

ЗНАЧЕНИЕ ПЛОТНО-ДОЗОВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.А. Дашян, В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, П.В. Криворотько, Р.В. Донских
НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Обычно при химиотерапии рака молочной железы (РМЖ) интервал между курсами составляет 3 нед. Однако в последние годы некоторые исследователи начали изучать плотно-дозовые (dose-density) режимы, в которых химиопрепараты вводятся чаще — еженедельно или каждые 2 нед. Разовая доза препарата при этом прежняя или немного снижена.

Еще в 1825 г. Gompertz предположил, что как биологический рост нормальных органов, так и малигнизация имеют характерные кривые. Число клеток во времени увеличивается, но относительный показатель увеличения (скорость, разделенная на объем ткани) снижается экспоненциально к массе, стремясь достигнуть «фазы плато» — очень медленного фактического роста [1—4].

Цитостатическая терапия может вызвать регресс опухолей (часто многократные регрессы при повторных циклах), однако всегда есть «прирост» или возобновляющийся рост между циклами лечения. Клинические и лабораторные исследования позволили L. Norton и R. Simon [5] предположить, что в результате терапии частота регресса опухоли пропорциональна частоте роста «спокойной» опухоли того же размера. При химиотерапии маленьких опухолей наблюдается большая клеточная гибель (в логарифмическом масштабе), так как они растут относительно быстрее, чем крупные опухоли с той же самой кинетикой. Однако из-за более быстрого «прироста» (сущность гипотезы Гомпертца) возможный результат тот же самый. Единственный выход состоит в уничтожении всех опухолевых клеток.

На основании этой концептуальной модели было предложено сделать химиотерапию более эффективной, проводя ее с большей частотой, хотя не настолько часто, чтобы «не убить клетки, которые уже мертвы». Идея заключается в том, чтобы, минимизируя «прирост» опухоли между циклами лечения, увеличить совокупную клеточную гибель и таким образом достигнуть большей терапевтической пользы.

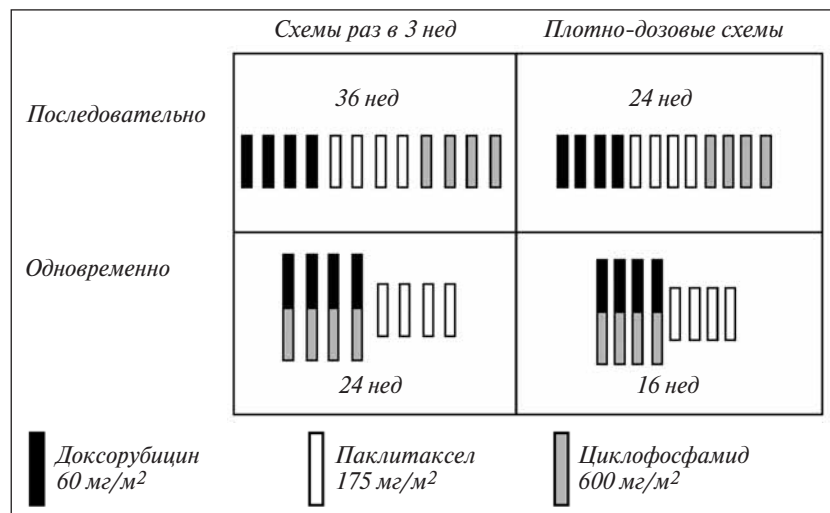
Одной из причин, мешающих внедрению этой концепции в клинику, были сомнения в безопасности плотно-дозовой химиотерапии, но с появлением колониестимулирующих факторов наметился прорыв в данном направлении. При использовании таких ростовых факторов оказалось возможным проводить химиотерапию в соответствии с графиком без повышения частоты фебрильной нейтропении [6—11].

Исследование CALGB 9741 [12] подтвердило гипотезу Norton и Simon. В исследовании 2005 больных первичным РМЖ с пораженными лимфатическими узлами были рандомизированы на получение одной из следующих схем: последовательно $A \times 4 \rightarrow T \times 4 \rightarrow C \times 4$ с интервалом в 3 нед; последовательно $A \times 4 \rightarrow T \times 4 \rightarrow C \times 4$ с интервалом в 2 нед + филграстим; одновременно $AC \times 4 \rightarrow T \times 4$ каждые 3 нед; одновременно $AC \times 4 \rightarrow T \times 4$ каждые 2 нед + филграстим (см. схему).

При использовании плотно-дозовых схем лечения отмечено статистически достоверное улучшение безрецидивной (отношение риска — $OR = 0,74$; $p=0,010$) и общей выживаемости ($OR = 0,69$; $p=0,013$). Безрецидивная выживаемость после 4 лет наблюдения достигла 82% для плотно-дозовых схем и 75% для других схем.

