

Я.В. Шпарик

Львівський державний  
онкологічний регіональний  
лікувально-діагностичний центрЛьвівський державний медичний  
університет, Львів, Україна**Ключові слова:** рак грудної  
залози, хіміотерапія, схема CMF.

## РЕЖИМ CMF У ХІМІОТЕРАПІЇ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ: КОМУ, КОЛИ, ЯК?

**Резюме.** На основі аналізу сучасних посібників з онкології і довідників з хіміотерапії (ХТ), а також публікацій в міжнародних фахових журналах («J Clin Oncol», «Ann Oncol» та «Eur J Cancer») за 1995–2001 рр. визначено стандарти (за дозуванням препаратів) застосування схеми CMF в ад'ювантній і паліативній терапії хворих на рак грудної залози, обґрунтовано оптимальну періодичність проведення курсів ХТ та тактику лікування за наявності проявів токсичності хіміопрепаратів.

Протягом останніх 20–30 років хіміотерапія (ХТ) займає важливе місце в лікуванні хворих на рак грудної залози (РГЗ). Цитостатики застосовують у програмах як радикального (ад'ювантна та неoad'ювантна ХТ), так і паліативного лікування. Загальновідомо, що РГЗ є відносно чутливим до дії цитостатиків новоутворенням. Засоби, що застосовують для лікування РГЗ, наведено в табл. 1.

Таблиця 1  
Ефективність монотерапії первинного РГЗ (%)

Циклофосфамід	36
Метотрексат	26
Флуороурацил	28
Доксорубіцин	43
Паклітаксел	36–62
Доцетаксел	52–68
Вінорельбін	40–52
Цисплатин	38
Мітоміцин	41
Мітоксантрон	27

Ще наприкінці 60-х років було з'ясовано, що комбінована ХТ є більш ефективною, ніж монотерапія. Для підвищення ефективності лікування доцільно одночасно застосовувати препарати, які мають різні механізми дії і неоднаковий профіль токсичності. Виходячи з цього, були запропоновані численні комбінації цитостатиків (схеми або режими ХТ), зокрема, однією з перших — комбінація CMFVP (циклофосфамід (ЦФ) + метотрексат (МТ) + флуороурацил (ФУ) + вінкристин + преднізон) [11], щодо якої було доведено відносно високу ефективність при метастатичному РГЗ.

На початку 70-х років Ansfield модифікував режим CMFVP [5]. Змінився головним чином принцип визначення індивідуальної дози — замість орієнтації на масу тіла хворої було рекомендовано враховувати площу тіла. Згодом було з'ясовано, що виключення з названого режиму вінкрестину і преднізону не впливає суттєво на ефективність, тоді як імовірність розвитку серйозних ускладнень (зокрема, при застосуванні режиму CMFVP відзначено виникнення полінейропатії) значно знижується. Власне режим CMF (в дещо змінених порівняно зі схемою Ansfield дозуваннях препаратів) був прийнятий групою італійських онкологів на початку 70-х років за основу спо-

чатку паліативної [13], а потім і ад'ювантної ХТ (АХТ) при РГЗ [8]. Для АХТ застосовували режим CMF з прийомом ЦФ всередину (per os) протягом 14 днів (нині його називають класичним режимом CMF).

У середині 70-х років було з'ясовано, що АХТ у режимі CMF покращує виживаність хворих після радикальних операцій з приводу РГЗ, що сприяло популяризації схеми CMF в онкологічних установах різних країн світу. Згодом та ж група італійських онкологів застосувала модифікований режим CMF, в якому всі три препарати одночасно вводили внутрішньовенно (в/в), а інтервал між введеннями склав 3 тиж («тритижневий» режим) [27]. Спочатку пропонували продовжувати лікування протягом 24 міс, згодом з'ясувалося, що проведення терапії впродовж 12 міс і навіть 6 міс зумовлює аналогічний ефект. Тому нині більшість онкологів вважають піврічний курс лікування достатнім для АХТ при застосуванні як «класичного» CMF, так «тритижневого» режиму.

Протягом останніх років у провідних фахових журналах з'явилося чимало публікацій про результати великих рандомізованих досліджень щодо ефективності режиму CMF як в ад'ювантній, так і в паліативній ХТ РГЗ. Мабуть, неможливо знайти такий підручник із проблем ХТ як злоякісних пухлин взагалі, так і РГЗ зокрема, де б не зазначалося, що схема CMF є стандартом ад'ювантного і/або паліативного режиму лікування РГЗ. Але практичний досвід спеціалізованих онкологічних закладів України свідчить, що режим CMF застосовують в різних модифікаціях (за дозами цитостатиків, періодичністю і способом їх введення). На жаль, далеко не завжди можна сказати, що хворій справді проводили ХТ у режимі CMF.

