

Адъювантная терапия раннего рака молочной железы

И.В. Высоцкая

ГБОУ 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая vysotskaya.irina@mail.ru

В статье рассмотрены основные подходы, используемые при адъювантном лечении больных ранними стадиями рака молочной железы. Определены наиболее эффективные комбинации химио- и эндокринотерапии и терапии молекулярнонаправленного действия при различном фенотипе опухоли, выработанные на основании многоцентровых рандомизированных исследований.

Ключевые слова: рак молочной железы, эндокриночувствительность, категории риска рецидивирования, молекулярнонаправленная терапия, Her-2-статус опухоли

Adjuvant therapy for early breast cancer

I.V. Vysotskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia

The paper considers the main approaches used in the adjuvant treatment of patients with early breast cancer. The most effective combinations of chemical endorinotherapy and molecular-oriented therapy have been determined for different phenotypes of a tumor, by analyzing the results of multicenter randomized studies.

Key words: breast cancer, endocrine-sensitive, recurrence risk categories, molecular-oriented therapy, Her-2 status of a tumor

Поиски наиболее оптимального варианта адъювантной терапии больных раком молочной железы (РМЖ) насчитывают не одно десятилетие. К началу настоящего столетия проведено несколько сотен крупных рандомизированных исследований, оценивающих эффективность различных комбинаций лекарственного лечения [1, 2]. Результаты метаанализов выполненных работ убедительно продемонстрировали явную выгоду, которую можно получить в показателях выживаемости от различной системной терапии.

Выбор цитостатиков для адъювантного лечения определяется прогностическими характеристиками и категориями риска рецидивирования в каждом конкретном случае.

В зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов (ЛУ) в разных возрастных группах показатели 5-летней безрецидивной выживаемости при использовании полихимиотерапии (ПХТ) увеличиваются следующим образом:

- на 14,6% у больных с N+ моложе 50 лет и на 5,9% у пациенток в возрасте 50–69 лет;
- на 9,9% у больных с N- моложе 50 лет и на 5,3% у пациенток в возрасте 50–69 лет (рис. 1).

Проведение ПХТ сопровождается повышением абсолютных показателей 5-летней безрецидивной выживаемости при различном статусе стероидных рецепторов в опухоли:

- на 13,2% у больных моложе 50 лет с отрицательными по рецепторам эстрогена (РЭ-) опухолями и на 7,6% — при рецепторопозитивности (РЭ+) новообразования;

- в возрасте 50–69 лет результаты аналогичны — при ЭР+-опухолях прирост выживаемости равен 4,9%, а при ЭР- — 9,6% (рис. 2) [2].

Изменение режимов лекарственной терапии связано как с появлением более эффективных лекарственных форм, так и с синтезом препаратов, направленных на молекулярные мишени, свойственные конкретной опухоли. Адъювантная терапия конца прошлого века ассоциируется с повышением частоты использования антрациклинов. К началу современного столетия в связи с появлением и клиническим применением вначале таксанов, а затем трастузумаба спектр и эффективность этого этапа комплексной терапии увеличились [3].

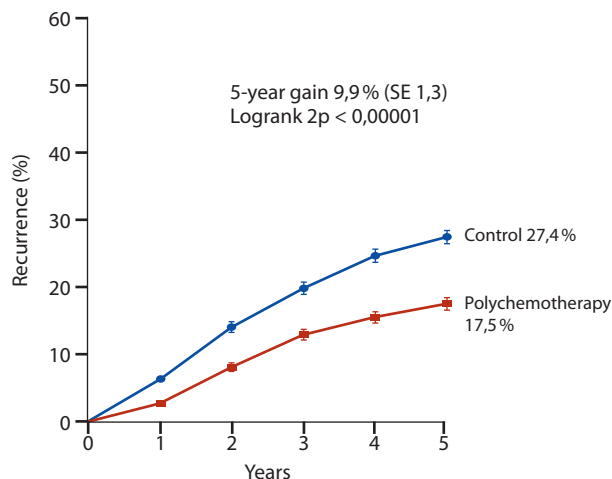
Сегодня к режимам с доказанной эффективностью относят следующие: из схем первого поколения — CMF, AC, второго — FAC, FEC, DC, AC/P, третьего — FEC/D, AC/wP, ddAC/P, TAC (табл. 1).

Таблица 1. Эффективность различных режимов ПХТ: антрациклины + таксаны vs без таксанов (> 30 тыс. пациенток, 82% с N+)

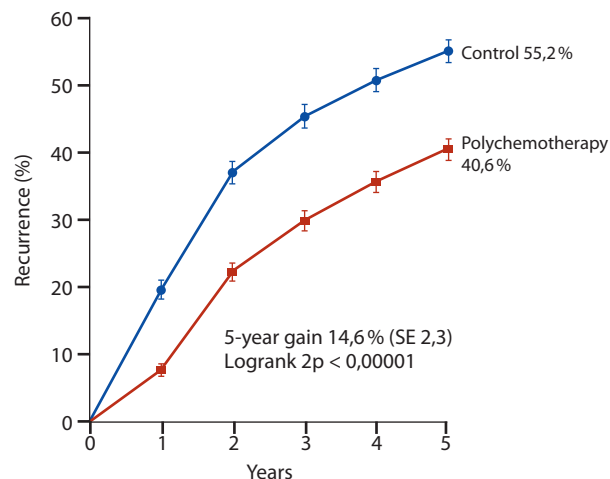
Показатель	Уровень ответа	5-летняя выживаемость	p
Рецидив	0,86	2,9	< 0,00001
Смертность	0,88	1,4	0,0001

Основные рекомендации, касающиеся применения различных вариантов химиотерапии (ХТ) в адъю-

