

ASCO 2005: РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.А. Тюляндин
 ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Прошедший съезд ASCO стал триумфом биологически направленной терапии при лечении больных раком молочной железы (РМЖ).

Представленные исследования убедительно свидетельствовали о том, что моноклональные антитела трастузумаб и бевацизумаб при их добавлении к химиотерапии существенно улучшают результаты лечения больных РМЖ на всех стадиях процесса.

Лечение операбельного РМЖ

Трастузумаб (герцептин) прочно вошел в арсенал средств, используемых для лечения больных метастатическим РМЖ с гиперэкспрессией HER2. Как правило, трастузумаб назначают в комбинации с противоопухолевыми препаратами — такими, как таксаны, винорельбин, производные платины, с которыми отмечается синергизм противоопухолевого действия. Высокая эффективность трастузумаба у больных с метастатическим процессом стала основанием для использования препарата при проведении адъювантной терапии после мастэктомии. На съезде ASCO были доложены предварительные результаты 2 рандомизированных исследований по использованию трастузумаба в качестве адъювантной терапии. В исследованиях NSABP-31 и NCCTG N-9831 больным с метастазами в подмышечные лимфатические узлы или высоким риском и наличием гиперэкспрессии HER2 проводили 4 курса адъювантной химиотерапии АС (доксорубин и циклофосфан) и затем 4 курса лечения паклитакселом в дозе 175 мг/м² каждые 3 нед (1-я, контрольная группа) [21, 24]. Во 2-й, основной группе, после окончания 4 курсов АС назначали паклитаксел в дозе 80 мг/м² еженедельно в течение 12 нед и одновременно трастузумаб в 1-ю неделю в дозе 4 мг/кг, затем — 2 мг/кг еженедельно в течение 52 нед. Больным с положительными рецепторами стероидных гормонов назначали тамоксифен или анастрозол (аримидекс). Больные 3-й группы получали трастузумаб в течение 52 нед после окончания лечения паклитакселом с тем, чтобы определить, какой режим назначения трастузумаба и химиотерапии (одновременный или последовательный) предпочтительнее. Результаты, полученные в последней группе, еще не анализировались. Известны результаты лечения 3351 больной при среднем сроке наблюдения около 2 лет. За это время отмечено прогрессирование процесса у 395 больных: 261 — в группе химиотерапии и 134 — в группе трастузума-

ба. Это означает сокращение риска развития прогрессирования заболевания на 52% и увеличение 3- и 4-летней безрецидивной выживаемости соответственно на 12 и 18% по сравнению с контролем. Несмотря на короткий срок наблюдения, уже отмечены уменьшение риска смерти от РМЖ в группе трастузумаба на 33% по сравнению с контролем и улучшение 4-летней общей выживаемости соответственно с 87 до 91%. Основным ожидаемым серьезным побочным эффектом от применения трастузумаба было развитие сердечной недостаточности, которая отмечена у 4% больных; еще 15% пациенток, получавших трастузумаб, его прием прервали досрочно в связи с различными нарушениями сердечной деятельности. Частота развития сердечной недостаточности в контрольной группе составила 0,6%.

В Европейском исследовании HERA, в котором участвовали 5090 больных РМЖ с гиперэкспрессией HER2, после оперативного лечения назначали стандартную адъювантную химиотерапию только с включением антрациклинов или применяли после ее окончания трастузумаб в течение 2 лет [22]. Отмечено достоверное улучшение 2-летней безрецидивной выживаемости с 77,4% в контроле до 85,8% в группе трастузумаба, что соответствует снижению риска прогрессирования на 46%. В группе больных, получавших трастузумаб, чаще, чем в контроле, наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка > 10% — соответственно в 7,1 и 2,2% случаев.

Таким образом, получены убедительные доказательства, подтверждающие, что назначение больным с гиперэкспрессией HER2 трастузумаба в качестве адъювантной терапии приводит к значительному улучшению результатов лечения. Даже при коротком сроке наблюдения выигрыш в результатах лечения огромен и заставляет немедленно рекомендовать трастузумаб для адъювантного лечения больных РМЖ.

