

Выбор адъювантной лекарственной терапии на основе молекулярной классификации рака молочной железы

Н.С. Бесова

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Наталия Сергеевна Бесова besovans@mail.ru

На основе молекулярно-генетического анализа выделено несколько биологических подтипов рака молочной железы (РМЖ): люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный и базальноподобный (включая и трижды негативный: ТН РМЖ). В клинической практике для идентификации биологических подтипов РМЖ используются суррогатные клинико-морфологические критерии, включающие иммуногистохимическое определение рецепторов эстрогена и прогестерона, гиперэкспрессии и/или амплификации HER2, Ki-67 или степени злокачественности опухоли (G). Биологические подтипы различаются по биологическому течению и чувствительности к разным видам системного лечения, что требует различной терапевтической тактики. В статье представлена тактика адъювантной терапии РМЖ в зависимости от биологического подтипа опухоли согласно рекомендациям 12-й Международной конференции по лечению РМЖ (Сант-Галлен, 2011 г.), рассмотрено место таксанов.

Ключевые слова: рак молочной железы, биологические подтипы, адъювантная химиотерапия, таксаны

Choice of adjuvant drug therapy on the basis of the molecular classification of breast cancer

N.S. Besova

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

Molecular genetic analysis identified some biological subtypes of breast cancer (BC): luminal A, luminal B, HER2 positive, and basal-like (including triple negative). The surrogate clinical and morphological criteria including the immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors, the hyperexpression and/or amplification of HER2, Ki-67, or tumor grade (G) are used to identify the biological subtypes of BC in clinical practice. The biological subtypes are distinguished by their biological course and susceptibility to various systemic treatments, which requires different therapeutic tactics. The paper presents tactics of adjuvant therapy for BC in relation to its biological subtype according to the recommendations of the 12th St. Gallen International Breast Cancer Conference (2011) and considers the place of taxans.

Key words: breast cancer, biological subtypes, adjuvant chemotherapy, taxans

В настоящее время доказано, что рак молочной железы (РМЖ) является гетерогенным заболеванием. Созданная на основе генетического анализа [1–3] с последующей соответствующей интерпретацией данных иммуногистохимического исследования [4–7] опухоли молекулярная классификация выделяет несколько биологических подтипов РМЖ. Выделенные биологические подтипы различаются по эпидемиологическим факторам риска развития [8–9], биологическому течению [10–12] и чувствительности к разным видам системного и местного лечения [13–18]. Имеющиеся различия закономерно требуют и различной терапевтической тактики. Для достижения максимального эффекта и минимизации токсичности выбор лекарственной терапии при РМЖ должен учитывать гетерогенность заболевания и основываться на биологических подтипах (рис. 1).

Именно такой подход к выбору адъювантной терапии исходно операбельного РМЖ и был рекомендован

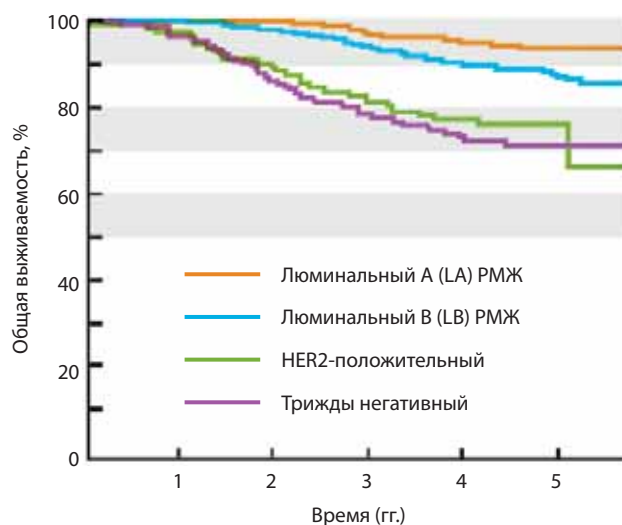


Рис. 1. Общая выживаемость больных операбельным РМЖ в соответствии с биологическими подтипами

