

## РОЛЬ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ В НЕОАДЬЮВАНТНОЙ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.Г. Айрапетян

*/Онкологический научный центр им. В.А. Фанарджяна/  
375052, Ереван, ул. Фанарджяна, 76*

**Ключевые слова:** химиотерапия, рак молочной железы, фарморубицин, адриамицин

Оценивая современное состояние проблемы лечения рака молочной железы (РМЖ), необходимо отметить, что в последние годы благодаря разработке техники хирургических вмешательств и развитию анестезиологии, значительно расширились показания к оперативным вмешательствам. Вместе с тем возможности хирургического метода лечения ограничены критерием операбельности опухоли, процент развития рецидивов и метастазов даже после радикальных операций остается высоким. Не отмечается также заметного улучшения результатов лучевого лечения. Вот почему исследователи важное значение придают вопросам лекарственного лечения онкологических больных в качестве самостоятельного или в сочетании с другими методами лечения. Поскольку местный рост опухоли сопровождается миграцией раковых клеток в лимфатическом и кровеносном русле, при выборе метода лечения местное воздействие на опухоль должно сочетаться с общим лекарственным лечением.

Известно, что РМЖ — наиболее распространенное заболевание в онкологии, встречающееся у женщин [3,4]. В структуре заболеваемости женского населения Армении в 1995 г. первое место занимает РМЖ [2].

Антрациклиновые антибиотики (адриамицин, фарморубицин и др.) представляют важный класс противоопухолевых препаратов. Их эффективность в качестве неоадьювантной химиотерапии или в комбинированном лечении диссеминированных форм рака показана в многочисленных исследованиях [6,7,8,10,11,12,14]. Однако, наряду с известными преимуществами, антрациклиновые антибиотики, в частности адриамицин, обладают существенными недостатками, обусловленными их токсичностью [9,13]. Изучение эффективности и токсичности фарморубина и адриамицина в эквивалентных дозах показало почти одинаковую активность в лечении запущенных форм РМЖ. При этом наиболее низкая частота осложнений и токсических проявлений

выявлена при лечении фарморубицином [5,10,11,13]. Это касается в основном кардиотоксичности и алопеции [5,13]. В настоящее время не определена эффективность высоких доз фарморубицина при лечении местно-распространенных и инфильтративно-отечных форм РМЖ в качестве неoadъювантной химиотерапии. В этой связи нами проведено сравнительное изучение эффективности и токсичности высоких доз фарморубицина и эквивалентных доз адриамицина при лечении местно-распространенных форм РМЖ.

### Материал и методы

Лечение проведено 50 женщинам в возрасте от 29 до 72 лет. В I группу включены 16 больных с местно-распространенными и инфильтративно-отечными формами РМЖ, которые ранее не лечились. Им проведена монокимиотерапия фарморубицином в высоких дозах. Во II группу вошли 34 больных, из них 6 ранее были оперированы с последующей химио-и/или лучевой терапией. Остальные 28 больных этой группы не были оперированы, 5 из них получили химио-лучевое лечение, 6 — только химиотерапию без антрациклинов, а 17 больных ранее не лечились. Всем больным II группы проведена химиотерапия адриамицином в комбинации с циклофосфаном, 5-фторурацилом или метотрексатом (CAF или САМ) не ранее чем через 4 недели после проведенного лечения. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Как видно из таблицы, у подавляющего числа больных I группы имелся местно-распространенный процесс — опухоль больших размеров ( $T_{3-4}$ ) с узловой [7] или инфильтративно-отечной формой [9]. Лишь у одной больной были метастазы в легкие. У всех больных с местно-распространенными опухолями имело место метастатическое поражение регионарных лимфоузлов при удовлетворительном общем состоянии.

