

При диффузной ФКМ с преобладанием фиброзного компонента и склерозирующем аденозе положительный эффект проявился в виде изменения характера масталгий — больные не предъявляли жалоб на боли в молочных железах. Рентгенологическая и сонографическая картина, как и ожидалось, осталась прежней.

Побочные эффекты от приема препарата наблюдались в пяти случаях: аллергическая реакция по типу крапивницы (1), тошнота (2) и нарушение менструального цикла (2). Препарат был отменен.

Далее монотерапия Индинолом проводилось 88 (94%) больным.

Контроль через 6 мес выявил нарастание положительного эффекта от приема Индинола.

- Масталгия не отмечена у 90,5% больных, 2% больных отмечали значительное уменьшение болей.
- На рентгенограммах и сонограммах молочных желез отмечались уменьшение плотности тканей, ис-

чезновение отека и уменьшение размера на 2—3 мм (с 1,2—1,0 до 0,8—0,7 см в диаметре) — при диффузно-узловой ФКМ, диффузной мастопатии с преобладанием железистого компонента и диффузной ФКМ с преобладанием кистозного компонента.

• У всех больных с аденомиозом и повышенным содержанием эстрогена в крови отмечалась положительная динамика в виде нормализации гормонального фона.

Таким образом, Индинол оказался эффективным и безопасным средством лечения различных форм мастопатии, в том числе у больных с сочетанной патологией в гинекологической сфере.

Эффект от применения Индинола развивается постепенно, достигая максимума через 6 мес после начала применения, что связано, предположительно, с глубинными механизмами воздействия на регуляцию гормональных и метаболических процессов в организме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индинол — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. М.; 2005. с. 17—8.

2. Летагин В.П., Высоцкая И.В. Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы. М., Рондо; 1997. с. 3—4.

3. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы. М., Стром; 2000. с. 62—70.

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.И. Переводчикова, Д.В. Филоненко

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Рак молочной железы (РМЖ) — опухоль, при которой лекарственное лечение является важнейшим компонентом комплексной терапии. При операбельном («раннем») РМЖ использование адъювантной системной терапии улучшает результаты лечения, повышая общую и безрецидивную выживаемость больных, у больных же с диссеминацией процесса, т.е. при метастатическом РМЖ (МРМЖ) химио- и гормонотерапия являются основными методами лечения, позволяя получить выраженный клинический эффект в виде полной (ПР) либо частичной ремиссии (ЧР) различной продолжительности у 40—70% больных. Однако даже в случае достижения полной клинической ремиссии при МРМЖ всегда сохраняется риск рецидива заболевания и возникновения лекарственной устойчивости.

Отдельные сообщения о длительном безрецидивном течении пока не изменили того положения, что в стадии диссеминации РМЖ не излечивается полностью.

Достижения современной терапии позволили изменить характер течения ряда онкологических заболеваний, в частности МРМЖ, превратив их по сути в хронические. Соответственно возрастает необходимость в разработке терапевтических режимов, не обладающих перекрестной устойчивостью, для использования

у больных, получавших ранее адъювантную терапию либо уже лечившихся по поводу метастазирования.

Среди современных противоопухолевых препаратов, вошедших в клиническую практику за последнее десятилетие, одним из наиболее популярных является гемцитабин, выпускаемый фирмой Lilly под названием Гемзара. Этот препарат отличается широтой действия, активностью при ряде солидных опухолей человека, в том числе при РМЖ, а также удовлетворительной переносимостью и возможностью успешного комбинирования с другими противоопухолевыми препаратами.

Гемцитабин является аналогом природного дезоксицитидина и представляет собой 2-дезоксидифторцитидина монохлорид. Его цитотоксическое действие обусловлено ингибированием синтеза ДНК и трифосфатами гемцитабина, образующимися в процессе внутриклеточного метаболизма.

Стандартным режимом применения гемцитабина является 30-минутная внутривенная инфузия в дозе 1000 мг/м² еженедельно в течение 3 нед с последующим перерывом в 1 нед, т.е. введение препарата в 1, 8, 15-й дни 4-недельного курса, либо применение в дозе 1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни 3-недельного цикла.

С изменением темпа введения гемцитабина меняются его противоопухолевая активность и переносимость.

Продолжают изучать режимы длительной инфузии и фиксированной дозой интенсивности (FDR — fixed dose regimen), которые при РМЖ не используются, и режим уплотненных дозирования (dose-dense), который интенсивно изучается именно при РМЖ.

Гемцитабин обладает относительно удовлетворительной переносимостью, однако профиль его токсичности может варьировать в зависимости от применяемого режима. При использовании стандартного режима 30-минутной инфузии лимитирующей является гематологическая токсичность: анемия III степени отмечается у 9,9% больных, IV — у 1,6% больных, нейтропения III степени — у 11,5% и IV степени — у 2,9%, тромбоцитопения — у 6 и 4% соответственно.

Негематологическая токсичность гемцитабина выражена умеренно и может проявляться в небольших отеках, природа которых неясна и не связана ни с сердечной, ни с почечной недостаточностью, кожных высыпаниях, а также в проходящей лихорадке, иногда в виде гриппоподобного синдрома.