Кому следует назначать трастузумаб? Его назначают больным с наличием гиперэкспрессии HER2 (оценка 3+ по данным иммуногистохимии или положительная реакция FISH) независимо от наличия или отсутствия метастазов в подмышечные лимфатические узлы. Неизвестно значение трастузумаба у больных с размером первичной опухоли < 1 см и при N₀. Продолжительность приема препарата должна составлять 1 год. Проводимые исследования должны определить целесообразность более длительного (до 2 лет) назначения трастузумаба. Препарат добавляют к адъювантной химиотерапии. Его можно назначать после ее завершения (как в исследовании HERA) или одновременно с химиотерапией — в частности, с паклитакселом (P) в режиме АС × 4 → P × 4. Следует осторожно подходить к одновременному назначению трастузумаба с цитостатиками, в частности с антрациклинами, в связи с усилением кардиотоксичности, что требует постоянного мониторингования фракции выброса левого желудочка на фоне лечения. Оптимальная схема химиотерапии для совместного назначения с трастузумабом еще не определена; наибольший опыт накоплен при применении режима АС × 4 → P × 4. Неясно, следует ли рекомендовать трастузумаб больным, у которых уже закончили адъювантную химиотерапию. В настоящее время в США рекомендуется назначать трастузумаб больным с гиперэкспрессией HER2, закончившим адъювантную химиотерапию, в сроки не позднее 6 мес.

Адъювантная гормонотерапия

После публикации предварительных результатов исследования АТАС [12], в котором было показано преимущество анастрозола (аримидекс) перед тамоксифеном при адъювантной гормонотерапии у больных пожилого возраста с наличием в опухоли рецепторов стероидных гормонов, начато изучение другого представителя ингибиторов ароматазы — летрозолола. В исследовании BIG-1 было включено 8028 больных, которые в качестве адъювантной гормонотерапии получали летрозолол в течение 5 лет, тамоксифен — 5 лет, тамоксифен — 2 года с последующим приемом летрозолола в течение 3 лет или летрозолол — 2 года с последующим назначением тамоксифена в течение 3 лет [25]. Больным могла проводиться адъювантная химиотерапия и лучевая терапия. В докладе, представленном на ASCO, сравнивались результаты приема летрозолола в течение 5 лет и тамоксифена в течение 5 лет при медиане наблюдения за больными 26 мес.

Прием летрозолола привел к достоверному сокращению частоты прогрессирования до 10,2% (в группе тамоксифена — 13,6%). Это произошло, в первую очередь, за счет сокращения частоты от-

даленных метастазов с 5,8% в группе тамоксифена до 4,4% в группе летрозолола; 5-летняя безрецидивная выживаемость составила соответственно 84 и 81,4% (p=0,003), что свидетельствует о 19% сокращении риска прогрессирования. При таком коротком сроке наблюдения отмечена тенденция к улучшению общей выживаемости больных, получавших летрозолол. Эффект летрозолола был наиболее выражен у пациенток с метастазами в подмышечные лимфатические узлы, ранее получивших адъювантную химиотерапию. Несмотря на низкую частоту побочных эффектов, у больных, принимавших летрозолол, чаще отмечались приливы, симптомы коронарной недостаточности, гиперхолестеринемия, артрозы и артралгии, в то время как при приеме тамоксифена чаще регистрировали тромбоэмболию и гиперплазию эндометрия с развитием рака эндометрия.

Результаты хорошо спланированного рандомизированного исследования демонстрируют увеличение при приеме летрозолола с адъювантной целью (по сравнению с тамоксифеном) безрецидивной выживаемости у больных пожилого возраста с наличием рецепторов стероидных гормонов в опухоли. Недостатком проведенного анализа является короткий срок наблюдения за больными — 26 мес. Вместе с тем улучшение 5-летней безрецидивной выживаемости на 2,6% в исследовании BIG-1 аналогично результатам, полученным при сравнении аримидекса и тамоксифена в исследовании АТАС при сроке наблюдения 5 лет. Несмотря на достоверное улучшение показателей безрецидивной выживаемости, следует отметить, что от назначения ингибиторов ароматазы, и в частности летрозолола, выигрывают лишь 3 пациентки из 100. Прежде чем рекомендовать замену дешевого тамоксифена на дорогие ингибиторы ароматазы в качестве адъювантной терапии, следует определить группы больных, которые в наибольшей степени выигрывают от этой замены.

