КОМБИНАЦИЯ ТАКСОТЕРА С ДОКСОРУБИЦИНОМ И ЦИКЛОФОСФАНОМ В АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ГРАНУЛОЦИТАРНЫМИ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИМИ ФАКТОРАМИ

Н.С. Бесова¹, В.А. Горбунова², И.В. Поддубная², Н.П. Макаренко²

¹ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; ²кафедра онкологии ГОУ ДНО РМАПО Росздрава, Москва

A COMBINATION OF TAXOTERE, DOXORUBICIN, CYCLOPHOSPHOMIDE IN ADJUVANT CHEMOTHERAPY OF OPERABLE BREAST CANCER GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTORS PRIMARY PROPHYLAXIS

N.S. Besova¹, V.A. Gorbunova², I.V. Poddubnaya², N.P. Makarenko²

¹Department of Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;

²Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russian Agency for Health Care, Moscow

The BCIRG 001 study has shown that a combination of Taxotere, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC regimen) is more effective than the standard FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) regimen in adjuvant chemotherapy of operable breast cancer (BC) with metastases to regional lymph nodes. With higher efficacy, TAC regimen was more toxic: the incidence of febrile neutropenia was 24.7%. According to the current EORTC and ASCO guidelines, the use of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) for primary prophylaxis is indicated when the risk of febrile neutropenia is $\geq 20\%$. This study was designed to evaluate the safety of TAC regimen with G-CSF primary prophylaxis in adjuvant chemotherapy (CT) of BC.

Patients with operable BC (T₁₋₃N₁M₀) and Karnofsky performance status 80% received adjuvant TAC regimen after radical surgery: Taxotere 75 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², and cyclophosphamide 500 mg/m². G-CSFs were administered in the standard doses for 5–7 days starting from cycle 1 of CT, for primary prophylaxis of febrile neutropenia.

One hundred and one patients have been treated since 2006. Mean age was 47.5 years (range 25–67 years). Almost half (48.5%) of the patients had Stage IIIa disease, Stages IIa and IIb had 18.8 and 27.7% of patients, respectively.

The tumor was estrogen receptor-positive in 57.4% of the patients and progesterone receptor-positive in 62.4%. Overexpression of Her-2/neu receptor was documented in 49.5% of cases. The mean number of cycles per patient was 5.8. Ninety-one (90.1%) patients have received a complete course of 6 TAC cycles. The duration of prophylactic use of lenograstim or filgrastim during one CT cycle was 5.9 and 5.6 days, respectively.

Episodes of febrile neutropenia were observed at 19 (3.2%) CT cycles in 9 (8.9%) patients. Neutropenic infections were recorded at 4 (0.78%) cycles in 3 (3%) patients.

Thus, the use of G-CSF substantially reduces the incidence of TAC-associated febrile neutropenia and infectious complications and ensures a safe and complete course of effective adjuvant CT for the vast majority (90.1%) of patients. The data presented suggest that there is a need for primary prophylaxis with G-CSF in all BC patients receiving adjuvant TAC.

Key words: breast cancer, adjuvant chemotherapy, granulocyte colony-stimulating factor, a combination of Taxotere, doxorubicin, and cyclophosphan

Введение

В настоящее время необходимость применения адъювантной химиотерапии (ХТ) при операбельных формах рака молочной железы (РМЖ) является неоспоримым фактом. Первым режимом послеоперационной лекарственной терапии был режим CMF, включавший комбинацию циклофосфана с метотрексатом и 5-фторурацил (5-ФУ). Ряд рандомизированных клинических испытаний и метаанализ, проведенный группой по сотрудничеству между исследователями, изучающими ранние формы РМЖ, доказал, что дополнение хирургического лечения ХТ в режиме CMF достоверно снижает риск развития рецидива болезни и смерти пациенток [1]. В конце 70-х и в 80-е годы XX в. бы-

ли проведены проспективные рандомизированные исследования по изучению в качестве адъювантных режимов, содержащих антрациклины. Согласно результатам исследований, включение антрациклинов в состав адъювантной ХТ незначительно, но достоверно повышало эффективность комплексного лечения в сравнении с режимами, подобными CMF [2]. Дальнейшее повышение эффективности послеоперационной ХТ связано с таксонами, в частности с Таксотером, ставшим новым стандартом адъювантной ХТ.

