

© В. В. Бредер, 1998
УДК 618.19-006.6-085.28

В. В. Бредер
(Участник конкурса)

НЕКОТОРЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ АНТРАЦИКЛИН- РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

Диссеминированный рак молочной железы (РМЖ) неизлечим — это воззрение общепринято в современной медицине. Несмотря на прогресс медицинской науки, лекарственное лечение существенно не улучшило показатель выживаемости, лишь иногда давало возможность получить длительные (9—19 лет) ремиссии [7], поэтому по сути дела оно является паллиативным [6]. Продолжительность жизни после выявления метастатического процесса в среднем составляет 18—24 мес, хотя этот показатель широко варьирует в зависимости от характеристики метастатического процесса [12]. Общая эффективность первой линии химиотерапии составляет 40—60%, со средним периодом до прогрессирования 6—10 мес [12]. Применение доксорубицинодерживающих режимов как наиболее активных удлинит среднюю продолжительность ремиссии до 10—18 мес и среднюю продолжительность жизни до 18—26 мес [3, 10, 13].

Широко распространено мнение об отсутствии метода выбора для химиотерапии диссеминированного РМЖ, рефрактерного к доксорубину [6]. Наиболее перспективны новые цитостатики: паклитаксел — 22—45% [18], доцетаксел — 29—46% [11, 16], винорельбин — 16—40% [9]. Эффективность комбинаций этих препаратов между собой и в сочетании с другими цитостатиками, как и следовало ожидать, выше, но проблема частоты полных ремиссий, длительности периода без прогрессирования и общей выживаемости для многократно леченных больных диссеминированным РМЖ еще не решена.

Материалы и методы. В исследование включено 68 больных диссеминированным РМЖ, отвечавших следующим критериям: наличие в анамнезе лечебной химиотерапии (ХТ) с использованием антрациклинов по поводу местно-распространенного или диссеминированного РМЖ и объективные признаки прогрессирования заболевания с измеримыми очагами поражения, без ограничений как по числу режимов лечения, курсов ХТ, так и по спектру проводившейся гормонотерапии (как адъювантной, так и лечебной). Объективное состояние (по критериям ВОЗ) 0—II степени.

Возраст больных составлял 29—68 лет (в среднем 49,5 года). Только у 2 пациенток на момент начала лечения менструальная функция была сохранена. 40 (58,8%) первоначально получили радикальное лечение по поводу РМЖ (медиана длительности безрецидивного периода составила 23,5 мес — от 2 до 112 мес), у 28 больных на момент установления диагноза процесс был неоперабельным или вследствие местной распространенности, или из-за отдаленных метастазов. Структура предшествующего лечения распространенного процесса представлена в табл. 1.

Два режима ХТ и более получали 44 (64,7%) больных, 3 и более — 18 (26,5%). Эффективность как в первой, так и во второй линии была невысока — ниже 23%, для радикально леченных — 20%. Такой уровень эффективности позволяет считать представленную группу больных относительно резистентной к цитостатической терапии.

У 53,6% больных в злокачественный процесс было вовлечено больше 2 органов (или систем) организма. Висцеральные метастазы имелись у 54,4% больных: 25 случаев поражения легких (множественные — у 6 больных, лимфангит — у 1), 11 — плевры (сопутствующий плеврит — у 9), 13 — печени, 1 — яичника, 1 — хориоидеи, 1 — перикарда. Поражение более 1 органа отмечено у 18 (26,5%) больных.

При оценке результатов лечения использовались критерии ВОЗ [18].

Была выделена группа больных, леченных с минимальным эффектом, определяемом при уменьшении измеряемой опухоли менее чем на 50% и более чем на 25%, а также при положительной динамике со стороны неизмеряемых очагов.

Контроль роста опухоли (КРО) рассчитывался как общее число больных, леченных с объективным эффектом и со стабилизацией процесса.

V. V. Breder
(Competition participant)

SOME POTENTIALS OF CHEMOTHERAPY IN ANTHRACYCLINE-RESISTANT BREAST CANCER

Research Institute of Clinical Oncology

Introduction. Modern medicine considers advanced breast cancer (BC) incurable. In spite of the progress in medical science conventional drug therapy failed to improve considerably survival in BC, resulted in some cases in relatively long (9-19 years) remissions [7] and in fact was palliative [6]. Patient's life time after detection of metastatic disease is 18-24 months on the average though this time may vary depending on character of metastatic disease [12]. Total response to first-line chemotherapy is 40-60%, mean time to progression being 6-10 months [12]. Most active doxorubicin-containing chemotherapy increases mean remission time to 10-18 months and mean life time to 18-26 months [3, 10, 13].