Заслуживает внимания многоцентровое исследование II фазы [13] по оценке безопасности и эффективности еженедельного применения паклитаксела у женщин с метастатическим РМЖ. В данное исследование было включено 212 больных; у 211 больных можно было оценить токсические эффекты препарата, у 177 — ответ на лечение. 90% больных получали предшествующую химиотерапию (адъювантную, по поводу метастазов или и ту и другую), у 46% больных метастазы наблю-

Схемы применения препаратов в исследовании CALGB 9741



дались в трех или более органах, а у 60% больных заболевание доминировало в висцеральных органах. Оценка ответа проводилась дважды и рассматривалась независимыми экспертами. Общая частота объективного ответа (полные + частичные ответы) составила 21,5% (95% доверительный интервал 15,4—27,5%), а у 41,8% больных наблюдалась стабилизация заболевания. Медиана времени до прогрессии заболевания составляла 4,7 мес, а общая выживаемость для всех включенных в испытание 212 больных составила 12,8 мес. Больные переносили лечение хорошо, причем гематологическая токсичность III/IV степени наблюдалась в 15% случаев, а нейротоксичность III степени — в 9% случаев; другие серьезные токсические эффекты были редкими. Величина объективного ответа и профиль токсичности у 34% больных в возрасте >65 лет были сходны с теми, которые наблюдались у больных более молодого возраста.

В испытаниях Онкологического центра М.Д. Андерсона [14] процент полных патоморфологических ответов (pCR) у больных с операбельным РМЖ, получавших неoadъювантно паклитаксел + FAC еженедельно по плотно-дозовой схеме, почти вдвое превышал этот показатель у больных, получавших паклитаксел + FAC по стандартной схеме — 1 раз в 3 нед (25 и 15%; $p=0,01$).

Обнадешивающие данные также получены по результатам клинического исследования CALGB 9840, в ходе которого проводилось сравнение двух схем лечения метастатического РМЖ. В исследование были включены 885 пациентов, из них 577 получили лечение исследуемым препаратом. Пациенты получали паклитаксел, но в одной группе продолжительность инфузии составляла 1 ч и препарат вводился еженедельно, а в другой — 3 ч и препарат вводился 1 раз в 3 нед. Для участия в исследовании было необходимо, чтобы предшествующая химиотерапия по поводу местно-распространенного или метастатического РМЖ проводилась только по одной схеме. Больные были распределены по группам лечения в соотношении 40:60; в 1-й группе паклитаксел вводился пациентам в дозе 175 мг/м² 1 раз в 3 нед, во 2-й — в дозе 80 мг/м² 1 раз в неделю. По показателям объективного ответа опухоли эффективность лечения паклитакселем при еженедельном введении препарата превышала эффективность стандартной схемы лечения (40% против 28%, $p=0,017$). Время до прогрессирования заболевания составило 9 и 5 мес соответственно ($p=0,0008$). При еженедельном введении паклитаксел чаще вызывал сенсорную нейропатию III степени (23% против 12% случаев, $p=0,001$) и моторную нейропатию III степени (8% против 4%, $p=0,04$), однако количество случаев гранулоцитопении III и IV степени было меньшим, чем при введении паклитаксела 1 раз в 3 нед (8% против 15%, $p=0,0013$).

Достаточно крупное испытание ($n=913$), проведенное С. Jackisch и соавт. [15], показало,

что не все плотно-дозовые режимы улучшают результаты выживаемости. В его исследовании плотно-дозовая схема доксорубицин—доцетаксел, используемая в виде четырех курсов, давала худшие результаты по сравнению с более обычной схемой последовательного применения AC→доцетаксел в предоперационной химиотерапии, судя по частоте клинически полных ответов (сCR) и полных патоморфологических ремиссий (pCR), а также по частоте органосохраняющих операций.

Чтобы определить, улучшает ли плотно-дозовая адъювантная химиотерапия результаты лечения больных ранним РМЖ, М. Venturini и соавт. [16] сравнили введение 5-фторурацила, эпирубина и циклофосамида каждые 3 нед (FEC21) с 2-недельным режимом (FEC14, с поддержкой филграстимом) в III фазе многоцентрового рандомизированного исследования с участием 1214 пациента. Больные в группе FEC14 имели меньшее число сокращений дозы и задержек или прекращения лечения (26%), чем в группе FEC21 (33%; $p=0,008$). Исследование доказало долгосрочную безопасность химиотерапии по схеме FEC14 в адъювантном режиме. При 48% увеличении плотности дозы не наблюдалось случаев острой миелогенной лейкемии или миелодиспластического синдрома. Зарегистрировано только по 1 (0,2%) случаю сердечной токсичности II степени в каждой группе. Однако применение этой схемы не сопровождалось статистически достоверным улучшением показателей выживаемости в сравнении с FEC21.

В клиническое исследование ECOG E1199 [17] было включено почти 5000 больных РМЖ N+ или N- высокого риска рецидива. Все женщины получили 4 цикла стандартной химиотерапии по схеме AC. После этого они были рандомизированы в одну из следующих групп лечения:

- таксотер еженедельно;
- таксотер каждые 3 нед;
- таксол еженедельно;
- таксол каждые 3 нед.