Таблица 1. Суррогатные критерии определения биологических подтипов РМЖ

Биологический подтип РМЖ	Клинико-морфологические суррогатные критерии	Примечания
Люминальный А	ЭР и/или ПР-положительные HER2-отрицательный Ki-67 — низкий ($\leq 14\%$)	Граница Ki-67, имеющая прогностическое значение, была определена путем сравнения с данными генетического исследования. Чрезвычайно важен контроль качества определения Ki-67 на местах
Люминальный В	HER2-отрицательный	Если определение Ki-67 невозможно или не выполняется, в качестве альтернативного показателя уровня пролиферативной активности для разделения на люминальный А и HER2-отрицательный (люминальный В) подтипы может быть использовано определение степени злокачественности опухоли
	ЭР и/или ПР-положительные HER2-отрицательный Ki-67 — высокий ($>14\%$)	
	HER2-положительный	
	ЭР и/или ПР-положительные HER2 — гиперэкспрессия или амплификация Ki-67 — любой	
Erb-B2 гиперэкспрессия	HER2-положительный (нелюминальный)	—
	ЭР и ПР-отрицательные HER2-положительный	
Базальноподобный	ТН (протоковый)	Приблизительно в 80 % случаев имеется совпадение между ТН РМЖ и базальноподобным, но ТН РМЖ включает также и некоторые особые гистологические типы, такие как медуллярная и аденокистозная карцинома с низким риском развития отдаленных метастазов. Окрасивание на базальные кератины хотя и помогает выделить истинно базальноподобные опухоли, но для общей клинической практики не рекомендуется
	ЭР и ПР-отрицательные HER2-отрицательный	

Примечание. ПР — рецепторы прогестерона, ЭР — рецепторы эстрогена.

консенсусом экспертов на 12-й Международной конференции по лечению РМЖ, прошедшей в Сант-Галлене в марте 2011 г. [19].

В связи с тем, что анализ экспрессии генов в опухоли доступен далеко не всем лечебным учреждениям, для определения биологических подтипов опухоли предложено использовать более простую классификацию, в основе которой лежат клинико-патологические критерии. Подгруппы РМЖ, выделенные таким образом по клиническому течению и чувствительности к лекарственной терапии, аналогичны (хотя и не полностью идентичны) генетически детерминированным, и позволяют вырабатывать оптимальную лечебную тактику.

Для идентификации биологических подтипов РМЖ рекомендуется иммуногистохимическое определение рецепторов эстрогена и прогестерона, гиперэкспрессии и/или амплификации онкогена человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2) и маркера клеточной пролиферации Ki-67. При невозможности определения Ki-67 в качестве альтернативы может быть использована гистологически определяемая степень злокачественности опухоли (G).

На основании полученных результатов выделяют люминальный А, люминальный В, HER2-положительный

и базальноподобный (включая и трижды отрицательный (ТН) РМЖ) биологические подтипы (табл. 1).

Как правило, на выбор адъювантной системной терапии оказывает влияние множество факторов. Во-первых, это факторы, характеризующие опухоль: распространенность процесса в соответствии с международной классификацией злокачественных опухолей по системе TNM (размер опухоли, количество пораженных метастазами лимфатических узлов (ЛУ), наличие отдаленных метастазов), вероятность развития рецидива болезни на основании рецепторного статуса и морфологических данных (степень злокачественности, наличие раковых эмболов в сосудах, опухолевая инвазия кровеносных и лимфатических сосудов, периневральная опухолевая инвазия). Во-вторых, факторы, характеризующие пациентку: возраст, менструальный статус, наследственность, характер сопутствующих заболеваний (ожирение, сахарный диабет). В-третьих, предпочтения самой больной. В-четвертых, экономические и социальные факторы, определяющие уровень развития медицины, доступность современных лекарственных препаратов и медицинской помощи.

Биологические подтипы РМЖ включают в себя многие прогностические и предиктивные факторы развития болезни и чувствительности к лечению. В связи

с этим, по мнению большинства экспертов, при выборе оптимального адъювантного лечения нет необходимости в отдельном учете размеров опухоли, наличия сосудистой или периневральной экстраинвазии, возраста больной, так как эти параметры уже интегрированы в понятие «биологический подтип РМЖ».

