

ЛИТЕРАТУРА

1. Высоцкая И.В. Лечение рака молочной железы 0—II стадий: Автореф... докт. мед. наук. — М., 1999. — С. 31—35.
2. Летагин В.П. Лечение первичного рака молочной железы // Тер. арх. — 1992. — № 10. — С. 33—37.
3. Летагин В.П., Голдобенко Г.В. Эффективность комбинированного и комплексного методов лечения первичного рака молочной железы // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 1994. — № 6. — С. 31—33.
4. Семиглазов В.Ф., Нургалиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). — 2001. — С. 160—162.
5. Fisher B. Biological and considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer // Cancer. — 1977. — Vol. 40, Suppl. 1. — P. 574—587.
6. Fisher B., Brown A., Mamouni E. et al. Effect of preoperative therapy for primary breast cancer (B C) on loco-regional disease, disease-free survival (DFS) and Survival (S): Results from NSABP B-18. Proc Annual Meeting Soc // Oncol. — 1997; 16:127 (abstr 449).
7. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer // N. Engl. J. Med. — 2002; 347 (16): 1233—1241.
8. Pierquin B., Raynal M., Otmazquie Y. et al. Le traitement conservateur des cancers du Sein. Résultats a 10 ans // Prese. Med. — 2001. — Vol. 15, № 8. — P. 375—377.
9. Robinson B.R. Current trends in the management of breast cancer // Irish Coll. Phys. Surg. — 1997. — Vol. 16, № 1. — P. 5—6, 8—9.
10. Veronesi U. Conservative treatment of breast cancer // Current perspectives in breast cancer. — New Delhi, 1998. — P. 164—170.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ ДИСSEМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Ф. Орел

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

CHEMOTHERAPY FOR DISSEMINATED BREAST CANCER: STATE-OF-THE-ART

N.F. Orel

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

The potentialities of chemotherapy for disseminated breast cancer have recently increased. Currently available cytostatics (taxanes, navelbin, gemcitabine, capecitabine, trastuzumab) are effective in almost 70% of patients with a survival of 2-4 years; 15% survive 5 years; median survival is 2.5 years (2 years in the presence of visceral metastases or longer with bone metastases). Chemotherapy is the only treatment option in hormone therapy-resistant and HER-negative patients with metastatic breast cancer. The more novel chemicals emerge in clinical practice, the more difficult it is to choose an individual treatment regimen for the patient and there are new problems whose solution calls for large clinical trials. Individual selection of a treatment option for the depends on clinical and laboratory parameters, such as hormonal receptor state, HER-2 receptor state, disease-free interval, number and site of metastases, status before treatment, and involvement of vital organs.

Thus, chemotherapy for metastatic breast cancer envisages the maximum individualization of treatment and improvement of quality of life due to reasonable use of available chemical agents.

За последние годы существенно повысились возможности химиотерапии больных диссеминированным раком молочной железы (РМЖ). При использовании современных цитостатиков (таксаны, нагельбин, гемцитабин, капецитабин, трастузумаб) эффект удается получить почти у 70% больных при выживаемости от 2 до 4 лет; 15% больных выживают 5 лет; медиана выживаемости составляет 2,5 года (2 года — при висцеральных метастазах, дольше — при костных) [2, 3].

Выбор индивидуального для больного варианта лечения зависит от клинических и лабораторных критериев — таких, как гормональный рецепторный статус (ГР), статус HER-2-рецепторов, интервал времени без признаков заболевания, число

и локализация метастазов, статус до лечения, вовлечение в процесс жизненно важных органов.

Для больных метастатическим РМЖ (МРМЖ), резистентных к гормонотерапии и HER-отрицательных, химиотерапия является единственным лечебным подходом. Чем больше появляется в клинической практике новых химиопрепаратов, тем сложнее становится выбор индивидуальной схемы лечения для больного и возникают новые проблемы, для решения которых необходимы большие клинические исследования.

Кроме принципиально новых групп препаратов (антрациклины, таксаны, таргетные препараты), появились новые средства в уже известных группах — среди алкилирующих препаратов (про-



К цели с Гемзаром

- ◆ Немелкоклеточный рак легкого
- ◆ Рак поджелудочной железы
- ◆ Рак мочевого пузыря
- ◆ Рак молочной железы
- ◆ Рак яичников

ONC-PM-36-200304

ЭЛИ ЛИЛЛИ ВОСТОК С.А.

Москва, 123317

Краснопресненская наб., 18, стр.1

тел.: 7 (095) 258 5001

факс: 7 (095) 258 5005

Lilly

Answers That Matter.

Таблица 1. Эффективность современных цитостатиков у больных МРМЖ (модификация) [5]

Препарат	Частота объективного противоопухолевого эффекта химиотерапии, %	
	1-я линия	2-я линия
Доцетаксел	50–73	44–66
Доксорубин	40–50	15–25
Паклитаксел	32–62	26–33
Винорельбин	40–44	17–36
Митоксантрон	20–35	15–25
Циклофосфамид	34	–
5-Фторурацил	34	–
Гемзар	14–37	25
Капецитабин	36	15–28

изводные платины), антиметаболитов (гемзар, кселода), винкаалкалоидов (навельбин).