Во II группе большинство больных (28 из 34) с первично установленным диагнозом РМЖ имели местно-распространенный процесс с инфильтративным ростом [18] или без него [10], а у 5 — были метастазы в отдаленные органы. Все больные получили 145 курсов лечения, в том числе 36 — фарморубицином в высоких дозах (I группа) и 109 — по схеме адриамицин+циклофосфан+5-фторурацил или метотрексат (II группа). По одному курсу лечения получили 3 больных (II группа), двое из них затем были радикально оперированы с последующей адъювантной полихимиотерапией и облучением регионарных зон. По два курса лечения проведено 12 больным I и 13 — II группы; по три курса — 4 больным I группы и 7 — II; по четыре курса получили 3 больных; пять курсов — 4 больных; шесть курсов — 2 больных; семь курсов — 1 и восемь курсов лечения — 1 больная II группы.

## Характеристика больных РМЖ

Характеристика	I группа (фарморубицин)	II группа CAF или CAM (адриамицин)
Число больных	16	34
Средний возраст	53.6 (32-61)	51.9 (29-72)
Стадия по TNM		
T <sub>3-4</sub> NxM <sub>0</sub>	1	1
T <sub>3</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub>	3	14
T <sub>4</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub>	11	4
T <sub>3-4</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>1</sub>	1	9
T <sub>0</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>1</sub>	-	6
Морфологические варианты		
железистый рак	3	9
солидный рак	9	18
протоковый рак	2	4
апокринный рак	1	-
скиррозный рак	1	3
Предшествующее лечение:		
радикальная операция (РО)	-	1
РО+ адьювантная химиотерапия	-	3
РО+ лучевая терапия	-	2
химио+лучевая терапия	-	5
не оперированы	16	28
химиотерапия без антрациклинов	-	6
не лечились вообще	16	17
Проявление болезни:		
узловые формы РМЖ	7	10
локально или диффузно	9	18
инфильтративные формы РМЖ		
лимфоузлы не выявлены	1	7
метастазы в регионарные лимфоузлы	15	27
метастазы в легкие	1	11
метастазы в кости	-	3
метастазы в печень	-	4
Общее состояние (ВОЗ): 0	-	9
1	6	15
2	10	4
3	-	6
4	-	-

Оценка общего статуса больных, токсичности и степени выраженности различных видов побочных реакций проводилась согласно рекомендациям ВОЗ [15]. Оценка объективного эффекта химиотерапии проводилась в соответствии с критериями ВОЗ по стандартизации результатов лечения онкологических больных [1]:

1. Полный эффект — исчезновение всех опухолевых образований, определяемое дважды в сроки не менее четырех недель.
2. Частичный эффект — уменьшение всех опухолей на 50% или более, определяемое в сроки не менее четырех недель, при отсутствии новых опухолевых очагов.
3. Стабилизация (минимальный эффект) — уменьшение опухоли менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых опухолевых очагов.
4. Прогрессирование — увеличение размеров опухоли на 25% или более, появление новых опухолевых очагов.

Субъективный эффект и качество жизни больных оценивались по улучшению общего состояния, изменению массы тела, исчезновению симптомов интоксикации, улучшению дыхания, нормализации аппетита, сна и т.д.

До начала, в процессе и после лечения у всех больных контролировались общее состояние, показатели крови, мочи, ЭКГ, рентгенологическая и ультразвуковая картина патологического процесса и др.

Методика лечения фарморубицином в дозе 120–140 мг/м<sup>2</sup> (курсовая доза 180–240 мг) заключалась в введении препарата больным однократно в режиме 100-минутной перфузии внутривенно капельно в 400 мл 0.9% раствора хлористого натрия через перфузатор. Перерыв между курсами составлял 3–4 недели. По описанной методике лечение получили 16 больных (36 курсов). Лечение адриамицином в дозе 50–60 мг/м<sup>2</sup> (80–120 мг на курс) в комбинациях с САФ или САМ проводилось дробно в 1 и 8-й дни внутривенно струйно или капельно с интервалами в 3–4 недели (109 курсов).

### Результаты и обсуждение

Непосредственные результаты лечения фарморубицином в монотерапии высокими дозами и адриамицином в комбинации с вышеуказанными цитостатиками представлены в табл. 2. Эффект оценен у всех 50 больных.

