

плотно-дозовых схем применения таксанов при метастатическом РМЖ. Уже сейчас можно подтвердить относительную безопасность плотно-дозовых схем химиотерапии, включающих таксаны.

На сегодняшний день очевидно, что тактика химиотерапии определяется не только выбором химиопрепаратов. Огромное значе-

ние имеет график применения этих химиопрепаратов. При адъювантной химиотерапии, несмотря на то что фармакоэкономическая стоимость плотно-дозовых схем выше, чем стандартных, их проведение, несомненно, улучшает отдаленные результаты лечения и, прежде всего, показатели безрецидивной и общей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Norton L. A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res* 1988;48:7067—71.
2. Norton L. Evolving concepts in the systemic drug therapy of breast cancer. *Semin Oncol* 1997;24 (Suppl 10):S103—S10-10.
3. Norton L. Theoretical concepts and the emerging role of taxanes in adjuvant therapy. *The Oncologist* 2001;6(Suppl 3):30—5.
4. Piccart-Gebhart M.J. Mathematics and oncology: a match for life? *J Clin Oncol* 2003;21:1425—8.
5. Norton L., Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep* 1986;70:163—9.
6. Hudis C., Seidman A., Baselga J. et al: Sequential dose-dense doxorubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide for resectable high-risk breast cancer: Feasibility and efficacy. *J Clin Oncol* 1999;17:93—100.
7. Nistico C., Garufi C., Barni S. et al. Phase II study of epirubicin and vinorelbine with granulocyte colony-stimulating factor: A high-activity, dose-dense weekly regimen for advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1999;10:937—42.
8. Razis E., Dimopoulos A.-M., Bafaloukos D. et al. Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin and paclitaxel in advanced breast cancer. *Cancer Invest* 2001;19:137—44.
9. Von Minckwitz G., Costa S.D., Raab G. et al. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: A randomized, controlled, open phase IIb study. *J Clin Oncol* 2001;19:3506—15.
10. Fountzilas G., Papadimitriou C., Aravantinos G. et al. Dose-dense sequential adjuvant chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF in high-risk breast cancer. *Oncology* 2001;60:214—20.
11. Fornier M.N., Seidman A.D., Theodoulou M. et al. Doxorubicin followed by sequential paclitaxel and cyclophosphamide versus concurrent paclitaxel and cyclophosphamide: 5-year results of a phase II randomized trial of adjuvant dose-dense chemotherapy for women with node-positive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:3934—41.
12. Citron M., Berry D., Cirrincione C. et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431—9.
13. Perez E.A., Vogel C.L., Irvin D.H. et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(22):4216—23.
14. Green M.C., Buzdar A.U., Smith S. et al. Weekly paclitaxel followed by FAC as primary systemic chemotherapy of operable breast cancer improves pathologic complete remission rates when compared to every 3-week P therapy followed by FAC: Final results of a prospective phase III randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:35a (abstr 135).
15. Jackisch C., von Minckwitz G., Raab G. et al. Primary endpoint analysis of the Geparduo-study-preoperative chemotherapy (PCT) comparing dose-dense versus sequential Adriamycin/docetaxel combination in operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76 (suppl):S50 (abstr 152).
16. Venturini M., Del Mastro L., Aitini E. et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(23):1712—4.
17. Sparano J.A., Wang M., Martino S. et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer: results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. Program and abstracts of the 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8—11, 2005; San Antonio, Texas. Abstr. 48.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Э.Э. Топузов, В.Г. Иванов, К.Ш. Нургазиев, В.В. Коларькова, Е.М. Бит-Сава, А.О. Дамения, Г.А. Дашян, И.А. Кочетова, К.Ю. Зернов, А.В. Ефименко
НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Несмотря на известные успехи в ранней диагностике рака молочной железы (РМЖ), до сих пор у 30—40% первичных больных заболевание является местно-распространенным уже к моменту обращения и требует предоперационной (не-

оадъювантной) терапии для расширения возможностей дальнейшего радикального лечения.