Тошнота и рвота, обычно умеренно выраженные, отмечаются у 69% больных, диарея у 19%, астения у 6%, анорексия у 3,6%, тромбозы глубоких вен у 3,2%, легочная токсичность у 3,9% больных. Гемцитабин обычно не вызывает выраженной алопеции и практически не обладает кардиотоксичностью.

Монохимиотерапия гемцитабином при РМЖ

При РМЖ гемцитабин в качестве монохимиотерапии оценивался в 11 исследованиях II фазы, включающих 348 больных. В этих исследованиях использовались разовые дозы гемцитабина 800—1200 мг/м², вводимые в 1, 8, 15-й дни 4-недельного цикла.

Обобщенные результаты этих исследований представлены в табл. 1.

Эффективность гемцитабина в I линии химиотерапии МРМЖ колебалась от 14,3 до 42% при медиане времени до прогрессирования от 5,6 до 13,5 мес.

В качестве II и III линии химиотерапии эффективность гемцитабина у больных МРМЖ по результатам семи исследований составляет 18—29%, причем зарегистрированы ответы на лечение у больных, ранее получавших антрациклины и таксаны.

В то же время в исследовании С. Smorenburg и соавт. [2] применение гемцитабина в дозе 1200 мг/м² в 1, 8, 15-й дни 4-недельного цикла у 23 больных, устойчивых к антрациклинам и таксанам, оказалось неэффективным, что, возможно, объясняется особенностями контингента больных, 75% которых имели висцеральные метастазы и все получали до назначения гемцитабина 2, 3 и даже 4 линии химиотерапии.

Приведенные выше данные (за исключением исследования С. Smorenburg и соавт.) свидетельствуют об эффективности гемцитабина в I и II линиях химиотерапии МРМЖ.

Однако противоопухолевая активность гемцитабина уступает активности антрациклинов и таксанов.

Так, в исследовании III фазы О. Feher и соавт. [3] сравнивали эффективность и безопасность гемцитабина и эпирубицина в качестве I линии химиотерапии у больных МРМЖ старше 60 лет. Были включены 410 больных МРМЖ, 397 рандомизированы: 198 — в группу гемцитабина и 199 — в группу эпирубицина. Гемцитабин вводили в дозе 1200 мг/м², а эпирубицин — в дозе 35 мг/м² в 1, 8, 15-й дни 28-дневного цикла. Объективный эффект составил 40,3% в группе эпирубицина и 16,4% в группе гемцитабина, медиана времени до прогрессирования — 6,1 и 3,4 мес, медиана общей выживаемости — 19,1 и 11,8 мес соответственно.

Таблица 1. Гемцитабин при лечении МРМЖ [1] (II фаза клинических испытаний)

Автор	Число включенных/оцененных больных	Доза мг/м ² в 1, 8, 15-й дни каждые 28 дней	Линия лечения	Объективный ответ, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Медиана общей выживаемости, мес
Carmihael и соавт. (1995)	44/40	800	I и II	25	Нет данных	11,5
Possinger и соавт. (1999)	42/42	1000	I	14,3	То же	15,2
Schmid и соавт. (1999)	20/20	250 мг/м ² , 6-часовая инфузия	II и III	18	6,3	51,9
Brodowicz и соавт. (2000)	25/25	1250	То же	22	Нет данных	II линия — 1,6, III линия — 7,5
Gerson и соавт. (2000)	19/19	1250	I, II и III	42	То же	10,4
Valerio и соавт. (2001)	26/22	1000	II и III	23	-"	Нет данных
Spielmann и соавт. (2001)	47/41	1200	То же	29	-"	18,6
Smorenburg и соавт. (2001)	23/20	1200	-"	0	1,9	7,8
Blackstein и соавт. (2002)	39/35	1200	I	37	5,1	21,1
Modi и соавт. (2005)	22/18	800	II и III	19	Нет данных	9,5
Rha и соавт. (2005)	41/38	850	То же	20	4,5	11

Несмотря на возраст больных (старше 60 лет), лечение и эпирубицином и гемцитабином переносилось удовлетворительно. Основным видом токсичности была гематологическая токсичность.

Таким образом, в ходе II фазы клинического изучения гемцитабина доказана его противоопухолевая активность при РМЖ при использовании в качестве как I, так и II линии химиотерапии. Особое значение имеет возможность достижения клинического эффекта с помощью гемцитабина у больных МРМЖ, ранее получавших антрациклины и таксаны, так как современная адъювантная терапия РМЖ обычно включает антрациклины (реже таксаны) и, соответственно, значительная часть больных МРМЖ получали эти препараты.

Комбинированная химиотерапия с включением гемцитабина

Современная химиотерапия МРМЖ представляет собой комбинированную терапию с включением в терапевтические режимы двух и более цитостатиков, что обуславливает более высокую эффективность проводимого лечения по сравнению с монокимиотерапией.

В процессе изучения гемцитабина показана возможность его комбинаций с таксанами, антрациклинами, производными платины, винка-алкалоидами и таргетными препаратами. При РМЖ наиболее актуальным явилось изучение комбинации гемцитабина с таксана-

ми, учитывая высокую противоопухолевую активность последних при данной опухоли.