Как видно из таблицы, эффективность монотерапии высокими дозами фарморубицина и эквивалентными дозами адриамицина в комбинированной терапии примерно одинакова в обеих группах и составила 50.0 и 55.9% соответственно. При этом во II группе у 5.9% больных достигнута полная регрессия опухоли в молочной железе и регионарных лимфоузлах, оцененная при контрольной маммографии и пальпаторном или ультразвуковом исследовании регионарных зон метастазирования (под-

мышечные лимфоузлы). Это связано с тем, что две больные получили 7 и 8 курсов ПХТ с включением адриамицина, и эффект оценен после завершения 7–8 курсов химиотерапии. Стабилизация процесса отмечена в I группе у 37.5%, а во II – у 38.2% больных. Следует сказать, что в эту группу вошли больные, у которых на фоне лечения отмечалась минимальная регрессия опухоли (менее 50%). Общая эффективность лечения в I группе составила 87.5, во II – 94.1%. Прогрессирование болезни на фоне химиотерапии в I группе отмечено у 12.5%, а во II группе – у 5.9% больных. В каждой группе больных, леченных с эффектом и с прогрессированием заболевания, разница статистически достоверна ( $P < 0.05$ ). Объективные эффекты, выявленные рентгенологическим и ультразвуковым исследованием, отмечались и при метастазах в легкие, печень и кости.

Таблица 2

Сравнительная оценка эффективности монотерапии высокими дозами фарморубицина и эквивалентными дозами адриамицина при РМЖ

Результаты	I группа (фарморубин 120-140 мг/м <sup>2</sup> )		II группа (CAF или SAM+адриамицин 50-60 мг/м <sup>2</sup> )	
	абс.	%	абс.	%
Регрессия опухоли:				
полная	-	-	2	5.9±17.6
частичная (более 50%)	8	50.0 ±26.6	17	50.0±22.0
Стабилизация (менее 50%, 25% или увеличение менее чем на 25%)	6	37.5 ±25.7	13	38.2±17.0
Прогрессирование	2	12.5 ±17.6	2	5.9 ± 17.6
Всего	16	100.0	34	100.0
P	<0.05		<0.05	

При анализе эффективности лечения в зависимости от морфологического строения опухоли отмечены объективные эффекты: у 44.4% больных с солидной формой РМЖ в I группе и 55.5% – во II; у 33.3 и 55.5% больных аденокарциномой, соответственно в I и II группах; при протоковом раке эффект достигнут у 50.0% в I группе и 75.0% – во II; у 2 больных из 4 – скirroзным раком в обеих группах и у одной больной апокринным раком в I группе. Таким образом, лечение оказалось эффективным – с полной и частичной регрессией опухоли у 50.0% больных в I и 55.9% – во II группе. Сравнительный анализ полученных данных показал, что при солидной и железистой формах рака результаты лечения оказались соответственно на 11.1 и 22.2% лучше у больных II группы. Малочисленность наблюдений при других морфологических вариантах опухолей не позволяет провести сравнительный анализ.

В последующем 6 больных I группы, получивших монотерапию высокими дозами фарморубина, оперированы после 2–3 курсов лечения. Двое больных II группы оперированы после 1 курса полихимиотерапии по схеме CAF с регрессией опухоли в молочной железе более 80%. После операции они получили 4–6 курсов адьювантной ПХТ по схеме CMF + лучевая терапия на регионарные лимфоузлы.

Продолжительность жизни больных оценена в обеих группах как у больных с объективным эффектом, так и со стабилизацией процесса и прогрессированием заболевания. На графиках (рис. 1 и 2) представлены кривые выживаемости больных в I и II группах в зависимости от схемы лечения и ее эффективности. Представленные кривые свидетельствуют, что выживаемость больных зависит от эффективности лечения. Выживаемость больных, леченных с эффектом, достоверно выше выживаемости больных, леченных без эффекта в обеих группах ( $P < 0.05$ ). Кроме того, в обеих группах выживаемость больных с минимальным эффектом лечения (менее 50%) и стабилизацией процесса (25% и менее) достоверно выше, чем у больных, леченных с прогрессированием заболевания ( $P < 0.05$ ).