Данные об эффективности наиболее часто используемых цитостатиков представлены в табл. 1.

Доцетаксел с конца 90-х годов занимает прочное место в лечении МРМЖ. В рандомизированном исследовании, проведенном у 326 больных, показано преимущество эффекта доцетаксела (100 мг/м² каждые 3 нед) перед доксорубицином (75 мг/м² каждые 3 нед): 48 против 33% (p=0,008). Показатели выживаемости и время до прогрессирования существенно не различались (соответственно 15 против 14 мес и 26 против 21 нед) [13]. В связи с увеличением использования антрациклинов в адъювантном лечении доцетаксел активно применяется в случае метастазирования. В 2004 г. на симпозиуме в Сан-Антонио представлены результаты рандомизированного исследования, в котором доцетаксел (100 мг/м² каждые 3 нед) сравнивался с паклитакселом (175 мг/м² каждые 3 нед). Исследование показало превосходство доцетаксела по общей выживаемости (соответственно 15,4 и 12,7 мес; p=0,03) и времени до прогрессирования (5,7 и 3,6 мес; p=0,0001); был эффективен у большего числа больных (32 и 25%; p=0,1) [29].

При изучении во II фазе еженедельного и 3-недельного режимов применения доцетаксела показана их равная эффективность (34 и 33%), но при еженедельном режиме было меньше случаев токсичности III–IV степени [34].

A. Hamilton и G. Hortobagyi [27] считают, что в последние 5 лет паклитаксел стали несколько менее активно назначать при МРМЖ, так как увеличилось его использование в адъювантной терапии и появились публикации в пользу применения доцетаксела при МРМЖ. При использовании 3-недельного режима паклитаксел не продемонстрировал преимуществ по сравнению с доксорубицином и доцетакселом в качестве 1-й линии лечения МРМЖ [30, 38].

В исследовании CALGB 9840 при сравнении 3-недельного режима паклитаксела (175 мг/м²; инфузия – 3 ч) с еженедельным (80 мг/м²; инфузия – 1 ч) выявлено преимущество последнего в эффективности (соответственно 40 и 28%) и времени до прогрессирования (9 и 5 мес); отмечена также тенденция к лучшей выживаемости (24 и 16 мес; p=0,17) [44]. Кроме того, при еженедельном режиме токсичность была ниже.

В последние годы наибольшее внимание привлекали работы по оценке режимов, включающих наиболее активные препараты – таксаны и антрациклины – как 1-я линия терапии МРМЖ. На ASCO-2004. E. Bria и соавт. [12] представлен мета-анализ 7 исследований в III фазе по оценке комбинаций антрациклинов и таксанов в качестве 1-й линии лечения больных МРМЖ. В группе леченных таксанами отмечено преимущество (по сравнению с бестаксановыми комбинациями) по объективному и полному эффекту, а также по времени до прогрессирования (пограничное значение). Общая выживаемость в группе антрациклинов и таксанов имела тенденцию к улучшению. Однако комбинация с таксанами отличалась более выраженной гематологической и нейротоксичностью.

Число больных, получавших ранее антрациклины, увеличивается, поэтому все большее внимание привлекают исследования, посвященные лечению этой категории больных. Использование таксанов считается в данной ситуации стандартным. В нескольких исследованиях подтверждена эффективность доцетаксела у антрациклинрезистентных больных; препарат использовался как монотерапия или в комбинации с капецитабином, при этом возрастала частота общих эффектов, а в 2 исследованиях – и общая выживаемость [39]. В рандомизированном исследовании в III фазе у леченных антрациклином больных доказано достоверное увеличение выживаемости при использовании комбинации: доцетаксел (75 мг/м² 1 раз в 3 нед) + капецитабин (1250 мг/м² 2 раза в день; в 1–14-й дни внутрь) по сравнению с монотерапией доцетакселом (100 мг/м² 1 раз в 3 нед) – соответственно 14,5 и 11,5 мес [37]. В первом случае лучше были и такие показатели, как время до прогрессирования (6,1 и 4,2 мес) и общий эффект (42 и 30%).

Ранее в предклинических исследованиях выявлен синергизм между капецитабином и доцетакселом. В исследовании CALGB 9840 при сравнении 3-недельного режима паклитаксела (175 мг/м²; инфузия – 3 ч) с еженедельным (80 мг/м²; инфузия – 1 ч) выявлено преимущество последнего в эффективности (соответственно 40 и 28%) и времени до прогрессирования (9 и 5 мес); отмечена также тенденция к лучшей выживаемости (24 и 16 мес; p=0,17) [44]. Кроме того, при еженедельном режиме токсичность была ниже.

В последние годы наибольшее внимание привлекали работы по оценке режимов, включающих наиболее активные препараты – таксаны и антрациклины – как 1-я линия терапии МРМЖ. На ASCO-2004. E. Bria и соавт. [12] представлен мета-анализ 7 исследований в III фазе по оценке комбинаций антрациклинов и таксанов в качестве 1-й линии лечения больных МРМЖ. В группе леченных таксанами отмечено преимущество (по сравнению с бестаксановыми комбинациями) по объективному и полному эффекту, а также по времени до прогрессирования (пограничное значение). Общая выживаемость в группе антрациклинов и таксанов имела тенденцию к улучшению. Однако комбинация с таксанами отличалась более выраженной гематологической и нейротоксичностью.

