

КОНСЕРВАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ПОШИРЕНИМИ ФОРМАМИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

(методичні рекомендації)*

**О.С. Бондарук¹, В.С. Іванкова¹, В.Є. Медведєв¹, О.В. Пономарьова²,
Л.М. Барановська¹, Т.В. Удатова¹, Т.В. Скоморохова¹, С.Ю. Скляр¹**

¹Інститут онкології, Київ

²Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології, Київ

Резюме. Застосування схем хіміотерапії з використанням антрациклінів у поєднанні з променевою та гормональною терапією є ефективним та безпечним засобом лікування хворих із місцево-поширеними формами раку молочної залози, що дозволяє суттєво покращити безпосередні та віддалені результати лікування.

Ключові слова: місцево-поширені форми раку молочної залози, хіміопроменева терапія, токсичність лікування, ефективність лікування.

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

Резюме. Использование схем химиотерапии с применением антрациклинов в сочетании с лучевой и гормональной терапией является эффективным и безопасным методом лечения больных с местно-распространенными формами рака молочной железы, что позволяет существенно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: местно-распространенные формы рака молочной железы, химиолучевая терапия, токсичность лечения, эффективность лечения.

CONSERVATIVE TREATMENT IN CASES OF ADVANCED BREAST CANCER

**O.S. Bondarouk, V.S. Ivankova, V.E. Medvedev,
O.V. Ponomareva, L.M. Baranovska, T.V. Udatova,
T.V. Skomorohova, S.Yu. Skljär**

Summary. Scheme of chemotherapy with antracycline in combination with radiotherapy and hormoneotherapy is effective and safe for locally advanced breast cancer management. This combination increases local control and disease-free survival in this cases.

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

Адреса для листування:

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

ВСТУП

Проблема лікування хворих на рак молочної залози (РМЗ) в останні роки набуває все більшої актуальності — майже в усіх без винятку країнах світу, включаючи Україну, спостерігається зростання рівня захворюваності на цю патологію. РМЗ посідає перше місце в структурі онкологічної захворюваності жінок. Нині у світі за рік реєструють близько 540 тис. нових випадків захворювання на РМЗ. У більшості економічно розвинених країн помирає кожна третя жінка хвора на РМЗ. Ця ситуація зумовлена недостатньою ефективністю більшості методів лікування, а також вираженим токсичним впливом факторів спеціального лікування на організм хворих. Економічні втрати від РМЗ вкрай значні із-за порівняно високого рівня захворюваності та смертності від нього хворих працездатного віку (35–60 років). У країнах

Західної Європи РМЗ є основною причиною смерті жінок віком від 35 до 54 років, та другою причиною, після серцево-судинних захворювань, у жінок віком 55 років та більше. Саме цим пояснюється пильна увага багатьох дослідників в усьому світі до проблеми РМЗ.

В останні роки при лікуванні хворих на РМЗ ранніх стадій отримують значно кращі віддалені результати за рахунок впровадження більш жорстких схем терапії із застосуванням нових препаратів та методів (таксани, моноклональні антитіла, внутрішньотканинна променева терапія та ін.), однак ефективність лікування хворих із поширеними та, особливо, рецидивними та дисемінованими формами, суттєво не збільшилась. Крім того, наявність великої кількості різних підходів до терапії хворих на РМЗ, зміни класифікації та критеріїв визначення стадії захворювання створюють для практичних лікарів проблему вибору оптимальної тактики лікування.

Дані методичні рекомендації ґрунтуються на результатах досліджень авторів.

*Узгоджено начальником лікувально-організаційного Управління АМН України 10.12.2005 р. та в.о. директора Департаменту організації та розвитку медичної допомоги населенню МОЗ України 10.12.2005 р.

Методичні рекомендації призначені для променевої терапії, онкологів обласних онкологічних диспансерів та спеціалізованих відділень обласних лікарень. В Україні підготовлені вперше.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