Обсуждая вопрос о включении химиотерапии (ХТ) в план адъювантного лечения, эксперты пришли к заключению, что показаниями для ее назначения являются высокая степень злокачественности опухоли, высокая пролиферативная активность по Ki-67, низкий гормонорецепторный статус, положительный HER2-статус и ТН (т. е. безрецепторный) статус опухоли.

Люминальный А подтип является наименее чувствительным к ХТ, которая, по мнению 89 % экспертов, показана только при метастатическом поражении 4 и более подмышечных ЛУ; при этом может быть использован любой из известных комбинированных режимов. Основной массе больных показана адъювантная эндокринная терапия (ЭТ) общей длительностью 5 лет. Для женщин в пременопаузальном периоде рекомендован либо один тамоксифен, либо подавление функции яичников + тамоксифен. При противопоказаниях к тамоксифену показано подавление функции яичников ± ингибиторы ароматазы (ИА). Для пациенток в постменопаузе, особенно при наличии метастазов в подмышечные ЛУ, показана ЭТ ингибиторами ароматазы на протяжении 5 лет. Отдельным пациентам может быть рекомендован тамоксифен или пере-

ход с ИА (при плохой их переносимости) на тамоксифен.

Для люминального В подтипа принципы ЭТ аналогичны вышеизложенным. ХТ показана при HER2-положительном и при HER2-негативном статусах, но с метастатическим поражением более 3 подмышечных ЛУ. Режимы адъювантной ХТ должны включать как антрациклины, так и таксаны.

При HER2-положительном РМЖ адъювантная ХТ является обязательной и должна включать в себя как антрациклины, так и таксаны. Кроме того, всем больным необходима адъювантная терапия трастузумабом в течение 1 года, которую предпочтительно начинать одновременно, но допустимо и последовательно с ХТ.

Для ТН РМЖ, который в большинстве случаев является протоковым, панель экспертов рекомендовала обязательную адъювантную ХТ с включением антрациклинов, таксанов и алкилирующего агента (циклофосфамид). При этом эксперты не одобрили рутинное применение цисплатина или карбоплатина и были против использования антиангиогенных препаратов. С незначительным перевесом голосов большинство экспертов признали, что подобным пациентам может быть назначена ХТ в дозоуплотненном режиме [20].

Тактика адъювантной лекарственной терапии операбельного РМЖ в зависимости от биологических подтипов представлена в табл. 2.

Большинство экспертов отметили возрастающее значение неоадъювантной ХТ, которая помимо сокра-

Таблица 2. Выбор адъювантной лекарственной терапии операбельного РМЖ в зависимости от биологических подтипов

Биологический подтип РМЖ	Вид терапии	Примечания
Люминальный А	Только ЭТ	ХТ необходима при N+ > 3. Режим — любой
Люминальный В HER2-негативный	ЭТ ± ХТ	Назначение и тип ХТ зависит от уровня экспрессии ГР, риска рецидива и предпочтения больной
Люминальный В HER2-положительный	ХТ + антиHER2 + ЭТ	Антрациклины + таксаны
HER2-положительный (нелюминальный)	ХТ + антиHER2	Антрациклины + таксаны. Адъювантная терапия не проводится только при pT1aN0
ТН (протоковый)	ХТ	Антрациклины + таксаны + алкилат (циклофосфамид, но не препараты платины), возможна DD
Особые подтипы		
А. Эндокриночувствительный (крибриформный, тубулярный, муцинозный)	ЭТ	—
В. Эндокринонечувствительный (апокринный, медулярный, аденокистозный, метастатический)	ХТ	При N0 медулярном и аденокистозном раках возможно только наблюдение

Примечание. ГР — гормональные рецепторы; антиHER2 — ингибиторы рецепторов HER2; DD — dose-dense (дозоуплотненная ХТ).