Комбинация гемцитабина с доцетакселом

В клинических исследованиях А. Alexopoulos и соавт. [4] показали наличие синергизма доцетаксела и гемцитабина *in vivo*.

50 больных с резистентностью к доцетакселу, доказанной в процессе монокимиотерпии этим препаратом (4 курса), получали комбинацию доцетаксела — 100 мг/м² в 1-й день и гемцитабина — 900 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. У 3 (6%) больных отмечен полный эффект, у 20 (40%) больных — частичный, т.е. общая эффективность комбинации составила 46%. Медиана времени до прогрессирования составила 7,5 мес, медиана выживаемости — 15 мес.

Ряд исследований II фазы также подтвердил высокую эффективность комбинации гемцитабина с доцетакселом у больных МРМЖ, ранее получавших антрациклины либо антрациклины и таксаны. Объективный эффект составил от 36 до 79% при медиане времени до прогрессирования от 7 до 8 мес. Основной токсичностью была миелосупрессия, поэтому обычно требовалось использование колониестимулирующего фактора — КСФ (табл. 2).

Комбинация гемцитабина с паклитакселом

Два исследования II фазы показали выраженную эффективность комбинации гемцитабина и паклитаксе-

Фармакотерапия

Таблица 2. Гемцитабин в комбинации с доцетакселом в лечении МРМЖ (II фаза клинических испытаний)

Автор	Число включенных/оцененных больных; характеристика пациентов	Дозы, мг/м ² , и режим введения	Объективный ответ, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Токсичность III–IV степени, %
D. Mavroudis и соавт. [5]	52/52; II линия — 27 пациенток, III (и более) линия — 25 пациенток; все больные получали по поводу метастатического процесса антрациклины, 25 из них, кроме того, таксаны	Гемцитабин 900 в 1-й, 8-й дни; доцетаксел 100 в 8-й день, каждые 3 нед вместе с Г-КСФ	54 (ПР — 14, ЧР — 40)	8	Нейтропения — 29; фебрильная нейтропения — 8; тромбоцитопения — 21
G. Fountzilas и соавт. [6]	39/39; I линия — 3 пациентки, II линия — 20 пациенток; все больные получали антрациклины	Гемцитабин 1000 в 1-й, 8-й дни; доцетаксел 75 в 1-й день вместе с Г-КСФ. Цикл 3 нед	36	7	Нейтропения — 49; фебрильная нейтропения — 18; тромбоцитопения — 5; тошнота и рвота III степени — 8
L. Laufman и соавт. [7]	39/39; предшествующая терапия антрациклинами — 33 пациентки	Гемцитабин 800 в 1, 8, 15-й дни; доцетаксел 100 в 1-й день, каждые 4 нед	79 (ПР — 5, ЧР — 74)	7,6	Нейтропения IV степени — 95; фебрильная нейтропения — 8; тромбоцитопения III степени — 2,5; тошнота и рвота III степени — 5; астения III степени — 33,3
A. Alexopoulos и соавт. [4]	50/50; резистентность к предшествующему лечению доцетакселом в качестве I или II линии лечения	Гемцитабин 900 в 1-й, 8-й дни; доцетаксел 100 в 8-й день, каждые 3 нед	46 (ПР — 6, ЧР — 40)	7,5	Нейтропения — 38; тромбоцитопения III степени — 14; анемия — 2; астения — 6

Таблица 3. Гемцитабин в комбинации с паклитакселом в лечении МРМЖ (II фаза клинических испытаний)

Автор	Число включенных/оцененных больных; характеристика пациентов	Дозы, мг/м ² , и режим введения	Объективный ответ, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Токсичность III—IV степени, %
A. Murad и соавт. [8]	29/29; II или III линия лечения; все больные получали терапию антрациклинами	Гемцитабин 1000 в 1-й, 8-й дни; паклитаксел 175 в 1-й день, каждые 3 нед	65 (ПР — 27, ЧР — 38)	Нет данных	Нейтропения — 35; тромбоцитопения — 6; нейропатия III степени — 7
C. Delfino и соавт. [9]	45/45; I линия лечения	Гемцитабин 1200 в 1-й, 8-й дни; паклитаксел 175 в 1-й день, каждые 3 нед	66,7 (ПР — 22,2, ЧР — 44,4)	11	Нейтропения — 14; тромбоцитопения — 14; мукозиты — 16

ла при МРМЖ в качестве как I, так и II линии химиотерапии. Общая эффективность комбинации составила порядка 65—66,7%. При этом миелотоксичность была умеренной и использования КСФ не требовалось, что делает эту комбинацию более предпочтительной по сравнению с комбинацией гемцитабина с доцетакселом. (табл. 3).