По данным исследования PACS 01 [3], последовательное проведение 3 курсов монотерапии Таксотером в разовой дозе 100 мг/м² после 3 курсов лечения в режиме FEC (5-ФУ + эпирубицин 100

мг/м² + циклофосфан) привело к достоверному улучшению результатов 5-летнего наблюдения по сравнению с 6 курсами адъювантной ХТ в режиме FEC: повышению безрецидивной выживаемости (БРВ) с 73,2 до 78,3% (относительный риск — ОР 0,82; $p=0,014$) и общей выживаемости (ОВ) — с 86,7 до 90,7% (ОР 0,73; $p=0,017$). В исследовании USO 9735 комбинация Таксотера с циклофосфаном по сравнению с режимом AC (доксорубин, циклофосфан) в адъювантной ХТ РМЖ позволила повысить 7-летнюю БРВ и ОВ больных, соответственно, с 75 до 81% (ОР 0,74; $p=0,033$) и с 82 до 87% (ОР 0,69; $p=0,032$), что привело к снижению риска развития рецидива на 26% и риска смерти — на 31% [4]. Рандомизированное исследование BCIRG 001 показало, что комбинация Таксотера с доксорубицином и циклофосфаном (режим TAC) эффективнее стандартного режима FAC (5-ФУ+доксорубин+циклофосфан) в адъювантной терапии операбельного РМЖ с метастазами в регионарные лимфоузлы (ЛУ) [5], что позволило рекомендовать ее в качестве одного из новых стандартов адъювантной ХТ данной категории больных [6]. Пятилетняя БРВ пациентов при использовании режимов TAC и FAC составила 87 и 81% (ОР 0,7; $p=0,008$), 5-летняя ОВ — 75 и 68% (ОР 0,72; $p=0,001$) соответственно. В данном исследовании не допускалось назначения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) в качестве первичной профилактики нейтропений, однако вторичная профилактика (при наличии фебрильной нейтропении — ФН в процессе лечения) являлась обязательной.

Высокая эффективность многих современных режимов ХТ, по данным исследований, сопровождается усилением токсичности. При более высокой эффективности режим TAC оказался и более токсичным. Глубокие (III–IV степени) нейтропении отмечены у 65,5% больных на фоне режима TAC и у 49,3% — на фоне FAC ($p<0,001$), ФН — у 24,7 и 2,5% ($p<0,001$), инфекционные осложнения — у 12,1 и 6,3% ($p<0,001$) больных соответственно. Помимо миелодепрессии, частота некоторых видов негематологической токсичности III–IV степени тяжести также оказалась достоверно выше: астенция — 11,2 и 5,6% ($p<0,001$), стоматиты — 7,1 и 2,0% ($p<0,001$), диарея — 3,8 и 1,2% ($p=0,02$) и др. Результатом явилось ухудшение качества жизни больных на фоне применения режима TAC, которое возвращалось к исходному после завершения лечения [5].

Как известно, глубокие, а тем более ФН, и связанные с ними инфекционные осложнения вынуждают откладывать начало очередного курса ХТ или редуцировать дозы вводимых препаратов, что обуславливает снижение дозовой интенсивности лечения. Снижение интенсивности дозы цито-

статиков крайне неблагоприятно сказывается на отдаленных результатах адъювантной ХТ. Как показали G. Bonadonna и соавт. [7], граница эффективности дозовой интенсивности — 85% от оптимальной. Снижение интенсивности дозового режима CMF более чем на 15% привело к уменьшению 20-летней выживаемости пациенток с 52 до 29% [7].

При многофакторном анализе 10-летней выживаемости больных РМЖ, получавших в составе адъювантной химиотерапии антрациклины, также установлено, что риск развития рецидива зависит от дозовой интенсивности режима и принципиально различен для больных, интенсивность дозового режима лечения у которых $\geq 85\%$, и пациенток с дозовой интенсивностью ХТ $< 85\%$ (ОР 0,64; 95% доверительный интервал — ДИ 0,43–0,96) [8].

Таким образом, соблюдение оптимального дозового режима имеет принципиальное значение при проведении адъювантной ХТ. Вследствие снижения относительной интенсивности доз цитостатиков более чем на 15% уменьшается эффективность лечения и не достигается главная цель адъювантной ХТ: профилактика развития рецидива болезни.