It is a common opinion that there is no chemotherapy of choice for advanced doxorubicin-refractory BC [6]. New cytostatics such as paclitaxel (22-45%) [18], docetaxel (29-46%) [12, 16], vinorelbine (16-40%) [9] are most promising. Efficiency of combinations of these drugs and combined therapy including these and other cytostatics is higher, though the problem of complete response, long-term disease-free and overall survival for patients with advanced BC having undergone multiple treatment cycles is still unsolved.

Materials and Methods. We performed a study in 68 patients with advanced BC meeting the following inclusion criteria: a history of anthracycline chemotherapy (CT) for locally advanced or metastatic BC, objective evidence of measurable disease progression, no limitations as to the number of CT cycles and hormone therapy (including adjuvant). WHO performance score 0-2.

Mean patients' age was 49.6 years (range 29-68 years). Menstrual function was preserved at baseline in two cases only. 40 (58.8%) patients had a history of previous radical treatment for BC (median disease-free survival 23.5 months, range 2-112 months), at diagnosis 28 patients had inoperable disease due to local advance or distant metastases.

Forty four (64.7%) patients had received 2 CT schedules or more, 18 (26.5%) patients had received 3 CT schedules or more. Response to

Таблица 1

Table 1

**Структура предшествующего лечения
диссеминированного процесса
Previous treatment for advanced disease**

Вид лечения	Число больных	
	абс.	%
ХТ + ЛТ + ЭТ СТ+РТ+ЕТ	26	38,2
ЭТ + ХТ ЕТ+СТ	32	47,1
ЛТ + ХТ РТ+СТ	3	4,4
ХТ СТ	7	10,3
Treatment	No.	%
	Patients	

Примечание. ЛТ — лучевая терапия, ЭТ — эндокринотерапия.
Note. RT, radiation therapy; ET, endocrine therapy.

Таблица 2

Table 2

Результаты лечения в 3 группах
Treatment results in 3 patient groups

Группа больных	Число больных	Объективный эффект	ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессирование	КРО
1-я	абс. %	7 14,3	1 2,0	6 12,3	28 57,1	14 28,6	35 71,4
2-я	абс. %	1 5,6	1 5,6	— 0	11 61,1	6 33,3	12 66,7
3-я	абс. %	— 0	— 0	— 0	4 40	6 60	4 40
Всего...: абс./abs. %		8 10,4	2 2,6	6 7,8	43 55,8	26 33,8	51 66,2
Patient group	No. of cases	Objective response	CR	PR	Stabilization	Progression	TGC

Больные диссеминированным РМЖ (68 человек), включенные в исследование, были разделены на 3 группы соответственно применявшимся режимам ХТ. Все пациентки получали системную ХТ, составляющие элементы которой сами по себе обладают умеренной активностью при РМЖ и в режиме монотерапии. Режимы были разработаны с учетом данных об отсутствии полной перекрестной резистентности применявшихся химиопрепаратов с антрациклинами.

Учитывая, что 7 пациенток получили последовательно 2 режима, а 1 больная — 3 режима ХТ в рамках данного исследования, было проанализировано 77 случаев:

1-я группа (49 больных), схема МЕР: митомицин С, 10 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й день, этопозид, 100 мг/м² в/в 3,4 и 5-й дни, цисплатин, 50 мг/м² в/в капельно 2-й и 6-й дни;

2-я группа (18 больных), схема МiР: митоксантрон, 10 мг/м² в/в в 1-й день, цисплатин, 50 мг/м² в/в капельно 1-й и 5-й дни;

3-я группа (10 больных), схема VF-M: винбластин, 10 мг в/в инфузионно в течение 24 ч в 1-е сутки, митоксантрон, 10 мг/м² в/в струйно в 1-й день, 5-фторурацил, 750 мг/м² в/в/день инфузионно в течение 24 ч в 2, 3, 4-е сутки. Всего проведено 165 курсов ХТ. В табл. 2 отражены полученные результаты.

В 1-й группе 49 пациенткам проведено 114 курсов ХТ. Лечение по схеме МЕР было успешным в 14,3 ± 5,0% случаев — 7 объективных ремиссий — 1 полная (ПР) + 6 частичных (ЧР). Показатель КРО составил 71,43 ± 6,67% за счет пациенток, достигших стабилизации процесса, — 28 (57,14 ± 7,07%) человек. В подгруппе стабилизации было 9 (18,37 ± 5,53%) пациентов, отвечающих критериям минимальной эффективности и 5 (10,2%) — с субъективным эффектом. Для группы с прогрессированием процесса медиана времени до прогрессирования (рис. 1) составила 4 нед, при стабилизации (без учета минимальных эффектов) — 13,3 нед, при минимальном эффекте — 21,6 нед, при объективной ремиссии — 51,2 нед ($p < 0,05$). Средняя длительность объективной ремиссии составила 44 (9—106) нед.