селем (доцетаксел повышает уровень тимидинфосфорилазы в опухолевой ткани). Некоторые авторы считают, что комбинацию следует использовать, когда необходимо добиться быстрого эффекта, а в остальных случаях предпочтительнее последовательное применение этих препаратов с учетом усиления токсических их проявлений в комбинации [18]. Показано преимущество комбинации: паклитаксел (175 мг/м^2 1 раз в 3 нед) + гемцитабин (1250 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни) по сравнению с монотерапией паклитакселем (175 мг/м^2 1 раз в 3 нед): общий эффект составил соответственно 39,3 и 25,6%, время до прогрессирования — 5,4 и 3,5 нед, общая выживаемость — 18,5 и 15,8 мес [7], однако в этом же исследовании для комбинации отмечено больше случаев токсичности III–IV степени. Поэтому единого мнения о том, должна ли эта комбинация использоваться как стандарт или только в случаях риска быстрого прогрессирования, пока нет. В рандомизированном исследовании III фазы была сравнена эффективность и токсичность комбинаций гемцитабин + таксотер и капецитабин + таксотер в лечении больных метастатическим раком молочной железы, получавших адъювантно антрациклины. Оказалось, что оба режима равноэффективны как по непосредственным, так и по отдаленным результатам. При этом комбинация гемцитабин + таксотер имела более благоприятный профиль токсичности по таким показателям как фебрильная нейтропения (7 и 12%), диарея (7 и 17%), мукозит (4 и 16%) и ладонно-подошвенный синдром (0 и 26%), соответственно [15].

Обсуждается также проблема «лучшего» таксана. Предклинические исследования показали, что между препаратами существует только частичная перекрестная резистентность, и их последовательное использование возможно через несколько месяцев у больных, чувствительных к таксанам [18].

До настоящего времени остается спорным вопрос о целесообразности использования комбинаций с таксанами (с учетом их высокой эффективности) в качестве 1-й линии лечения у больных МРМЖ. В случаях, когда необходимо получить быстрый эффект у больных с диссеминацией, особенно с висцеральными метастазами, одни исследователи считают необходимым использовать таксаны, однако другие предпочитают оставить их для 2-й линии терапии, так как при развитии резистентности к таксанам и антрациклинам выбрать эффективный режим сложнее.

Таблица 2. Рекомендуемые дозы таксанов при нарушении функции печени [32]

Биохимические показатели	Каждые 3 нед паклитаксел, мг/м^2 (инфузия — 3 ч)	доцетаксел, мг/м^2 (инфузия — 1 ч)
Общий билирубин — N; АЛТ/АСТ — 1,5–2,5 N; ЩФ <2,5 N	175	75
Общий билирубин — N; АЛТ/АСТ — 2,5–5 N; ЩФ >2,5 N	130	50
Общий билирубин — 1,5–3 N; АЛТ/АСТ — 1,5–2,5 N; ЩФ >2,5 N	130	50
Общий билирубин — 1,5–3 N; АЛТ/АСТ — 2,5–5 N; ЩФ >2,5 N	90	25
Общий билирубин >3 N; АЛТ/АСТ/ЩФ — любые или АЛТ/АСТ >5 N; ЩФ и общий билирубин — любые	45	12

Примечание. N — норма; АЛТ — аланин-, АСТ — аспаргатаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза.

Продолжает обсуждаться проблема комбинированного и последовательного использования препаратов. Опубликованы результаты рандомизированного исследования [45] по сравнению доксорубина (60 мг/м^2), паклитаксела (175 мг/м^2 в сутки) или их комбинации (доксорубин 50 мг/м^2 + паклитаксел 150 мг/м^2 в сутки + Г-КСФ). Хотя такой показатель, как время до прогрессирования был лучше в случае применения комбинации, общая выживаемость (соответственно 22,0; 18,9 и 22,2 мес) и эффект (47; 36 и 34%) оказались примерно одинаковыми.

На ASCO-2005 представлено чрезвычайно важное сообщение по выработке рекомендаций для больных РМЖ с метастазами в печень и нарушенной ее функцией, нуждающихся в лечении таксанами, так как известно, что последние выводятся через печень и желчевыводящие пути [32]. В исследовании учитывали фармакокинетику, а также осуществляли динамический контроль функции печени. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Многие исследователи считают, что высокоэффективные комбинации антрациклинов с таксанами в 1-й линии терапии показаны прежде всего больным с массивными быстро прогрессирующими опухолями, так как преимуществ указанных комбинаций в улучшении отдаленных результатов лечения нет.

Винорельбин в многочисленных исследованиях во II фазе продемонстрировал эффективность при МРМЖ в 35–50% случаев. В качестве монотерапии препарат хорошо переносится, проведены многочисленные исследования у пожилых больных [50]. В последние годы получены результаты клинических испытаний пероральной формы винорельбина в еженедельной дозе $60\text{--}80 \text{ мг/м}^2$, эффект отмечен у 31% больных [23].

