

дексом приводит также к снижению содержания стимулируемых эстрогенами протеинов — pS2 и Ki-67 — маркеров клеточной пролиферации [9].

В клиническом исследовании фазлодекса (II фаза) [3] препарат назначали ежемесячно в дозе 100 и 250 мг внутримышечно больным с распространенным РМЖ, находящимся в постменопаузе и резистентным к тамоксифену. У 37% пациенток отмечен частичный ответ на лечение, а у 32% — стабилизация заболевания на протяжении 6 мес. Установлено, что перекрестная резистентность к тамоксифену и фазлодексу отсутствует. Применение агониста ЛГ-рилизинггормона (ЛГРГ) золадекса вместо хирургической овариэктомии или

облучения таза оказалось предпочтительным для овариальной супрессии у больных РМЖ в пременопаузальном периоде благодаря меньшей травматичности и обратимости воздействия. Мета-анализ аналогов ЛГРГ у больных метастатическим РМЖ в пременопаузе показал, что при их сочетании с тамоксифеном показатели выживаемости выше, чем при монотерапии любым препаратом.

Таким образом, фазлодекс (фулвестрант) является высокоэффективным препаратом с уникальным механизмом действия, позволяющим расширить возможности эндокринной терапии больных метастатическим РМЖ, включая резистентных к тамоксифену.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф. Сколько лет должны принимать тамоксифен больные раком молочной железы? Международная программа АТ1А8 ответит на этот вопрос. — *Вопр. онкологии.* — 1998; 4: 373—377.
2. Bernstein L., Deapen D., Cerhan J., et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. — *Breast Diseases.* — 2000; 11: 213.
3. Howell A., Robertson J. Response to a specific antiestrogen (ICI 182780) in Tamoxifen-resistant breast cancer. — *Lancet.* — 1995; 345:29—30.
4. Howell A., Osborne C.K., Morris C., Wakeling A.E. ICI 182 780 (Faslodex); development of a novel, «pure» antiestrogen. — *Cancer.* — 2000; 89:817—825.
5. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J. et al. Fulvestrant, formerly ICI 182780, is as effective as Anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. — *J. Clin. Oncol.* — 2002; 20:3396—3403.
6. Osborne C., Pippen J., Jones S.E. et al. A double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of Fulvestrant with Anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy; results of a North American trial. — *J. Clin. Oncol.* — 2002; 20:3386—3395.

## АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.И. Переводчикова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Биологические особенности рака молочной железы (РМЖ) определяют необходимость комплексного лечения. Современный подход к лечению операбельного РМЖ включает в себя, кроме операции, дополнительное использование как местных воздействий (лучевая терапия), так и системной терапии, т.е. химио- и гормонотерапии. Использование этих методов принципиально изменило результаты лечения РМЖ, улучшив выживаемость больных. В ряде западных стран за последние 10 лет при росте заболеваемости РМЖ отмечается снижение смертности от этого заболевания, что связано не только с усовершенствованием диагностики и выявлением РМЖ на более ранних стадиях, но и с улучшением результатов лечения именно ранних форм заболевания, в первую очередь за счет использования адъювантной системной терапии.

Современные тенденции в лечении РМЖ характеризуются стремлением к максимальному улучшению качества жизни больных за счет сокращения объемов оперативного вмешательства — использования органосохраняющих операций и

ограничения показаний к подмышечной лимфаденэктомии [6].

Соответственно возрастает роль методов дополнительной адъювантной терапии — местных лучевых воздействий и системной химио- и гормонотерапии. Активная разработка проблемы РМЖ, проведение крупных мультицентровых контролируемых (рандомизированных) исследований и мета-анализа их результатов позволили разработать обоснованную тактику лечения РМЖ в зависимости от стадии заболевания, а также основных прогностических факторов.

Традиционно выбор метода адъювантной терапии основывался на важнейших прогностических признаках — степени вовлечения в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов и размерах опухоли. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах — отягчающий прогноз признак, указывающий на обязательность адъювантной системной терапии.

В то же время ответ на гормоно- и химиотерапию зависит от биологических особенностей

опухоли. В этом отношении важное значение имеет определение в опухоли содержания рецепторов стероидных гормонов.

Согласно современным представлениям, при РМЖ необходимо определять уровень экспрессии рецепторов эстрогенов (ЭР) и рецепторов прогестеронов (ПР) в опухоли. При рецепторположительном РМЖ прежде всего рассматривается возможность адъювантной гормонотерапии.