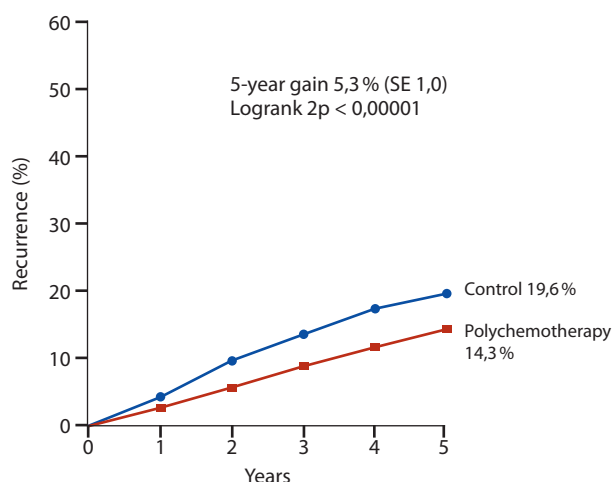
Entry age < 50 years: node-negative



Entry age < 50 years: node-positive



Entry age 50–69 years: node-negative



Entry age 50–69 years: node-positive

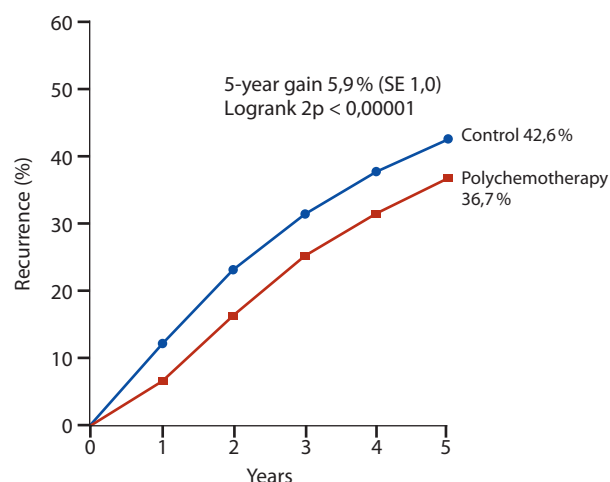


Рис. 1. Эффективность ПХТ при различном статусе регионарных ЛУ

вантном лечении больных ранним РМЖ, сводятся к следующему:

1) режимы, включающие антрациклины/таксаны, обеспечивают значительное увеличение как общей, так и безрецидивной продолжительности жизни;

2) последовательное применение антрациклинов и таксанов более оправдано, так как наряду с сохранением высокой эффективности их использование отличается лучшей переносимостью в отличие от комбинированных режимов;

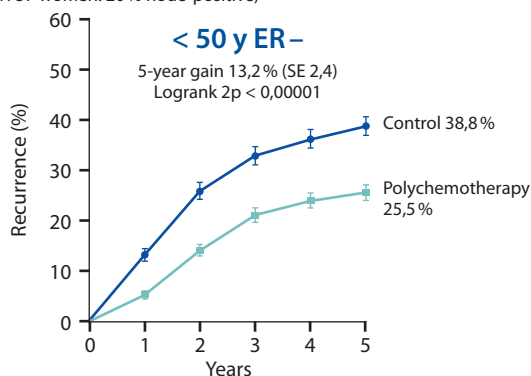
3) наиболее эффективные варианты применения таксанов — доцетаксел — 1 раз в 3 нед, паклитаксел — 1 раз в нед;

4) 4 ТС лучше, чем 4 АС, назначение их наиболее оптимально в случае наличия противопоказаний к введению антрациклинов [3–11].

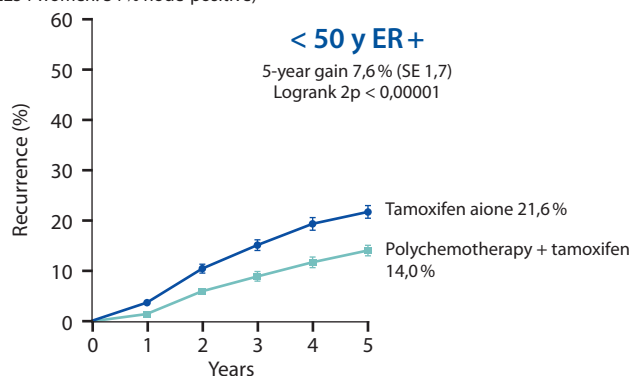
Несомненно, актуальным является вопрос о пользе включения цитостатического лечения в адъювантную терапию больных с гормоночувствительными (HR+) опухолями. Согласно данным ретроспективного анализа далеко не все пациентки выигрывают от этой тактики. Более того, больные с высоким уровнем стероидных рецепторов, низким Ki-67 и отсутствием гиперэкспрессии Her-2 в опухоли, а также пациентки категорий низкого и промежуточного риска развития рецидива, вероятно, получают незначительную пользу от лечения цитостатиками либо совсем ее не получают. С другой стороны, у части больных проведение ХТ с последующим эндокринным лечением позволяет достичь преимущества (табл. 2) [12].

Полноценную информацию при отборе категории больных, для которых польза может оказаться весьма

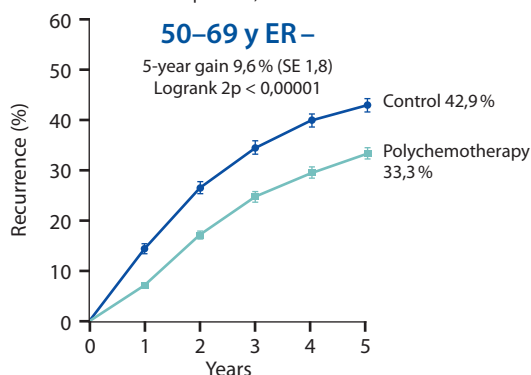
Entry age < 50 years, ER-poor: polychemotherapy vs not
(1757 women: 20% node-positive)



Entry age < 50 years, ER-positive: polychemotherapy + tamoxifen vs tamoxifen alone
2254 women: 34% node-positive)



Entry age 50–69 years, ER-poor: polychemotherapy vs not
(4071 women: 66% node-positive)



Entry age 50–69 years, ER-positive: polychemotherapy + tamoxifen vs tamoxifen alone
(11 333 women: 73% node-positive)