На сьогодні одним з основних методів лікування хворих на РМЗ є хіміотерапія (ХТ), а найбільш вживаними засобами, як для моно-, так й для поліхіміотерапії (ПХТ), залишаються доксорубіцину гідрохлорид, циклофосфамід, метотрексат та флуороурацил. Ці препарати входять до складу найбільш поширених схем ПХТ, таких як CAF (циклофосфамід, доксорубіцину гідрохлорид, флуороурацил), CMF (циклофосфамід, метотрексат, флуороурацил) та AC (циклофосфамід, доксорубіцину гідрохлорид). Однак в останні роки, за даними National Comprehensive Cancer Network, все частіше надають перевагу застосуванню антрациклінів (доксорубіцину гідрохлорид, епірубіцину гідрохлорид) у різних модифікаціях схем CAF та FEC у якості першої лінії терапії при лікуванні хворих з поширеним (місцево-поширеним та метастатичним) РМЗ. Всупереч тому, що нерідко лікарі вважають схему AC більш мієлосупресивною ніж CMF, результати аналізу частоти редукції дози в процесі проведення ХТ свідчать, що необхідність в редукції дози внаслідок лейкопенії виникає вдвічі частіше при застосуванні саме схеми CMF. Крім того встановлено, що оптимізація дозового режиму (в межах терапевтичних значень доз) є дуже важливою для покращання результатів лікування хворих із метастатичним та місцево-поширеним РМЗ. За даними V. De Vita, редукція дози цитостатика на 20% призводить до зменшення на 50% рівня відгуку пухлини на лікування. В огляді, опублікованому The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, наведені результати метааналізу 11 досліджень ефективності різних дозових режимів схеми CMF та схем з використанням різних антрациклінів (anthracycline-containing chemotherapy — ACC). Однак, незважаючи на те, що дані метааналізу свідчать про кращі віддалені результати лікування хворих за умови використання схем ACC, вони не дозволили визначити найбільш ефективну із них.

Застосування ад'ювантної променевої терапії (ПТ) у поєднанні з ХТ та гормонотерапією (ГТ) в післяопераційному періоді дозволило достовірно знизити частоту виникнення локальних рецидивів та підвищити виживаність хворих після мастектомії: локорегіональні рецидиви відзначили у 9% пацієнтів при застосуванні ПТ та CMF порівняно з 32% — при застосуванні тільки CMF; показник 10-річної виживаності становив відповідно 54 та 45%.

Впродовж попередніх двох десятиліть спостерігалась тенденція до переважного застосування неoad'ювантної ПХТ в поєднанні з хірургічним втручанням при лікуванні хворих з місцево-поширеними формами РМЗ. Однак результати досліджень, проведених за останні декілька років,

підтверджують дані робіт, що виконані у 80-ті роки минулого сторіччя, — таким хворим доцільно призначати консервативне лікування із застосуванням ХТ, ПТ та ГТ.

Хіміопроменева терапія (ХПТ) є одним з найбільш перспективних режимів для збільшення безрецидивної 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 ступеня локорегіонального контролю та виживаності.

Однак залишаються невирішеними питання щодо оптимального поєднання ПТ та ХТ, послідовності їх застосування та ін. Результати досліджень, проведених в останні роки, свідчать про доцільність зменшення інтервалу між ХТ та ПТ при проведенні ад'ювантної терапії хворим на РМЗ та застосування ПТ при лікуванні хворих на дисемінований РМЗ (наприклад, у випадках ізольованого ураження іпсилатеральних супраклівакулярних лімфатичних вузлів). Одночасне проведення ПТ та ХТ є досить жорстким — «дозово-інтенсивним» — впливом, при якому використовують незалежні взаємодоповнюючі дії: локальну — ПТ та дистанційну — ХТ (так звана «просторова взаємодія»), при цьому також можливе збільшення активності місцевого впливу в полі опромінення. При проведенні ХПТ намагаються застосовувати повний дозовий режим обох її складових. Навіть за відсутності прямого синергізму дії цитостатиків та опромінення застосування ХПТ призводить до адитивного ефекту. Проте одночасне призначення ПТ та ХТ (особливо схем із вмістом антрациклінів) може збільшити частоту токсичних проявів лікування, в першу чергу кардіоваскулярних ефектів та мієлосупресії. Одним з найбільш оптимальних препаратів при проведенні ХПТ є цисплатин, який має інший спектр побічних ефектів ніж опромінення (для нього нехарактерним є виникнення мукозитів, нейтропенії та дерматитів).