Важнейшим прогностическим признаком является также гиперэкспрессия/амплификация рецептора эпидермального фактора роста HER-2/neu. Указывая на общий неблагоприятный прогноз течения заболевания, в то же время этот показатель определяет принципиальную возможность применения трастузумаба (герцептина) — гуманизованного моноклонального антитела к HER-2/neu. В настоящее время возможность использования в адъювантной терапии РМЖ этого таргетного препарата, активного при HER-2/neu-положительном РМЖ, изучается в 4 крупных международных рандомизированных исследованиях (NSABP B-31, intergroup N 9831, BCRG-006 и HERA). Первые результаты исследования HERA, доложенные на последнем конгрессе ASCO (2005), указывают на возможность увеличения безрецидивной выживаемости больных с HER-2/neu-положительным статусом (+++) опухоли при использовании (дополнительно к стандартной адъювантной терапии) трастузумаба в течение 1 года.

При ретроспективном анализе материалов ряда исследований показано, что адъювантная терапия тамоксифеном эффективна у больных с HER-2/neu-отрицательной опухолью и не дает результата при HER-2/neu-положительном ее статусе. В то же время опухоли с гиперэкспрессией HER-2/neu высокочувствительны к антрациклинам, что, возможно, связано с ко-амплификацией генов HER-2/neu и топоизомеразы II- $\alpha$ .

Прогностическое значение имеет также степень злокачественности (grade) опухоли в зависимости от степени ее дифференцировки: G1 — высокодифференцированная опухоль, G2 — умереннодифференцированная, G3 — низкодифференцированная.

Появляется все больше доказательств наиболее высокой эффективности адъювантной химиотерапии у гормонорезистентных больных РМЖ с ЭР-отрицательной опухолью III степени злокачественности (G3) и высокой пролиферативной способностью.

В последнее время изучается возможность использования профиля экспрессии генов для

индивидуального выбора метода адъювантной терапии.

В ряде независимых исследований, проводящихся с 2002 г., установлено, что выделенные по профилю экспрессии генов подгруппы РМЖ имеют разные биологические характеристики, и это позволяет прогнозировать течение заболевания и предсказать ответ на терапию [5, 7].

Таким образом, в настоящее время в клинической практике индивидуальный выбор адъювантной терапии определяется на основании данных о стадии заболевания (в первую очередь — о наличии и числе метастазов в регионарных лимфатических узлах), рецепторном статусе и HER-2/neu-статусе опухоли, степени ее злокачественности и пролиферативной активности, а также с учетом возраста и менструального статуса больной.

Принято считать, что системная адъювантная терапия показана преобладающему большинству больных РМЖ, за исключением небольшой, наиболее прогностически благоприятной группы больных старше 35 лет с гормоночувствительной опухолью размером менее 1 см ( $T_{1ab}N_0M_0$ ), I степенью злокачественности (G1), без метастазов в лимфатические узлы. Прогностически благоприятны опухоли с тубулярным, муцинозным, папиллярным строением. Однако пока нет абсолютно достоверных критериев, позволяющих выделить больных, не нуждающихся в адъювантной терапии.

Представления об оптимальных методах системной химио- и гормонотерапии при операбельном РМЖ базируются на данных проспективных мультицентровых контролируемых (рандомизированных) исследований, систематически проводимых с 70-х годов прошлого века и включающих десятки тысяч больных.

Арсенал используемых средств системного воздействия — это гормонотерапия: антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, исключение функции яичников, в частности с помощью суперагонистов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона гипофиза (LH-RH), а также химиотерапия с использованием комбинаций цитостатиков. Это классическая для XX века комбинация CMF и комбинации, включающие антрациклины, а в последние годы — таксаны.

К концу XX века было убедительно доказано, что адъювантная терапия снижает риск рецидивов и смерти у женщин с первичным РМЖ вне зависимости от возраста, стадии и рецепторного статуса. Выявлено преимущество комбинированной химиотерапии перед монокимиотерапией. Установлено, что использование одного терапевтического режима в сроки более 6

мес не улучшает результаты, а у больных с гормонрецепторположительными опухолями последовательное применение химиотерапии и затем тамоксифена оказывает аддитивный терапевтический эффект, что включение в терапевтический режим антрациклинов повышает эффективность адъювантной терапии, что снижение доз противоопухолевых препаратов ухудшает результаты, однако использование высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией стволовых клеток, не повышая общей выживаемости больных, увеличивает вероятность токсической летальности.