Целью исследования является оценка эффективности различных методов неоадъювантной терапии при местно-распространенном РМЖ.

Рандомизация применялась после стратификации больных РМЖ по стадиям. В исследование вошли 622 больные репродуктивного возраста (не старше 55 лет) местно-распространенным РМЖ (см. схему).

К 1-й группе ($n=247$) были отнесены больные, подвергшиеся неоадьювантной химиотерапии (ХТ) в сочетании с лучевой терапией (ЛТ), в дальнейшем им планировалось оперативное лечение — мастэктомия. Всем им проводили курсы полихимиотерапии по схемам CMF или TMF. Неоадьювантная ХТ по схеме CMF: циклофосфан по 200 мг в течение 14 дней ежедневно внутримышечно с 1-го дня курса, 5-фторурацил 600 мг и метотрексат 40 мг внутривенно в 1-й и 8-й дни курса; всего от 2 до 4 курсов с интервалом 4–6 нед. Неоадьювантная ХТ по схеме TMF: тио-теф по 20 мг через день в течение 14 дней до суммарной дозы 120 мг, 5-фторурацил 750 мг и метотрексат 40 мг внутривенно в 1-й и 8-й дни курса; всего от 2 до 4 курсов с интервалом 4–6 нед. Одновременно больные подвергались ЛТ на аппарате Рокус (С 060). Пораженную молочную железу облучали тангенциально ежедневно, разовая очаговая доза составляла 2 Гр, суммарная (СОД) — 60 Гр. Зоны лимфооттока (подмышечные, надключичные, подключичные) облучали по 2 Гр до СОД 40 Гр. При локализации опухоли во внутренних или центральных квадрантах облучали парастермальную зону до СОД 30 Гр. Через 10–14 дней по окончании курса неоадьювантной ХТ, но во время проведения ЛТ, больных обследовали: оценивали степень регресса опухоли и регионарных лимфатических узлов и решали вопрос о повторном курсе химиотерапии.

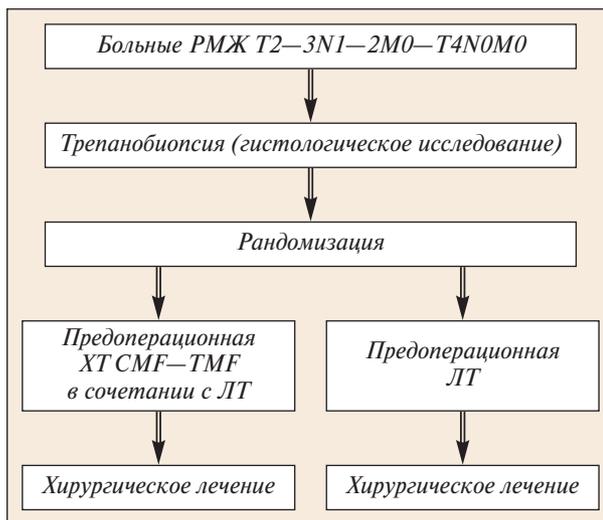
Во 2-ю группу ($n=229$) вошли пациентки, получавшие одну ЛТ по той же методике с возможным последующим хирургическим пособием. Курс ЛТ занимал 2–2,5 мес.

В группу больных (вне рандомизации), получавших только неоадьювантную ХТ, вошли 146 пациенток. Всем им проводилась полихимиотерапия по схемам CMF или TMF по вышеописанной методике.

Для изучения ответа опухоли на неоадьювантную терапию оценивали непосредственные и отдаленные результаты лечения. Непосредственные результаты лечения оценивали клинически (пальпация), маммографически и патоморфологически (оценка степени регресса опухоли), отдаленные — по показателям 10-летней выживаемости.