Таблица 3. Сравнительные результаты применения режимов GET и FEC (1-я линия терапии; III фаза исследования CECOG)

Эффект лечения	GET	FEC	p
ОЭ/ПР, %	62,3/9,6	51,2/5,4	0,093
Медиана времени до прогрессирования, мес	9,1	9,0	0,557
Медиана выживаемости, мес	29,5	24,9	0,611
Фебрильная нейтропения	12,3	2,3	0,611
Инфекция	7,7	5,3	0,384
Аллергические реакции	7,4	0,0	0,001
Мукозит	26,1	1,8	0,001

Примечание. ПР — полная ремиссия; ОЭ — общий эффект (здесь и в табл. 4–7).

В 2005 г. опубликованы исследования по изучению навельбина (перорально и внутривенно) в комбинациях с капецитабином, доцетакселом, трастузумабом. Показано, что пероральный нагельбин (60–80 мг/м² в 1-й и 8-й дни) + капецитабин (1650–2500 мг/м² в сутки в 1–14-й дни) позволяют получить эффект у 40,9% (1-я + 2-я линия) при умеренной токсичности [35]. Комбинация VAVCAN (нагельбин 25 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни + капецитабин по 1000 мг/м² 2 раза в день в 1–14-й дни) у ранее получавших таксаны и антрациклины больных эффективна в 47% случаев, при стабилизации — у 40% больных [52]. Представляются интересными результаты сравнительного изучения режима NAVCAP (нагельбин 25 мг/м² в 1-й и 8-й дни + капецитабин 825 мг/м² 2 раза в день в 1–14-й дни) и NEXT (режим NAVCAP — 4 цикла, затем доцетаксел 25 мг/м² в неделю в течение 12 нед). Объективный эффект при NAVCAP составил 68%, медиана до прогрес-

сирования — 10,8 мес, медиана выживаемости — 26 мес, для NEXT — соответственно 75% и 12,6 мес, а медиана выживаемости не достигнута [25]. Привлекает также внимание режим одновременного использования (у 23 больных) перорального и внутривенного нагельбина в комбинации с доцетакселом в 1-й линии лечения: нагельбин 20 мг/м² внутривенно в 1-й день + доцетаксел 60 мг/м² внутривенно в 1-й день + нагельбин 60 мг/м² перорально на 14-й

день 3-недельного цикла лечения. Общий эффект получен в 60,9% случаев [34]. У HER-2-положительных больных хорошие результаты и переносимость схемы нагельбин+трастузумаб отмечены даже после нескольких линий химиотерапии [6].

В последние годы в клиническую практику входит новый препарат из группы антрациклинов — пегилированный липосомальный доксорубин, (ПЛД; келикс), который продемонстрировал сравнимую с доксорубином эффективность и гораздо меньшую токсичность, особенно кардиальную. В исследовании M.O'Brien и соавт. [36] 509 больных (группы рандомизированы) получали ПЛД (50 мг/м² каждые 4 нед) и доксорубин (60 мг/м² каждые 3 нед). В обеих группах отмечены одинаковый эффект (33 и 38%), интервал без прогрессирования (6,9 и 7,8 мес) и общая выживаемость (21 и 29 мес), однако токсичность резко различалась. Кардиотоксичность была достоверно меньше в группе ПЛД (3,9 и 18,8%; p<0,001); у больных выявлены паль-

Таблица 4. Комбинации с капецитабином в 1-й линии лечения МРМЖ

Режим	Число больных	ОЭ, %	Время до прогрессирования	Медиана выживаемости, мес	Источник
Кап 825 мг/м ² 2 раза в день в 1–14-й дни + Нав 25 мг/м ² в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед	30	70	—	—	M. Ghosn и соавт. [24]
Доц 75 мг/м ² в 1-й день + Кап 1000 мг/м ² 2 раза в день в 1–14-й дни каждые 3 нед Рекомендовано: Доц 60–65 мг/м ² Кап 800 мг/м ² 2 раза в день	36	55,6	35 нед	—	H. Chun и соавт. [16]
NEXT: 4 цикла NAVCAP Нав 25 мг/м ² в 1-й и 8-й дни + Кап по 825 мг/м ² 2 раза в день в 1–14-й дни Затем 12 нед Доц 25 мг/м ² в неделю	73	NAVCAP — 68 NEXT — 75	10,8 мес 12,6 мес	26	M. Chosn и соавт. [25]
Доц 100 мг/м ² ; 3 цикла Кап 2 г/м ² в 1–14-й дни каждые 3 нед	18	58	—	—	R.D. Caro и соавт. [13]
3 цикла Доц 75 мг/м ² в 1-й день + Эп 75 мг/м ² в 1-й день каждые 3 нед 3 цикла Доц 75 мг/м ² в 1-й день + Кап 2 500 мг/м ² в сутки в 1–14-й дни каждые 3 нед	45	49	7,6 мес	13,2	A. Ramos и соавт. [41]

Примечание. Кап — капецитабин, Нав — нагельбин, Доц — доцетаксел, Эп — эпирубин.