Разумеется, помимо гематологических осложнений к снижению интенсивности дозового режима могут привести и другие факторы, такие как пожилой возраст, тяжесть сопутствующих заболеваний, общего состояния больной, однако тяжелые гематологические осложнения являются жизнеугрожающими и на современном уровне развития сопроводительной терапии могут и должны подвергаться коррекции.

Профилактическое назначение Г-КСФ снижает частоту возникновения нейтропений и их длительность, предотвращая развитие инфекционных осложнений, и улучшает тем самым качество жизни больных [9].

Существующая практика использования Г-КСФ не всегда адекватна: назначение коротким курсом и не с I цикла ХТ не дает необходимого эффекта.

Согласно современным рекомендациям EORTC и ASCO, первичная профилактика Г-КСФ показана в тех случаях, когда риск развития ФН $\geq 20\%$ или снижение дозовой интенсивности режима приводит к ухудшению выживаемости больных [10].

В 1998 г. Испанская группа по изучению РМЖ (GEICAM) начала проведение рандомизированного исследования III фазы GEICAM 9805 по сравнению эффективности и переносимости режимов TAC и FAC в качестве адъювантной ХТ при операбельном РМЖ при отсутствии метастазов в регионарные ЛУ и наличии факторов высокого риска развития рецидива болезни. Дизайн исследования был аналогичен дизайну BCIRG

Таблица 1. *GEICAM 9805. Осложнения, связанные с миелодепрессией [11]*

Осложнение	ТАС	ТАС + Г-КСФ	p (ТАС против ТАС+Г-КСФ)	ФАС	p (ТАС+Г-КСФ против ФАС)
Анемия II—IV степени	47,4	27,5	<0,0001	7,5	<0,0001
Трансфузия эритроцитарной массы	7	2	<0,0102	0,8	>0,05
ФН	27,2	7,5	0,0001	3,1	<0,0001
ФН, % циклов	5,3	1,2	<0,0001	0,4	0,0004
Инфекционные	31,6	21,7	0,0291	24,3	>0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2 данные представлены как процент больных.

001. Использование Г-КСФ с целью первичной профилактики ФН не предполагалось. Однако после включения в исследование 237 пациенток и высокой частоты развития ФН (около 25%) в группе больных, получавших ТАС, в июле 2000 г. было введено дополнение к протоколу, которое предусматривало обязательное назначение Г-КСФ всем больным группы ТАС на протяжении всех циклов ХТ, начиная с I. Главным критерием оценки эффективности лечения в данном исследовании было сравнение БРВ, дополнительными — оценка ОВ, качества жизни больных и токсичности режимов [11].

В исследование вошли 1059 больных, оценено 1047: 519 — из группы ФАС и 528 — из группы ТАС, из которых 414 пациенток включили после внесения дополнения в протокол, и они получали Г-КСФ с 4-го по 10-й день каждого цикла ХТ, начиная с I, а 114, включенных до июля 2000 г., — не получали первичную профилактику Г-КСФ. В последующем 71% из этих 114 пациенток была назначена вторичная профилактика Г-КСФ. Всем больным из группы ТАС проводилась профилактическая антибактериальная терапия ципрофлоксацином по 500 мг x 2 раза в день в дни 5—14.

Частота развития осложнений, связанных с миелодепрессией, представлена в табл. 1.

Профилактическое использование Г-КСФ в сочетании с режимом ТАС позволило существенно снизить частоту развития не только осложненных нейтропений, но и анемий, а также нивелировать разницу в частоте возникновения ин-

фекционных осложнений и гемотрансфузий при сравнении с режимом ФАС.

Несколько неожиданным результатом анализа явилось снижение частоты некоторых видов негематологической токсичности II—IV степени тяжести на фоне применения Г-КСФ (табл. 2).

Использование Г-КСФ с целью первичной профилактики ФН позволило повысить число больных, получивших полный курс (6 циклов) адъювантной ХТ в режиме ТАС, с 90,4 (без первичной профилактики Г-КСФ) до 95,7% ($p=0,0194$).

В 2006 г. в России было начато исследование по оценке безопасности применения адъювантной ХТ в режиме ТАС на фоне первичной профилактики Г-КСФ.

Материалы и методы

В данном открытом нерандомизированном пострегистрационном исследовании приняли участие 17 российских онкологических отделений и клиник.