Таким образом, сегодня есть два подхода в применении ингибиторов ароматазы в качестве адъювантной гормонотерапии. Их можно сразу назначать на 5 лет (как в исследованиях АТАС или BIG-1) или после 2—3 лет приема тамоксифена (как в исследованиях DIG-1, IES, ARNO/ABCSG). Пока не подведены окончательные итоги исследования BIG-1, в котором сравниваются эти два подхода, поэтому в настоящее время неясно, какой из них предпочтительнее использовать. Н. Burstein и соавт. [2] разработали модель, которая на основании имеющихся в литературе данных позволяет провести теоретическое сравнение этих двух подходов. Показано, что показатели 10-летней

Таблица 1. Результаты 5-летней выживаемости больных РМЖ (в %) в зависимости от биологических свойств опухоли и схемы адъювантной гормонотерапии

Схема	N-ER+/PgR+	ER+/PgR-	N+ER+/PgR+	ER+/PgR-
Только ИА	82	90	65	80
Там → ИА	84	88	69	76

Примечание. ИА — ингибиторы ароматазы, Там—тамоксифен, ER — рецепторы эстрогенов, PgR — рецепторы прогестерона, N — состояние подмышечных лимфатических узлов.

Таблица 2. Результаты адъювантной химиотерапии с использованием таксанов у больных РМЖ

Исследование	Число больных	Режим	5-летняя БРВ, %	5-летняя ОВ, %
Паклитаксел (P)				
GALGB 9344 [11]	3121	AC × 4 AC × 4 → P × 4	65 70*	77 80*
NSABP-28 [17]	3061	AC × 4 AC × 4 → P × 4	72 76*	85 85
MD Anderson [3]	524	P × 4 → FAC × 4 FAC × 8	86 83	- -
US Oncology [16]	1830**	AC × 4 → P × 4 × 3 нед AP × 4 → P еженедельно × 12 нед	84,6 88,4*	91,8 94,6*
ECTO [9]	1355**	A × 4 → CMF × 4 AP × 4 → CMF × 4	↓34% p=0,012	- -
Доцетаксел (D)				
BCIRG 001 [18]	1491	FAC × 6 DAC × 6	68 75*	81 87*
US Oncology [13]	1066	AC × 4 DC × 4	99 99	97 98
NSABP-27 [1]	2441	AC × 4 AC × 4 → D × 4	67 71	81 82
PACS 01 [23]	1999	FEC × 6 FEC × 3 → D × 3	73,2 78,3*	86,7 90,7*
ECOG E2197 [10]	2952***	AC × 4 AD × 4	87 87	94 93

Примечание. БРВ — безрецидивная выживаемость, ОВ — общая выживаемость, А — доксорубин, F — 5-фторурацил, С — циклофосфан, E — эпидоксорубин, * — разница статистически достоверна (p<0,05), ** — 3-летняя выживаемость, *** — 4-летняя выживаемость.

безрецидивной выживаемости зависят от состояния подмышечных лимфатических узлов и наличия в опухоли рецепторов стероидных гормонов (см. табл. 1).

Назначение ингибиторов ароматазы дает преимущество только при отсутствии у больных рецепторов прогестерона в опухоли, в то время как при наличии обоих рецепторов более предпочтительно последовательное использование тамоксифена и ингибиторов ароматазы.

Адъювантная химиотерапия

Основной интригой последних лет в адъювантной химиотерапии РМЖ остается вопрос о целесообразности использования таксанов. На

последнем съезде ASCO доложены результаты 2 исследований по адъювантной терапии с использованием таксанов. В первом из них сравнивались комбинации АТ (доцетаксел — 60 мг/м² и доксорубин — 60 мг/м²) и АС каждые 3 нед 4 курса в качестве адъювантной химиотерапии у больных с T > 1 см и N₀ или N+ (не более 3 метастатических лимфатических узлов) [10]. В исследование были включены 2952 больные; при медиане наблюдения 53 мес не отмечено разницы в безрецидивной и общей выживаемости между 2 группами. Назначение АТ сопровождалось более высокой частотой фебрильной нейтропении (28 и 10%) и развития сердечной недостаточности (у 18 и 10 больных).