На основании этих данных было организовано международное исследование, в котором участвовало 98 исследовательских центров 19 стран [10]. В этом рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы сравнивался эффект комбинации гемцитабина с паклитакселом и паклитаксела, используемых в качестве I линии терапии у 529 больных МРМЖ. Пациентки получали либо паклитаксел в монотерапии (175 мг/м² в 1-й день), либо комбинацию гемцитабина (1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни) с паклитакселом (175 мг/м² в 1-й день). Лечение проводили каждые 3 нед до прогрессирования болезни. Полученные данные свидетельствуют о более высокой (почти вдвое выше) эффективности комбинации по сравнению с применением паклитаксела в монотерапии. Объективный эффект составил 40,8% в группе комбинированного лечения и 22,1% в группе монотерапии ($p < 0,001$). Медиана времени до прогрессирования в группе гемцитабина и паклитаксела составила 5,2 мес, в группе паклитаксела — 2,9 мес ($p < 0,001$), медиана общей выживаемости — 18,5 и 15,8 мес соответственно.

Переносимость комбинации гемцитабина с паклитакселом была удовлетворительной и сопоставимой с переносимостью одного гемцитабина. Побочные эффекты послужили основанием к прекращению лечения у 6,7% больных, получавших комбинированную терапию, и у 5% получавших монокимиотерапию (табл. 4).

Таблица 4. Результаты рандомизированного мультицентрового исследования по сравнению комбинации гемцитабина с паклитакселом и монокимиотерапии паклитакселом

Комбинация	Число больных	Объективный эффект, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Медиана общей выживаемости, мес	Частота прекращения лечения вследствие токсичности, %
Гемцитабин 1250 мг/м ² в 1-й, 8-й дни; паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день	267	40,8	5,2	18,5	6,7
Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день	262	22,1	2,9	15,8	5,0

Был сделан вывод, что комбинация гемцитабина и паклитаксела в качестве I линии терапии у больных МРМЖ, даже после адьювантной терапии антрациклинами, позволяет получить более высокие результаты (по показателям частоты ответов, времени до прогрессирования и выживаемости) по сравнению с монотерапией паклитакселом. Терапевтический индекс комбинированной терапии гемцитабином и паклитакселом благоприятен, без существенных отличий по уровню токсичности от монокимиотерапии паклитакселом.

На основании результатов этого исследования режим комбинированной терапии гемцитабином и паклитакселом утвержден FDA США в качестве нового стандарта I линии химиотерапии больных МРМЖ.

Продолжается разработка новых режимов комбинированной химиотерапии, содержащей гемцитабин и таксаны.

В частности, активно изучаются так называемые уплотненные режимы, при которых полные дозы гемцитабина и таксанов вводятся не каждые 3, а каждые 2 нед, что позволяет увеличить недельную и общую дозу препаратов.

Разработан режим комбинированной химиотерапии (гемцитабин 2500 мг/м² + паклитаксел 150 мг/м² каждые 2 нед), позволивший увеличить недельную дозу гемцитабина на 50% (с 666—883 до 1250 мг/м²) и недельную дозу паклитаксела на 25% (с 58 до 75 мг/м²). При удовлетворительной переносимости общая эффективность этой комбинации при МРМЖ в I линии химиотерапии, по данным R. Colomeg и соавт. [11], составила 71% с медианой времени до прогрессирования 16,6 мес.

В качестве II линии химиотерапии у больных, ранее получавших антрациклины и таксаны, эта комбина-

ция была эффективна у 45% пациенток при времени до прогрессирования 8 мес и удовлетворительной переносимости [12].

Комбинации с включением гемцитабина и доцетаксела каждые 2 нед проанализированы в обзоре В. Wirk и соавт. [13]. Приводя результаты четырех исследований II фазы, в которых гемцитабин в дозах 1500—2500 мг/м² и доцетаксел в дозах 50—65 мг/м² вводились каждые 2 нед больным с МРМЖ, авторы отмечают, что эффективность их колебалась в пределах 60—75% для I линии химиотерапии и 43% для II. Токсичность была управляемой и проявлялась преимущественно нейтропенией III—IV степени, регистрируемой у 29—46% больных.

Таким образом, из представленных выше данных, касающихся использования комбинаций гемцитабина с таксанами, видно, что сочетания гемцитабина с паклитакселом и гемцитабина с доцетакселом имеют практически одинаковую противоопухолевую активность, отличаясь друг от друга только переносимостью.

Это подтверждается результатами рандомизированного исследования R. Vossia и соавт. [14], в котором больные МРМЖ рандомизировались на группу GP, получавшую гемцитабин в дозе 1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни с паклитакселом 175 мг/м² в 1-й день, и группу GD, получавшую гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни с доцетакселом 75 мг/м² в 1-й день. Цикл — 21 день. Лечение проводилось до прогрессирования. Оценены 23 больных группы GP и 25 группы GD. Общая эффективность оказалась одинаковой (39% — GP, 40% — GD), нейтропения III—IV степени отмечена у 33% в группе GP и у 44% в группе GD, фебрильной нейтропении в группе GP не зарегистрировано, а в группе GD она имело место у 4 (16%) пациенток, нейтропения III—IV степени наблюдалась лишь в группе CD.

Изучение трехкомпонентных комбинаций [15], включающих гемцитабин в сочетании с препаратами группы таксанов и антрациклинов, в частности в виде комбинации GEP (гемцитабин, эпирубицин и паклитаксел), также показало их достаточно выраженную противоопухолевую активность при МРМЖ.