Ми поставили за мету визначити, які саме модифікації CMF наводяться у посібниках для лікарів-онкологів і довідниках з ХТ. Це, на нашу думку, дасть можливість отримати відповідь на багато питань, які виникають сьогодні у практичних лікарів-онкологів. Аналогічну мету мала, наприклад, недавня публікація щодо дози преднізону в режимі СНОР [22]. Ми проаналізували 10 відомих посібників з онкології, а також більше 30 добре відомих в Україні посібників

## Модифікації режиму CMF

Джерело	CMF-1	CMF-2	Інші модифікації CMF
Abeloff MD, Armitage JO, Litcher AS et al., eds. Clinical Oncology. New York: Churchill Livingstone, 2000. 2963 p.	P <sup>1</sup>	P	–
Bland KI, Copeland EM, eds. The Breast. Second Edition. Philadelphia: W B Saunders Co, 1998. 2396 p.	CMF рекомендується як стандартна ХТ при РГЗ, але конкретний дозовий режим не зазначається		
DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer. Principles and Practice of Oncology. Forth Edition. Philadelphia et al.: J.B. Lippincott Company, 1995. 2747 p.	A@P <sup>1</sup>	A@P	–
DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Sixth Edition. Philadelphia et al.: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. 3504 p.	CMF рекомендується як стандартна ХТ при РГЗ, але конкретний дозовий режим не зазначається		
Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases (2 Vol). Philadelphia et al.: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 1152 p.	A <sup>1</sup>	A (тільки при N0)	–
*Haskell CM, ed. Cancer Treatment. Fourth Edition. Philadelphia: WB Saunders, 2001. 1682 p.	A@P	A@P	–
Holland JF, Bast RC, Morton DL et al., eds. Cancer Medicine. Fifth Edition. Baltimore et al: Williams @ Wilkins, 2000. 2546 p.	P	–	–
*Perry MC, ed. The Chemotherapy Source Book. Second Edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. 1518 p.	A@P	–	–
Veronesi U, ed. Surgical Oncology: A European Handbook. Berlin et al.: Springer, 1989. 1001 p.	P	P	–
Vokes EE, Golomb HM, eds. Oncologic Therapies. Berlin et al.: Springer, 1999. 1236 p.	A	–	CMF-3 (A)
Гарин АМ, Хлебнов АВ, Табагари ДЗ. Справочник по противоопухолевой лекарственной терапии. М.: Ультра-Мед, 1993. 200 с.	A@P	–	–
Переводчикова НИ, ред. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство. Москва, 2000. 392 с.	A@P	–	CMF-5 (A)
Berkery R, Cleri LB, Skerin AT, eds. Oncology: Pocket Guide to Chemotherapy. London et al: Mosby-Wolfe, 1997. 331 p.	+ <sup>1</sup>	–	–
Bonadonna G, Hortobagyi GN, Gianni AM. Textbook of Breast Cancer: A Clinical Guide to Therapy. Dunitz Martin Ltd, 1997. 359 p.	CMF рекомендується як стандартна ХТ при РГЗ, але конкретний дозовий режим не зазначається		
Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB, eds. Textbook of medical oncology. Second Edition. Dunitz Martin Ltd, 2000. 788 p.	P	–	CMF-4 (P)
Cvitkovic E, Droz JP, Armand JP, Khoury S, eds. Handbook of Chemotherapy in Clinical Oncology. Second Edition. Scientific Communication International Ltd, 1993. 753 p.	A	–	CMF-4 (A)
Djulebegovic B, Sullivan DM, eds. Decision Making in Oncology: Evidence-Based Management. Churchill Livingstone; 1997. 543 p.	–	A@P	CMF-6
Fentiman IS. Detection and Treatment of Breast Cancer. Second Edition. Blackwell Science Inc, 1998. 344 p.	CMF рекомендується як стандартна ХТ при РГЗ, але конкретний дозовий режим не зазначається		
Fischer DS, Knobf MT. The Cancer Chemotherapy Handbook. Third Edition. Mosby Year Book, 1989. 634 p.	A	+	–
Foley JF, Vose JM, Armitage JO, eds. Current Therapy in Cancer. Second Edition. W B Saunders Co, 1999. 550 p.	A@P	P	–
*Greco FA, ed. Handbook of Commonly Used Chemotherapy Regimens. Chicago: Precept Press, 1996. 168 p.	A@P	A (6 mic)	CMF-4 (A@P)
Harvey DR, McCune JS, Pfeiferer D, Lindley CM. Oncology Special Edition: 1998 Guide to Cancer Chemotherapeutic Regimens. The McMahon Group, 1998. 74 p.	+	+	CMF-3
Hayes DF, ed. Atlas of Breast Cancer. Second Edition. Mosby, Inc., 2000. 150 p.	CMF рекомендується як стандартна ХТ при РГЗ, але конкретний дозовий режим не зазначається		
Kaufmann M, Kubli F, Drings A et al. Chemotherapy of Gynecological and Breast Cancer. Second Edition. Basel et al.: Karger, 1989. 94 p.	A@P	–	CMF-3 (A), CMF-7 (P)
Kavanagh JJ, ed. Cancer in Women. Blackwell Science Inc, 1998. 666 p.	CMF рекомендується як стандартна ХТ при РГЗ, але конкретний дозовий режим не зазначається		
Kirkwood JM, Lotze MT, Yasko JM, eds. Current Cancer Therapeutic. Third Edition. New York: Churchill Livingstone, 1998. 462 p.	A@P	–	–
Kreienberg R, Hrsg. Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms 2. Deutscher Konsensus-Workshop, Frankfurt, 1999. 56 s.	A	–	CMF-3 (A)
Love R, Pollock RE, eds. Manual of Clinical Oncology. Seventh Edition. Wiley-Liss, 1999. 825 p.	CMF рекомендується як стандартна ХТ при РГЗ, але конкретний дозовий режим не зазначається		
Murphy GP, Lawrence W, Lenhard RE, eds. American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology. Second Edition. American Cancer Society, 1995. 768 p.	CMF рекомендується як стандартна ХТ при РГЗ, але конкретний дозовий режим не зазначається		
Nabholtz JM ed. Breast Cancer Management: Application of Evidence to Patient Care. Dunitz Martin Ltd, 2000. 569 p.	CMF рекомендується як стандартна ХТ при РГЗ, але конкретний дозовий режим не зазначається		
Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, eds. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. Second Edition. Huntington, NY: PRR, 1998. 859 p.	A (у N+ хворих)	A (9 циклів у N– хворих)	CMF-5 (A у N+ хворих)
Preiss J, Dornoff W, Hagmann V, Schmieder A. Onkologie 2000: Empfehlungen zur Therapie. 10. Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag GmbH. 305 s.	A	P	CMF-3 (A@P)
Roses DF ed. Breast Cancer. W B Saunders Co, 1999. 688 p.	CMF рекомендується як стандартна ХТ при РГЗ, але конкретний дозовий режим не зазначається		
Skeel RT, Lachant NA, eds. Handbook of Cancer Chemotherapy. Fifth Edition. Boston: Little, Brown and Co., 1999. 733 p.	A@P	–	–
Stuart NSA. Key Facts in Oncology. Churchill Livingstone, 1994. 40 p.	+	–	–
*Weiner LM, ed. The Cancer Protocol Guide. Lippincott Williams & Wilkins Healthcare, 2000. 128 p.	A@P	A@P	–
Winchester D. Atlas of Clinical Oncology Breast Cancer. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2000. 333 p.	A	–	–
*ASTA Medica. Selected Schedules of Therapy for Malignant Tumours. 8th edition. Burkert H, Herdrich K, eds 1995. 82 p.	+	–	CMF-3
*ASTA Medica Oncology. Selected Schedules of Therapy for Malignant Tumours. 9th edition. Herdrich K, ed. 94 p.	A@P	P	–
*GlaxoWellcome. Pocket Guide of Oncology Regimens. 1996. 94 p.	+	+	–
*Rhône-Poulenc Rorer. Handbook of Adult Cancer Chemotherapy Schedules. Dearnaley DP, Judson I, Root T, eds. 1995. 114 p.	A@P	–	–
Schering Plough. Guide to Cancer Chemotherapeutic Regimens. European Edition. Baker J, ed. The McMahon Group, 1994. 31 p.	+	–	CMF-4
SmithKline Beecham. Guide Antiemetique en Oncologie et Hematologie. 1996. 208 p.	+	–	CMF-3

