на рак грудної залози за рівнем інактивації цитостатиками сульфгідрильних груп сироватки крові. Укр. радіол. журнал., 12(2): 145–147.
3. *Гарин А.М.* (2003) Клиническое значение четырех противоопухолевых препаратов, производимых в Японии. Москва, 64 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. *De Lena M., Varini M., Zucali R., Rovini D., Viganotti G., Valagussa P.* (1981) Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Results of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. Cancer Clin. Trials., 4(3): 229–236.
8. *Engelsman E., Klijn J.C., Rubens R.D., Wildiers J., Beex L.V., Nooij M.A., Rotmensz N., Sylvester R.* (1991) «Classical» CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Phase III Trial (10808). Eur. J. Cancer., 27(8): 966–970.
9. *Favret A.M., Carlson R.W., Goffinet D.R., Jeffrey S.S., Dirbas F.M., Stockdale F.E.* (2001) Locally advanced breast cancer: is surgery necessary. Breast J., 7: 131–137.
10. *Fruehauf J.P., Manetta A.* (2002) Use of the extreme drug resistance assay to evaluate mechanisms of resistance in ovarian cancer: Taxol resistance and MDR-1 expression. Int. J. Cancer, 98: 415–418.
11. *Gregory R.K., Powles T.J., Chang J.C., Ashley S.* (1997) A randomised trial of six versus twelve courses of chemotherapy in metastatic carcinoma of the breast. Eur. J. Cancer, 33(13): 2194–2197.
12. LENT SOMA tables (1995) Radiother. Oncol., 35: 17–60.
13. *Mourali N., Tabbane F., Muenz L.R., Behi J., Moussa F.B., Jaziri M.* (1993) Ten-year results utilizing chemotherapy as primary treatment in nonmetastatic, rapidly progressing breast cancer. Cancer Invest., 11: 363–370.
14. *Perloff M., Lesnick G.J., Korzun A., Chu F., Holland J.F., Thirlwell M.P.* (1988) Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B study. J. Clin. Oncol., 6(2): 261–269.
15. *Petera J., Filip S., Slampa P., Soumarova R., Coupek P., Zatloukal P.* (2001) Management of inoperable carcinoma of the breast by curative radiotherapy and chemohormonotherapy. Onkologie, 24(3): 263–266.
16. *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.
17. Radiotherapy Oncology Group. Practical guidelines for clinical trials (1987), 38–39.
18. *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.
19. *Shenkier T., Weir L., Levine M., Olivotto I., Whelan T., Reyno L.* (2004) Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. CMAJ, 106: 983–994.
20. *Sledge G.W.* (2000) First-Line Chemotherapy for Advanced Breast Cancer. Cancer Control J., 6: 411–418.
21. *Smith I.E., Powles T.J.* (1993) MMM (mitomycin/mitoxantrone/methotrexate): an effective new regimen in the treatment of metastatic breast cancer. Oncology, 50(Suppl. 1): 9–15.
22. *Takamura Y., Kobayashi H., Taguchi T.* (2002) Prediction of chemotherapeutic response by collagen gel droplet embedded culture-drug sensitivity test in human breast cancers. Int. J. Cancer., 98: 450–455.
23. *Whelan T., Julian J., Wright J., Jadad A.R., Levine M.L.* (2000) Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. J. Clin. Oncol., 18(6): 1220–1229.
24. WHO handbook for reporting results of cancer treatment (1979). Geneva: World Health Organization, 32 p.
25. *Wolff A.C., Davidson N.E.* (2000) Primary systemic therapy in operable breast cancer. J. Clin. Oncol., 18(7): 1558–1569.