В последние годы в исследованиях, посвященных адъювантной химиотерапии РМЖ, оценивается роль таксанов, сравниваются результаты применения комбинаций либо последовательного использования противоопухолевых препаратов, изучаются эффективность уплотненных (dose-dense) терапевтических режимов с сокращением интервала между циклами химиотерапии, а также роль первичной (предоперационной или неоадъювантной) химиотерапии.

Первым препаратом из группы таксанов, эффективность которого при РМЖ была доказана еще в начале 90-х годов, был таксол (паклитаксел); тогда же началось изучение целесообразности его использования в адъювантной терапии РМЖ.

Самым крупным было мультицентровое исследование CALGB 9344, организованное исследовательской группой CALGB [2]. Между 1994 и 1998 г. в исследование было включено 3121 больных РМЖ с метастазированием в регионарные лимфатические узлы, которым после операции проводилась адъювантная химиотерапия (в соответствии с протоколом исследования). К моменту публикации окончательных результатов (2003 г.) медиана наблюдения за больными равнялась 69 мес, причем 3/4 пациентов наблюдались не менее 5 лет. Задачей исследования было оценить возможность улучшения результатов адъювантной химиотерапии за счет повышения дозы доксорубина или включения в терапевтический режим таксола (паклитаксела).

Больные были объединены в группы, получавшие химиотерапию в одном из 3 вариантов режима АС (циклофосфан в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> + доксорубин в дозе 60, 75 либо 90 мг/м<sup>2</sup>). После 4 циклов АС проводилась новая рандомизация больных: одни получали дополнительно 4 цикла таксола в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед, другие только наблюдались.

При 5-летнем сроке наблюдения оказалось, что в группах доксорубина доза не влияла на безрецидивную выживаемость больных:

соответственно 69; 66 и 67% среди получавших доксорубин в дозе 60; 75 и 90 мг/м<sup>2</sup>.

В то же время дополнительное использование таксола достоверно улучшало отдаленные результаты лечения. Относительный риск рецидива заболевания снизился на 17% (p=0,0023), риск смерти — на 18% (p=0,0064). 5-летняя безрецидивная выживаемость больных, получавших таксол, составила 70%, а среди не получавших его — 65%, общая выживаемость — соответственно 80 и 77%.

Наиболее выражена эффективность таксола в группе ЭР-отрицательных больных. Переносимость дополнительных курсов таксола была относительно удовлетворительной. Гематологическая токсичность при использовании таксола оказалась значительно ниже, чем при применении комбинации АС даже с минимальной (60 мг/м<sup>2</sup>) дозой доксорубина (гранулоцитопения и инфекции, требующие применения антибиотиков, соответственно — у 11 и 17%). Реакции гиперчувствительности зарегистрированы у 6% больных, получавших таксол, нейротоксичность в виде парестезий — у 15%, сенсорная нейротоксичность с функциональными нарушениями — у 3%. Частота проявлений кардиотоксичности при использовании таксола не увеличивалась.

Таким образом, результаты исследования CALGB 9344 показали, что включение таксола в режимы адъювантной химиотерапии улучшает отдаленные результаты лечения больных операбельным РМЖ и вполне переносимо.

С 1998 г. стандартом адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ с метастазами в регионарные лимфатические узлы в США и ряде других стран стало использование 4 курсов комбинации доксорубина с циклофосфаном с последующим применением таксола (обычно 4 курса с интервалом 3 нед; после сообщений о большей эффективности уплотненных (dose-dense) режимов стали использовать также интервал 2 нед, что требует одновременного применения колониестимулирующих факторов (КСФ).

Возможность использования 4 курсов паклитаксела после 4 курсов АС в адъювантной химиотерапии РМЖ с метастазами в лимфатические узлы включена в минимальные клинические рекомендации ESMO 2004 г. [1].

Другое крупное мультицентровое рандомизированное исследование NSABP B-28 оценивает результаты лечения 3060 больных операбельным РМЖ с метастазами в регионарные лимфатические узлы, которым после операции проводилась адъювантная химиотерапия в виде 4 курсов АС (доксорубин — 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан —

600 мг/м<sup>2</sup>) с интервалом 3 нед, затем проводили либо 4 цикла паклитаксела в дозе 225 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 ч каждые 3 нед); либо больные только наблюдались [3]. Пациенты моложе 50 лет с опухолями ЭР+ и все больные старше 50 лет получали дополнительно тамоксифен в течение 5 лет.