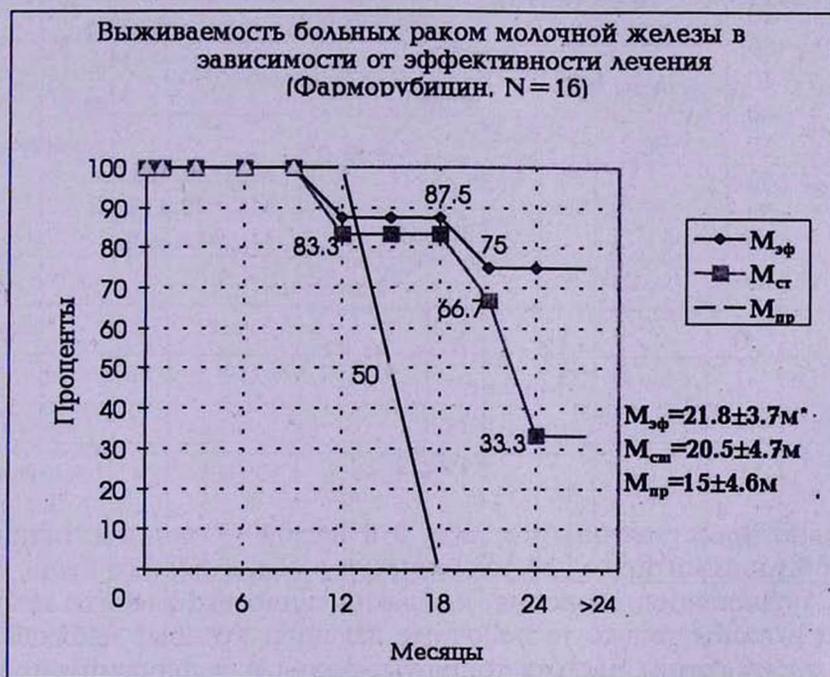


Рис. 1

Здесь и на рис. 2:

$M_{эф}$  — средняя медиана выживаемости больных, леченных с полной и частичной регрессией (в месяцах);  $M_{ст}$  — больных, леченных со стабилизацией процесса и  $M_{пр}$  — леченных с прогрессированием заболевания.

Таким образом, химиотерапия с включением антрациклинов довольно эффективна при местно-распространенных и диссеминированных формах РМЖ, т.к. увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни больных.

На основании полученных нами результатов можно сделать вывод, что эффективность химиотерапии и показатель выживаемости примерно одинаковы в обеих группах. При этом необходимо подчеркнуть преимущество фарморубицина, т.к. он применялся в режиме монотерапии, а в эквивалентных дозах адриамицин сочетался с циклофосфаном, 5-фторурацилом или метотрексатом, которые являются эффективными цитостатиками при лечении РМЖ.