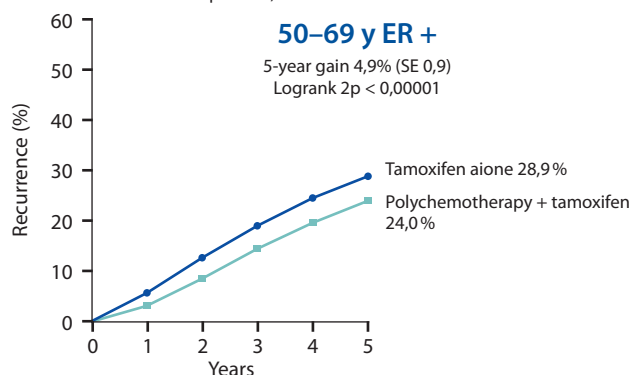


Рис. 2. Эффективность ПХТ при различном рецепторном статусе опухолей

значимой, можно получить с помощью генной панели определения коэффициента вероятности развития рецидива (Онкотайп-DX21). В результате изучения 16 раковых и 5 референсных генов были сформированы категории риска: низкий риск — коэффициент группы (RS) < 18, промежуточный — $18 \leq RS < 31$ и высокий — $RS \geq 31$ [12]. Отмечена четкая взаимосвязь между увеличением частоты возникновения рецидивов и нарастанием категории риска (табл. 3).

Таблица 2. Средняя величина снижения риска развития рецидива (%)

Показатель	8541 Lo — Hi	9344 Tax	9741 q3—q2	Всего Lo—q2	Абсолютное преимущество
ОВ РЭ–	21	25	24	55	+22,8
ОВ РЭ+	9	12	8	26	+7
БРВ РЭ–	17	24	28	55	+16,7
БРВ РЭ+	6	11	8	23	+4

Примечание. ОВ — общая выживаемость, БРВ — безрецидивная выживаемость.

В исследованиях NSABP B-14 и NSABP B-20 продемонстрирована эффективность применения адъювантной ХТ при различном коэффициенте риска развития рецидива в группе эндокриночувствительных больных (рис. 3, 4).

Рецепторы к стероидным рецепторам в опухоли — ключевая прогностическая характеристика. С другой стороны, рецепторный статус является предиктором использования различных вариантов эндокринного

Таблица 3. Рецидивирование в зависимости от категорий риска

Группа риска	Число больных, %	Число рецидивов, % (10-летние показатели)	95% ДИ*
Низкий (RS < 18)	51	6,8	4,0–9,6
Промежуточный ($18 \leq RS < 31$)	22	14,3	8,3–20,3
Высокий (RS ≥ 31)	27	30,5	23,6–37,4

* ДИ — доверительный интервал.

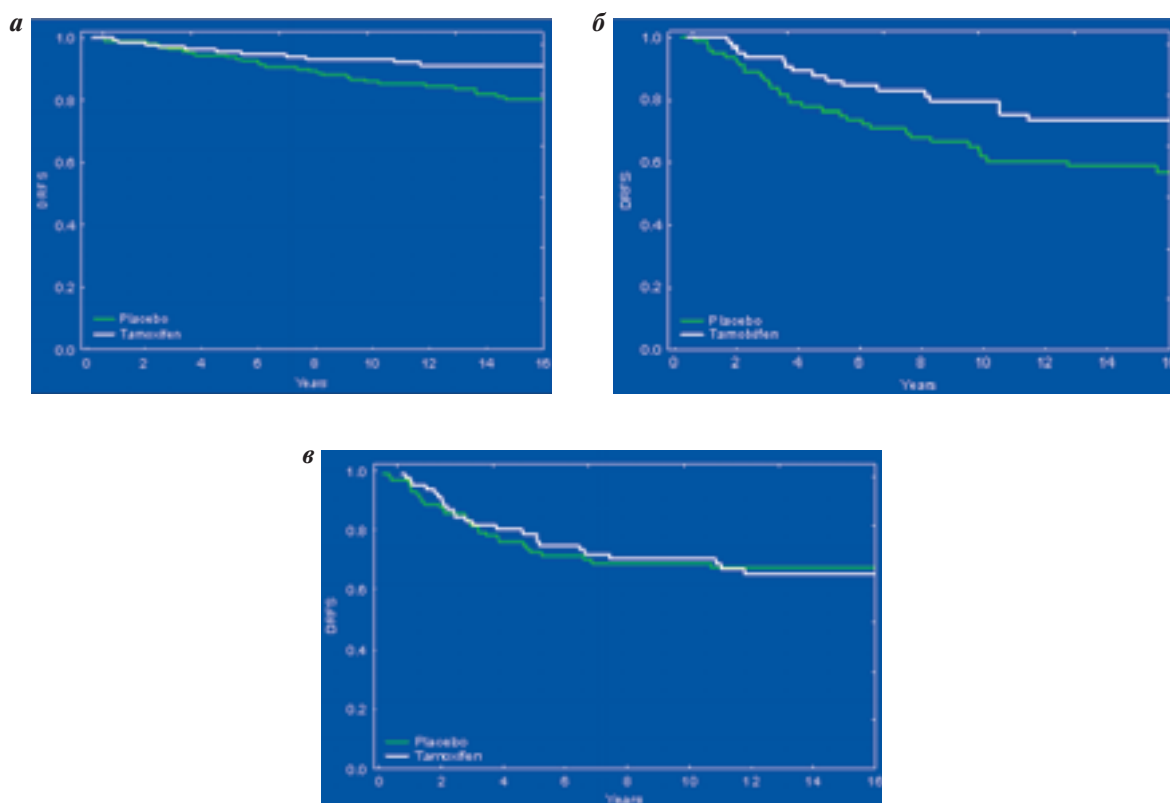


Рис. 3. Результаты исследования NSABP B-14: а — низкий риск ($RS < 18$); б — промежуточный риск ($18 \leq RS < 31$); в — высокий риск ($RS \geq 31$)