В исследовании ECTO была предпринята попытка ответить на 2 вопроса: улучшает ли результаты адьювантной химиотерапии добавление паклитаксела и имеет ли проведение предоперационной химиотерапии преимущества по сравнению с адьювантной [9]. Для этого 1355 женщин, больных РМЖ, с T>2 см были разделены на 3 группы. Пациентки 1-й группы получали классический режим Bonadonna: 4 курса доксорубицина 75 мг/м² каждые 3 нед и затем 4 курса CMF внутривенно каждые 3 нед адьювантно. Во 2-й группе назначали 4 курса АТ (доксорубицин — 60 мг/м² и паклитаксел — 200 мг/м²) каждые 3 нед и 4 курса CMF каждые 4 нед адьювантно. В 3-й группе в предоперационном периоде назначали АТ × 4 и CMF × 4. Результаты 4-летнего наблюдения показали, что добавление паклитаксела (2-я и 3-я группы) достоверно уменьшает риск прогрессирования на 34% по сравнению с таковым в контроле (1-я группа). Предоперационная химиотерапия не имеет преимуществ перед адьювантной. Общая выживаемость во всех 3 группах при данном сроке наблюдения одинакова. Добавление паклитаксела не увеличивало частоту хронической сердечной недостаточности, обусловленной доксорубицином.

В литературе накоплен солидный опыт по использованию таксанов в качестве адьювантной химиотерапии (табл. 2). Анализируя эти результаты, можно сделать вывод, что назначение таксанов приводит к умеренному улучшению (3—5% 5-летней безрецидивной выживаемости) отдаленных результатов у операбельных больных РМЖ. Это улучшение безрецидивной выживаемости чаще всего не влияет на общую выживаемость. Таким образом, можно предположить, что назначение таксанов полезно лишь небольшой группе больных, в то время как для большинства назначение этих препаратов не имеет преимуществ по сравнению со стандартной адьювантной химиотерапией с включением антрациклинов. Изучая биологические свойства опухоли, необходимо определить пациентов, которые могут выиграть от назначения таксанов, для их целенаправленного назначения.

Лечение метастатического РМЖ

Биологически направленная терапия

В лечении метастатического РМЖ прогресс обуславливается совместным применением классических химиопрепаратов или гормональных средств с новыми биологически нацеленными средствами.

Бевацизумаб (авастин) — моноклональное антитело к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF), который стимулирует рост сосудов в опухоли. Ранее было показано, что повышенная

концентрация VEGF и, как следствие, повышенная плотность сосудов в опухоли является плохим прогностическим фактором у больных РМЖ и характеризуется повышенной частотой метастазирования и короткой продолжительностью жизни. В рандомизированном исследовании у больных метастатическим РМЖ, ранее получавших антрациклины при проведении предоперационной или адьювантной терапии, в качестве химиотерапии 1-й линии назначали только паклитаксел в дозе 90 мг/м² в 1-, 8- и 15-й день каждые 28 дней или комбинацию паклитаксела и бевацизумаба в дозе 10 мг/кг внутривенно в 1-й и 15-й день [19]. В исследование было включено 700 больных. Добавление бевацизумаба к паклитакселу достоверно увеличило частоту объективного эффекта с 14,2 до 28,2% и медиану интервала до прогрессирования процесса с 6,1 до 11 мес, что соответствует снижению риска прогрессирования заболевания на 50%. Предварительные данные свидетельствуют об увеличении продолжительности жизни больных, получивших указанную комбинацию. Токсичность для обеих групп больных была предсказуема. Так, в группе бевацизумаба у 13% пациентов наблюдалось повышение артериального давления, потребовавшее медикаментозного лечения, еще у 2,5% отмечена протеинурия 2 г/сут и более. В группе бевацизумаба чаще отмечено развитие периферической нейропатии III степени по сравнению только с химиотерапией (соответственно 13,6 и 19,9%).

Впервые было показано, что добавление к химиотерапии бевацизумаба, тормозящего ангиогенез в опухоли молочной железы, приводит к улучшению результатов лечения. Это открывает перспективы для проведения клинических испытаний у больных РМЖ и с другими препаратами, в основе механизма действия которых лежит угнетение образования сосудов в опухоли. Интересно, что эффект бевацизумаба у больных РМЖ зависит от его сочетания с химиопрепаратом. Ранее в рандомизированном исследовании было показано, что добавление бевацизумаба к капецитабину не улучшало результаты терапии по сравнению с таковыми при назначении только капецитабина [20]. Вероятно, бевацизумаб и паклитаксел обладают по крайней мере аддитивным или даже синергичным эффектом в отношении РМЖ.