После проведенного неоадьювантного лечения операбельными в 1-й группе были признаны 173 (70,0%) женщины, а во 2-й — 131 (57,2%) больная. Сравнение эффективности различных видов неоадьювантного лечения двух групп больных проведено с учетом факторов, характеризующих динамику опухолевого процесса.

Дизайн исследования: «Предоперационная ХТ CMF—TMF в сочетании с лучевой терапией» против «Предоперационная ЛТ» (1985—1991 гг.)



Для изучения ответа опухоли на неоадьювантную терапию использовали метод клинической оценки опухоли (табл. 1) и маммографическое исследование.

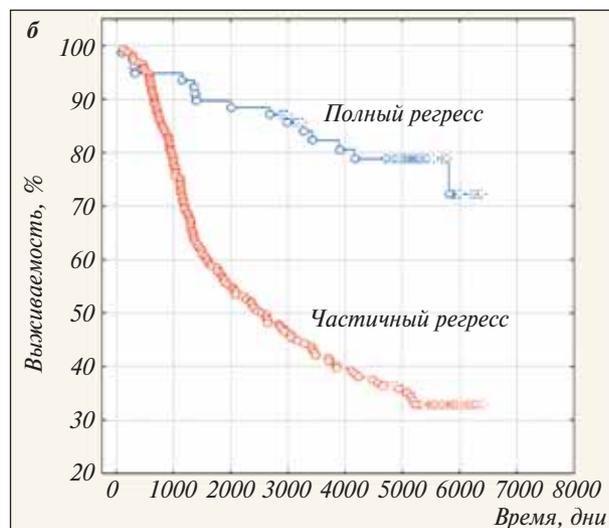
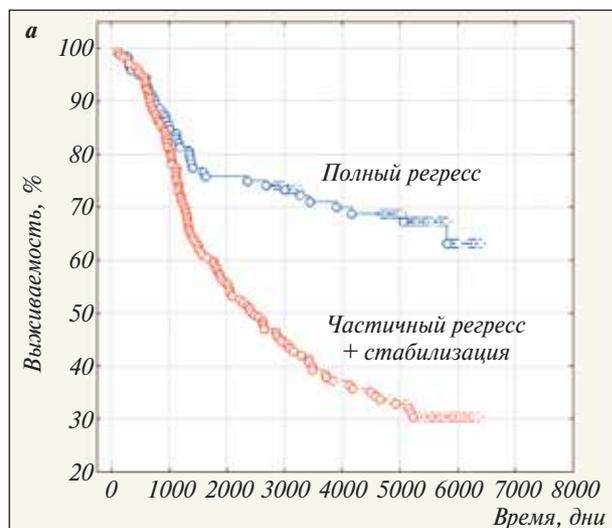
Маммография оказалась недостаточно эффективным методом оценки ответа опухоли на неоадьювантную ХТ из-за низкой чувствительности: участки фиброза на месте первичной опухоли при маммографии часто интерпретировались как остаточная опухоль (табл. 2).

Таблица 1. Клиническая оценка степени регресса опухоли в зависимости от вида неоадьювантной терапии (число больных)

Степень регресса опухоли	ХТ + ЛТ		ЛТ	
	абс.	%	абс.	%
Полный	82	47,4	42	32,1
Частичный	47	27,2	39	29,8
Стабилизация	43	24,8	48	36,6
Прогрессирование	1	0,6	2	1,5

Таблица 2. Маммографическая оценка степени регресса опухоли в зависимости от вида неоадьювантной терапии (число больных)

Степень регресса опухоли	ХТ + ЛТ		ЛТ	
	абс.	%	абс.	%
Полный	68	39,3	33	25,2
Частичный	59	34,1	47	35,9
Стабилизация	45	26,0	49	37,4
Прогрессирование	1	0,6	2	1,5



Общая выживаемость больных местно-распространенным РМЖ в зависимости от величины клинического (а) и морфологического (б) регресса опухоли после неoadъювантного лечения ($p < 0,05$)

Результаты сравнения степени клинического и маммографического регресса в зависимости от вида неoadъювантной терапии (ХТ + ЛТ или ЛТ) однозначно склоняют чашу весов в пользу сочетанного применения двух видов лечения (см. табл. 1 и 2). У 3 больных, отнесенных к группе с прогрессированием заболевания, размер опухоли позволил провести оперативное лечение. Абсолютная разница величин полного клинического регресса превышает 15%, но для получения более достоверной информации необходимо обязательно учитывать степень морфологического регресса.