Гормонотерапія як самостійний метод лікування ефективна в середньому у третини хворих на РМЗ. За наявності в пухлині обох видів рецепторів (естрогенів — РЕ та прогестерону — РП) ефективність її сягає 50–70%, якщо присутні рецептори одного виду (РЕ або РП) ефективність знижується до 33%. Однак навіть в випадку рецепторнегативної пухлини ГТ може бути результативною у невеликого відсотка пацієнтів (біля 11%). Тамоксифен залишається препаратом вибору для проведення першої лінії гормонотерапії хворим на дисемінований РМЗ, незважаючи на те, що медроксипрогестерону ацетат і аміноглютетимід у ряді досліджень продемонстрували більш високу частоту об'єктивного ефекту. Вибір на користь тамоксифену визначила його менша токсичність порівняно з прогестинами та аміноглютетимідом. Результати проведених рандомізованих

досліджень ефективності інгібіторів ароматази (екземестан, летрозол, анастразол) свідчать про відсутність переваг у цих препаратів як першої лінії терапії хворих на РМЗ з невизначеним рецепторним статусом. Сьогодні для успішного лікування хворих із поширеним та дисемінованим РМЗ використовують послідовне призначення різних гормональних препаратів.

ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ НА РМЗ

Обстеження хворих до початку лікування повинне включати мамографію, доплер-ультразвукове дослідження молочних залоз та лімфатичних вузлів, ультразвукове дослідження печінки, рентгенографію органів грудної клітки. Обов'язковим є проведення пункційної або трепан-біопсії з цитологічним або гістологічним дослідженням пунктату, бажаним є визначення гормонального статусу пухлини. Також слід проводити комп'ютерну томографію органів грудної клітки та черевної порожнини, а за наявності неврологічних симптомів — головного мозку. Лабораторні дослідження, які включають клінічний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові (з визначенням активності печінкових ферментів, рівня білірубину, креатиніну, сечовини та електролітів, в тому числі, кальцію), коагулограму, виконують до початку, в процесі та після закінчення лікування.

Крім того, для визначення поширеності процесу хворим обов'язково проводять остеосцинтиграфію ^{99m}Tc -пірофосфатом з активністю 550–800 МБк. При цьому оцінюється рівномірність його розподілу. Ознакою метастатичного ураження є накопичення радіофармпрепарату (РФП) в окремих ділянках понад 150% від базового рівня. Треба мати на увазі, що у деяких пацієнтів з остеолітичними метастазами можуть спостерігатися так звані «німі» вогнища — відсутність накопичення РФП. За наявності у хворих таких вогнищ та вираженого больового синдрому необхідно проводити рентгенологічне дослідження відповідних ділянок скелета.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РМЗ

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

Наявність відстроченої реакції пухлини на цитостатичну терапію зумовлює доцільність проведення оцінки ефекту не одразу по закінченні даного етапу лікування, а на початку наступного. Крім того, у хворих із поширеними формами РМЗ слід визначати ефективність лікування не раніше ніж після 3 курсів ПХТ.

Критерії оцінки ефективності лікування хворих на РМЗ

- зменшення розмірів первинного вогнища,
- зменшення розмірів лімфатичних вузлів,
- зменшення розмірів вісцеральних вогнищ,
- нормалізація загального стану хворих.

МЕТОДИКА КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОШИРЕНИЙ РМЗ

Для лікування хворих із поширеним РМЗ використовують 2 типи впливів — локально-деструктивний та системний. До першого відносять хірургічне втручання та ПТ, до другого — системну протипухлинну ХТ та ГТ. У випадку поширеного процесу перевагу надають ПТ, а хірургічне втручання виконують частіше у обсязі «санітарної операції». Крім того, лікування хворих із поширеними формами РМЗ слід розпочинати з системного впливу, причому при дисемінації процесу доцільно спочатку проводити не менше 3–4 курсів ПХТ та/або ГТ, а потім розпочинати ПТ, в подальшому продовжити системну терапію (ПХТ та ГТ).

Методика хіміотерапії хворих на поширений РМЗ

Хворим із місцево-поширеним РМЗ, в тому числі з набряково-інфільтративними формами росту, проводять 1 курс ПХТ за схемою «модифікована» або «внутрішньовенна» САФ перед початком ПТ, при ураженні супраклавікулярних лімфатичних вузлів — 2–3 курси ПХТ з наступною ПТ. За наявності вісцеральних метастазів кількість курсів ПХТ до початку ПТ визначається типом метастазування та швидкістю регресії метастатичних вісцеральних вогнищ і може складати від 3 до 6. Наступний курс ПХТ проводять протягом перерви між 1-м та 2-м етапами опромінення, подальші курси — з інтервалом у 28 діб. При проведенні ПХТ з використанням антрациклінів призначають один із дозових режимів:

доксорубіцину гідрохлорид у дозі 30 мг/м², циклофосамід — 700 мг/м², флуороурацил — 500–600 мг/м², які послідовно вводять внутрішньовенно в 1-й та 8-й дні;

доксорубіцину гідрохлорид у дозі 60 мг/м² та циклофосамід — 800 мг/м² в 1-й день, флуороурацил у дозі 600 мг/м² — в 1-й та 8-й дні.