Время до прогрессирования для 1-й группы в целом — ± 14,9 нед (CI 95%, 10—23 нед) — достоверно меньше, чем для леченных с эффектом (ПР + ЧР + минимальный эффект) — ± 40,7 нед (CI 95%, 22—96 нед).

Объективные эффекты регистрировались независимо от эффективности предшествующего цитостатического лечения. Но при отрицательном результате в анамнезе прогрессирование заболевания регистрировалось в 50% случаев — в 3 раза чаще, чем в случаях эффекта или стабилизации в анамнезе.

Медиана выживаемости при прогрессировании — 3,7 мес (CI 95%, 3—14 мес) — ниже, чем при стабилизации процесса — 7,8 мес (CI 95%, 6—14 мес). При эффективном лечении для минимального эффекта медиана выживаемости составляла 16,8 мес (CI 95%, 8—14 мес), для объективного эффекта — 15,6 мес (CI 95%, 11—27+ мес). Разница в выживаемости при минимальном и объективном эффекте незначительна (рис. 2). Медиана выживаемости леченных с минимальным и объективным эффектом — 16,7 мес (CI 95%, 11—27 мес) — достоверно выше, чем для МЕР-группы в целом, где этот показатель равнялся 10,8 мес (CI 95%, 8—14 мес).

both first- and second-line therapies was low 23%, for those undergoing radical treatment 20%. This efficiency level renders these cases relatively resistant to cytostatic therapy.

More than 2 sites (or systems) were involved in 53.6% of the patients. Visceral metastases were detected in 54.4%, the sites being lungs (25 cases including 6 multiple, 1 lymphangitis), pleura (11 including 9 concurrent pleurites), liver (13), ovary (1), choroidea (1). More than 1 sites were involved in 18 (26.5%) cases.

Treatment results were assessed by WHO criteria [18].

There were patients with minimal effect, i.e. decrease in measurable disease less than 50% but more than 25% and positive changes in non-measurable disease.

Tumor growth control (TGC) was calculated as the total of cases with objective response and stable disease.

The 68 metastatic BC patients entered in this study were stratified into three groups with respect to CT schedule. All the patients received systemic CT with moderate activity of individual components in BC when administered as monotherapy. The schedules were composed to assure no cross-resistance with anthracyclines.

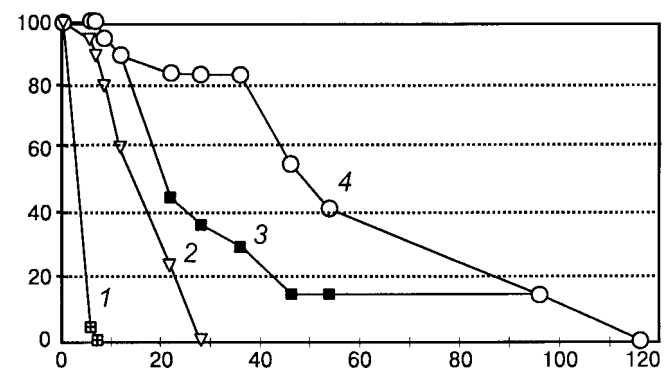


Рис. 1. Время до прогрессирования в МЕР-группе в зависимости от эффекта.

По оси абсцисс — срок наблюдения, нед.

Здесь и на рис. 2: 1 — прогрессирование, 2 — стабилизация, 3 — минимальный эффект, 4 — ПР + ЧР.

Здесь и на рис. 2, 3 — по оси ординат — процент выживших.

Fig. 1. Time to disease progression in the MEP group with respect to response.

Numbers on the x axis show weeks of follow-up

Here and in fig.2: 1, progression; 2, stabilization; 3, minimal response; 4, CR+PR.

Here and in figs.2,3: numbers on the y axis show % of survival.