<sup>1</sup>A — комбінація рекомендована для ад'ювантної, P — для паліативної, A@P — як для ад'ювантної, так і паліативної ХТ; + — комбінація, рекомендована для ХТ РГЗ, але не зазначено, в якому лікуванні (А чи P).

і довідників з ХТ (табл. 2), в яких схему CMF називають однією із стандартних у ХТ при РГЗ. Відбір конкретних протоколів CMF здійснювався суб'єктивно, але не можна ігнорувати, що це — суб'єктивний погляд всесвітньо відомих онкологів, який відображає їх величезний клінічний досвід.

Найчастіше наводяться дві модифікації CMF — ми назвали їх CMF-1 («класичний» режим із застосуванням ЦФ per os) та CMF-2 («трижневий» режим із застосуванням ЦФ в/в). Обидва режими запропоновані групою G. Bonadonna, через що нерідко їх називають режимами Бонадонні. Токсичність обох режимів приблизно однакова. Як режим паліативної ХТ CMF-2 є менш ефективним, ніж CMF-1. При ад'ювантній ХТ обидві комбінації вважаються стандартними. Хворі ж віддають перевагу режиму CMF-2. Крім того, в проаналізованій літературі наводяться й інші модифікації схеми CMF, які ми умовно позначили від CMF-3 до CMF-7 (табл. 3).