При лікуванні хворих на поширені форми РМЗ ефективним є застосування ліпосомальної форми доксорубіцину, в тому числі й вітчизняного препарату Ліподокс. При використанні ліпосомальних форм антрациклінів не доцільно поділяти їх дозу на 2 введення.

Методики гормональної терапії хворих на поширений РМЗ

Пацієнтам у постменопаузі призначають тамоксифен у дозі 20 мг на добу або торемифен у дозі 60 мг на добу. Останньому слід надавати перевагу при лікуванні хворих з наявністю виражених ознак пневмосклерозу. Хворим у пременопаузі тамоксифен призначають у дозі 20–40 мг на добу. Питання щодо необхідності медикаментозної, променевої або хірургічної кастрації залишається дискусійним.

Методика дистанційного опромінення при лікуванні хворих на поширений РМЗ

Променеве лікування хворих із місцево-поширеними та дисемінованими формами РМЗ включає в себе опромінення первинного вогнища (молочна залоза) та шляхів регіонарного лімфовідтоку (аксиллярні, супраклавікулярні, субклавікулярні та, при локалізації первинної пухлини в медіальних квадрантах, парастернальні лімфатичні вузли). Молочну залозу опромінюють з 2 полів, латерального і медіального, при тангенційному направленні пучка опромінення (поділом молочної залози на поля служить вертикальна лінія, яка проходить через сосок). Зовнішнє (латеральне) поле включає латеральний відділ молочної залози від аксиллярної лінії; внутрішнє (медіальне) поле — від парастернальної лінії ураженої сторони. Аксиллярні, над- та підключичні лімфатичні вузли опромінюють двома або одним фігурним полем, парастернальні лімфатичні вузли — з одного поля на стороні ураження. Для ПТ використовують кобальтові апарати типу «РОКУС», «Тератрон» та ін. ПТ розпочинають через 1–2 доби після закінчення курсу ПХТ. Сумарну вогнищеву дозу (СВД) підводять, як правило, за 2 етапи з перервою на 12–14 днів, однак, за наявності помірно вираженого дерматиту, лікування можна проводити без перерви. Разова вогнищєва доза (РВД) на молочну залозу становить 2,0–2,2 Гр, СВД — 40–44 Гр; паралельно опромінюють аксиллярні, над- та підключичні і, за необхідності, парастернальні лімфатичні вузли (РВД — 2,0–2,3 Гр до досягнення СВД 40–44 Гр на кожне поле). На другому етапі СВД на молочну залозу доводять до 60–62 Гр з урахуванням дози, отриманої на першому етапі.

У випадку ураження супраклавікулярних лімфатичних вузлів СВД на них повинно становити 46–48 Гр.

Симптоматичне лікування хворих на поширений РМЗ, яким проводиться ХПТ

Наявність супутньої патології у переважності хворих зумовлює необхідність застосування терапії супроводу, що у поєднанні з адекватними дезінтоксикаційними заходами дозволяє провести курс лікування без перерв. Дезінтоксикаційну терапію (реосорбілакт, аскорбінова кислота та ін.) розпочинають з наступної доби після ХТ, при необхідності — повторюють. При проведенні

ХТ в день інфузії та, за необхідності, протягом декількох наступних днів, обов'язково застосовують селективні блокатори 5HT₃-серотонінових рецепторів (ондансетрон, тропісетрон), що дозволяє ефективно запобігати розвитку нудоти та блювання у переважній більшості хворих. При проведенні ПТ у якості антиеметика достатньо застосовувати метоклопрамід. Гепато- та кардіотропні препарати, системну ензимотерапію призначають протягом всього курсу ХПТ та, за необхідності, продовжують після закінчення чергового етапу лікування.

Також, особливо при опроміненні парастернальних лімфатичних вузлів, бажано застосовувати засоби для запобігання виникненню променевих езофагітів — призначення відвару сімен льону, олії, сукральфату.