Однако при прямом сравнении (рандомизированное многоцентровое исследование III фазы, 259 включенных женщин) комбинации гемцитабина (1000 мг/м² в 1-й, 4-й дни), эпирубицина (90 мг/м² в 1-й день) и паклитаксела (175 мг/м² в 1-й день) со стандартной комбинацией — 5-фторурацил (500 мг/м² в 1-й день), эпирубицин (90 мг/м² в 1-й день) и циклофосфан (500 мг/м² в 1-й день) не было получено существенной разницы в эффективности между сравниваемыми режимами. Объективный эффект составил 62,3% в группе гемцитабина, эпирубицина и паклитаксела и 51,2% в группе 5-фторурацила, эпирубицина и циклофосфана, медиана времени до прогрессирования — 9,1 и 9,0 мес соответственно. В то же время токсичность комбинации гемцитабина, эпирубицина и паклитаксела оказалась выше токсичности комбинации 5-фторурацила, эпирубицина и циклофосфана [16].

Комбинация гемцитабина с производными платины

Сочетание гемцитабина с производными платины обосновано данными исследований *in vitro*, показавшими синергизм этих препаратов, и хорошо зарекомендовало себя при немелкоклеточном раке легкого. При МРМЖ комбинации гемцитабина с производными платины изучены в семи исследованиях II фазы, причем показана возможность достижения эффекта у 29—62% больных, ранее получавших антрациклины (табл. 5).

Комбинация гемцитабина с винорельбином

Комбинация гемцитабина и винорельбина при МРМЖ обладает противоопухолевой активностью порядка 54% в случае использования в качестве I линии терапии и 22—48% при использовании во II линии (табл. 6).

Учитывая хорошую переносимость гемцитабина и винорельбина пожилыми пациентами, было организовано исследование, в котором 16 пациенток старше 65 лет с МРМЖ получали гемцитабин (1200 мг/м² в 1-й день) с винорельбином (35 мг/м² в 1-й день) каждые 3 нед в качестве III линии химиотерапии [28]. Объективный эффект составил 25%, медиана времени до прогрессирования — 4 мес, медиана общей выживаемости — 7 мес. Нейтропения III—IV степени зарегистрирована у 37,5%.

A. Bensalem и соавт. [29] провели рандомизированное исследование III фазы, в котором сравнивали эффективность и безопасность комбинации гемцитабина с паклитакселом и гемцитабина с винорельбином у 47 больных МРМЖ. Пациентки получали либо комбинацию гемцитабина (1250 мг/м² в 1-й, 8-й дни) с паклитакселом (175 мг/м² в 1-й день), цикл — 28 дней, либо комбинацию гемцитабина (1250 мг/м² в 1-й, 8-й дни) с винорельбином (25 мг/м² в 1-й, 8-й дни), цикл — 21 день. Все больные получали ранее терапию антрациклинами и/или капецитабином.

Объективный эффект составил 50% в группе гемцитабина и паклитаксела и 47% в группе гемцитабина и винорельбина, медиана времени до прогрессирования — 3,3, 4,4 мес, медиана общей выживаемости — 7,5 и 11,7 мес соответственно. Частота нейтропении в группе гемцитабина и паклитаксела составила 23%, в группе гемцитабина и винорельбина — 17%. Негематологической токсичностью были тошнота и рвота II—III степени (у 27% пациентов в группе гемцитабина и паклитаксела и у 31% в группе гемцитабина и винорельбина).

Авторы делают вывод о достаточной эффективности обеих комбинаций без существенной разницы в токсичности.

Комбинация гемцитабина с капецитабином

Многоцентровое исследование II фазы провели E. Ciruelos и соавт. [30] с целью изучить эффективность и безопасность комбинации гемцитабина с капецитабином (кселодой) у больных МРМЖ, ранее получавших антрациклины. 72 пациентки получали гемцитабин в дозе 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни и капецитабин 1660 мг/м²/сут с 1-го по 14-й день. Объективный ответ составил 54%, медиана времени до прогрессирования — 11,2 мес. Ней-

Таблица 5. Гемцитабин в комбинации с платиносодержащими препаратами в лечении МРМЖ (II фаза клинических испытаний)