Таблица 5. Комбинации трастузумаба с новыми препаратами

Режим	Число больных	ОЭ, %	Время до прогрессирования	Медиана выживаемости	Источник
Трастузумаб + винорельбин (1-, 2-я линии)	18	44	11,9 мес	Не достигнута	R. Franguesa и соавт. [22]
Трастузумаб + капецитабин	27	60	28 нед	90 нед	G. Schaller и соавт. [43]
Трастузумаб + доцетаксел	92	61	—	31,2	J. Extra и соавт. [21]
Доцетаксел	94	34	—	22,7	
Трастузумаб + винорельбин (1-, 2-я линии)	52	61 ПЭ 14 СТ 14	7,2 мес		J. Bayo и соавт. [11]
Трастузумаб + доцетаксел + герцептин (1-я линия)	34	56	14,6 мес	—	A. Bolyzos и соавт. [9]
Трастузумаб + винорельбин (1-я линия)	69	61 КРО 79	10 мес	Не достигнута	G. Porta и соавт. [40]
Трастузумаб + паклитаксел + карбоплатин	93	52	11,9 мес	42,1 мес	N. Robert и соавт. [42]
Трастузумаб + паклитаксел	95	36	6,8 мес	33,3 мес	
Гемцитабин + паклитаксел + трастузумаб	30	84	—	—	R. Colomer и соавт. [17]
Доцетаксел + винорельбин + трастузумаб (1-я линия)	35	75 ПЭ 33	11,3 мес	—	D. Yardley и соавт. [53]

Примечание. КРО — контроль роста опухоли, СТ — стабилизация, ПЭ — полный эффект.

марно-плантарная эритродизестезия (48%) и мукозит (23%), что связано с липосомальной формой препарата. Эта токсичность контролируется снижением дозы препарата и увеличением интервала между курсами. Начато изучение келикса в комбинации с препаратами из других групп — циклофосфаном, паклитакселом, доцетакселом, трастузумабом, гемзаром, навельбином.

В последнее время в лечение больных МРМЖ активно внедряется гемзар, который, обладая благоприятным профилем токсичности (нет кардиотоксичности), входит в состав различных комбинаций (таксановых, антрациклиновых, герцептиновых и т.д.) для 1-й линии лечения. В 2004 г. опубликованы результаты применения двойных и тройных комбинаций с гемзаром. Режим: гемзар 1200 мг/м² в 1-й и 8-й дни + паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день при использовании в 1-й линии лечения оказался эффективным в 66,7% случаев при частоте полного эффекта 22,2%, медиане времени до прогрессирования — 11 мес и общей выживаемости — 19 мес [19]. У больных, леченных антрациклинами, гемзар (1 г/м² в 1-й и 8-й день) дал эффект в 53% случаев при медиане времени до прогрессирования — 7,5 мес и общей выживаемости — 16,5 мес [10]. Интересные данные получены в исследовании CECOG, в

котором сравнивали режим GET (гемзар 1 г/м² в 1-й и 4-й дни + эпирубицин 90 мг/м² в 1-й день + паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день) и FEC (5-фторурацил 500 мг/м² + эпирубицин 90 мг/м² + циклофосфан 500 мг/м² в 1-й день) [54]. Результаты исследования представлены в табл. 3.

A. Alexopoulos [8] изучена возможность использования комбинации доцетаксел+гемзар у 50 больных, резистентных (рефрактерных) к таксанам, и подтвержден синергизм между доцетакселом и гемцитабином. Эффект отмечен у 46%, стабилизация — у 28% больных, медиана без прогрессирования составила 7,5 мес, общая выживаемость — 15 мес. При резистентности к антрациклинам хорошо себя зарекомендовала комбинация: гемзар (1000/мг/м² в 1-й и 8-й дни) + доцетаксел (80 мг/м² в 8-й день). При этом общий эффект отмечен в 53% случаев, общая выживаемость составила 16,5 мес.

Таблица 6. Эффективность различных доз бевацизумаба в 3-й линии лечения МРМЖ [1]

Показатель	Д о з а , м г / м ²			Всего
	3	10	20	
Число больных	18	41	16	75
ОЭ, абс. (%)	1 (5,6)	3 (7,3)	1 (6,3)	5 (6,7)
Время до прогрессирования, мес	3	5,6	8,0	5,6
Медиана общей выживаемости, мес	14,0	12,8	7,6	10,2

Таблица 7. Исследования с таргетными препаратами при МРМЖ

Режим	Число больных	Эффект	Источник
Паклитаксел+лапатиниб	18 ранее леченные	Эффект 6 из 9	S.F. Jones и соавт. [30]
Трастузумаб+лапатиниб	27 из 48	ПЭ – 1 (8 мес) ОЭ – 5 (2–7 мес) СТ – 10 (1–5 мес)	A.M. Storniolo и соавт. [53]
Эрлотиниб+гемцитабин (1, 2-я линии)	59	ОЭ – 14% (4–6 мес) 75% живы 6 мес	D.L. Graham и соавт. [26]
Навельбин+капецитабин (6–8 курсов) Эрлотиниб – длительно	6 из 9 (леченные таксанами, антрациклинами)	ОЭ – 3 из 6 СТ – 3 из 6	M. Venturini и соавт. [49]
Типифарниб+доксорубицин +циклофосфан	9 из 11	ОЭ – 8 из 9	J.A. Sparano и соавт. [46]
Бевацизумаб+винорельбин	55 (леченные)	31%	Hope S. Rugo и соавт. [28]
Бевацизумаб+капецитабин Капецитабин	462 (2–3-я линия)	19,8% 9,1%	K.D. Miller и соавт. [33]
Бевацизумаб (1 курс) Бевацизумаб +доксорубицин+доцетаксел +Г-КСФ	14 из 21	ОЭ – 4 из 14 СТ – 5 из 14	N. Denduluri и соавт. [20]