В исследование включали пациенток, соответствующих следующим критериям отбора: морфологически подтвержденный операбельный РМЖ, стадии T1—3N1M0, возраст от 18 до 70 лет, общий статус по шкале Карновского $\geq 80\%$, получившие радикальное хирургическое лечение, имеющие адекватные показатели функций внутренних органов, с отсутствием предшествующей ХТ, гормоно- и радиотерапии. Пациентки не подлежали включению в исследование при наличии следующих признаков: тяжелые сопутствующие или острые инфекционные заболевания, гиперчувств-

Таблица 2. *GEICAM 9805. Виды негематологической токсичности II—IV степени, частота которых снизилась на фоне поддержки Г-КСФ [11]*

Вид токсичности	ТАС-Г-КСФ	ТАС + Г-КСФ	p (ТАС-Г-КСФ против ТАС+Г-КСФ)	ФАС	p (ТАС+Г-КСФ против ФАС)
Астения	64,0	48,1	0,0025	33,3	<0,0001
Анорексия	11,4	3,6	0,001	2,9	>0,05
Миалгии	14,9	7,7	0,0193	1,2	<0,0001
Изменения ногтей	7,9	1,4	0,0012	1,3	>0,05
Стоматит	35,1	23,2	0,0101	24,5	>0,05

вительность к полисорбату-80 в анамнезе, противопоказания к назначению Таксотера, участие в других клинических исследованиях, наличие других злокачественных новообразований.

Не позднее 60 дней с момента выполнения операции больным начинали ХТ в режиме ТАС: Таксотер 75 мг/м², доксорубицин 50 мг/м² и циклофосфан 500 мг/м². Препараты вводили внутривенно капельно в 1-й день цикла, курсы повторяли каждый 21 день. Всего планировалось провести 6 циклов. Перед применением Таксотера проводилась стандартная премедикация дексаметазоном по 8 мг за 12, 7 и 1 ч до введения Таксотера и вечером в день введения, затем утром и вечером на 2-й день и утром — на 3-й день цикла. Для первичной профилактики ФН с первого цикла химиотерапии назначались Г-КСФ. Введение Г-КСФ в стандартных дозах начинали в период 24–72 ч после осуществления инфузии химиопрепаратов на каждом цикле. Длительность профилактического назначения Г-КСФ составляла 5–7 дней. Выбор Г-КСФ определялся лечащим врачом. Сопутствующая терапия проводилась в соответствии со стандартами каждого центра.

Таблица 3. Характеристика больных

Показатель	Число больных (%)
Возраст, годы (медиана)	47,5 (25–67)
Менструальная функция: сохранена менопауза	59 (58,4) 42 (41,6)
Статус ECOG:	
0	58 (57,4)
1	37 (36,6)
2	6 (5,9)
Число пораженных ЛУ:	
1	35 (34,7)
2	19 (18,8)
3	7 (6,9)
≥ 4	22 (21,8)
нет данных	18 (17,8)
Стадия:	
Па	19 (18,8)
Пб	28 (27,7)
Ша	49 (48,5)
ЭР:	
положительные	58 (57,4)
отрицательные	28 (27,7)
нет данных или анализ не сделан	15 (14,9)
ПР:	
положительные	63 (62,4)
отрицательные	23 (22,8)
нет данных или анализ не сделан	15 (14,9)
Her-2:	
положительные	50 (49,5)
отрицательные	32 (31,7)
нет данных или анализ не сделан	19 (18,8)

Цели исследования

Главной целью исследования являлась оценка частоты развития ФН и нейтропенических инфекций (НИ) при профилактическом назначении Г-КСФ с I цикла адьювантной ХТ в режиме ТАС. Определения ФН и НИ соответствовали терминологическим критериям NCI-СТС.

Дополнительными целями являлись оценка частоты возникновения других нежелательных явлений и определение среднего числа циклов ХТ, полученных пациентками. Степень тяжести всех нежелательных явлений устанавливали в соответствии с критериями токсичности NCI СТСАЕ, версия 3. В анализ включали всех больных, получивших хотя бы 1 цикл ХТ по схеме ТАС.

Оценка гематологической токсичности проводилась на основании данных еженедельного клинического анализа крови. Оценка негематологической токсичности осуществлялась в конце каждого цикла ХТ.