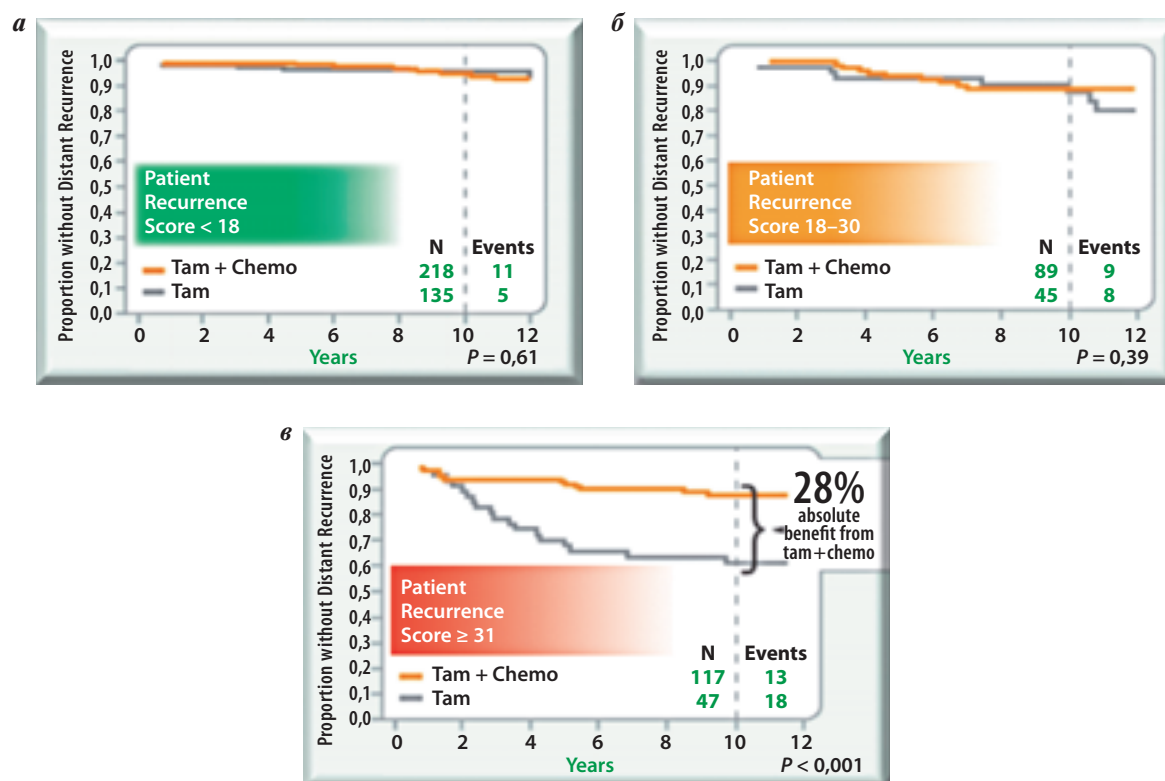
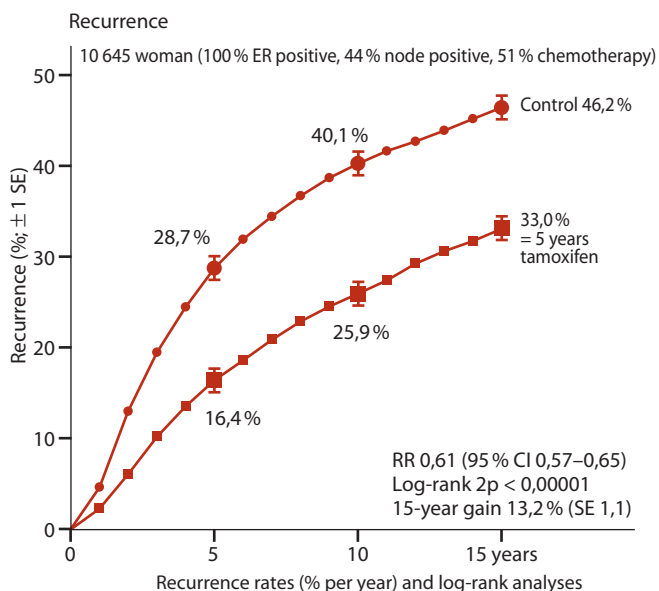
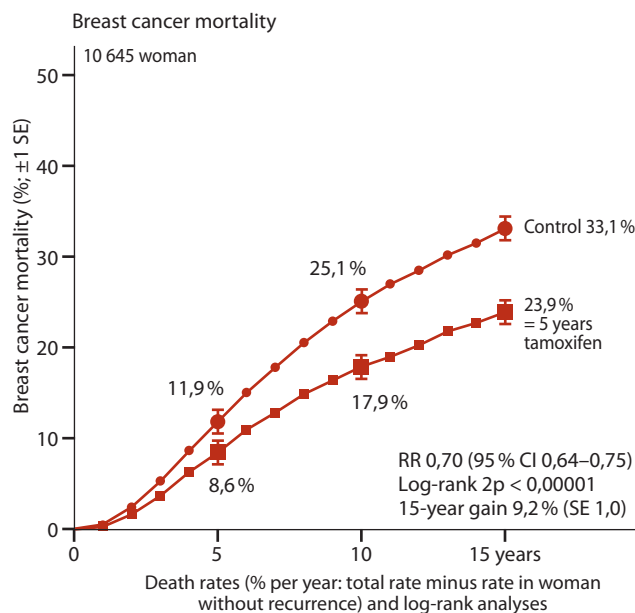


Рис. 4. Результаты исследования NSABP B-20: а — низкий риск ($RS < 18$); б — промежуточный риск ($18 \leq RS < 31$); в — высокий риск ($RS \geq 31$)