Таблица 3. Изучение паклитаксела (P) в адъювантной ХТ РМЖ в стандартном режиме введения 1 раз в 3 нед

Источник	Лекарственная комбинация	Вовлеченные ЛУ	n	Медиана наблюдения	БРВ, %	ОВ, %	
CALGB 9344, I.C. Henderson et al., 2003 [21]	4AC	N+	1551	7 лет	58	68	AC + P > AC при ГР– и HER2+
	4AC + 4P ₁₇₅		1528		64 (p = 0,001)	74 (p = 0,01)	
NSABP B-28, E. Mamounas et al., 2005 [22]	4AC	N+	1528	5 лет 5 мес	72	85	AC + P > AC при ГР– и ГР+
	4AC + 4P ₂₂₅		1531		76 (p = 0,006)	85	
ECTO, L. Gianni et al., 2009 [23]	4A + 4CMF	N–/N+	453	6 лет	73	87	AC + P > AC при N– и при N+
	4AP ₂₀₀ + 4CMF		451		80 (p = 0,03)	91	
MDACC, A.U. Buzdar et al., 2002 [24]; J.M. Albert et al., 2011 [25]	8FAC	N–/N+	252	10 лет	92,6	78,4	FAC + P = FAC
	4FAC + 4P ₂₅₀		259		93,1 (p = 0,26)	81,7	

Примечание. AC — доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 3 нед; P_{доза в мг/м²} — паклитаксел; FAC — 5-ФУ 500 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² 1 раз в 3 нед; CMF — циклофосфамид 600 мг/м² + метотрексат 40 мг/м² + 5-ФУ 600 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед; ОВ — общая выживаемость.

шения объема оперативных вмешательств дает возможность получить важную прогностическую информацию. Частота достижения полных патоморфологических регрессий опухоли, являющаяся важным прогностическим фактором особенно при HER2-позитивном и ТН РМЖ, позволяет быстро оценить эффективность и целесообразность дальнейшего использования того или иного лекарственного режима. Выбор неоадъювантной ХТ базируется на тех же принципах, что и послеоперационное адъювантное лечение. При HER2-позитивном РМЖ рекомендуется включение в неоадъювантные режимы ингибиторов рецепторов HER2, однако двойная блокада HER2-рецепторов с неоадъювантной целью в настоящее время не рекомендована. Неоадъювантная ХТ не показана также при РМЖ с низкой пролиферативной активностью или высокой чувствительностью к ЭТ.

Для женщин в постменопаузе при высокоэндокриночувствительном РМЖ в качестве неоадъювантной показана ЭТ, проводимая до достижения максимального лечебного эффекта, но не менее 4–8 мес.

Таким образом, для большинства биологических подтипов обязательной составной частью адъювантной терапии являются таксаны.

В России используется 2 представителя этой группы препаратов: паклитаксел (таксол) и доцетаксел (таксотер). Все клинические исследования таксанов, результаты которых в настоящее время используются в клинической практике, были проведены с использованием оригинальных препаратов: таксола и таксотера.

Первым таксаном, вошедшим в клиническую практику, был паклитаксел. Начало изучению его эффективности в адъювантной ХТ РМЖ было положено, когда

стандартом адъювантного лечения была комбинация циклофосфамида, метотрексата и фторурацила (CMF) в количестве 6 курсов или комбинация, содержащая антрациклины (доксорубин + циклофосфамид ± 5-ФУ), в количестве 4 курсов.

В первых исследованиях [21, 22] изучали целесообразность добавления паклитаксела к 4 курсам стандартной антрациклинсодержащей адъювантной ХТ при наличии метастазов РМЖ в регионарные ЛУ (табл. 3). Паклитаксел был включен в режиме стандартного введения 1 раз в 3 нед. В 2 исследованиях было получено достоверное увеличение безрецидивной выживаемости (БРВ), но если в исследовании CALGB 9344 это было справедливо только в отношении больных гормононегативным или HER2-позитивным РМЖ, то в исследовании группы NSABP B-28 [22] достоверное увеличение БРВ отмечено и при гормононегативном, и при гормонопозитивном РМЖ. Достоверное увеличение продолжительности жизни было достигнуто только в одном исследовании [21]. В исследовании MDACC продолжительность адъювантной ХТ в контрольной (8 курсов FAC) и экспериментальной (4 курса FAC + 4 курса паклитаксела в монорежиме в виде 24-часовой инфузии в дозе 250 мг/м² каждые 3 нед) группах была одинаковой. Результаты 10-летнего наблюдения не выявили различий ни в безрецидивной, ни в общей продолжительности жизни больных [24, 25]. По всей вероятности, результаты, полученные в исследованиях CALGB 9344 и NSABP B-28, могли быть обусловлены не включением паклитаксела в адъювантную терапию, а неадекватной продолжительностью адъювантной терапии (4 курса AC) в контрольной группе.