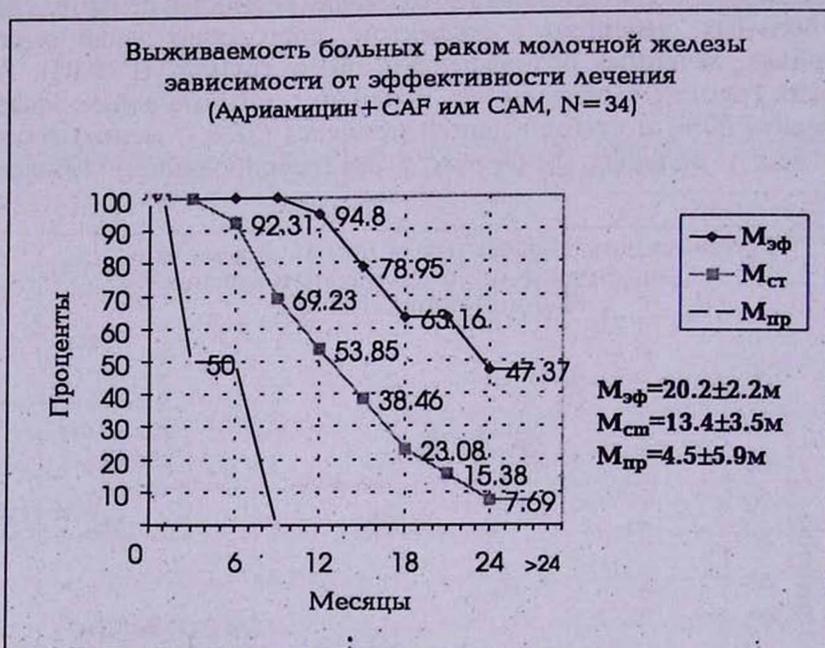


Рис. 2

Согласно представленным в табл. 3 и на рис. 3 данным, основными проявлениями лимитирующей токсичности в обеих группах были тошнота, рвота, лейкопения, алоpecia, кардиотоксичность, флебиты и мукозиты. Нами указаны только те побочные явления, которые наблюдались у больных обеих групп. Частота тошноты, рвоты и лейкопении примерно одинакова в обеих группах в основном I и II степени. Частота алопeции во II группе оказалась выше чем в I. Однако при лечении фарморубицином алопeция была III степени (полная, но обратимая). Наши данные сходны с литературными о большей частоте выпадения волос при лечении адриамицином [5,7,10]. Другие виды токсичности — флебиты местного характера (постинъекционные) и мукозиты наблюдались чаще в I

I группе по сравнению со II. Кардиотоксичность была минимальной в I группе и носила функциональный характер с нарушением сердечного ритма (тахикардия у 1 больной и резкое снижение вольтажа также у одной больной). Корректирующие мероприятия — назначение сердечных препаратов, спазмолитиков приводило к восстановлению вышеуказанных явлений. Во II группе кардиотоксичность была выше чем в I (в основном I и II степени). Изменения со стороны сердца сводились к синусовой тахикардии (более 110 уд/мин), асимптоматической дисфункции (нарушение трофики, блокада обеих ножек пучка Гисса и т.д.), которые требовали активных корректирующих мероприятий. Ни в одном случае мы не наблюдали перикардита или тампонады сердца. Кардиотоксичность во II группе была более выражена еще и по той причине, что в нее включены больные с метастазами в легкие, плевритом, т.е. более тяжелый контингент больных. Летальных исходов и прекращения химиотерапии из-за побочных явлений не отмечалось.

Таблица 3

Токсичность высоких доз фарморубина и эквивалентных доз адриамицина (по критериям ВОЗ)

Побочные реакции	I гр. (фарморубин, 36 курсов)						II гр. (адриамицин, CAF или CAM, 109 курсов)					
	абс	%	степень токсичности				абс	%	степень токсичности			
			I	II	III	IV			I	II	III	IV
Тошнота, рвота	28	77.7±14.1	10	18	-	-	88	80.7±7.5	56	32	-	-
Диарея	2	5.6±16.5	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Лейкопения	18	50.0±17.5	14	4	-	-	48	44.0±9.5	31	17	-	-
Алопеция	20	55.5±17.4	-	-	20	-	90	82.6±7.2	15	34	41	-
Кардиотоксичность (функция, ритм)	8	22.2±15.9	5	3	-	-	65	59.6±9.4	42	15	8	-
Флебиты	15	41.6±17.5	5	8	2	-	9	8.2±5.9	6	3	-	-
Мукозиты	10	27.7±16.6	6	4	-	-	7	6.4±5.6	5	2	-	-

Таким образом, при лечении больных I группы (ранее не получавших химиотерапии) общая эффективность составила 87.5%, при этом полной регрессии не отмечено. Хотя во II группе больных общая эффективность лечения составила 94.1%, и в 5.9% наблюдений зарегистрирована полная регрессия опухоли, а частичная резорбция была одинаковой в обеих группах (50.0%), мы предпочтение отдаем монотерапии фарморубином, т.к. у больных с частичной регрессией опухоли средняя продолжи-