Зазначимо(!), що в жодному з джерел нам не вдалося знайти посилань на такий режим CMF, де б ЦФ вводили внутрішньом'язово, що дотепер є дуже популярним у багатьох практичних онкологічних закладах України. Автор цього повідомлення під час однієї з конференцій особисто з'ясував у провідних російських онкологів, яким саме конкретним модифікаціям CMF вони надають перевагу. Московські онкологи (зокрема, проф. С. Тюляндін) вважають, що CMF слід проводити за класичним протоколом (тобто CMF-1). Натомість онкологи з Санкт-Петербурга (зокрема, проф. В. Семіглазов) проводять ХТ із застосуванням модифікації CMF-3. Обидві групи, однак, погоджуються з тим, що **внутрішньом'язове введення ЦФ є неприйнятним**. Про таку «нестандартну» модифікацію CMF не згадується і в добре відомих українським онкологам посібниках за редакцією Н. Переводчикової та А. Гаріна.

Таблиця 3

Модифікації режиму CMF				
Схема	Препарат	Розова доза (мг/м <sup>2</sup> )	Спосіб застосування	Дні циклу
CMF-1 (кожні 4 тиж)	ЦФ	100	per os	Від 1-го до 14-го
	MT	40	в/в	1 + 8
	ФУ	600	в/в	1 + 8
CMF-2 (кожні 3 тиж)	ЦФ	600	в/в	1
	MT	40	в/в	1
	ФУ	600	в/в	1
CMF-3 (кожні 4 тиж)	ЦФ	500-600	в/в	1 + 8
	MT	40	в/в	1 + 8
	ФУ	600	в/в	1 + 8
CMF-4 (кожні 4 тиж)	ЦФ	600	в/в	1
	MT	40	в/в	1 + 8
	ФУ	600	в/в	1 + 8
CMF-5 (кожні 3-4 тиж)	ЦФ	600	в/в	1
	MT	40	в/в	1 + 8
	ФУ	600	в/в	1
CMF-6 (кожні 3 тиж)	ЦФ	100	per os	Від 1-го до 14-го
	MT	40	в/в	1
	ФУ	600	в/в	1
CMF-7 (кожні 4 тиж)	ЦФ	100	в/в	Від 1-го до 14-го
	MT	40	в/в	1 + 8
	ФУ	600	в/в	1 + 8

Розглянемо роботи, результати яких були опубліковані протягом останніх років у трьох провідних онкологічних журналах — «Journal of Clinical Oncology», «Annals of Oncology», «European Journal of Cancer», що є офіційними органами Американського товариства клінічної онкології (ASCO), Європейського товариства медикаментозної онкології (ESMO) та Федерації європейських онкологічних товариств (FECS), відповідно зосередивши увагу на важливих з практичної точки зору аспектах проведення ХТХ у режимі CMF. За даними 17 публікацій, різні модифікації CMF отримали 6153 хворих. Як видно з табл. 4, найчастіше досліджували режим CMF-1, оскільки його, незважаючи на появу нових груп хіміопрепаратів (антрацикліни, таксани), і дотепер вважають одним із стандартів лікування хворих на РГЗ.

Якою є оптимальна періодичність введення цитостатиків при застосуванні режиму CMF? Це питання також є дуже важливим для щоденної практичної діяльності онкологів України, оскільки дотепер є спеціалізовані заклади, в яких інтервал між початком чергових циклів значно перевищує рекомендований чотирижневий для CMF-1 і трижневий — для CMF-2. Сьогодні достеменно з'ясовано, що перерва між циклами 2–3 міс не виправдана. Що робити, якщо на час початку чергового планового циклу показники гемопоезу (зокрема, кількість лейкоцитів/нейтрофільних гранулоцитів і/або тромбоцитів) є нижчими від норми? Аргументована відповідь на це питання вимагає повернення до деяких базових понять онкології, зокрема до поняття інтенсивності дози. Під нею розуміють дозу препарату, яку введено за одиницю часу (найчастіше за 1 тиж), — вимірюється у мг/м<sup>2</sup> на тиждень. В останні 10–15 років з'явилися суттєві концептуальні зміни