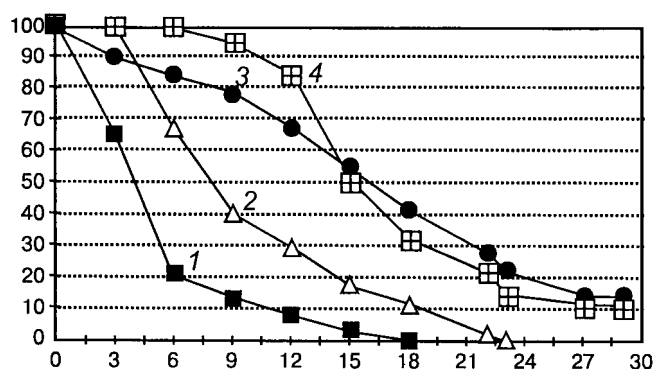


Рис. 2. Выживаемость в МЕР-группе в зависимости от эффекта.

Здесь и на рис. 3 по оси абсцисс — срок наблюдения, мес.

Fig. 2. Survival in MEP group with respect to response.

Here and in fig.3: numbers on the x axis show months of follow-up

Не выявлено достоверной разницы в выживаемости в зависимости от распространенности злокачественного процесса. Хотя при вовлечении в процесс 1—2 органов (13,6 мес; CI 95%, 4—18 мес) медиана выживаемости выше, чем при большей распространенности заболевания; при уровне достоверности 95% различие недостоверно.

Выживаемость не зависела от порядкового номера линии проводившейся ХТ. Медиана выживаемости больных, леченных во второй, третьей, четвертой и последующих линиях ХТ, соответственно была равна 8,8 мес (CI 95%, 4—16 мес), 12,3 мес (CI 95%, 8—16 мес) и 7,7 мес (CI 95%, 4—24 мес), разница статистически недостоверна.

Во 2-й группе лечение проведено 18 больным (34 курса ХТ). Лечение было менее эффективным, чем в 1-й группе — 5,6% объективных ремиссий (1 ПР длительностью 48 нед). Но с учетом 2 минимальных эффектов (из группы стабилизации) суммарная эффективность МiР-режима составила $16,7 \pm 9,07\%$. Показатель КРО составил $66,7 \pm 11,43\%$. Медиана выживаемости во 2-й группе составила 10,5 мес.

10 пациенток (3-я группа) получали лечение по схеме VF-M (17 курсов). Объективных эффектов зарегистрировано не было, КРО составил 40%. Медиана выживаемости в группе — 13 мес.

Изучение результатов лечения в представленной группе больных (68 пациенток) выявило достоверное увеличение выживаемости при эффективном лечении — медиана 16,9 мес (CI 95%, 12—36 мес) по сравнению с данным показателем для группы в целом — 8,3 мес (CI 95%, 7—13 мес). Одногодичная выживаемость при прогрессировании — 16%, при стабилизации и для всей группы 39—41%, при эффективном лечении — 69% (рис. 3).

Длительность объективных ремиссий у больных, получавших первую и вторую линии лечебной ХТ в анамнезе, и у зарегистрированных в рамках настоящего исследования, леченных с эффектом (объективные + минимальные), как результат третьей линии ХТ (МЕР-режим) существенно не различалась. Не отмечено достоверности между медианами длительности эффекта: при первой линии ХТ — 33 нед, второй — 50 нед, при третьей — 29 нед.

Для радикально леченных медиана выживаемости составила 54,5 мес (CI 95%, 42—75 мес) с 5-летней выживаемостью 46%, в случаях первично-распространенного процесса — 24,6 мес (CI 95%, 18—42 мес). С момента выявления метастазов в группе радикально леченных течение заболевания было подобно таковому при первично-распространенном процессе — медиана выживаемости 25,5 мес (CI 95%, 16—41 мес); 5-летняя выживаемость также практически не отличается, составляя 18 и 19%.

Последующее цитостатическое лечение, представленное практически всеми активными при РМЖ препаратами как в монорежиме, так и в комбинациях, проведено 18 больным без эффекта. Хотя терапия навельбином в 5 случаях позволяла получить длительную (4—6 мес) стабилизацию процесса в сочетании с субъективным эффектом.

Токсичность при проведении 165 курсов ХТ расценена как умеренная. Основными проявлениями токсичности в 1-й и 2-й группах были

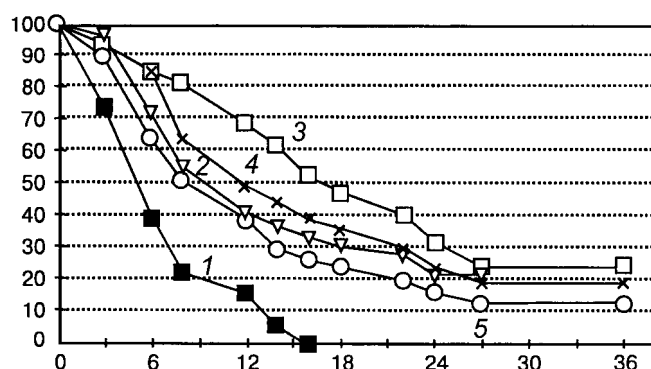


Рис. 3. Общая выживаемость больных, резистентных к антрациклинам.