Крім того, усім хворим доцільно ретельно виконувати комплекс заходів для запобігання виникаючих протягом опромінення дерматитів:

- уникати перегрівання, переохолодження, підвищеної інсоляції та не застосовувати ароматизовані креми;
- для миття опроміненої ділянки шкіри використовувати м'яке (дитяче) мило, теплу воду та бережно витиратися м'яким рушником;
- від 4 до 6 разів на день опромінену ділянку шкіри змащувати лініментом алое, мазью етонієм або з метилурацилом, сумішшю оливкової та обліпихової олій, шипшиновою олією; прикладати примочки з настоями календули, рум'янки, звіробою;
- не використовувати без потреби пластрин та/або бинт; якщо ж на ділянці шкіри, що підпадає під дію опромінювання, є пластрин, його потрібно акуратно відмочити та видалити;
- уникати травмування ділянок шкіри, які опромінюються.

Важливо відмітити, що адекватна профілактика гострої променевої реакції — дерматиту — є важливою складовою профілактики пізнього променевого ускладнення з боку шкіри — дерматофіброзу.

У гострий період розвитку променевого дерматиту хворим доцільно призначати протизапальні засоби: мазь з етонієм або метилурацилом, пектиновий гідрогель, протиопіковий аерозоль («Лівіан», «Пантенол» та ін.), шипшинову або обліпихову олію. Після ліквідації набряку та запалення застосовують засоби, що стимулюють регенерацію (гель «Солкосерил», пектиновий гідрогель та ін.).

Виділяють 4 ступеня вираженості променевого дерматиту:

- I ступінь — фолікулярна, слабка або квола (неяскрава) еритема, епіляція, суха десквамація, зниження потовиділення;
- II ступінь — помірна або яскрава еритема, часткова десквамація, помірний набряк;
- III ступінь — зливна волога десквамація, яка перевищує за площею поле опромінювання, дрібнопухирцеві висипання;
- IV ступінь — виразка, кровотеча, некроз.

Залежно від ступеня вираженості променевого дерматиту використовують наступні лікувальні засоби:

I ступінь:

- лінімент алое, мазь з етонієм або метилурацилом від 4 до 6 разів на день;
- суміш оливкової та обліпихової олій, шипшинова олія від 4 до 6 разів на день;
- примочки з настоями календули, рум'янки, звіробою від 4 до 6 разів на день.

II ступінь:

- лікарські засоби, які використовують при I ступені;
- мазь з вітамінами А та Е, яка стимулює епітелізацію і має антиоксидантні властивості («Мульзин А, Е», «Каротолін»)
- протиопіковий аерозоль («Лівіан», «Пантенол» та ін.);

III ступінь:

- протиопіковий аерозоль («Лівіан», «Пантенол» та ін.);
- мазь з глюкокортикоїдом («Лорінден», «Флудинар») 1–2 рази на день;
- мазь з вітамінами («Мульзин А, Е», «Каротолін»);
- примочки з настоем календули, рум'янку, звіробою від 4 до 6 разів на день;
- в репаративний період — мазь або гель, що сприяють заживленню ран («Солкосерил», «Актовегін»).

IV ступінь:

- протиопіковий аерозоль («Лівіан», «Пантенол» та ін.);
- при утворенні виразки — мазь з протеолітичними ферментами («Вобе-Мугос» або «Іруксол») 3–4 рази на день;
- мазь з антибіотиками («Левомеколь», «Бактробан», «Гіоксизон», «Фастин», тетрациклінова або еритроміцинова мазь);
- обробка ранової поверхні антисептичним розчином (0,02% розчин фурациліну, 0,02% розчин декаметоксину, 0,5% розчин хлоргексидину);
- антибіотики широкого спектра дії, протигрибкові препарати;
- системні глюкокортикоїди: преднізолон у дозі 0,5 мг/кг або дексаметазон у дозі 0,05 мг/кг;
- хірургічне видалення некротичних тканин (за необхідності);
- в репаративний період — мазь або гель, що сприяють заживленню ран («Солкосерил», «Актовегін»).

Після завершення епітелізації для профілактики можливого розвитку дерматофіброзу (пізня променева реакція, що виникає у 10% випадків у термін від 10 місяців до 14 років після опромінення) призначають прямі та непрямі антикоагулянти (місцево), спазмолітики (дротаверін, ніотинова кислота), мазь з протеолітичними ферментами («Вобе-Мугос»). При наявності початкових ознак дерматофіброзу додатково призначають курси

глюкокортикоїдів (дексаметазон), препаратів, нормалізуючих мікроциркуляцію (пентоксифілін) та стимулюючих репарацію («Солкосерил», «Актовегін»).