	Years 0–4	Years 5–9	Years 10–14	Year 15+
Tamoxifen	3,74 (891/23 819)	2,62 (454/17 315)	2,06 (220/10 657)	1,75 (88/5034)
Control	6,71 (1466/21 862)	3,46 (499/14 420)	2,11 (182/8620)	1,76 (71/4045)
Rate ratio	0,53 (SE 0,03)	0,68 (SE 0,06)	0,97 (SE 0,10)	0,88 (SE 0,16)
(O-E)/V	-343,3/535,1	-82,5/217,5	-3,3/93,3	-4,4/35,5



	Years 0–4	Years 5–9	Years 10–14	Year 15+
Tamoxifen	1,79 (SE 0,08)	2,25 (SE 0,11)	1,54 (SE 0,11)	1,48 (SE 0,16)
Control	2,46 (SE 0,10)	3,23 (SE 0,13)	2,28 (SE 0,14)	1,89 (SE 0,19)
Rate ratio	0,71 (SE 0,05)	0,66 (SE 0,05)	0,68 (SE 0,08)	0,88 (SE 0,14)
(O-E)/V	-84,4/244,8	-95,8/233,2	-38,6/99,4	-5,7/42,6

Рис. 5. Влияние тамоксифена на отдаленную результативность лечения

лечения. История этого способа лекарственной терапии хорошо известна, и связана прежде всего с антиэстрогенами. Аджьювантное применение тамоксифена в группе менопаузальных больных с рецепторопозитивным РМЖ является стандартом терапии на протяжении как минимум 30 лет [1]. Однако это далеко не вся когорта пациенток, у которых удастся достоверно увеличить продолжительность жизни. Метаанализ EBCCTG [4] определил выигрыш в 15-летней выживаемости от 5-летнего приема тамоксифена для больных моложе 45 лет в 10,6 и 11,7% в возрастном интервале 55–69 лет. В целом применение тамоксифена способствует увеличению общей выживаемости на 15-м году на 9,2%, а безрецидивной — на 13,2% (рис. 5).

Тамоксифен — эффективное дополнение системной терапии при различном статусе регионарных ЛУ. В соответствии с результатами метаанализа EBCCTG [4] добавление тамоксифена к ХТ приводит к увеличению 10-летней безрецидивной выживаемости на 6,6% у N-негативных и на 12% — у N-позитивных больных (рис. 6).

В метаанализе EBCCTG [3] выживаемость больных после 5-летнего приема тамоксифена варьирует практически при любом типе опухолей в зависимости от различного рецепторного статуса (табл. 4).

С началом XXI в. в эндокринотерапии произошли значительные изменения. Появление целой группы препаратов с принципиально иным механизмом действия повлекло за собой серию рандомизированных исследований по

оценке их эффективности в рамках адьювантного лечения. Прежде всего это касается ингибиторов ароматазы.

Классические направления использования этих препаратов сводятся к следующему:

- 1) инициальная терапия;
- 2) переход после антиэстрогенов;
- 3) комбинированное применение.

Инициальные и самые крупные работы, касающиеся оценки эффективности ароматазных ингибиторов как препаратов начальной гормонотерапии, АТАС и BIG-98, включившие > 9 тыс. пациенток, продемонстрировали весьма позитивные результаты. Метаанализ адьювантных исследований сравнительной эффективности инициальной терапии тамоксифеном и ингибиторами ароматазы в группе менопаузальных больных с РЭ+–

Таблица 4. Изменения безрецидивной выживаемости в зависимости от статуса рецепторов к стероидным гормонам в опухоли

Рецепторный статус	Изменение выживаемости, %
РЭ+РП+	12,9
РЭ+РП-	15
РЭ-РП+	1,6
РЭ-РП-	1,6

Примечание. РП — рецепторы прогестерона.