1 — прогрессирование, 2 — стабилизация, 3 — эффект (минимальный + объективный), 4 — группа КРО, 5 — вся группа.

Fig. 3. Overall survival of anthracycline-resistant cases.

1, progression; 2, stabilization; 3, response (minimal+objective); 4, TGC group, 5, total group.

Since 7 patients received 2 consecutive schedules each and 1 patient received 3 CT schedules within this study 77 treatment cases were included in the analysis.

Group 1 (49 cases), MEP schedule: mitomycin C 10 mg/m² intravenously (i.v.) day 1, etoposide 100 mg/m² i.v. days 3, 4, 5, cisplatin 50 mg/m² by i.v. drip days 2 and 6.

Group 2 (18), MiP schedule: mitoxantrone 10 mg/m² i.v. day 1, cisplatin 50 mg/m² i.v. drip days 1 and 5.

Group 3 (10), VF-M schedule: vinblastine 10 mg by 24-h i.v. infusion day 1, mitoxantrone 10 mg/m² by i.v. bolus day 1, 5-fluorouracil 750 mg/m²/day by 24-h i.v. infusion days 2, 3, 4. A total of 165 CT cycles were given.

Group 1 patients (49) received a total of 114 CT cycles

Treatment by MEP schedule was beneficial in 14.3+5.0% of the cases with 7 objective responses (1 CR+6 PR). TGC was 71.43+6.67% due to cases with stable disease: 28 (57.14+7.07%). The stable disease subgroup included 9 (18.37+5.53%) cases demonstrating minimal response and 5 (10.2%) cases with subjective response. Median time to disease progression was 4 weeks in the group with progressing disease, 13.3 weeks in the stabilization group (minimal responders not included), 21.6 weeks in the minimal response group, 51.2 weeks in the objective response group ($p < 0.05$). Mean duration of objective response was 44 (9-106) weeks.

The time to disease progression (fig.1) for group 1 as a whole (median 14.9 weeks, 95% CI, 10-23 weeks) was significantly shorter as compared to responders, i.e. cases with CR+PR+minimal response (median 40.7 weeks, 95% CI, 22-96).

The objective responses were recorded irrespective of efficiency of previous cytostatic treatment. However, disease progression was observed in 50% of non-responders to previous treatment, i.e. 3-fold as frequently as in patients with a history of response or stable disease.

Median survival in progressive disease was 3.7 months (95% CI, 3-14 months), i.e. less than in stable disease (7.8 months, 95% CI, 6-14 months) and in responders (15.6 months, 95% CI, 11-27+ months). The difference in survival between minimal and objective responders was not statistically significant (fig.2). Median survival of responders (minimal+objective response) was 16.7 months (95% CI, 11-27 months) and significantly greater as compared with the MEP group as a whole (median 10.8 months, 95% CI, 8-14 months).

There was no significant difference in survival with respect to disease advance. Though cases with involvement of 1 or 2 sites (13.6 months, 95% CI 4-18 months) had a longer median survival as compared to those with a greater disease advance, the difference being not statistically significant at a 95% significance level.

The survival did not depend on the number of CT lines. Median survival times of cases undergoing second-, third-, forth-line and further CT were 8.8 months (95% CI, 4-16 months), 12.3 months (95% CI, 8-16 months) and 7.7 months (95% CI, 4-24 months), the difference being not statistically significant.

тошнота и рвота (72,8 и 97,5%), гематологические нарушения (72,8 и 85,3%). Токсичность III—IV степени в 1-й группе — лейкопения (15,8%) тромбоцитопения (2,7%); во 2-й — лейкопения (41,3%) и тромбоцитопения (2,9%). Высокая частота тошноты и рвоты обусловлена в основном цисплатином. Применение блокаторов НТ₂-рецепторов серотонина позволяло существенно уменьшить и степень, и частоту развития этих проявлений — не было ни одного случая рвоты III—IV степени. Частота астении при МЕР-режиме — 35,1%, после 1-го курса в 22,4% случаев, после 2-го — в 36,4%, а после 3—5-го курса ХТ в 55—60%. Токсичность 3-го режима умеренная: гематологическая — 85,3% курсов (III—IV степени 29,4%), тошнота и рвота — 41,3 (I—II степени), астения — 11,8% курсов.