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ТА ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РМЗ

- місцево-поширений РМЗ, в першу чергу набрякові-інфільтративні форми росту пухлини — Т3-4N2M0,
- РМЗ з ураженням іпсилатеральних супраклавікулярних лімфатичних вузлів,
- дисемінований РМЗ.

ПРОТИПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ТА ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РМЗ

Абсолютні:

- індекс Карновського менше 30, якщо він зумовлений загальним станом хворих (до цієї категорії не слід відносити хворих, у яких індекс Карновського знижується за рахунок метастатичного ураження кісток).

Відносні:

- рівень лейкоцитів менше $3,5 \times 10^9/\text{л}$,
- рівень тромбоцитів менше 150 тис/л,
- рівень білірубину у 1,5 разу вище норми,
- рівень креатиніну вище норми.

Слід відзначити, що наявність вісцеральних метастазів не є протипоказанням для проведення паліативної ПТ на первинне вогнище, але остання повинна проводитися тільки після декількох курсів ХТ.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПОШИРЕНИЙ РМЗ

Рекомендовані режими лікування зазвичай задовільно переносяться усіма хворими — хіміопроменева терапія, як правило, проводиться у повному обсязі. Після першого курсу ХТ та протягом опромінення лейкопенія може розвинути у половини хворих, однак у більшості випадків вона не перевищує I та II ступеня і минає самостійно або на фоні призначення короткого курсу глюкокортикоїдів. Після трьох курсів ХТ лейкопенія виникає майже в усіх хворих (у 94%), збільшується частота лейкопенії III ступеня (у 42%).

Слід відзначити, що проведення неoad'ювантною ХТ, незважаючи на застосування доксорубіцину, не призводить до збільшення частоти та ступеня вираженості променевого дерматиту: дерматит I та II ступеня виникає приблизно у 75% хворих, III ступеня — у 18%.

Слабку та помірно виражену нудоту спостерігають впродовж декількох діб після ХТ майже в усіх хворих, блювоту — у поодиноких хворих. Динаміка даних біохімічного дослідження крові та аналізів сечі підтвердили, що інтенсивність про-

явів нефротоксичності та гепатотоксичності за пропонованого режиму ХПТ не перевищують I ступеня та відзначаються у дуже малого відсотка хворих.

Послідовне застосування ХТ за схемою «модифікованої» САФ та ПТ не збільшує частоту та вираженість променевої реакції.

Застосування антрациклінів призводить до збільшення відсотка повної регресії пухлини та подовження безрецидивного періоду. Крім того, проведення ХПТ втричі збільшує показник трьохрічної виживаності у порівнянні з таким при проведенні тільки ПТ та гормонотерапії.

ВИСНОВКИ

Застосування схем лікування з використанням антрациклінів у поєднанні з променевою терапією та гормональною терапією є високоефективним методом лікування хворих на місцево-поширений та дисемінований РМЗ — дозволяє досягти відсутності ознак рецидиву захворювання протягом 3-х років у достовірно більшій кількості хворих.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Бондарук О.С.* Ефективність хіміопроменевої терапії із застосуванням антрациклінів при лікуванні хворих на місцево-поширений рак молочної залози // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2003. — Т. 16, № 2. — С. 43–47
2. Знеболююча терапія хворих на злоякісні новоутворення: Посібник. / *В. Ганул., В. Шишкіна, О. Пономарьова, О. Бондарук* та ін. — Київ: Юніверс, Піраміда, 2003. — 92 с.
3. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение и реабилитация / *Харченко В.П., Рожкова Н.И., Возный Э.К.* и др. — 2001. — Вып. 4. — 151 с.
4. 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* та ін. // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2003. — Т. 16, № 3–4. — С. 39–43
5. *Hryniuk W., Frei E., Wright F.A.* A single scale for comparing dose-intensity of all chemotherapy regimens in breast cancer: summation dose-intensity // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 3137–3147.
6. Locally advanced breast cancer: is surgery necessary? / *A.M. Favret, R.W. Carlson, D.R. Goffinet* et al. // *Breast J.* — 2001. — Vol. 7. — P. 131–137.
7. 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 / *Fisher B., S. Anderson, Redmond C.* et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1456–1461.
8. *Sledge G.W.* First-Line Chemotherapy for Advanced Breast Cancer // *Cancer Control J.* — 2000. — Vol. 6. — P. 411–418.