Таблица 4. Изучение паклитаксела (P) в составе адъювантной терапии в режиме еженедельного введения

Источник	Лекарственная комбинация	n, вовлеченные ЛУ	Результаты	
E1199 J. Sparano et al., 2005 [26]	4AC + 4P _{175/3 нед}	4950 N+	Контроль	
	4AC + 12P _{80/нед}		БРВ: P ₈₀ > P ₁₇₅ HR = 1,27 (p = 0,006)	ОВ: P ₈₀ > P ₁₇₅ HR = 1,32 (p = 0,01)
	4AC + 4D _{100/3 нед}		БРВ: D ₁₀₀ > P ₁₇₅ HR = 1,73 (p = 0,02)	ОВ: D ₁₀₀ > P ₁₇₅ HR = 1,13 (p = 0,25)
	4AC + 12D _{35/нед}		БРВ: D ₃₅ = P ₁₇₅ HR = 1,09 (p = 0,29)	ОВ: D ₃₅ = P ₁₇₅ HR = 1,02 (p = 0,80)
GEICAM 9906 M. Martin et al., 2008 [27]	6FEC	1246 N+	БРВ: 5 лет — 72,1 %	
	3FEC + 8P _{100/нед}		БРВ: 5 лет — 78,5 % (p = 0,006)	ОВ: FEC+P > FEC (p = 0,026)
D. Loesch et al., 2010 [28]	4AC + 4P _{175/3 нед}	1830 35% ГР— 27% N—	БРВ: 6 лет — 79,6 % ОВ: 6 лет — 81,7 %	4AP + 12P > 4AC + 4P при ГР— (p = 0,06) и ТН РМЖ (p = 0,07)
	4AP ₂₀₀ + 12P _{80/нед}		БРВ: 6 лет = 78,9 % ОВ: 6 лет = 87 %	

Примечание. AC — доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 3 нед; P_{доза в мг/м²} — паклитаксел; D_{доза в мг/м²} — доцетаксел; FEC — 5-ФУ 500 мг/м² + эпирубицин 90 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² 1 раз в 3 нед; A — доксорубицин.