Автор	Число включенных/оцененных больных; характеристика	Дозы, мг/м ² , и режим введения	Объективный ответ, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Токсичность III—IV степени, %
R. Nagourney и соавт. [17]	30/30; 1—5 линий предшествующей терапии	Гемцитабин 1000 в 1, 8, 15-й дни; цисплатин 30 в 1, 8, 15-й дни — 12 пациенток; гемцитабин 750 в 1-й, 8-й дни; цисплатин 30 в 1-й, 8-й дни — 18 пациенток. Цикл 4 нед	50 (ПР — 10, ЧР — 40)	5,9	Анемия — 6, тромбоцитопения — 31, нейтропения — 13, тошнота III степени — 4
S. Feps и соавт. [18]	21/21; после I линии терапии антрациклинами	Гемцитабин 1250 в 1-й, 8-й дни; цисплатин 75 в 1-й день, каждые 3 нед	61,9 (ПР — 14,3, ЧР — 47,6)	Нет данных	Нейтропения III степени — 19
B. Xu и соавт. [19]	43/36; резистентность к антрациклинам	Гемцитабин 1200 в 1-й, 8-й дни; цисплатин 30 в 3—5-й дни, каждые 3 нед	44,4 (ПР — 5,5, ЧР — 38,9)	Нет данных	Тромбоцитопения — 35,8, нейтропения III степени — 10,2, тошнота и рвота — 30,8
P. Burch и соавт. [20]	58/21; II линия терапии	Гемцитабин 800 в 1, 8, 15-й дни; цисплатин 20 в 1, 8, 15-й дни, каждые 4 нед	29	7,1	Тромбоцитопения III степени — 24, IV степени — 38; нейтропения III степени — 38, IV степени — 43; тошнота и рвота — 31
G. Moura и соавт. [21]	74/74; предшествующее лечение антрациклинами и/или таксанами	Гемцитабин 700 в 1-й, 8-й дни; цисплатин 30 в 1-й, 8-й дни, каждые 3 нед	30	7,1	Лейкопения — 36,4, анемия — 25,6, стоматиты — 5,4
F. Nasr и соавт. [22]	25/25; II линия терапии	Гемцитабин 1000 в 1-й, 8-й дни; карбоплатин AUC5 в 1-й день, каждые 3 нед	30	Нет данных	Тромбоцитопения — 30, нейтропения — 50, фебрильная нейтропения — 20, анемия — 26,6
D. Laessing и соавт. [23]	39/39; предшествующее лечение антрациклинами и/или таксанами	Гемцитабин 1000 в 1-й, 8-й дни; карбоплатин AUC4 в 1-й день, каждые 3 нед	31	4,9	Лейкопения — 64,4, нейтропения — 51, тромбоцитопения — 49, анемия — 10

тропения III—IV степени отмечена у 56% больных, в том числе 1 эпизод фебрильной нейтропии. Негематологической токсичностью III—IV степени были астения у 14% больных, ладонно-подошвенный синдром у 10,5%, мукозиты у 5% и диарея у 3,5%.

Обобщая представленные выше данные, можно заключить, что комбинации с включением гемцитабина являются достаточно эффективными и, что не менее важно, безопасными при МРМЖ у больных, ранее получавших терапию антрациклинами и/или таксанами, что делает их использование приемлемым вариантом лечения данной категории больных.

Следует отметить, что результаты исследований, выполненных в рамках II фазы клинических испытаний с включением небольших групп больных, требуют подтверждения в рандомизированных клинических исследованиях III фазы. В частности, такое исследование было выполнено для комбинации гемцитабина с паклитакселом, и была подтверждена практическая ценность данной комбинации.

Особый интерес представляет изучение гемцитабина в комбинации с трастузумабом (герцептином) у Her-2/neu-положительных больных. Как известно, гиперэкспрессия этого белка ассоциирована с неблагоприятным течением РМЖ.

Применение трастузумаба — гуманизированного моноклонального антитела к Her-2-рецептору — позволило несколько улучшить прогноз у данной категории больных [31, 32].

В то же время при совместном применении трастузумаба с антрациклинами отмечено усиление кардиотоксичности [33]. Поэтому изучение возможности совместного использования трастузумаба и препаратов, не обладающих кардиотоксичностью, но являющихся достаточно эффективными в лечении РМЖ, представляется перспективным.

J. O'Shaughnessy и соавт. [34] провели исследование II фазы, посвященное изучению эффективности и безопасности комбинации гемцитабина и трастузумаба у 61 больной МРМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu (2+, 3+),

Таблица 6. Гемцитабин в комбинации с винорельбином в лечении МРМЖ (II фаза клинических испытаний)

Автор	Число включенных/оцененных больных; характеристика	Дозы, мг/м ² , и режим введения	Объективный ответ, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Токсичность III–IV степени, %
K. Haider и соавт. [24]	60/60; I линия — 45 пациенток, II линия — 15 пациенток	Гемцитабин 1000 в 1, 15, 21-й дни, винорельбин 40 в 1-й и 21-й дни каждые 4 нед вместе с Г-КСФ	I линия — 56; II линия — 40	I линия — 9,5; II линия — 7	Нейтропения III степени — 15, IV степени — 3; тошнота, рвота — 5
C. Nicolaidis и соавт. [25]	31/27; II линия химиотерапии	Гемцитабин 1000 в 1-й, 8-й дни, винорельбин 30 в 1-й, 8-й дни; цикл 3 нед	22 (ПР — 4, ЧР — 18)	3,5	Тромбоцитопения — 3, нейтропения — 48
R. Valenza и соавт. [26]	29/29; II линия; предшествующее лечение антрациклинами и/или таксанами	Гемцитабин 1000 в 1, 8, 15-й дни, винорельбин 25 в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед	48 (ПР — 10, ЧР — 38)	6,8	Тромбоцитопения — 10, лейкопения III степени — 48
G. Stathopoulos и соавт. [27]	51/50; предшествующее лечение антрациклинами и/или таксанами	Гемцитабин 1000 в 1-й, 15-й дни; винорельбин 25 в 1-й, 15-й дни; каждые 4 нед	54 (ПР — 8, ЧР — 46)	6	Нейтропения — 8
H. Botto и соавт. [28]	16/16; больные старше 65 лет; III линия химиотерапии	Гемцитабин 1200 в 1-й день, цисплатин 35 в 1-й день каждые 3 нед	25	4	Нейтропения — 37,5

ранее получавших химиотерапию. Гемцитабин вводили в дозе 1200 мг/м² в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед, трастузумаб — 4 мг/кг (начальная доза), затем 2 мг/кг еженедельно.