Примечание. ОЭ – общий эффект, ПЭ – полный эффект, СТ – стабилизация.

Хотя гемзар достаточно много изучался у больных, леченных антрациклинами/таксанами, в последние 3 года появилось много публикаций по оценке различных комбинаций с гемзаром в 1-й линии лечения МРМЖ: гемзар+паклитаксел, гемзар+навельбин, гемзар+доксорубицин (эффект составил 40–87%). Гемцитабин и производные платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин) не являются компонентами стандартного адъювантного или паллиативного лечения МРМЖ, поэтому к ним не развивается резистентность: эти режимы обладают минимальной токсичностью. В эксперименте отмечен синергизм между гемзаром и цисплатином [51], в связи с чем во многих исследованиях изучается применение гемзара с производными платины у ранее леченных больных. Эффективность этих режимов составляет до 30%.

Другой новый представитель антиметаболитов капецитабин (кселода) также с успехом используется в комбинированной химиотерапии при МРМЖ с учетом его высокой эффективности в виде монотерапии. При использовании во 2-й линии лечения (в основном после антрациклинов) комбинации капецитабина с таксанами (доцетаксел, паклитаксел) оказались эффективны в 18–50% случаев, режим капецитабин+винорельбин – в 43–54%, капецитабин+гемцитабин – в 32–54% [31]. В последние годы активно изучаются неантрациклиновые (или таксановые) и нетаксановые комбинации в 1-й линии лечения МРМЖ; проводятся такие исследования и с капецитабином (часто с последовательным использованием препаратов).

Результаты изучения в 2003–2005 гг. комбинаций с капецитабином в качестве 1-й линии терапии представлены в табл. 4.

Дополнительные перспективы в лечении больных МРМЖ открывает использование таргетных препаратов, первым из которых в клиническую практику вошел трастузумаб (для больных с HER-neu-позитивными опухолями). Показано, что комбинации трастузумаба с химиотерапией превосходят эффект только химиотерапии, но для монотерапии это пока не доказано. Эффективность герцептина в комбинации со стандартными режимами составляет 32–56% [4].

На ASCO (2004–2005) представлены работы по оценке эффективности комбинаций трастузумаба с винорельбином, капецитабином, доцетакселом (табл. 5).

Сегодня трастузумаб является полноправным компонентом в комплексном лечении больных РМЖ при экспрессии HER2.

Клинические исследования таргетных препаратов продолжаются, в том числе и при МРМЖ. Представителями этого класса препаратов являются ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста: erbl/EGFR, erb B2/HER 2, erb B3/HER3 и erb B4/HER4. Кроме трастузумаба (ингибитор HER2), при РМЖ изучается мульти-таргетный препарат (erbl/erb2) GW 572015 – лапатиниб (в комбинации как с химиопрепаратами, так и с другим препаратом из этой группы – трастузумабом). Еще одним препаратом из группы ингибиторов эпидермального фактора роста является эрлотиниб (тарцева), который также активен при МРМЖ. Начато изучение нового

ингибитора фарнезилтрансферазы в комбинации с химиотерапией; предварительные результаты обнадеживают [49].

Также демонстрирует свою активность при РМЖ ингибитор неоангиогенеза бевацизумаб (авастин), так как гиперэкспрессия фактора роста эндотелия сосудов встречается у 55–95% больных РМЖ, что связано с уменьшением их общей и безрецидивной выживаемости. В табл. 6 представлены результаты II фазы клинического изучения бевацизумаба у 75 больных РМЖ, резистентных к таксанам (антрациклинам).

Данные, полученные в исследованиях с таргетными препаратами, представлены в табл. 7.

С учетом большого выбора вариантов лечения проводится активный поиск маркеров, которые помогли бы, основываясь на четких показателях, выбрать оптимальный режим химиотерапии для каждого конкретного больного.