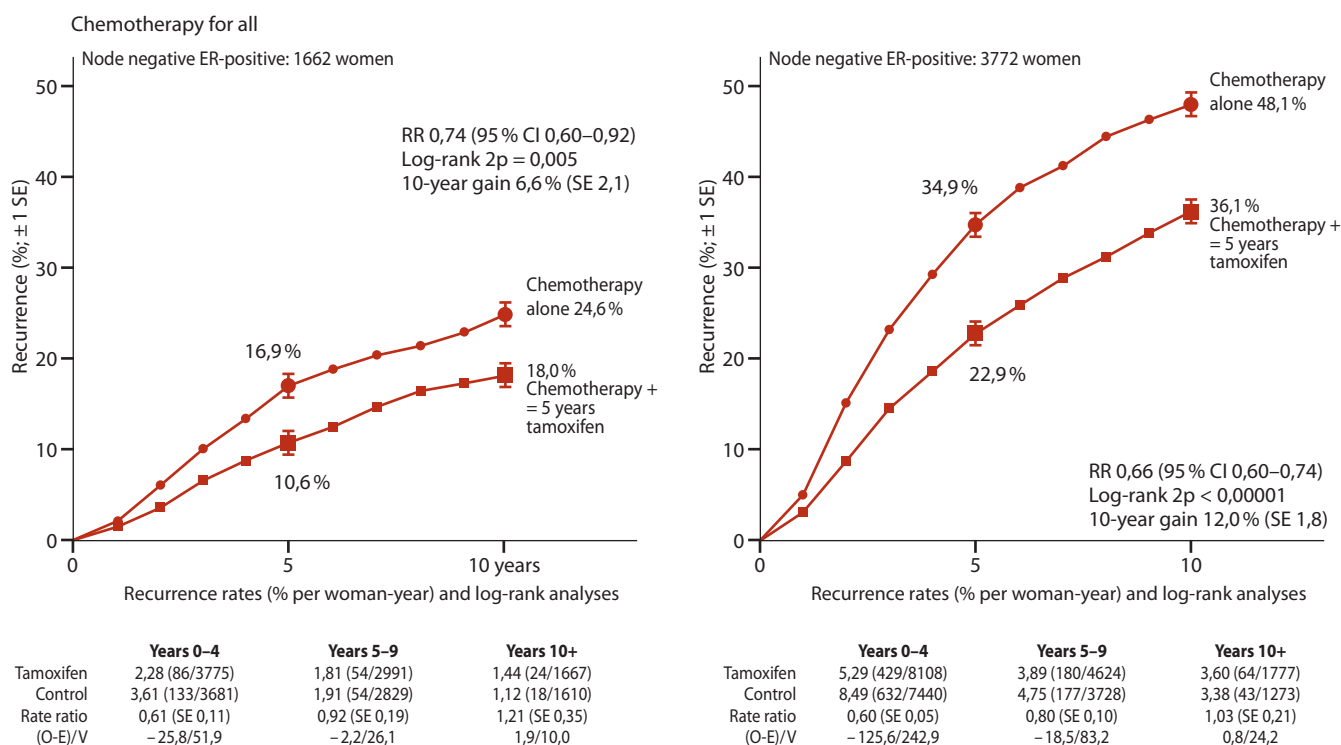


Рис. 6. Влияние тамоксифена на выживаемость больных при различном рецепторном статусе опухолей

опухолями продемонстрировал преимущества использования последних для выбранной когорты больных (рис. 7).

На 8-летнем интервале выигрыш в безрецидивной выживаемости от применения ингибиторов ароматазы составил 3,9% и только 0,5% — по общему показателю [13].

Привлекательность исследования BIG-98 связана еще с одним вопросом, а именно — с возможностью смены терапии. Этот вопрос закономерен, поскольку

известно, что, несмотря на применение тамоксифена, у части больных в первые 2,5 года выживаемость значительно уменьшается за счет реализации метастатической болезни. Это прежде всего касается пациенток постменопаузального возраста с диаметром опухоли > 2 см, высокой степенью злокачественности, поражением > 1 регионарного ЛУ и наличием лимфоваскулярной инвазии. Применение ингибиторов ароматазы становится для данной категории пациенток эффективной 2-й линией лечения.

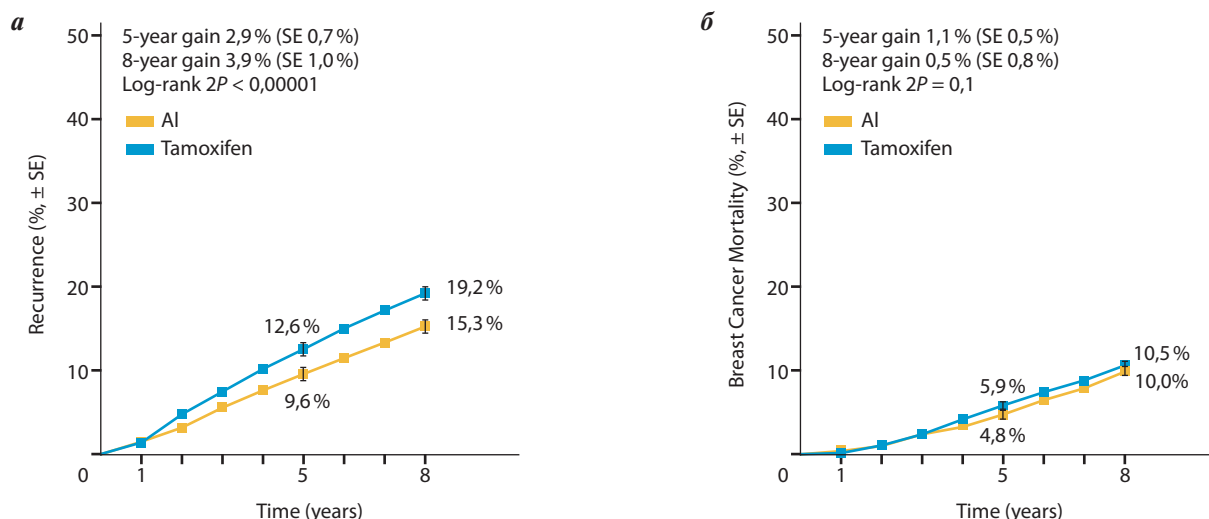


Рис. 7. Тамоксифен vs ингибиторы ароматазы — сравнительный анализ эффективности: а — развитие рецидива; б — смертность от РМЖ

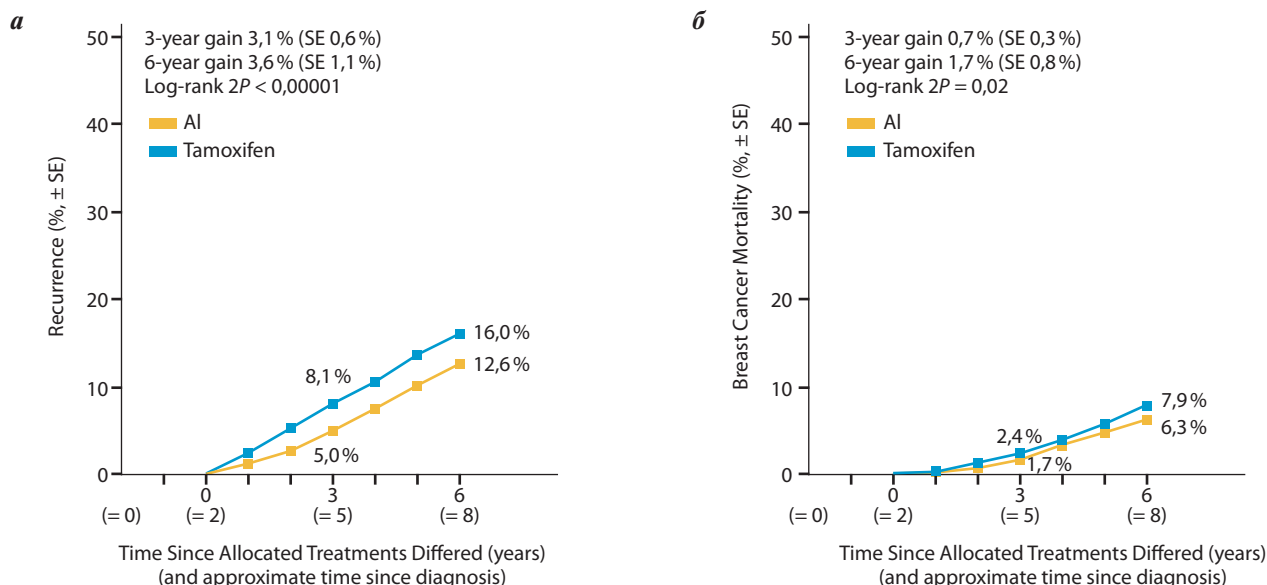


Рис. 8. Ингибиторы ароматазы vs тамоксифен — метаанализ: а — развитие рецидива; б — смертность от РМЖ