Объективный ответ составил 38%, медиана времени до прогрессирования — 5,8 мес, медиана общей выживаемости — 14,7 мес. Нейтропения IV степени отмечена у нескольких больных, снижение фракции выброса левого желудочка, наблюдавшееся у четырех пациентов, не имело клинического значения.

Сходные результаты получили C. Christodoulou и соавт. [35], использовавшие дозы гемцитабина 1000 мг/м² в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.

G. Fontzilas и соавт. [36] изучили комбинацию гемцитабина (1000 мг/м² каждые 2 нед) с паклитаксолом (80 мг/м² еженедельно) и трастузумабом (4 мг/кг, затем 2 мг/кг еженедельно) в качестве I линии лечения МРМЖ. В исследование были включены 32 больных. Общий ответ на лечение составил 52,5%, медиана времени до прогрессирования — 13,7 мес.

Одна пациентка умерла от септического шока, нейтропения III степени была зарегистрирована у 12,5% больных, нейтропения IV степени — у 12,5%, анемия III степени — у 2 пациенток, тромбоцитопения III степени — у 3, тромбоцитопения IV степени — у 2 [36].

Полученные данные свидетельствуют об эффективности гемцитабина в комбинации с трастузумабом как в I, так и во II линии химиотерапии Her-2/neu-положительного МРМЖ. При этом основным видом токсичности была гематологическая токсичность. Случаев развития клинически значимой сердечной недостаточности не отмечено.

Заключение

Гемцитабин, обладающий выраженной противоопухолевой активностью при удовлетворительной пере-

носимости, за последние годы все более широко используется в терапии РМЖ. Разработанные комбинации гемцитабина с таксанами, производными платины, винорельбином, капецитабином более активны при МРМЖ, чем монохимиотерапия этим препаратом.

При МРМЖ комбинации на основе гемцитабина, особенно сочетание гемцитабина с таксанами, показали выраженную противоопухолевую активность. В рандомизированном исследовании III фазы доказана эффективность комбинации гемцитабина с паклитаксолом в качестве I линии химиотерапии, что особенно важно для больных, ранее получавших антрациклины адьювантно.

На основании этого исследования комбинация гемцитабина с паклитаксолом зарегистрирована в качестве нового стандарта I линии химиотерапии МРМЖ в США.

Особое практическое значение имеет возможность успешного использования комбинаций на основе гемцитабина в качестве II и последующих линий химиотерапии при МРМЖ, превратившемся в наше время в хроническое заболевание, при котором показано длительное лечение со сменой терапевтических режимов и использованием хорошо переносимых препаратов для сохранения качества жизни больных.

Отсутствие выраженной кардиотоксичности у гемцитабина повышает интерес к возможности его использования в адьювантной химиотерапии большим операбельным РМЖ, особенно с Her-2/neu-положительными опухолями, которым показано лечение потенциально кардиотоксичным трастузумабом.