Ранее была показана целесообразность сочетания трастузумаба с паклитакселом или навельбином при лечении больных метастатическим РМЖ и с наличием гиперэкспрессии HER2. В рамках II фазы было проведено рандомизированное исследование, в котором больные получали в качестве 1-й линии химиотерапии доцетаксел —

Таблица 3. Результаты исследования ECOG 9802

Показатель	АС	D	АС/D
Число больных	146	147	148
Объективный эффект, %	30	41	35
Эффект 2-й линии химиотерапии, %	24	19	22
Медиана времени до прогрессирования, мес	6,4	6,4	6,7
Медиана продолжительности жизни, мес	22,4	25,7	25,0

100 мг/м² каждые 3 нед, либо доцетаксел в комбинации с трастузумабом в начальной дозе 4 мг/кг, а затем — 2 мг/кг еженедельно до признаков прогрессирования [7]. Частота объективного эффекта составила 34% в группе доцетаксела и 61% — в группе комбинации, медиана выживаемости — соответственно 22,7 и 31,2 мес. Это свидетельствует о том, что добавление трастузумаба существенно улучшает результаты лечения больных с агрессивным течением заболевания.

Темзиролимус (CCI 779) — ингибитор mTOR-киназы, участвующей в передаче пролиферативных сигналов. Показано, что темзиролимус способен индуцировать противоопухолевые эффекты у больных РМЖ, ранее получавших многочисленные линии химиотерапии и гормонотерапии. В рандомизированном исследовании по II фазе больные метастатическим РМЖ в качестве 1-й линии гормонотерапии получали летрозол — 2,5 мг

в группе интермиттирующего приема, показатели 1-годовой выживаемости без прогрессирования составили соответственно 48; 62 и 69%. Хотя добавление темзиролимуса усиливает токсичность гормонотерапии, создается впечатление о его положительном влиянии на увеличение интервала до прогрессирования процесса у больных метастатическим РМЖ.

Химиотерапия

Представлены результаты нескольких рандомизированных исследований по использованию различных классических цитотоксических препаратов и их комбинаций. В японском исследовании больные метастатическим РМЖ получали либо комбинацию АС — 6 курсов, либо доцетаксел — 6 курсов, либо чередование АС и доцетаксела — 6 курсов [14]. В случае прогрессирования процесса больные, начинавшие с АС, получали доцетаксел; тех, кто получал доцетаксел, переводили на

Таблица 4. Результаты сравнения 2 комбинаций с включением доцетаксела

Показатель	DG	DC
Число больных	153	152
Объективный эффект, %	38	33
Интервал до прогрессирования, мес	8,2	8,2

либо летрозол в сочетании с темзиролимусом внутрь в дозе 10 мг ежедневно постоянно или по 30 мг внутрь в течение 5 дней каждые 2 нед [4]. Добавление темзиролимуса существенно усилило токсичность терапии с развитием астении у большинства больных, мукозитов, артралгии, периферических отеков, анорексии, диареи. При приеме темзиролимуса отмечены побочные явления III—IV степени выраженности: гипергликемия, астения, гипертензия, гипокалиемия. В группе летрозола токсичности II—IV степени не отмечено. Частота клинического выигрыша от назначения лечения (полные регрессии + частичные регрессии + стабилизации длительностью не менее 8 нед) составила 79% в группе летрозола, 82% — в группе постоянного приема темзиролимуса и 83% — в

АС, а больным с чередованием указанных курсов продолжали то же лечение (табл. 3).

Не отмечено различий в результатах лечения в зависимости от вида индукционной терапии. Частота объективных эффектов при проведении 2-й линии химиотерапии в случае прогрессирования процесса была также одинаковой. Это исследование, как и более раннее — ECOG, в котором использовали паклитаксел, подтверждают важность назначения таксанов для успешного лечения больных метастатическим РМЖ. Однако как и в исследовании ECOG, здесь также не собрано доказательств преимущества таксанов в 1-й линии химиотерапии по сравнению со 2-й. Вновь получены свидетельства того, что после-

довательное назначение эффективных противоопухолевых препаратов (например, доцетаксел в качестве 1-й, а затем доксорубин при прогрессировании — 2-я линия в исследовании ECOG) по эффективности не уступает назначению комбинаций, отличаясь меньшей токсичностью и лучшей переносимостью.