При наблюдении (медиана 64,6 мес) оказалось, что риск рецидива в группе больных, получавших таксол, снижался на 17% (относительный риск — 0,83; 95% ДИ 0,72—0,95; p=0,006). 5-летняя безрецидивная выживаемость составила для больных, получавших таксол, 76±2% (в контрольной группе — 72±2%). Улучшение общей выживаемости не достигало статистической достоверности; общая 5-летняя выживаемость в обеих группах составила 85±2%. Переносимость терапии была приемлемой. При использовании таксола проявления нейротоксичности III степени зарегистрированы у 18% больных, артралгии и миалгии — у 12%, проходящая гранулоцитопения — у 3%, фебрильная нейтропения — у 3%, тромбоэмболические осложнения — у 1%, выраженные реакции гиперчувствительности — у 1% больных. Проявления кардиотоксичности отмечались у 0,9% больных, получавших таксол, и у 1% больных контрольной группы.

Следующий вошедший в клиническую практику препарат из группы таксанов — доцетаксел (таксотер), обладающий выраженной противоопухолевой активностью при РМЖ, также изучается как возможный компонент адъювантной химиотерапии.

Исследование BCIRG001, в котором у 1491 больной РМЖ сравнивали результаты адъювантной химиотерапии в режимах ТАС (доцетаксел — 75 мг/м<sup>2</sup>, доксорубин — 50 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид — 500 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед — 6 циклов) и FАС (5-фторурацил — 500 мг/м<sup>2</sup>, доксорубин — 50 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан — 500 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед — 6 циклов), показало, что режим ТАС обладает преимуществом перед стандартным режимом FАС как по показателям

безрецидивной выживаемости (28% снижения риска рецидива; p=0,001), так и по общей выживаемости (30% снижения риска смерти; p=0,008). 5-летняя безрецидивная выживаемость у больных, получавших ТАС, составила 75%, у получавших FАС — 68% (p=0,001), общая выживаемость — соответственно 87 и 81% (p=0,008). Увеличение выживаемости не зависело от количества пораженных лимфатических узлов, гормонального и HER-2-статуса [4].

Режим ТАС также разрешен для применения в адъювантной терапии РМЖ. Следует, однако, иметь в виду, что гематологическая токсичность комбинации ТАС существенно выше, чем стандартной комбинации FАС: нейтропения II—IV степени отмечена соответственно у 65,5 и 49,3% больных, а частота фебрильной нейтропии — 24,7 и 2,5%.

Очевидно, что таксаны, которые могут улучшать результаты адъювантной химиотерапии, целесообразно применять и в прогностически неблагоприятных группах больных РМЖ с метастазами в подмышечные лимфатические узлы. Выбор оптимального для каждой больной терапевтического режима должен определяться не только индивидуальной степенью риска, но и оценкой переносимости адъювантной терапии.

Предметом дальнейших исследований являются усовершенствование режимов адъювантной химиотерапии, в частности изучение возможности сочетания содержащих таксаны режимов с таргетными препаратами, а также оценка роли неoadъювантной терапии раннего РМЖ.

Дальнейший прогресс в этой области лечения РМЖ связан с включением в режимы адъювантной терапии новых противоопухолевых препаратов, использованием новых методик применения уже известных и апробированных препаратов, а также изучением новых молекулярных маркеров, которые позволят точнее предсказывать ответ на противоопухолевую терапию и способствовать выбору оптимального терапевтического режима для больных РМЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). — М., 2004.
2. Henderson I.C., Berry D.A., Demetri G.D. et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer // *J. Clin. Oncology*. — 2003; 21 (6): 967—983.
3. Mamounas E., Bryant J., Lembersky B. et al. Paclitaxel after Doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant Chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28 // *J. Clin. Oncology*. — 2005; 23, 16, 3686—3696.
4. Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al. TAC improves disease-free survival and overall survival over FAC in node-positive early breast cancer patients, BCIRG 001: 55 months follow-up. // *Breast Cancer Treat.* — 2003; 76:2a (abstract 43; suppl 1).
5. van'T Veer L.J., Dae H., van de Vijver M.J. et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer // *Nature*. — 2002; 415: 530—536.
6. Veronesi U. Changing Therapeutics in Breast Cancer The Breast Primary Therapy of Early Breast Cancer 9<sup>th</sup> International Conference. — 2005, January 26—29, StGallen Abstract Book S-1.
7. Winer E., Carey L.A., Dowsett M., Tripathy D. Beyond Anatomic staging: Are we Ready to Take The Leap to Molecular Classification, ASCO 2005 Educational Book, 46—59. — ASCO 2005.