Результаты и обсуждение. За исключением успешных результатов, полученных в отдельных исследованиях, при лечении резистентного к антрациклинам процесса можно говорить о наступлении объективных ремиссий лишь в 15—25% случаев [5, 15]. Развитие резистентности к антрациклам или исходная множественная лекарственная резистентность при РМЖ — главные причины низкой эффективности второй и последующих линий ХТ [1, 6]. Для этой группы пациентов крайне важным представляется факт достижения как минимального эффекта, так и достаточно длительной стабилизации процесса. Нет достоверных различия во времени до прогрессирования между минимальными и объективными эффектами, и прослеживается значимое различие этого показателя от соответствующего как для группы в целом, так и для групп со стабилизацией и прогрессированием. Аналогичная картина и при анализе выживаемости: медиана выживаемости для леченных с эффектом составила 16,9 мес во всей группе (для объективных ремиссий 15,6 мес и для минимальных эффектов 17,1 мес) и была достоверно выше, чем в группах со стабилизацией и прогрессированием. Возможность достижения эффекта подтверждает данные об отсутствии перекрестной устойчивости между антрациклами и составляющими режима — митомицином С, этопозидом и цисплатином. Косвенно это может быть подтверждением экспериментальных данных о наличии синергизма между этопозидом и цисплатином [17].

В группе, характеризующейся резистентностью к антрациклам, режим МЕР в третьей линии ХТ продемонстрировал умеренную активность — 14,3% при средней длительности ремиссии 44 нед. С учетом минимальных эффектов суммарная активность МЕР-режима при лечении резистентного к антрациклам процесса составляет 32,67%. Лечение с эффектом позволяет увеличить выживаемость до 16,9 мес — более чем в 2 раза по сравнению с таковой в группе в целом (8,3 мес) — и может рассматриваться как фактор прогноза жизни.

Выживаемость не зависела ни от распространенности процесса, ни от количества использовавшихся режимов ХТ — медиана выживаемости для получавших 2, 3, 4 режима и более колебалась в пределах 7,7—12,3 мес.

Сниженные резервы кроветворения, распространенность процесса и токсическое воздействие химиопрепаратов определяют высокий процент развития астении у больных во время лечения, при этом отмечена прямая зависимость между числом курсов и частотой развития осложнения. Предупреждение тошноты и рвоты (74%), обусловленной в основном цисплатином, позволило существенно повысить качество жизни пациенток, улучшит субъективное восприятие проводимого лечения.

Высокодозная ХТ при метастатическом РМЖ у ранее леченных больных малоперспективна [8]. Интенсификация дозовых режимов путем длительного, в течение многих дней, постоянного введения низких доз препарата до достижения большой курсовой дозы в попытке преодолеть лекарственную цитокINETическую резистентность представляется интересным направлением [5]. Но вероятность получения объективного эффекта составляет 20—30% [5]. Аналогичные результаты получены и при использовании модификатора — лейковорина в сочетании с фторурацилом [2].

Низкая эффективность режимов, включающих митоксантрон у больных распространенным РМЖ, ранее получавших доксорубин, подтверждает нецелесообразность его использования при резистентности к антрациклам [14].

С момента прогрессирования у радикально леченных больных течение заболевания (динамика выживаемости) практически совпадало с таковым для исходно распространенного процесса: медиана выживаемости с момента лечения по поводу распространенного процесса составляла 25—26 мес, а 5-летняя выживаемость 18—19%.

Подводя итог исследованию, можно сказать, что проблема лечения антрациклин-резистентного РМЖ на сегодняшний день далека от решения. Применение активных цитостатиков, не обладающих перекрестной резистентностью с антрациклами, в том числе таксанов,

в группе 2 CT (34 cycles) was given to 18 patients. The treatment was less beneficial with a 5.6% objective response (1 CR, 18 weeks) than in group 1. Though if 2 minimal responses (from stable disease group) are taken into consideration, MiP total efficiency was 16.7+9.0%. TGC was 66.7+11.43%. Median survival in group 2 was 10.5 months.

Ten patients from group 3 received CT by VF-M schedule (17 cycles). No objective responses were detected. TGC was 40%. Median survival was 13 months.

Analysis of treatment results in this group (68 cases) discovered a significantly prolonged survival of responders: median 16.9 months (95% CI, 12-36+ months) as compared to the group as a whole: median 8.3 months (95% CI, 7-13 months). One-year survival was 16% in progressive disease, 39-41% in stable disease and the group as a whole, 69% in responders (fig.3).