В настоящее время в рандомизированных исследованиях изучается возможность использования гемцитабина в адьювантной химиотерапии раннего РМЖ (два мультицентровых исследования, в одно из которых набор больных уже закончен).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferrazzi E., Stievano L. Gemcitabine: monochemotherapy of breast cancer. *Ann Oncol* 2006;17:169—72.
2. Smorenburg C.H., Bontenbal M., Seynaeve C. et al. Phase II study of weekly gemcitabine in patients with metastatic breast cancer relapsing or failing both an anthracycline and a taxane. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:83—7.
3. Feher O., Vodvarka P., Jassem J. et al. First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. *Ann Oncol* 2005;16:899—908.
4. Alexopoulos A., Tryfonopoulos D., Karamouzis M.V. et al. Evidence for in vivo synergism between docetaxel and gemcitabine in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:95—9.
5. Mavroudis D., Malamos N., Polyzos A. et al.; for the Breast Cancer Committee of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). A multicenter phase II study of docetaxel plus gemcitabine biweekly administration as first-line treatment in patients with metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:65 (abstr 259).
6. Fountzilias G., Nicolaidis C., Bafaloukos D. et al. Docetaxel and gemcitabine in anthracycline-resistant advanced breast cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group Phase II study. *Cancer Invest* 2000;18:503—9.
7. Laufman L.R., Spiridonidis C.H., Pritchard J. et al. Monthly docetaxel and weekly gemcitabine in metastatic breast cancer: A phase II trial. *Ann Oncol* 2001;12:1259—64.
8. Murad A.M. Paclitaxel and gemcitabine as salvage treatment in metastatic breast cancer. *Oncology (Huntingt)* 2003;17:26—32.
9. Delfino C., Caccia G., Gonzales L.R. et al. Gemcitabine plus paclitaxel as first-line chemotherapy for patients with advanced breast cancer. *Oncology* 2004;66:18—23.
10. Albain K.S., Nag S., Calderillo-Ruiz G. et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): first report of overall survival. *J Clin Oncol* 2004;22 (14 Suppl): July 15 Suppl:15.
11. Colomer R., Llombart-Cussac A., Lluch A. et al. Biweekly gemcitabine plus paclitaxel in advanced breast cancer: phase II trial and predictive value of HER2 extracellular domain. *Ann Oncol* 2004;15(2):201—6.
12. Colomer R. What is the best schedule for administration of gemcitabine-taxane? *Cancer Treat Rev* 2005;31 (Suppl 4):S23—8.
13. Wirk B., Perez E. Role of gemcitabine in breast cancer management. *Semin Oncol* 2006;33:6—14.
14. Bocchia R., Vaughn L., Ziegler H. et al. Gemcitabine plus paclitaxel and gemcitabine plus docetaxel in first or second line metastatic breast cancer: a phase II randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:18s: (abstr 1046).
15. Conte P.F., Gennary A., Donati S. et al. Gemcitabine plus epirubicin plus taxol (GET) in advanced breast cancer: a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2001;68(2):171—9.
16. Zielinski C., Beslija S., Mrcic-Krmpotic Z. et al. Gemcitabine, epirubicin, and paclitaxel versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide as first - line chemotherapy in metastatic breast cancer: a Central European Cooperative Oncology Group international, multicenter, prospective, randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1401—8.
17. Nagourney R.A., Link J.S., Blitzer J.B. et al. Gemcitabine plus cisplatin repeating doublet therapy in previously treated, relapsed breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:2245—9.
18. Fcps S., Alauddin Z., Rehman E. et al. Gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy as second-line treatment in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:53 (abstr 212).
19. Xu B., Li K., Liu D. Phase II trial of gemcitabine and cisplatin in anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:53 (abstr 211).
20. Burch P.A., Mailliard J.A., Hillman D.W. et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with metastatic breast cancer: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *Am J Clin Oncol* 2005;28:195—200.
21. Moura G.L., Pasquini R., Frare A. et al. Gemcitabine and cisplatin in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl):1084.
22. Nasr F.L., Chahine G.Y., Kattan J.G. et al. Gemcitabine plus carboplatin combination therapy as second-line treatment in patients with relapsed breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;5:117—22.
23. Laessing D., Vehling-Kaiser U., Stemmler H.J. et al. Evaluation of gemcitabine plus carboplatin in pretreated, metastatic breast cancer patients: Final analysis of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl):1074.
24. Haider K., Kornek G.V., Kwasny W. et al. Treatment of advanced breast cancer with gemcitabine and vinorelbine plus human granulocyte colonystimulating factor. *Breast Cancer Res Treat* 1999;55:203—11.
25. Nicolaidis C., Dimopoulos M.A., Samantas E. et al. Gemcitabine and vinorelbine as second-line treatment in patients with metastatic breast cancer progressing after first-line taxane-based chemotherapy: A phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2000;11:873—5.
26. Valenza R., Leonardi V., Gebbia V. et al. Gemcitabine and vinorelbine in pretreated advanced breast cancer: A pilot study. *Ann Oncol* 2000;11:495—6.
27. Stathopoulos G.P., Rigatos S.K., Pergantas N. et al. Phase II trial of bi-weekly administration of vinorelbine and gemcitabine in pretreated advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:37—41.
28. Botto H.G., Botto M.E. Gemcitabine and vinorelbine as third-line therapy in elderly patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) pretreated with taxanes and anthracyclines. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl):1110.
29. Bensalem A., Bouzid K. Gemcitabine/paclitaxel compared to gemcitabine/vinorelbine in metastatic breast cancer: An interim analysis. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl):1097.
30. Ciruelos E.M., Baselga J., Cortes-Funes H. et al. Multicentric phase II trial of gemcitabine plus capecitabine combination in the treatment of previously anthracycline(An)-treated metastatic breast cancer (MBC): SOLTI 0301 study. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl):1051.
31. Jahanzeb M., Mortimer J., Yunus F. et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002; 7(5):410—7.
32. Slamon D.J. 2001 Update on taxoter/platinum/herceptin combinations. Satellite meeting of the 24th San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, USA.
33. Bangemann N., Burstein H., Harvey V. et al. Trastuzumab a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs* 2002;62(1):209—43.
34. O'Shaughnessy J.A., Vukelja S., Marsland T. et al. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;5(2):142—7.
35. Christodoulou C., Fountzilias G., Razi E. et al. Gemcitabine and trastuzumab combination as salvage treatment in patients with HER 2-positive metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:42 (abstr 166).
36. Fontzilias G., Christodoulou C., Tsavaridis D. et al. Paclitaxel and gemcitabine as first-line chemotherapy, combined with trastuzumab in patients with advanced breast cancer: a phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Cancer Invest* 2004;22(5):655—62.