Таким образом, химиотерапия РМЖ предусматривает максимальную индивидуализацию лечения и улучшение качества жизни больных благодаря разумному использованию имеющихся в распоряжении химиотерапевтов лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганьшина И.П., Семенов Н.Н., Личиниер М.Р. Бевацизумаб (авастин) — новые возможности в лечении злокачественных опухолей // Фарматека. — 2004. — № 18. — С. 10–14.
2. Гарин А.М. Вклад лекарственной терапии в повышение общей выживаемости онкологических больных // Материалы IX онкологического Российского конгресса. — М., 2005. — С. 22–24.
3. Переводчикова Н.И. Изменение арсенала противоопухолевых препаратов за последние 15 лет и современные возможности химиотерапии опухолевых заболеваний // Материалы IX онкологического Российского конгресса. — М., 2005. — С. 64–68.
4. Стенина М.Б. Герцептин (трастузумаб) в лечении рака молочной железы // Врач. — 2003. — № 10. — С. 44–46.
5. Тюляндин С.А. Химиотерапия диссеминированного рака молочной железы // Практическая онкология: избранные лекции / Под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. — СПб, 2004. — С. 104–105.
6. Шахнович Е.Б. Навельбин в химиотерапии злокачественных опухолей: новые данные // Фарматека. — 2005, онкология. — ASCO-2005. — С. 44–47.
7. Albain K., Nag S., Calderillo-Ruiz G. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel as front-line therapy for metastatic breast cancer: First report of overall survival // Proc. ASCO. — 2004; 22:5s N510.
8. 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. of Oncol. — 2004; 15:95–99.
9. Balyzos A., Mavroudis D., Boukovinas J. et al. A multicenter phase II study of docetaxel, gemcitabine and trastuzumab administration as first-line treatment in patients with advanced breast cancer overexpressing HER2 // Proc. ASCO. — 2004; 22, 58, N 58.
10. Brandi M., Vici P., Lopez M. et al. Novel association with Gemcitabine and Docetaxel as Salvage Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer previously treated with anthracyclines: Results of a multicenter Phase II study // Sem. of Oncol. — 2004. — Vol. 31, №2. — Suppl. 5. — P. 13–19.
11. Bayo J., Mayordomo J., Sanchez-Rovira P. et al. Trastuzumab and vinorelbine combination in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer // Proc. ASCO. — 2004; 22: 67 N763.
12. Bria E., Nistico C., Cuppone F. et al. Impact of taxanes in association with anthracycline in 1st line chemotherapy for metastatic breast cancer: Comprehensive review of 2805 patients in 7 phase III trial // Proc. ASCO. — 2004; 23 N659.
13. Caro R.B., Bayo J.L., Salvador J. et al. Docetaxel followed by capecitabine as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer patients: preliminary results // Proc. ASCO. — 2005; 23, 78s, N801.
14. Chan S., Friedrichs K., Noel D. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. The 303 Study Group // J. Clin. Oncol. — 1999; 17:2341–2354.
15. Chan S. et al. Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus doxorubicin (CD) for anthracycline-pre-treated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): Results of a European phase III study // ASCO. — 2005, abs. 581.
16. Chun H., Lee H.G., Lee E.S. et al. Frontline docetaxel/capecitabine combination therapy in patients with metastatic breast cancer: A phase II study // Proc. ASCO. — 2004; 22, 71, N778.
17. Colomer R., Mayorolomo J.I., Calvo L. et al. Gemcitabine, Paclitaxel plus trastuzumab in HER2 ECD-positive metastatic breast cancer // Proc. ASCO. — 2004; 22:61, N738.
18. Dal Lago L., Demonty G., Cardoso F., Piccart M. Treatment of advanced breast cancer: new standards of care in 2004 // Proc. ICACCT. — 2004; 15:91–94.
19. Delfino C., Caccia G., Gouzales L.R. et al. Gemcitabine plus Paclitaxel as first-line chemotherapy for patients with advanced breast cancer // Oncolog. — 2004; 66:18–23.
20. Denduluri N., Wedam S.B., Yang S.V. et al. Effect of bevacizumab and chemotherapy on serum levels of SVCAM-1 in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer // Proc. ASCO. — 2005; 23, 31s, N611.
21. 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. ASCO. — 2005; 23, 17s, N555.
22. Franquesa R.M., Centelles M., Villaliego K. et al. A multicenter study of trastuzumab and vinorelbine as first and second line therapy for patients with HER2-positive metastatic breast cancer // Proc. ASCO. — 2005; v 23, 94s, N868.
23. Fryer G., Delozier T., Litchinitser M. et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy // J. Clin. Oncol. — 2003; 21:35–40.
24. Ghosn M., Farhat K., Kattan J. et al. Final results of a phase II study of vinorelbine in combination with capecitabine as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer // Proc. ASCO. — 2003; v22: 68, N270.
25. Ghosn M., Chahine G., Kattan J. et al. Vinorelbine-capecitabine combination in advanced breast cancer: long-term results of two multicentric phase II trial // Proc. ASCO. — 2005; v23, 46s, N673.
26. Graham D.L., Hillman D.W., Holiday T.J. et al. N0234: Phase II study of erlotinib (051-774) plus gemcitabine as first- or second-line therapy for metastatic breast cancer // Proc. ASCO.