Таблиця 4

Модифікація режиму CMF у рандомізованих дослідженнях останніх років

Джерело	Тип ХТ <sup>1</sup>	Характеристики хворих <sup>2</sup>	Кількість хворих	Режим ХТ
[20]	A	(pre, ER±, N+)	359	CMF-1
[10]	A	(pre, ER±, N+)	364	CMF-1 і CMF-3
[17]	A	(pre, ER±, N+)	1554	CMF-1
[15]	A	(pre/post, ER-, N-)	539	CMF-1
[7]	A	(pre/post, ER±, N±)	120	CMF-1
[26]	A	(pre/post, ER±, N±)	123	CMF-1
[9]	A	(pre/post, ER±, N+)	224	CMF <sup>3</sup>
[28]	A	(pre/post, ER-, N-)	45	CMF-2
[3]	A	(pre/post, ER±, N-)	137	CMF-1
[25]	A	(pre/post, ER±, N+)	473	CMF-3
[21]	A	(pre/post, ER±, N+)	112	CMF-1
[24]	A	(post, ER+, N+)	353	CMF-2
[18]	A	(post, ER±, N+)	906	CMF-1
[12]	A	(post, ER±, N+)	302	CMF-1
[14]	P	(pre/post, ER±)	99	CMF-1
[2]	P	(pre/post, ER±)	237	CMF <sup>3</sup>
[4]	P	(post, ER±)	206	CMF <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Див. табл. 2.

<sup>2</sup> pre/post — пре/постменопауза, ER — естрогенні рецептори, N — стан регіонарних лімфатичних вузлів.

<sup>3</sup> Модифікації, що відрізняються від наведених у таблиці: [2] — ЦФ — 500 (в/в, 1 + 8), MT — 40 (в/в, 1 + 8), ФУ — 600 мг/м<sup>2</sup> (в/в, 1 + 8), кожні 3–4 тиж; [4] — ЦФ — 400 (в/в, 1 + 8), MT — 15 (в/в, 1 + 8), ФУ — 500 мг/м<sup>2</sup> (в/в, 1 + 8), кожні 4 тиж; [9] — ЦФ — 50 (per os, 1-й–14-й дні циклу), MT — 15 (в/в, 1 + 8), ФУ — 350 мг/м<sup>2</sup> (в/в, 1 + 8), кожні 4 тиж (2 роки).

## ЛЕКЦІЯ

в розумінні значення інтенсивності дози при ХТ різних злоякісних захворювань і, зокрема, при РГЗ. Було доведено, що при ХТ РГЗ інтенсивність дози має не менше значення, ніж сумарна доза. За нашими даними, у 687 хворих, які отримували паліативну ХТ, ефективність застосування СМФ склала 36,9% (у 1,5% випадків зареєстрована повна регресія (ПР); малий ефект (25–50% регресія) спостерігали у 36,7% хворих, прогресування — у 7%. Виявлено достовірну кореляцію інтенсивності дози ХТ і ефективності ( $r = 0,369$ ;  $p < 0,0001$ ).

За даними численних клінічних досліджень, не можна однозначно стверджувати, що для поліпшення ефективності ХТ слід підвищувати інтенсивність дози, проте підкреслюється, що ХТ зниженими дозами веде до погіршення результатів лікування. Це стало теоретичною основою еволюції, яка відбулася у практичному підході до ХТ в ситуації, коли на початку запланованого наступного циклу спостерігається мієлосупресія. Попередня концепція, яка базувалася на суворому дотриманні періодичності введення цитостатиків, вимагала розпочинати лікування точно в заплановані терміни, але в знижених на 25–75% дозах залежно від показників гемограми. Нині ж абсолютна більшість онкологів світу вважають, що важливішим є дотримання режиму дозування, заради чого порушується періодичність. Іншими словами, рекомендується затримати ХТ на 1–2 тиж, але намагатися провести її в необхідних дозах (!).

Звернемося до першоджерел: «Черговий цикл затримувався на 1–2 тиж, якщо реєструвалися явища мієлотоксичності (число лейкоцитів  $< 3,8$  Г/л і тромбоцитів  $< 100$  Г/л). Дози цитостатиків знижувалися лише в тому випадку, коли явища токсичності продовжувалися до 3-го тижня» (протокол проведення ХТ режимом СМФ-2) [28]. «Якщо число лейкоцитів було  $< 3,5$  Г/л і тромбоцитів  $< 100$  Г/л, то перший день чергового циклу затримувався максимально до двох тижнів. Якщо нормальні показники не відновлювалися за цей термін, то дози цитостатиків знижувалися на 25% (при числі лейкоцитів 3,00–3,49 Г/л і/або тромбоцитів 75,00–99,99), на 50% (при числі лейкоцитів 2,50–2,99 Г/л і тромбоцитів  $\geq 75,00$ ). Лікування припинялося при числі лейкоцитів  $< 2,5$  Г/л або тромбоцитів  $< 75$  Г/л» (протокол проведення ХТ режимом СМФ-1) [3]. «Інтервал між циклами ХТ продовжувався до 6 тижнів, якщо число лейкоцитів ( $< 2,5$  Г/л) чи тромбоцитів ( $< 100$  Г/л) було недостатнім. Після 6 тиж рекомендувалося зниження дози цитостатиків, якщо показники залишалися надто низькими (лейкоцити  $< 3$  Г/л чи тромбоцити  $< 100$  Г/л)» (протокол проведення ХТ режимом СМФ-3) [25]. Зауважимо, що проведення ХТ у призначений термін (у знижених відповідно до ступеня мієлосупресії дозах) рекомендовано лише у двох з 17 проаналізованих публікацій [15, 24], а правила такого зниження докладно висвітлені в [28]. Дуже важливим з практичної точки зору є і тактика за наявності