При изучении частоты полного патоморфологического регресса опухоли (pCR) среди больных с полным клиническим регрессом (сCR) выяснилось, что только у 28 из 82 больных действительно не обнаруживаются раковые клетки при микроскопическом исследовании. Это свиде-

тельствует о том, что как клинический метод, так и маммография недостаточно чувствительны для определения «остаточной» опухоли после предоперационной терапии. Но при этом важно то, что и при клинически полном регрессе 10-летняя общая выживаемость достоверно выше, чем при меньших степенях регресса (табл. 3; рисунок, а, б).

У больных с местно-распространенным РМЖ при полном регрессе после неoadъювантной терапии показатели выживаемости достоверно выше, чем у женщин с частичным регрессом опухоли. Конечно, необходимо учесть, что прогноз заболевания определяется исходной стадией заболевания, а никак не стадией, полученной после неoadъювантной химиотерапии.

Следующим этапом исследования явился анализ отдаленных результатов лечения 146 больных местно-распространенным РМЖ, получавших только неoadъювантную ХТ (вне рандомизации) с последующим хирургическим лечением, в сравнении с двумя рандомизированными группами.

Наиболее высокая выживаемость оказалась в группе больных, получавших только неoadъювантную ХТ (табл. 4).

Таким образом, проведение предоперационной (неoadъювантной) ХТ повышает эффективность хирургического лечения местно-распространенных форм РМЖ, обеспечивая возможность выполнения радикальной мастэктомии у 70% больных с опухолями, считавшимися неоперабельными.

Таблица 3. Безрецидивная выживаемость (%) больных местно-распространенным РМЖ в зависимости от степени морфологического регресса опухоли

Выживаемость	Частичный регресс (n=262)		Полный регресс (n=42)	
	ХТ+ЛТ (n=142)	ЛТ (n=120)	ХТ+ЛТ (n=31)	ЛТ (n=11)
5-летняя	55,2	51,3	89,8	88,9
10-летняя	41,7	39,8	83,5	81,4

Таблица 4. Выживаемость (%) больных местно-распространенным РМЖ в зависимости от вида неoadъювантной терапии

Выживаемость	ХТ	ХТ+ ЛТ	ЛТ
5-летняя	72,3	66,4	61,1
10-летняя	68,6	57,8	48,4

1. Семиглазов В.Ф., Топузов Э.Э., Бавли Я.Л. Неoadъювантная химиотерапия в комплексном лечении рака молочной железы. *Вопр онкол* 1992;(4):27—36.
2. Тюляндин С.А. Значение предоперационной химиотерапии у больных раком молочной железы. *Мат. 4-й ежегодной Рос. онкологической конф. М., 2000.* с. 43—5.
3. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Гуров С.Н. и др. Неoadъювантное лечение рака молочной железы. *Мат. 3-й ежегодной Рос. онкологической конф. С.-Пб., 1999.* с. 66—72.
4. Огнерубов Н.А., Летагин В.П., Поддубная И.В. и др. Рак молочной железы: неoadъювантная химиолучевая терапия. Воронеж, ИНФА; 1996.
5. Семиглазов В.Ф., Орлов А.А. Современная неoadъювантная и адъювантная химио- и гормонотерапия рака молочной железы: Пособие для врачей. С.-Пб., 1998.
6. Aapro M.S. Neoadjuvant therapy in breast cancer: Can we define its role? *Oncologist* 2001;6(Suppl 3):36—9.
7. Bonadonna G., Valagussa P., Brambilla C. et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer 8-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998;16:93—100.
8. Hortobagyi G., Buzdar A., Champlin R. et al. Lack of efficacy of adjuvant high-dose tandem combination chemotherapy for high-risk primary breast cancer: A randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;18:123a (abstr 471).