тельность жизни составила 21.8 мес., а при использовании адриамицина+CAF или САМ – 20.2 мес. Аналогичная картина прослеживается и при изучении средней продолжительности жизни у больных с эффектом менее 50% и стабилизацией процесса – 20.5 и 13.4 мес. соответственно, хотя разница статистически недостоверна ( $P>0.05$ ). Показатель выживаемости оказался выше среди больных с прогрессированием заболевания: при лечении фарморубицином эти больные (2) прожили 14 и 16 мес., а во второй группе (также 2 больных) – 3 и 4 мес.



Рис. 3 Токсичность высоких доз фарморубицина и адриамицина в эквивалентных дозах

На основании вышеизложенного мы считаем, что хотя схема лечения адриамицином в комбинации с САФ или САМ приводит к лучшим непосредственным результатам, однако по отдаленным результатам значительно уступает фарморубину. Это положение подкрепляется также результатами изучения токсичности указанных препаратов. Фарморубин обладает низкой кардиотоксичностью и меньшей способностью вызывать алопецию, что отражается на психоэмоциональном состоянии больных. Сравнительные данные по кардиотоксичности показали статистически достоверную разницу ( $P<0.003$ ) между двумя группами больных. Последнее дает возможность назначать фарморубин в высоких дозах однократно, и этот режим может быть применен у амбулаторных больных через каждые 21–28 дней.

Подводя итог проведенных исследований, можно заключить, что при местно-распространенных и генерализованных формах РМЖ, леченных высокими дозами фарморубицина и адриамицином в сочетании с САФ

или САМ, эффективность примерно одинакова. Однако при оценке отдаленных результатов лечения и выживаемости фарморубицин превосходит адриамицин с САФ или САМ. Токсичность, в частности кардиотоксичность и алопеция, при лечении фарморубицином значительно ниже, чем эквивалентными дозами адриамицина в комбинациях с САФ или САМ. Разница показателей эффективности и токсичности также достоверно выше ( $P < 0,05$ ) при лечении больных в каждой из групп.

Поступила 20.10.98

ԱՆՏՐԱՑԻԿԼԻՆԱՅԻՆ, ԱՆՏԻԲԻՈՏԻԿՆԵՐԻ ԴԵՐԸ ԿՐԾՔԱԳԵԶՉԻ  
ՔԱՂՑՔԵՂԻ ՆԵՈԱԴՅՈՒՎԱՆՏ ԵՎ ԿՈՄԲԻՆԱՑՎԱԾ ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՍՆԱԿ

### Լ.Գ. Հայրապետյան

Հետազոտվել է ֆարմորուբիցինի բարձր դեղաչափերի ( $120-140 \text{ mg/m}^2$ ) արդյունավետությունը 16 հիվանդի մոտ արդիամիցինի համարժեք ( $50-60 \text{ mg/m}^2$ ) դեղաչափերով САФ-ի կամ САМ-ի հետ զուգակցմամբ բուժված 34 հիվանդների համեմատությամբ, որոնք ունեին տեղային տարածված կամ դիսեմինացված կրծքագեղձի ուռուցք: Հիվանդների տարիքը տատանվում էր 29 մինչև 73 տարեկան: Կատարված հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տալիս, որ ընդհանուր արդյունավետությունը ֆարմորուբիցինով և արդիամիցինով բուժման ժամանակ մոտավորապես նույնն է և կազմում է 87,5% և 94,1% համապատասխանաբար: Մոտ 50% հիվանդներ, որոնք ունեին տեղային տարածված ուռուցք, հետագայում վիրահատվել են: Հաստատվել է, որ տոքսիկ երևույթները կարդիոտոքսիկականությունը և մազաթափությունը արդիամիցինով բուժելիս (59,6% և 82,6%) մոտավորապես կրկնակի անգամ բարձր է ֆարմորուբիցինով բուժման համեմատությամբ (22,2% և 55,5%):