- 2005; 23, 39s N644.
27. Hamilton A., Hortobaggy G. Chemotherapy: what progress in the last 5 years? // J. Clin. Oncol. — 2005; 23:1760–1775.
28. Hope S. Rugo. Bevacizumab in the treatment of breast cancer: rationale and current data // The Oncologist. — 2004; 9 (suppl 1) 43–49.
29. Jones S.E., Erban J., Overmoyer B. et al. Randomized phase III study of Docetaxel compared with Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23, № 24. — P. 5542–5551.
30. Jones S., Erban J., Overmoyer B. et al. Randomizing trial comparing docetaxel and paclitaxel in patients with metastatic breast cancer // Breast Canc. Res. Treat. — 2004, suppl 1; № 1082: 59.
31. Lee D. Current data with antimetabolites in advanced metastatic Breast Cancer // Advances in Breast Canc. — 2004. — Vol. 5, № 2. — P. 3–10.
32. Michand L.B., Rivera E., Madden T. et al. Taxanes in metastatic breast cancer patients with impaired liver function // Proc. ASCO. — 2005; v23, 30s, N609.
33. Miller K.D., Rugo H.S. et al. Phase III trial of capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in women with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline and taxane // Breast Canc. Res. Treat. — 2002; 76 (suppl 1):s 37.
34. Moriwiec B., Utanska M., Quispe O.Z. et al. Phase II study of vinorelbine alternating i.v. and oral in combination with docetaxel as 1st line chemotherapy of metastatic breast cancer // Proc. ASCO. — 2005, N783.
35. Nole F., Catania C., Sanna G. et al. Dose finding and pharmacokinetic study of an all-oral combination regimen of oral vinorelbine and capecitabine in metastatic breast cancer patients: find results // Proc. ASCO. — 2005, N666.
36. O'Brien M.E., Wigler N., Inbar M. et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/DOXILL) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer // Ann. Oncol. — 2004; 15:440–449.
37. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results // J. Clin. Oncol. — 2002; 20:2812–2823.
38. Parideus R., Bigauzoli L., Bruning P. et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized study with cross-over // J. Clin. Oncol. — 2000; 18:724–733.
39. Piccart M.J., Bernard-Marty C., Cardoso F. Non-endocrine systemic therapies in advanced breast cancer. Eur // J. Cancer. — 2003. — Vol. 1, № 6. — P. 287–298.
40. Porta V.G., Martin M., Gil M. et al. Evaluation of vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy for patient with HER-2 positive metastatic breast cancer. Impact of clinical response and cardiac function // Proc. ASCO. — 2004; 22, 36 N636.
41. Ramos M., Casal J., Galan A. et al. Phase II multicenter sequential study of docetaxel and epirubicin followed by docetaxel and capecitabine as first-line treatment of advanced or metastatic breast cancer // Proc. ASCO. — 2005; v23, 54s, N707.
42. Robert M.J., Leyland-Jones B., Asman L. et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel and carboplatin versus trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: An update including survival // Proc. ASCO. — 2004; 22:20, N573.
43. Schaller G., Baugemann N., Weber J. et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in a German multicenter phase II study of pre-treated metastatic breast cancer // Proc. ASCO. — 2005; v 23, 57s, N717.
44. Seidman A., Berry D., Cirincione C. et al. CALGB 9840: Phase III study of weekly paclitaxel via 1-hour infusion versus standard 3-hour infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer, with trastuzumab (T) for HER-2 positive metastatic breast cancer (MBC) and randomized for T in HER-2 normal MBC // Proc. ASCO. — 2004; 22:6s N512.
45. Sledge G.W., Neuberg D., Ingle J. et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an Intergroup trial (E 1193) // J. Clin. Oncol. — 2003; 21: 588–592.
46. Sparano J.A., Hopkins U., Moulder S. et al. A phase I trial of the farnesyl transferase inhibitor tipifarnib plus doxorubicin — cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer // Proc. ASCO. — 2004; 22, 45, N 676.
47. Storniolo A.M., Burris H., Pergam M. et al. A phase I open-label study of lapatinib (GW 572016) plus trastuzumab: a clinically active regimen // Proc. ASCO. — 2005, v 23, N 559.
48. Taberno J., Climent M.A., Lluch A. et al. A multicenter, randomized phase II study of weekly or 3-weekly docetaxel in patients with metastatic breast cancer // Ann. Oncol. — 2004; 15:1358–1365.
49. Venturini M., Catzeddu T., Del Mastro L. et al. Erlotinib given sequentially to capecitabine and vinorelbine as first-second line chemotherapy in metastatic breast cancer patients. A dose finding study // Proc. ASCO. — 2004; 22, 84 N834.
50. Vogel C., O'Rourke M., Winer E. et al. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age and older // Ann. Oncol. — 1999; 10:397–402.
51. Xu B., Li K., Liu D. Phase II trial of gemcitabine and cisplatin in anthracycline-resistant metastatic breast cancer // Proc. ASCO. — 2003; v22:N291.
52. Xu B., Tian L., Wu Q. et al. Capecitabine plus Vinorelbine as second-line therapy in Chinese patients with metastatic breast cancer // Proc. ASCO. — 2005, N781.
53. Yardley D.A., Greco F.A., Porter L.L. et al. First line treatment with weekly docetaxel, vinorelbine and trastuzumab in HER2 overexpressing metastatic breast cancer: A Minne Pearl Cancer Research Network phase II trial // Proc. ASCO. — 2004; 22, 37, N 643.
54. 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. — Vol. 23, № 7. — P. 1401–1408.