В другом рандомизированном исследовании проведено сравнение двух комбинаций DG (доцетаксел — 75 мг/м^2 в 1-й день и гемцитабин — 1000 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед) и DC (доцетаксел 75 мг/м^2 в 1-й день и капецитабин — 1250 мг/м^2 2 раза в день внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед) в качестве 1-й линии химиотерапии у больных метастатическим РМЖ [5]. Эффективность изученных комбинаций была одинаковой (табл. 4). Назначение комбинации DC чаще сопровождалось серьезными побочными эффектами (диарея, мукозиты, ладошно-подошвенный синдром), о чем свидетельствует частота прекращения лечения вследствие токсичности (у 28% больных в группе DC и у 13% — в группе DG).

В другом исследовании была оценена роль поддерживающей терапии после завершения химиотерапии 1-й линии [8]. Все больные метастатическим РМЖ на 1-м этапе получили 8 курсов химиотерапии с включением эпидоксорубина (90 мг/м^2) и паклитаксела (200 мг/м^2) каждые 3 нед. Затем больные с объективным эффектом или стабилизацией были разделены на 2 группы: в 1-й лечение прекращалось, а больные 2-й группы получали поддерживающую терапию паклитакселом в дозе 175 мг/м^2 каждые 3 нед — 8 курсов. В связи с медленным включением больных исследование было прекращено преждевременно после рандомизации 215 больных. Проведение поддерживающей терапии не влияло на отдаленные результаты, усилив токсичность лечения.

Профилактика РМЖ

В рамках съезда были сообщены результаты нескольких исследований, которые могут оказать существенное влияние на проведение профилактических мероприятий у больных с повышенным риском РМЖ или у тех пациенток, которым выполнена радикальная операция в связи с появлением опухоли.

Ретроспективно были проанализированы истории болезни более 40 тыс женщин, наблюдавшихся в 10 американских госпиталях по разным причинам. Из них РМЖ был диагностирован у 1,38% [15]. Примерно 12% пациенток получали и получают статины, препараты, снижающие уровень холестерина в крови и применяемые для

уменьшения риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. Было отмечено, что прием статинов уменьшает риск развития РМЖ на 51%. С увеличением продолжительности приема статинов возрастал протективный эффект. Одновременно было показано, что курение, прием алкоголя и наличие сахарного диабета увеличивают риск развития РМЖ. Результаты этого исследования следует воспринимать как гипотезу, нуждающуюся в подтверждении путем рандомизированных исследований. Однако не следует и уменьшать значение обнаруженного факта. Уместно вспомнить, что профилактическое назначение тамоксифена (исследование NSABP P-1) в группе больных с повышенным риском развития РМЖ снижает этот риск на 49%.