После четырех лет наблюдения безрецидивная и общая выживаемость при использовании таксотера еженедельно составила 81 и 89%, таксотера каждые 3 нед — 83 и 89%, таксола еженедельно — 84 и 92%, таксола каждые 3 нед — 81 и 89% соответственно.

Серьезные негативные эффекты лечения были отмечены у 45% пациентов при еженедельном введении таксотера, у 71% пациентов, получающих таксотер каждые 3 нед, у 28% пациентов при еженедельном лечении таксолом и у 30% пациентов, получавших таксол каждые 3 нед. Чаще всего фебрильная нейтропения и инфекционные осложнения наблюдались у больных, получавших таксотер каждые 3 нед.

В отделении опухолей молочной железы НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова проводятся несколько клинических исследований

плотно-дозовых схем применения таксанов при метастатическом РМЖ. Уже сейчас можно подтвердить относительную безопасность плотно-дозовых схем химиотерапии, включающих таксаны.

На сегодняшний день очевидно, что тактика химиотерапии определяется не только выбором химиопрепаратов. Огромное значе-

ние имеет график применения этих химиопрепаратов. При адъювантной химиотерапии, несмотря на то что фармакоэкономическая стоимость плотно-дозовых схем выше, чем стандартных, их проведение, несомненно, улучшает отдаленные результаты лечения и, прежде всего, показатели безрецидивной и общей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Norton L. A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res* 1988;48:7067—71.
2. Norton L. Evolving concepts in the systemic drug therapy of breast cancer. *Semin Oncol* 1997;24 (Suppl 10):S103—S10-10.
3. Norton L. Theoretical concepts and the emerging role of taxanes in adjuvant therapy. *The Oncologist* 2001;6(Suppl 3):30—5.
4. Piccart-Gebhart M.J. Mathematics and oncology: a match for life? *J Clin Oncol* 2003;21:1425—8.
5. Norton L., Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep* 1986;70:163—9.
6. Hudis C., Seidman A., Baselga J. et al: Sequential dose-dense doxorubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide for resectable high-risk breast cancer: Feasibility and efficacy. *J Clin Oncol* 1999;17:93—100.
7. Nistico C., Garufi C., Barni S. et al. Phase II study of epirubicin and vinorelbine with granulocyte colony-stimulating factor: A high-activity, dose-dense weekly regimen for advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1999;10:937—42.
8. Razis E., Dimopoulos A.-M., Bafaloukos D. et al. Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin and paclitaxel in advanced breast cancer. *Cancer Invest* 2001;19:137—44.
9. Von Minckwitz G., Costa S.D., Raab G. et al. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: A randomized, controlled, open phase IIb study. *J Clin Oncol* 2001;19:3506—15.
10. Fountzilas G., Papadimitriou C., Aravantinos G. et al. Dose-dense sequential adjuvant chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF in high-risk breast cancer. *Oncology* 2001;60:214—20.
11. Fornier M.N., Seidman A.D., Theodoulou M. et al. Doxorubicin followed by sequential paclitaxel and cyclophosphamide versus concurrent paclitaxel and cyclophosphamide: 5-year results of a phase II randomized trial of adjuvant dose-dense chemotherapy for women with node-positive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:3934—41.
12. Citron M., Berry D., Cirrincione C. et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431—9.
13. Perez E.A., Vogel C.L., Irvin D.H. et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(22):4216—23.
14. Green M.C., Buzdar A.U., Smith S. et al. Weekly paclitaxel followed by FAC as primary systemic chemotherapy of operable breast cancer improves pathologic complete remission rates when compared to every 3-week P therapy followed by FAC: Final results of a prospective phase III randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:35a (abstr 135).
15. Jackisch C., von Minckwitz G., Raab G. et al. Primary endpoint analysis of the Geparduo-study-preoperative chemotherapy (PCT) comparing dose-dense versus sequential Adriamycin/docetaxel combination in operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76 (suppl):S50 (abstr 152).
16. Venturini M., Del Mastro L., Aitini E. et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(23):1712—4.
17. Sparano J.A., Wang M., Martino S. et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer: results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. Program and abstracts of the 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8—11, 2005; San Antonio, Texas. Abstr. 48.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Э.Э. Топузов, В.Г. Иванов, К.Ш. Нургазиев, В.В. Коларькова, Е.М. Бит-Сава, А.О. Дамения, Г.А. Дашян, И.А. Кочетова, К.Ю. Зернов, А.В. Ефименко
НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Несмотря на известные успехи в ранней диагностике рака молочной железы (РМЖ), до сих пор у 30—40% первичных больных заболевание является местно-распространенным уже к моменту обращения и требует предоперационной (не-

oadъювантной) терапии для расширения возможностей дальнейшего радикального лечения.

Целью исследования является оценка эффективности различных методов неоадъювантной терапии при местно-распространенном РМЖ.