мієлотоксичності перед другою ударною дозою циклу (8-й день). Andersson та співавтори [10] рекомендують таку схему — доза препаратів порівняно з попереднім циклом складає: 100%, якщо на день планового початку чергового циклу абсолютне число лейкоцитів  $> 4$  Г/л і число тромбоцитів  $> 100$  Г/л; 50% — якщо число лейкоцитів 2,5–3,9 Г/л або число тромбоцитів 75–100 Г/л; 25% — при показниках гемограми 1,0–2,4 Г/л або 50–74 Г/л, 0% — при  $< 1,0$  Г/л або  $< 50$  Г/л відповідно.

Зрештою раціональність дотримання режиму дозування і можливість відкладення ХТ при мієлосупресії можна підтвердити і чисто теоретичними розрахунками. Припустимо, що на початок запланованого циклу кількість лейкоцитів складає 2,5–3,0 Г/л. Необхідно або знизити дози до 50–75% від запланованих, або відкласти проведення чергового циклу на 1–2 тиж. За умови, що дозу А знижують на 25–50%, але ХТ проводять в призначений термін (тобто з інтервалом 4 тиж), інтенсивність дози складає:  $(0,75-0,50A): 4 = (0,188-0,125) A$ . Якщо черговий цикл затримується на 1–2 тиж (тобто інтервал складає 5–6 тиж), але після відновлення показників гемограми вводять повну дозу (А) цитостатиків, інтенсивність дози складає:  $A: (5-6) = (0,2-0,167) A$ . Таким чином, при дотриманні другої тактики інтенсивність дози цитостатиків є на загал вищою, що дає підстави сподіватися на отримання кращого результату лікування. Зазначимо, що нині розробляється теорія і практика так званої пристосувальної (tailored) ХТ [6], яка знаходить все більше прихильників. Якщо показники гемограми на початок наступних циклів є достатніми (наприклад, кількість лейкоцитів  $> 4$  Г/л), то під час наступного циклу рекомендується підвищувати дозу цитостатиків на 25%, поки не розвинуться явища помірної мієлосупресії.

Розглянемо також питання про показання до проведення ХТ у режимі СМФ. Під час 7-ї міжнародної конференції з ад'ювантної терапії РГЗ (Сент-Галлен, 2001 р.) було вироблено черговий консенсус з цієї проблеми: АХТ показана всім хворим віком до 70 років, крім тих, у кого пухлини розміром до 1 см, а регіонарні лімфатичні вузли неуразені. Таким самим є висновок консенсусу Національного інституту раку США, який прийнято восени 2000 р. [23]. Якщо враховувати рекомендації, то у 80% оперованих у нашій установі хворих доцільно виконувати АХТ [1]. Американські онкологи беруть за основу комбінацію АС (4–6 циклів). Консенсус у Сент-Галлені пропонує кілька комбінацій — СМФ («класичний»), FAC/FEC (ФУ + доксорубіцин/епірубіцин + ЦФ), А/Е-СМФ (доксорубіцин/епірубіцин, згодом СМФ). Щодо режиму СМФ, то про нього сказано «*too old, but good enough*» («вже старий, але достатньо добрий»). Прийнятий у 2000 р. консенсус німецьких онкологів конкретизує рекомендовані у різних клінічних ситуаціях режими АХТ [19]: комбінація СМФ (вважається рівноцінною СМФ-1 та СМФ-3) рекомендована хворим як у

пре-, так і постменопаузі, а також незалежно від статусу естрогенних рецепторів; як без ураження регіонарних лімфатичних вузлів (РЛВ), так і за наявності в 1–3 з них метастазів. При ураженні 4–9 РЛВ режим CMF (конкретніше, CMF-3) рекомендовано як складову частину комбінації ЕС-CMF: 4 цикли ЕС (епірубіцин + ЦФ), згодом 3 цикли CMF. За наявності > 10 метастазів у РЛВ АХТ звичайними дозами (як CMF, так і в комбінації з антрациклінами) не рекомендується (!). Проблема ж високодозової ХТ виходить далеко за межі цього повідомлення.