В другом исследовании было изучено влияние диеты с низким содержанием жиров на течение РМЖ. С этой целью 2437 больных РМЖ после выполнения оперативного и адъювантного лечения разделили на 2 группы: в основной группе ограничили потребление животных жиров (энергетическая составляющая жиров — менее 15% дневной калорийности), а в контрольной оно осталось прежним. По прогностическим характеристикам группы были хорошо сбалансированы. Установлено, что доля жиров в энергопотреблении у больных основной и контрольной групп достоверно различалась: 20,3 и 29,2%. Частота рецидивов за 5 лет наблюдения составила соответственно 9,8 и 12,4%, что равнозначно снижению риска развития прогрессирования на 24%. Показано, что в наибольшей степени от сокращения потребления жиров выигрывают больные с наличием рецепторов стероидных гормонов в опухоли (снижение риска на 42%; $p=0,008$), чем при их отсутствии (снижение риска на 15%; разница недостоверна). Общая выживаемость в обеих группах оказалась одинаковой. Данное исследование при всех его недостатках и дискуссионных вопросах позволяет уже сегодня рекомендовать всем больным РМЖ следовать диете с пониженным содержанием жиров и стремиться к снижению массы тела, что, возможно, благоприятно повлияет на течение заболевания. Выигрыш, полученный от назначения диеты с пониженным содержанием жира, равнозначен таковому от включения таксанов в адъювантную химиотерапию при РМЖ и существенно превосходит выигрыш от назначения ингибиторов ароматазы по сравнению с тамоксифеном у больных с положительными рецепторами эстрогенов и прогестерона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bear H.D., Anderson S., Smith R.E. et al. A randomized trial comparing preoperative (preop) doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by preop docetaxel (T) and to preop AC followed by postoperative (postop) T in patients (pts) with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27 // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2004;88(suppl 1):16. Abstract 26.
2. Burstein H.J., Winer E.P., Kuntz K.M. et al. Optimizing endocrine therapy in postmenopausal women with early stage breast cancer: a decision analysis for biological subsets of tumors // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2005;23:11. Abstract 529.
3. Buzdar A.U., Singletary S.E., Valero V. et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: Preliminary data of a prospective randomized trial // *Clin. Cancer Res.* — 2002. 8:1073—1079.
4. Carpenter J.T., Roche H., Campone M. et al. Randomized 3-arm, phase II study of temsirolimus (CCI-779) in combination with letrozole in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2005;23:19. Abstract 564.
5. Chan S., Romieu G., Huober J. et al. Gemcitabine plus docetaxel versus capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) results of a European phase III study // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2005;23:24. Abstract 581.
6. Chlebowski R.T., Bluckburn G.L., Elashoff R.E. et al. Dietary fat reduction in postmenopausal women with primary-breast cancer: phase III Women's Intervention Nutrition Study (WINS) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2005;23:3. Abstract 10.
7. Extra J.M., Cognetti F., Maraninchi D. et al. Long-term survival demonstrated with trastuzumab plus docetaxel: 24-month data from a randomized trial (M77001) in HER2-positive metastatic breast cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2005;23:17. Abstract 555.
8. Gennari A., Conte P., Nanni O. et al. Multicenter randomized trial of paclitaxel maintenance chemotherapy (CT) versus control in metastatic breast cancer (MBC) patients achieving a response or stable disease to first-line CT including anthracyclines and paclitaxel: final results of the Italian MANTA trial // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2005;23:9. Abstract 522.
9. Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2005;23:7. Abstract 513.
10. Goldstein L., O'Neill A., Sparano S. et al. E2197: phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2005;23:7. Abstract 512.
11. Henderson I., Berry D., Demetri G. 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. Oncol.* — 2003; 21:976—983.
12. Howell A., Cuzick J., Baum M. et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer // *Lancet.* — 2005;365:60—62.
13. Jones S.E., Savin M.A., Asmar L. et al. Three year results of a prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy for patients (Pts) with stage I-III operable, invasive breast cancer comparing 4 courses of adriamycin/cyclophosphamide (AC) to 4 courses of taxotere/cyclophosphamide (TC) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2003; 22:15. Abstract 59.
14. Katsumata N., Minami H., Aogi K. et al. Phase III trial of doxorubicin (A)/cyclophosphamide (C) (AC), docetaxel (D), and alternating AC and D (AC-D) as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC): Japan Clinical Oncology Group trial // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2005;23:9. Abstract 521.
15. Kochhar R., Khurana V., Bejjanki H. et al. Statins to reduce breast cancer risk: a case control study in US female veterans // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2005;23:7. Abstract 514.
16. Loesch D., Greco F.A., O'Shaughnessy J. et al. A randomized, multicenter phase III trial comparing regimens of doxorubicin + cyclophosphamide followed by paclitaxel or doxorubicin + paclitaxel followed by weekly paclitaxel as adjuvant therapy for patients with high risk breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2004;88(suppl 1):16. Abstract 28.
17. Mamounas E., Bryant J., Fehrenbacher P. et al. Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28 // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2003. 22:4. Abstract 12.
18. 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 Res. Treat.* — 2003. 76 (suppl 1): 2a. Abstract 43.
19. Miller K.D., Wang M., Gralow J. et al. E2100: a randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2005. — Late-breaking session.
20. Miller K.D., Chap L.I., Holmes F.A. et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2005;23:792—799.
21. Perez E.A. Advances in monoclonal antibody therapy for breast cancer: further analysis of NCCTG-N9831 // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2005. — Late-breaking Scientific Symposium.
22. Piccart-Gebhart M. Advances in monoclonal antibody therapy for breast cancer: HERA trial // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2005. — Late-breaking Scientific Symposium.
23. Roche H., Fumoleau P., Spielmann M. et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2004;88(suppl 1):16. Abstract 27.
24. Romond E. Advances in monoclonal antibody therapy for breast cancer: joint analysis of NSABP-B-31 and NCCTG-N9831 // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2005. — Late-breaking Scientific Symposium.
25. Thurlimann B.J., Keshaviah A., Mouridsen H. et al. BIG 1-98: randomized, double-blind phase III study to evaluate letrozole vs tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2005;23:6. Abstract 511.