НАТУРАЛЬНЫЙ ПРОГЕСТЕРОН И АГОНИСТЫ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ЦИКЛИЧЕСКОЙ МАСТАЛГИИ

А.Л. Громова

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, институт медицинского образования, кафедра акушерства, гинекологии и планирования семьи, Великий Новгород

Доброкачественные заболевания молочных желез являются наиболее распространенной патологией женской репродуктивной системы. Фиброзно-кистозная мастопатия страдают от 30—40 до 60—80% женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста (И.С. Сидорова и др., 2000; В.Н. Прилепская, П.Т. Тагиева, 1998). Циклическая масталгия в предменструальном периоде — наиболее частый симптом этого заболевания. По нашим данным, у 27—30% женщин боль бывает длительной и интенсивной, что значительно снижает качество жизни. Для лечения предлагаются различные фитотерапевтические комплексы и биологически активные добавки, прогестины, антиэстрогены, гормональные контрацептивы и др. Выбор терапии гиперпластических процессов молочных желез часто осложняется наличием сопутствующей гинекологической патологии, которая диктует необходимость назначения тех или иных гормональных препаратов (И.С. Сидорова, 2000; И.С. Сидорова, М.И. Пиддубный и др., 1999; В.Ю. Цвелев, А.Б. Ильин, 1999). Влияние используемых в гинекологии фармакологических препаратов на состояние молочной железы также остается малоизученным. Сравнительная оценка различных методов лечения циклической масталгии проведена в единичных работах (В.Ю. Цвелев, А.Б. Ильин, 1999). Все вышеперечисленное определило актуальность нашего исследования.

Цель исследования. Оценить сравнительную эффективность традиционных методов лечения масталгии (по анамнестическим данным), натурального прогестерона (утрожестан), бромкриптина и гомеопатического препарата с дофаминергической активностью «Мастодион» в лечении циклической масталгии у больных диффузной формой мастопатии в сочетании с гинекологической патологией.

Материалы и методы исследования. Обследованы 146 женщин репродуктивного возраста с доброкачественными гиперпластическими процессами молочных желез. У всех пациенток изучали жалобы, анамнез, предшествующие методы лечения. Всем проводили объективное гинекологическое и маммологическое исследование, ультразвуковое исследование молочных желез и органов малого таза, тесты функциональной диагностики для оценки менструального цикла (измерение базальной температуры). Женщинам старше 35 лет, а также тем, у которых при ультразвуковом или объективном исследовании выявлялись узловы образования молочных желез, проводилась рентгеновская маммография. По показаниям выполняли пункционную биопсию молочных желез с цитологическим исследованием, секторальную резекцию молочных желез с последующим гистологическим исследованием материала. По различным гинекологическим показаниям части больных проводились гистероскопия и диагностическое выскабливание эндометрия с его морфологическим исследованием, лапароскопия.

Результаты исследования. Средний возраст больных составил $38,1 \pm 1,19$ года, причем треть больных были моложе 35 лет. Заболевания молочных желез распределялись следующим образом: фиброзно-кистозная мастопатия — 68 (46,6%) больных, фиброзная мастопатия — 48 (32,9%), узловатая мастопатия — 15 (10,3%), фибroadенома — 10 (6,8%), кистозная мастопатия — 5 (3,4%).

Определенный интерес представляют клинические проявления дисгормональных гиперпластических процессов молочных желез. Наиболее частой жалобой были боли в молочных железах, обычно возникающие накануне менструации. Болевой синдром выявлен у подавляющего большинства пациенток — 121 (82,9%), причем 40