Щодо паліативної ХТ, то великий метааналіз, проведений італійськими дослідниками (31 510 хворих), дав можливість зробити висновок, що ефективність режиму CMF незначно поступається іншим (найчастіше з антрациклінами) комбінаціям ХТ (44% проти 49%), тоді як за переносимістю лікування (особливо щодо нудоти/блювання, лейкопенії, алопеції, нейропатії) перевагу віддають CMF. Тому багато клініцистів вважають за доцільне розпочинати паліативне лікування, коли це можливо, з антиестрогенів, а при його неефективності застосовувати відносно менш токсичний режим CMF [16].

Серед факторів, які слід враховувати при виборі рішення щодо конкретного режиму ХТ, слід пам'ятати не лише про ефективність, але й про вплив того чи іншого методу лікування на якість життя хворих (тобто побічні ефекти від лікування), а також про його фармакоеконімічні показники. Що можна сказати про ці аспекти відносно CMF? У хіміотерапевтичному відділі нашого онкологічного центру, починаючи з 1994 р., ХТ у режимі CMF в абсолютній більшості хворих проводять в модифікації CMF-3 або CMF-4 [29]. Щороку ми спостерігаємо 200–300 хворих, які отримують таке лікування. На загал, можемо констатувати, що хворі відносно задовільно переносять лікування. Основними безпосередніми побічними ефектами, які до того ж найбільше турбували хворих, були нудота і/або блювання. Ми проаналізували 233 послідовних цикли CMF, які проведено у нашому відділі. Лише в 7 (3%) з них з метою усунення нудоти застосовували ондансетрон. В інших випадках проводили рутинну профілактичну антиеметичну терапію (метоклопрамід ± дексаметазон). З'ясовано, що блювання виникло у 20,8% хворих, а у 21,2% не було навіть нудоти. Мієлосупресію (кількість лейкоцитів < 4 Г/л) виявляють в абсолютній більшості хворих. За нашими даними, з 687 хворих, які отримували паліативну ХТ, у 73% пацієнток принаймні один раз реєстрували зниження рівня лейкоцитів до < 4 Г/л, у 36% — < 3 Г/л. Хворі отримали в середньому по 4,9 циклу (4 і менше циклів — 35% пацієнток). Дуже серйозним ускладненням можуть бути мукозит, ентероколіт, які не залежать від способу введення ЦФ. На жаль, і в нашій клініці наслідки цих побічних ефектів бувають летальними (не частіше ніж одна хвора на кілька сотень лікованих). За даними провідних

дослідницьких груп розвинутих країн, токсичність CMF близька до наведеної [15].

Фармакоеконімічні показники режиму CMF також є одним з аргументів, завдяки якому цю комбінацію вже протягом трьох десятиріч застосовують при РГЗ в усьому світі. За нашими даними [26, 29], показник «затрати/ефективність» для АХТ CMF-1 у різних прогностичних групах складає (у гривнях за кожен додатковий рік життя): 1537,34 (несприятливий прогноз, N+, < 50 років), 2490,06 (проміжний прогноз, N–, пухлина > 1 см, < 50 років), 5357,39 (несприятливий прогноз, N+, 50–69 років), 6799,77 (сприятливий прогноз, N–, пухлина ≤ 1 см, < 50 років), 7366,42 (проміжний прогноз, N–, пухлина > 1 см, 50–69 років), 17679,40 (сприятливий прогноз, N–, пухлина ≤ 1 см, 50–69 років) для CMF-1. Фармакоеконімічні показники режимів CMF-2 та CMF-3 сприятливіші, через те, що таблетована форма ЦФ в Україні суттєво дорожча, ніж ін'єкційна.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ковальчук ІВ, Шпарик ЯВ, Галай ОО и др. Основні прогностичні фактори в групі послідовно взятих радикально прооперованих хворих на рак грудної залози. Онкологія 1999; 2 (1–2): 47–50.
2. Ackland SP, Anton A, Breitbart GP, et al. Dose-intensive epirubicin-based chemotherapy is superior to an intensive intravenous cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil regimen in metastatic breast cancer: a randomized multinational study. J Clin Oncol 2001; 19(4):943–953.
3. Amadori D, Nanni O, Marangolo M, et al. Disease-free survival advantage of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in patients with node-negative, rapidly proliferating breast cancer: a randomized multicenter study. J Clin Oncol 2000; 18 (17): 3125–34.
4. Andersson M, Madsen EL, Overgaard M, et al. Doxorubicin versus methotrexate both combined with cyclophosphamide, 5-fluorouracil and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer — a randomised study with more than 10 years follow-up from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Eur J Cancer 1999; 35 (1): 39–46.
5. Ansfield FJ, Ramirez G, Korbitz BC, Davis HL. Five-drug therapy for advanced breast cancer: a phase I study. Cancer Chemother Rep 1971; 55(2):183–187.
6. Bergh J. Is there a role for intensive therapy in breast cancer? Acta Oncol 1999; 38 (Suppl 13): 37–46.
7. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. J Clin Oncol 2000; 18 (14): 2718–27.
8. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 1976; 294: 405–10.
9. Clahsen PC, van de Velde CJ, Welvaart K, et al. Ten-year results of a randomized trial evaluating prolonged low-dose adjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer: a joint European Organization for Research and Treatment of Cancer-Dutch Breast Cancer Working Party Study. Cooperating Investigators. J Clin Oncol 1995; 13 (1): 33–41.
10. Coombes RC, Bliss JM, Wils J, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women

with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. The International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996; **14** (1): 35–45.