Duration of objective response to previous first-and second-line CT was the same as that for responders (objective+minimal response) to third-line CT (MEP) in this study. There was no significant difference between the median durations of response: 33 weeks after first-line, 50 weeks after second-line and 29 after third-line CT.

Median survival for cases undergoing radical treatment was 54.5 months (95% CI, 42-75 months), the 5-year survival reaching 46%, for those with initially advanced disease 24.6 months (95% CI, 18-42 months). From metastasis detection the patients undergoing radical treatment had the same disease course: median survival 25.5 months (95% CI, 16-41 months), and 5-year survival 18 vs 19% as those with initially advanced disease.

Further cytostatic treatment including practically all active drugs both as monotherapy and combination therapy for BC was undertaken in 18 patients with no response. Though long term navelbine therapy given to 5 patients resulted in a long (4-6 months) disease stabilization and subjective response.

Toxicity of the 165 CT cycles undertaken was assessed as moderate. Main toxicities in groups 1 and 2 were nausea and vomiting (72.8 and 97.5%) and hematology toxicity (72.8 and 85.3%). Grade III-IV toxicity in group 1 included leukopenia (15.8%), thrombopenia (2.7%); in group 2: leukopenia (41.3%) and thrombopenia (2.9%). The high rate of nausea and vomiting was mainly due to cisplatin. Administration of HT₂ blockers reduced both degree and frequency of this toxicity: there were no cases with grade III-IV vomiting. Asthenia frequency after MEP was 35.1%: 22.4% after cycle 1, 36.4% after cycle 2 and 55-60% after cycles 3-5. Toxicity of schedule 3 was moderate: hematology toxicity 85.3% of the cycles (grade III-IV 29.4%), nausea and vomiting 41.3% (grade I-II), asthenia 11.8% of the cycles.

Discussion. Beneficial treatment for anthracycline-resistant disease reported in some publications not taken into consideration, frequency of objective response is 15-25% [5, 15]. Anthracycline-resistance or initial multiple drug resistance of BC mainly account for low effect of second-line and further CT [1,6]. Achievement of minimal and relatively long response in this category of patients is therefore of much importance. There was no significant difference in time to disease progression between minimal and objective responders while a significant difference was observed between the responders and the whole patient group as well as between the responders and patients with stable or progressive disease. Analysis of survival demonstrates a similar situation: median survival was 16.9 months for responders (15.6 for objective responders and 17.1 months for minimal responders) which was significantly greater than for those with stable or progressive disease. The achieved response is evidence in favor of the absence of cross resistance between anthracyclines and the schedule components mitomycin C, etoposide and cisplatin. This observation may indirectly confirm experimental findings of synergism of etoposide and cisplatin actions [17].

The third-line CT by MEP schedule in the anthracycline-resistant group was moderately efficient (14.3%), mean response duration being 44 weeks. Minimal responders included, the total MEP activity in anthracycline-resistant BC was 32.6%. Survival of the responders was 16.9 months, i.e. two-fold longer than in the whole group (8.3 months) and might be considered a good prognostic factor.

Patients' survival demonstrated no dependence either on disease advance or on the number of CT schedules given: median survival for patients receiving 2, 3, 4 and more schedules was ranging from 7.7 to 12.3 months.

Decreased hemopoiesis, disease advance and chemotherapy toxicity accounted for the high frequency of asthenia during treatment, with the rate