Результаты

С октября 2006 г. по сентябрь 2008 г. в рамках данного исследования лечение было проведено 101 больной. Средний возраст пациенток составил 47,5 года (диапазон 25–67 лет). У большинства (58,4%) из них была сохранена менструальная функция. Почти у половины больных — 48,5% — распространенность процесса соответствовала Ша стадии, у 18,8% — Па и у 27,7% — Пб. У 22 пациенток выявлены метастазы в ≥4 регионарных ЛУ. Опухоль была положительно по рецепторам к эстрогену (ЭР) у 57,4%, по рецепторам к прогестерону (ПР) — у 62,4% больных. Гиперэкспрессия рецептора Her-2/neu отмечена у половины участниц — 49,5%. Рецепторный статус опухоли определен не у всех: у 14,9% больных не оценено наличие гормональных рецепторов и у 18,8% — состояние Her-2/neu (табл. 3).

В большинстве случаев хирургическое вмешательство выполнялось в объеме мастэктомии — 72,3%. У 7 (6,9%) женщин осуществлена радикальная мастэктомия с пластикой молочной железы. Частота выполнения органосохраняющих операций составила 20,8%.

Интервал с момента выполнения операции до начала проведения адьювантной ХТ составил в среднем 0,9 мес. Всего было проведено 585 циклов лечения. Среднее количество циклов на одну участницу исследования составило 5,8. Полный курс из 6 циклов химиотерапии в режиме ТАС смогла получить 91 (90,1%) пациентка.

Что касается Г-КСФ, то у 71 (70,3%) женщины был использован ленограстим, у 30 (29,7%) — филграстим. Длительность профилактического назначения ленограстима или филграстима в течение 1 цикла ХТ составила в среднем 5,9 и 5,6 дня соответственно.

Гематологическая токсичность послужила причиной отсрочки проведения 6 очередных циклов ХТ и в 1 случае — причиной редукции дозы Таксотера.

Эпизоды ФН наблюдались на 19 (3,2%) циклах ХТ у 9 (8,9%) больных. Медиана длительности ФН составила 4 дня (от 2 до 18). Эпизоды НИ зарегистрированы на 4 (0,78%) циклах у 3 (3%) пациенток с медианой длительности 3 дня (от 3 до 7). Использование антибиотиков или дополнительное назначение Г-КСФ понадобилось для лечения 13 из 19 эпизодов ФН и 4 эпизодов НИ. Одновременно Г-КСФ и антибиотики применяли в 5 случаях терапии ФН и в 3 — НИ (табл. 4).

Из других встречавшихся гематологических побочных явлений III—IV степени отмечены лейкопения (у 9,9% больных на 4,8% курсов), нейтропения (у 10% больных на 4,6% курсов), тромбоцитопения (у 1% больных на 0,2% курсов) (табл. 5).

Негематологические побочные явления зарегистрированы у 25 (24,7%) больных на 67 (11,5%) курсах лечения. Наиболее распространенными видами были астения и тошнота (табл. 6). Все виды негематологической токсичности не превышали II степени тяжести и не служили препятствием для проведения лечения. Тяжелых проявлений негематологической токсичности или серьезных нежелательных явлений в ходе исследования не зафиксировано.

Заключение

Полученные результаты подтверждают данные исследования GEICAM 9805, свидетельствующие о целесообразности проведения адъювантной ХТ по схеме ТАС на фоне первичной профилактики Г-КСФ. Частота развития ФН у больных на фоне сопроводительной терапии Г-КСФ составила 7,5% в исследовании GEICAM 9805 и 8,9% — в российском исследовании.

В настоящее время опубликованы результаты работы von G. Minckwitz и соавт. [12], согласно которым пегилированный филграстим, введенный на 2-й день каждого цикла ТАС, более эффективен, чем ленограстим или филграстим, в отношении профилактики ФН.

Таким образом, применение Г-КСФ значительно снижает частоту возникновения ФН и инфекционных осложнений, связанных с проведением ХТ по схеме ТАС, обеспечивая безопасный и полноценный курс эффективной адъювантной ХТ подавляющему большинству больных (90,1% в российском исследовании и 95,7% — в исследовании GEICAM 9805).

Представленные данные свидетельствуют о необходимости проведения первичной профилактики Г-КСФ всем больным РМЖ, получающим адъювантную химиотерапию в режиме ТАС.