11. **Cooper R.** Clinical evaluations: some combination approaches. Five-drug combination approach in breast cancer. *Proc Chemother Conf Chemother Solid Tumors* 1970: 149–56.

12. **Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, et al.** Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J Clin Oncol* 2000; **18** (7): 1412–22.

13. **De Lena M, Maria de Palo G, Bonadonna G, et al.** Treatment of metastatic breast carcinoma with cyclophosphamide, methotrexate, vincristine, and fluorouracil. *Tumori* 1973; **59** (1): 11–24.

14. **Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ, et al.** Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol* 1998; **16** (5): 1669–76.

15. **Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, et al.** Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996; **14** (7): 1982–92.

16. **Fossati R, Confalonieri C, Torri V.** Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31 510 women. *J Clin Oncol* 1998; **16** (10): 3439–60.

17. **International Breast Cancer Study Group.** Duration and reintroduction of adjuvant chemotherapy for node-positive premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1996; **14** (6): 1885–94.

18. **International Breast Cancer Study Group.** Effectiveness of adjuvant chemotherapy in combination with tamoxifen for node-positive postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; **15** (4): 1385–94.

19. **Kreienberg R, Hrsg.** Adjuvante Therapie des Mamma-karzinoms 2. Deutscher Konsensus-Workshop, Frankfurt, 1999. 56 s.

20. **Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, et al.** Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998; **16** (8): 2651–8.

21. **Misset JL, di Palma M, Delgado M, et al.** Adjuvant treatment of node-positive breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, and vincristine versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: final report after a 16-year median follow-up duration. *J Clin Oncol* 1996; **14** (4): 1136–45.

22. **Moreno A, Colon-Otero G, Solberg LA.** The prednisone dosage in the CHOP chemotherapy regimen for non-Hodgkin's lymphomas (NHL): Is there a standard? *The Oncologist* 2000; **5**: 238–49.

23. **National Institutes of Health** consensus development conference statement. Adjuvant Therapy for Breast Cancer November 1–3, 2000. 23 p.

24. **Pritchard KI, Paterson AH, Fine S, et al.** Randomized trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy added to tamoxifen as adjuvant therapy in postmenopausal women with node-positive estrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer: a report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1997; **15** (6): 2302–11.

25. **Sauerbrei W, Bastert G, Bojar H, et al.** Randomized 2 x 2 trial evaluating hormonal treatment and the duration of chemotherapy in node-positive breast cancer patients: an update based on 10 years' follow-up. German Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; **18** (1): 94–101.

26. **Shparyk Y, Kovalchuk I.** A pharmacoeconomic evaluation of CMF and CMF-like regimens as adjuvant chemotherapy for breast cancer in Ukraine. *Breast* 2001; **10** (Suppl 1): 29.

27. **Zambetti M, Valagussa P, Bonadonna G.** Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-negative and estrogen receptor-negative breast cancer. Updated results. *Ann Oncol* 1996; **7** (5): 481–5.

28. **Skeel RT, Lachant NA, et al.** Handbook of Cancer Chemotherapy. Fifth Edition. Boston: Little, Brown and Co., 1999. 733 p.

29. **Білинський БТ, Шпарик ЯВ.** Сучасні проблеми медико-каментозної терапії раку грудної залози. Посібник для лікарів. Львів: Галицька видавнича спілка, 2001. 160 с.

## CMF SCHEDULE IN CHEMOTHERAPY OF BREAST CANCER: WHO, WHEN, HOW?

Ya. V. Shparyk

**Summary.** *The paper presents standards for CMF schedule in adjuvant and palliative therapy of breast cancer elaborated on the basis of analysis of modern oncology manuals and reference books on chemotherapy (CT), as well as publications in international journals (such as «J Clin Oncol», «Ann Oncol», and «Eur J Cancer») published between 1995–2001. The rationale for the optimum CT intervals is presented as well as the tactics which a doctor should apply in the presence of should manifestations of toxicity of chemodrugs.*

**Key Words:** breast cancer, chemotherapy, CMF schedule.

**Адреса для листування:**

Шпарик Я.В.

79017, Львів, а/с 229

E-mail: shp@org.lviv.net