нагельбина, нового поколения фторпроизводных пиримидина — это наиболее перспективный путь, что и подтверждается результатами нашего исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aapro M. ESMO congress, 21-st. — Vienna, 1996, Educational book. — P. 173—176.
2. Doroshow J. H., Leong I., Margolin K. et al. //J. clin. Oncol. 1989. — N 7. — P. 439—444.
3. Fumoleau V., Delecroix G., Perrocheau O. et al. International Association Breast cancer Research, 21-st.: Meeting. — Paris, 1996. — P. 273—278.
4. Gacko M., Gardin G. et al. //Ann. Oncol. — 1996. — Vol. 7, Suppl 5. — P. 20. — Abstr. 87P.
5. Gordon C. J. Cancer Chemotherapy by Infusion. — 2-nd Ed /Ed. J. J. Lokich — Chicago, 1990. — P. 358—371.
6. Harris J. R., Morrow M., Bonadonna J. Cancer of the breast /Eds T. De Vita Jr, S. Hellman, S. A. Rosenberg. Cancer Principle and Practice of Oncology. — 4-th Ed. — Philadelphia, 1993. — P. 1264—1332.
7. Hgsberg I. M., Nielsen M. M., Cold S., Rose C. //Ugeskr Laeger. — 1994. — Vol. 156, N 44. — P. 6549—6550.
8. Hortobagyi G. N. High-dose chemotherapy is not an established treatment for breast cancer. ASCO Educational book. — Los Angeles, 1995. — P. 341—346.
9. Hortobagyi G. N. Summary of clinical results of vinorelbine (Navelbine) in the treatment of breast cancer. Breast cancer. Advances in biology and therapeutics /Eds F. Calvo, M. Crepin, H. Magdelenat. — Paris, 1996. — P. 251—256.
10. Jensen O. M., Esteve J., Moller H. et al. //Eur. J. Cancer. — 1990. — Vol. 26. — P. 1167—1256.
11. Kusenda Z., Ceurs F., Kerger J. et al. //Ann. Oncol. — 1996. — Vol. 7, Suppl 5. — P. 24. — Abstr. 102P.
12. Leonard R. C. F., Rodger A. et al. //Brit. med. J. — 1994. — Vol. 309. — P. 1501—1504.

being directly related to the number of CT cycles. Prevention of nausea and vomiting (74%) mainly due to cisplatin administration improved considerably patients' quality of life and compliance to treatment.

High-dose CT is low effective in previously treated patients with metastatic BC [8]. Intensification of dosing by continuous, many-day administration of low-dose drugs till large cycle doses to overcome cytotoxic drug resistance seems to be a promising approach [5]. Though probability of objective response is 20-30% [15]. Similar results were achieved when a modifier leukovorin in combination with fluorouracil were used [2].

Low efficacy of schedules including mitoxantrone in cases with advanced BC previously receiving doxorubicin confirms the treatment unreasonable in anthracycline-resistant cases [14].

After start of disease progression the patients having undergone radical treatment demonstrated the same disease course (survival) as those with initially advanced disease: median survival from the start of treatment for advanced disease was 25-26 months, the 5-year survival being 18-19%.

In summary, treatment for anthracycline-resistant BC remains a problem to be solved. Administration of active cytostatics including taxanes, navelbine, new generation pyrimidine fluoroderivatives seems to be the most promising approach, which is confirmed by our findings.

13. Mouridsen H. T. //Drugs. — 1994. — Vol. 44, Suppl. 4. — P. 17—28.
14. Neidhart J. A. //Cancer Treat. Rev. — 1983. — Vol. 10, Suppl. B. — P. 41—46.
15. Pesce S., Regazzoni G., Martini A. et al. //Schweiz. Krebs-Bull. — 1996. — N 2. — P. 53—56.
16. Ravdin P. //Semin. Oncol. 1995. — Vol. 22, N 6. — Suppl 13. — P. 29—34.
17. Sledge G. W. //Cancer. — 1991. — Vol. 67. — P. 266—270.
18. Van Oosterom A. T. //Semin. Oncol. — 1995. — Vol. 22, N 6. — Suppl. 13. — P. 22—28.

Поступила 24.04.97 / Submitted 24.04.97

© Е. А. Зарядьева, 1998
УДК 618.11-006.6-085.37

Е. А. Зарядьева
(Участник конкурса)

ПРИМЕНЕНИЕ АДАПТОГЕНОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

НИИ экспериментальной диагностики
и терапии опухолей

Рак яичников является одним из наиболее злокачественно протекающих заболеваний в онкологической практике. Несмотря на значительные успехи в диагностике и терапии злокачественных опухолей, результаты лечения онкологических больных нельзя считать удовлетворительными. Учитывая значение иммунологических механизмов в противоопухолевом гомеостазе, а также тот факт, что применяемые методы лечения опухолей оказывают неблагоприятное воздействие на систему иммунитета, определенные надежды на улучшение результатов лечения связаны с внедрением различного рода иммунотерапевтических средств.

Е.А. Zariadyeva
(Competition participant)

ADAPTOGENS IN COMPLEX THERAPY FOR OVARIAN CANCER

Research Institute of Experimental Diagnosis and
Therapy of Tumors

Ovarian cancer is a most malignant disease. Although there is a certain progress in cancer diagnosis and therapy the results of treatment are still poor. Since immunology mechanisms play a significant role in anti-cancer homeostasis and tumor therapy affects the immunity, the application of various immunotherapeutic agents provides some hope.

A number of natural and synthetic agents able to enhance immune response of the body have passed experimental and clinical trial. However, their clinical application is limited due to high toxicity, adverse effects etc. [4-7].