Статистическое увеличение продолжительности жизни больных ранним РМЖ, получавших после 5-летнего лечения тамоксифеном летрозол, зарегистрировано в протоколе MA17. При этом существенное ($p = 0,04$) преимущество в общей продолжительности жизни было зарегистрировано в подгруппе пациенток (46%) с loco-регионарным прогрессированием [14].

Метаанализ 4 крупных рандомизированных исследований (ARNO, IES, ITA, ABCSG VIII) в контексте идеологии смены вариантов адъювантной эндокринотерапии продемонстрировал выигрыш в безрецидивной выживаемости, равный 3,6%, и в общей — 1,7%. Период наблюдения соответствовал 6 годам при числе включенных пациенток > 9 тыс. (рис. 8).

Таким образом, в большинстве работ показано, что ингибиторы ароматазы позволяют достичь большего выигрыша в безрецидивной выживаемости по сравнению с тамоксифеном. Продолжение гормонотерапии

этим препаратом после лечения тамоксифеном — не хуже, чем инициальное лечение, особенно при высоком риске развития рецидива.

Прорыв в лекарственном лечении РМЖ, безусловно, связан с клиническим внедрением при Her-2-положительном РМЖ первого молекулярнонаправленного препарата — трастузумаба. Характеризуя эффективность препарата на основании результатов, полученных в исследованиях HERA и B31/№ 9831, G.N. Hortobagyi [15] назвал их «не эволюционными, а революционными, которые должны полностью изменить подходы в лечении...» (рис. 9).

На сегодняшний день трастузумаб служит стандартом терапии Her-2-положительного РМЖ, и включение его в адъювантную терапию определяет достоверное увеличение выживаемости, снижение смертности, частоты развития местных рецидивов и отдаленных метастазов (рис. 10) [5, 11–16].

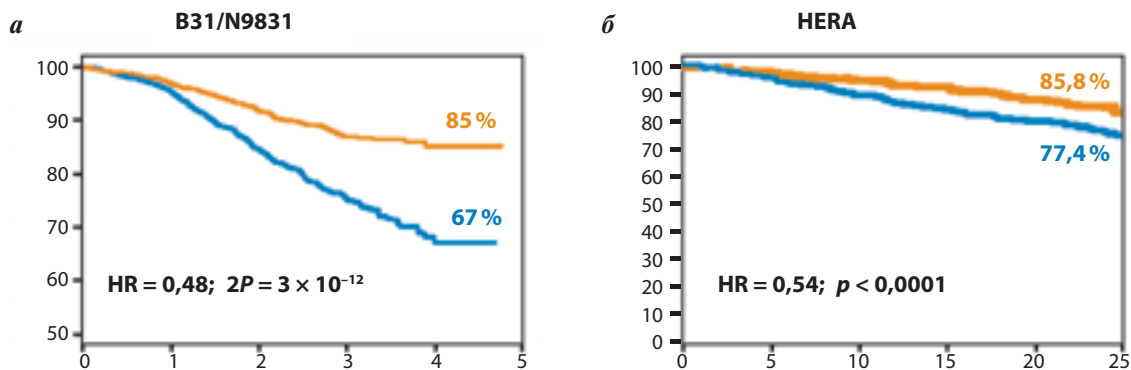


Рис. 9. Влияние трастузумаба на продолжительность жизни больных: а — согласно результатам исследования B31/№ 9831; б — по данным исследования HERA

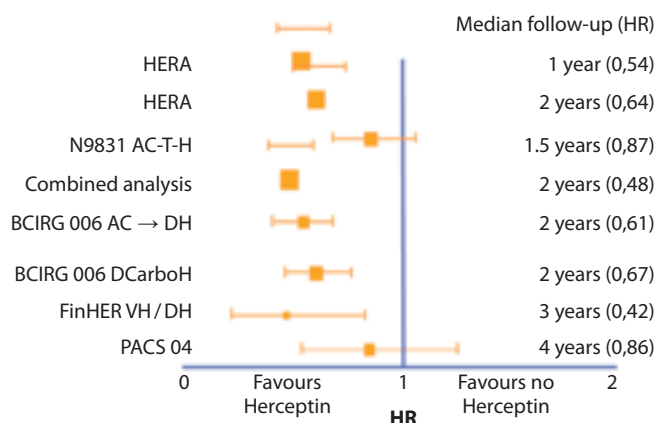


Рис. 10. Основные исследования по оценке эффективности трастузумаба

Однако возникает другой вопрос — когда можно ожидать наибольшей результативности: при последовательном или одновременном применении таргета? Наиболее показательны в этом смысле результаты протокола BCIRG006 (рис. 11).

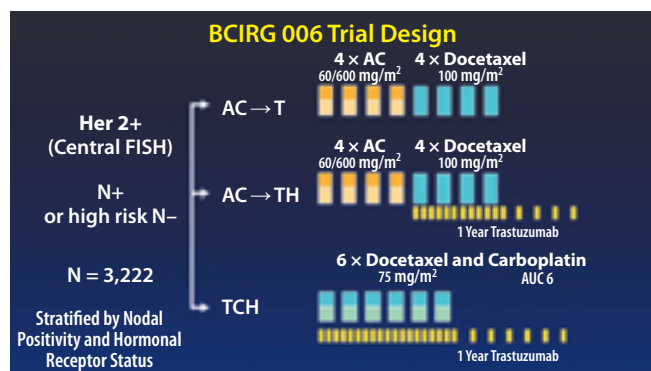


Рис. 11. Дизайн исследования BCIRG 006

Полученные данные свидетельствуют об альтернативности отдаленных результатов в подгруппах, где трастузумаб был использован или после антрациклинов совместно с доцетакселом, или одновременно с безантрациклиновым режимом [6, 17]. При этом эффективность схемы без включения трастузумаба была достоверно ниже (рис. 12).