Исследование проведено при поддержке компании «Sanofi aventis Group».

Таблица 4. Частота ФН и НИ

Показатель	ФН	НИ
Число циклов (%)	19 (3,2)	4 (0,78)
Число больных (%)	9 (8,9)	3 (3)
Медиана длительности (дни)	4 (2—18)	3 (3—7)
Необходимость назначения дополнительной терапии, число циклов (% от числа циклов с ФН):	13 (68,4)	4
антибиотики и Г-КСФ	5	3
антибиотики	5	0
Г-КСФ	3	1

Таблица 5. Гематологическая токсичность

Вид токсичности	Степень токсичности NCI CTCAE		
	I+II	III	IV
Лейкопения	26,7/18	6,9/4,3	3/0,5
Нейтропения	20,8/12,9	5/3,6	5/1
Тромбоцитопения	31,4/12,5	1/0,2	0
Анемия	41,5/17,8	0	0

Примечание. Данные представлены как % пациентов/% циклов

Таблица 6. Негематологическая токсичность

Вид токсичности	Число больных (n=101)	Число циклов (n=585)
Астения	3	10
Тошнота	3	12
Алопеция	3	3
Отеки	2	3
Сонливость	2	3
Гипертензия	2	2
Кожные проявления	2	2
Фарингит	2	2
Итого...	25	67

ЛИТЕРАТУРА

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:30—942.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687—717.
3. Roche H., Fumoleau P., Spielmann M. et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5664—71.
4. Jones S., Holmes F., O'Shaughnessy J. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1177—83.
5. Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302—13.
6. Perez E. TAC - a new standard in adjuvant therapy for breast cancer? *N Engl J Med* 2005;352:2346—8.
7. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow up. *New Engl J Med* 1995;332:901—6.
8. Chirivella I., Bermejo B., Insa A. et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008;114(3):479—84.
9. Hryniuk W., Frei E., Wright F.A. et al. A single scale for comparing dose-intensity of all chemotherapy regimens in breast cancer: summation of dose intensity. *J Clin Oncol* 1998;16:3137—47.
10. Aapro M.S., Cameron D.A., Pettengel R. et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:2433—53.
11. Martin M., Lluch A., Segur M.A. et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006;17(8):1205—12.

ИСКУССТВЕННАЯ МЕНОПАУЗА И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКТА ЦИМИЦИФУГИ (КЛИМАДИНОН)

Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания

ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

ARTIFICIAL MENOPAUSE AND EXPERIENCE OF CIMICIFUGA EXTRACT USE (KLIMADYNON)

Yu.G. Payanidi, K.I. Zhordania

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Advances made in oncogynecology and improvements of surgical, radiation, and drug treatment provided relatively good survival rates in patients with female genital organ lesions. However, this treatment often leads to postcastration syndrome manifestations in most young women. New rehabilitation modalities for such female patients are important and urgent. It was investigated whether Cimicifuga racemosa extract may be used for alleviation of postcastration syndrome symptoms and the results are encouraging.

Key words: *oncology, gynecology, cimicifuga, postcastration syndrome, rehabilitation, quality of life*

Ежегодно в мире регистрируется около 11 млн новых случаев заболевания раком, более 850 тыс. из них приходится на поражение органов женской половой сферы. Сложные хирургические вмешательства, специальные методы лечения онкологических больных влекут за собой тяжелые изменения в организме. И если успехи, достигнутые в лечении злокачественных новообразований, способствуют увеличению числа излеченных больных, то перед онкологами встает очередная серьезная задача — улучшение качества жизни таких пациенток.

Следствием проводимого лечения онкологических больных является проявление у них посткастрационного синдрома.

Посткастрационный синдром — комплекс соматопсихических проявлений, возникающих у женщин репродуктивного возраста вследствие проведения у них оперативной (удаление яичников), лучевой или лекарственной кастрации. Вегетососудистые нарушения возникают практически у каждой 3-й женщины после надвлагалищной ампутации матки без придатков и в 2 раза чаще — при экстирпации матки с придатками. Если естественный климактерий — процесс, как правило, плавный, когда включаются механизмы адаптации организма, то искусственный — это всегда стресс [1]. Особенно остро он протекает в молодом возрасте, когда женщина ни физиологически, ни психологически не подготовлена к наступлению менопаузы.