### THE ROLE OF ANTRACYCLINIC ANTIBIOTICS IN NEOADJUVANT AND COMBINED TREATMENT OF BREAST CANCER

### L.G. Hayrapetyan

The effectivity of high doses ( $120-140 \text{ mg/m}^2$ ) of farmorubicin in treatment of breast cancer (III-IV stages) was studied in comparison with equivalent doses ( $50-60 \text{ mg/m}^2$ ) of adriamycin in combination with CAF or CAM. All 50 patients were aged from 29 to 79 years and had not received antracyclenic antibiotics before. The total effectivity was high both in cases when patients were treated with farmorubicin (87,5%) and adriamycin in combination with CAF or CAM (94,1%).

Toxic reactions, such as alopecia and cardiotoxicity were less in treatment with farmorubicin than adriamycin combined with CAF or CAM - 55,5%; 22,2% and 82,6%; 59,6% correspondingly.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Гарин А.М., Трапезников Н.Н.* *Вопр. онкол.*, 1978, 6, с. 44.
2. *Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н.* *Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность населения стран СНГ в 1995 г.* М., 1996.
3. *Заридзе Д.Г., Басиева Т.Х.* *Вестн. ВОИЦ АМН СССР*, 1990, 2, с.3.
4. *Злокачественные новообразования в СССР (1989-1990 гг.).* Под ред. Н.Н. Трапезникова, В.В. Двойрина. М., 1991.
5. *Armand J.P., Hurloup P., Hayat M., et al.* Phase III chemotherapy comparing FAC vs FEC in advanced breast cancer: preliminary results. *Proc. ASCO*, 1984, 3, p. 188.
6. *Baltah B., Guler N, Ozisik Y. et al.* Cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil combination as adjuvant chemotherapy in early breast carcinoma. 8th Int. congress on anti-cancer treatment, Feb. 3-6, Paris, 1998. 88, p. 157.
7. *Bumma C., Dogliotti L. Ciambelloti E., Botta M., Narcisi M et. al.* 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC) vs epirubicin in advanced breast cancer. Epirubicin at ECCO 5, London, 5 Sept., 1989, p. 23.
8. *Daniele O. Biazon R. et al.* Neo-adjuvant high-dose chemotherapy with epirubicin plus cyclophosphamide and g-CSF in locally advanced breast cancer 6 Int. congress on anticancer treatment, Feb. 6-9, Paris, 1996. Abs. 416, p. 157.
9. *Formelli F., Casazza A.M.* Biological and pharmacological properties of adrimycin and new antracycline derivatives. Antracyclines in cancer chemotherapy. Symp. on doxorubicin (adriblastina) and related drugs in anticancer chemotherapy. Moscow, March 30-31, 1981, p. 13.
10. *Rosencweig M. et al.* The cortic early clinical trials group: Randomized phase II trial of carminomycin (CMM) vs 4'-epi-adriamycin (epi-ADM) in advanced breast cancer. *Proc. ASCO*, 1982, 1, 89, A. C-344.
11. *Mouridsen H.T. et al.* Doxorubicin vs epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. An EORTC randomized Phase II study. In: *Advances in antracycline chemotherapy: epirubicin*, ed. by G. Bonadonna, Masson, Milan, 1984., p. 431.
12. *Nagel G.A.* High-dose epirubicin in combination with cyclophosphamide in advanced breast cancer: A phase II study at ECCO 5, London, 5<sup>th</sup> Sept., 1989, p. 9.
13. *Natale N. et. al.* 4'-epirubicin and doxorubicin: Toxicity and pharmacokinetics in cancer patients. In: *Cancer chemotherapy and immunotherapy*. Am. Soc. Microbiol., Washington, 1982, p. 1447.
14. *Neijents V., tenHoeve R., Valdes Olmos J.G. et al.* Feasibility study of the combination of high dose epirubicin and cyclophosphamide and G-CSF every two weeks together with ICRF 187. 8 NCI-EOROTC symp. on new drugs in cancer therapy. March, Amsterdam, 1994, p. 182.
15. WHO. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, 1979.