Тем не менее следует учитывать частоту возникновения кардиотоксических эффектов, которая была достоверно выше в группе больных, получавших антрациклины [16].

Таким образом, в настоящее время при Her-2-позитивном РМЖ эффективность использования любого режима ХТ с последующим назначением трастузумаба в течение 1 года считается доказанной. Выбор возможен из вариантов АС→ТН (доксорубицин и циклофосфамид → доцетаксел и трастузумаб) или ТСН (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб) с последующей терапией трастузумабом. При этом с позиций кардиотоксичности второй вариант более предпочтителен.

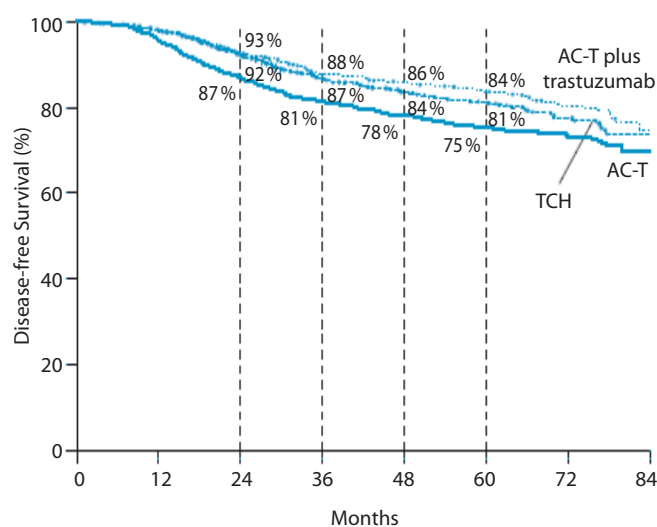
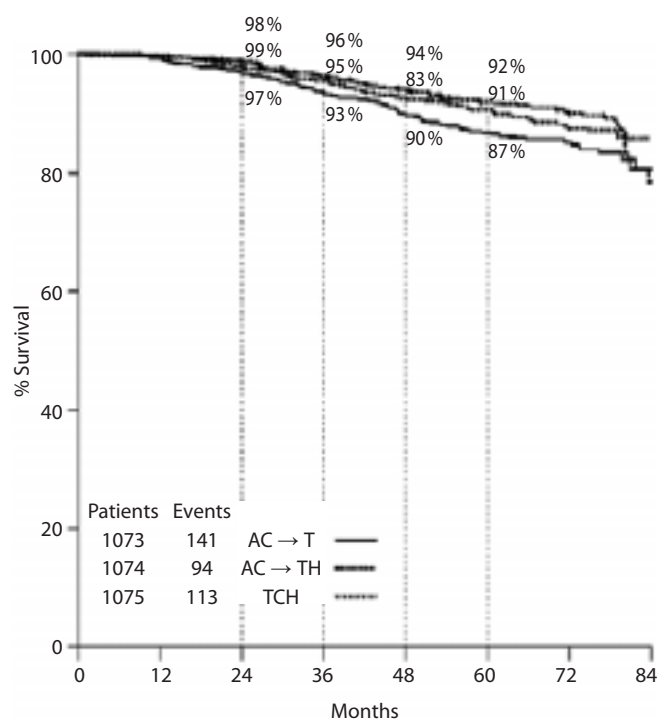


Рис. 12. Результаты исследования BCIRG 006

Безусловно, сложившаяся тактика будет меняться. Изучаются новые мишени, создаются новые молекулярнонаправленные препараты (ингибиторы mTOR, P13K, PARP и др.) и цитостатические агенты (эрибулин, иксабепилон и пр.), проходят клинические исследования оценки эффективности новых моноклональных антител (нератиниб, эверолимус, TDM-1 и т. д.). Современные подходы в терапии, основанные на изучении генетического портрета опухоли, все сильнее индивидуализируют лечебную тактику, что создает реальные перспективы к выздоровлению все большего числа пациенток.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов В.И. Адювантная гормонотерапия у больных в менопаузе. ОЖРС 2010;(3):26–9.
2. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>
3. EBCTCG, 2011 (в печати).
4. EBCCTG. Lancet 2011.
5. Spielmann M., Roché H., Humblet Y. et al. Three-year follow-up of trastuzumab following adjuvant chemotherapy in node positive HER2-positive breast cancer patients: results of the PACS-04 trial. SABCS, 2007.
6. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1659–72.
7. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. Et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673–84.
8. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. BCIRG 006. SABCS, 2006.
9. Smith I., Procter M., Gelber R.D. et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2007;369:29–36.
10. Perez E. Aromatase inhibitors and bone health. ASCO 2005; abstr 1824.
11. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.-L., Bono P. et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006;354:809–20.
12. Berry D.A., Cirincione C., Henderson C. et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. JAMA 2006;295:1658–67.
13. Dowsett M., Cuzick J., Ingle J. et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol 2010;28(3):509–18.
14. Стенина М.Б. Трастузумаб в лечении рака молочной железы: от теории к практике. Совр онкол 9(3):9–12.
15. Hortobagyi G.N. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1734–6.
16. Артамонова Е.В., Королева И.А. Her-2-позитивный рак молочной железы: выбор режима адъювантной терапии с учетом проблемы кардиотоксичности. Эффект фармакотер 2011;(1):26–9.
17. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011;365:1273–83.
18. Paik S., Tang G., Shak S. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. N Engl J Med 2004;351(27):2817–26.