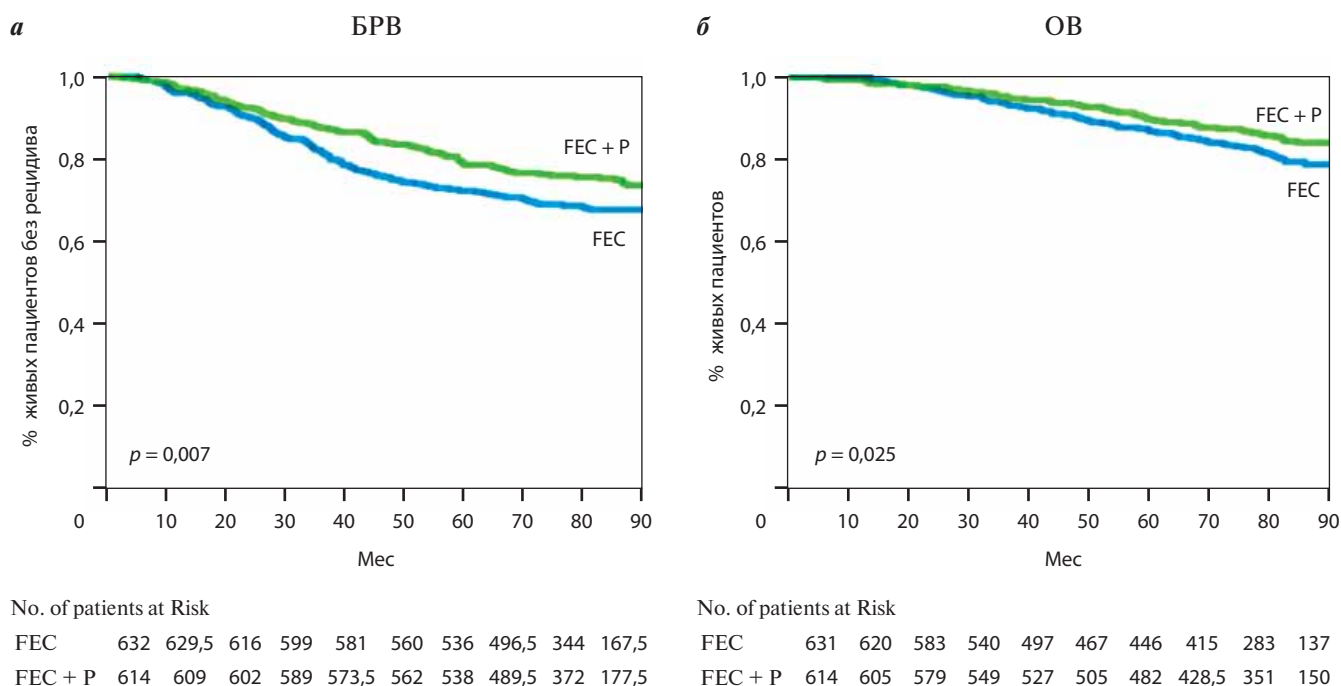
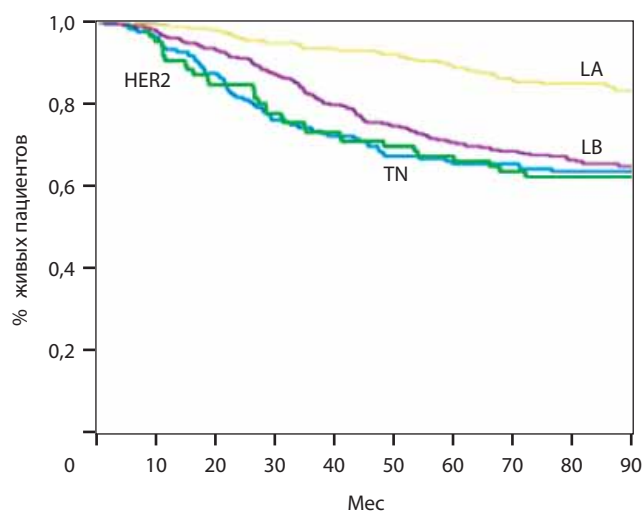


Рис. 2. Исследование GEICAM 9906 [29]. Анализ выживаемости по лечебным подгруппам: а — БРВ, б — ОВ



No. of patients at Risk

TN	169	165	148	131	122	114	110	105	79,5	47
HER2	86	84	73	67	63	60	58	52	39	13,5
LA	302	300	296	286	208,5	275	264	238,5	168,5	70
LB	338	331	316	296	269	253	238,5	214	147	72

Рис. 3. Исследование GEICAM 9906. Анализ БРВ по биологическим подтипам РМЖ [29]

В Европейском кооперированном исследовании (ЕСТО) комбинация паклитаксела с доксорубицином в составе адъювантного лечения привела к достоверному увеличению 6-летней БРВ больных вне зависимости от наличия или отсутствия метастатического поражения регионарных ЛУ и гормонального статуса опухоли [23].

Более успешные результаты были получены при адъювантном использовании паклитаксела в режиме еженедельного введения (табл. 4).

В исследовании E1199 [26] в качестве контрольного был выбран вариант адъювантной ХТ, включающий 4 курса комбинации АС и 4 курса паклитаксела в режиме введения каждые 3 нед. По сравнению с контрольным более эффективным было включение паклитаксела в режиме еженедельного введения или доцетаксела в стандартном режиме введения по 100 мг/м² каждые 3 нед, причем еженедельное введение паклитаксела привело к увеличению не только безрецидивной, но и ОВ.

Аналогичные результаты были получены и в исследовании GEICAM 9906 (см. табл. 4, рис. 2) [27]. Анализ БРВ в зависимости от биологических подтипов РМЖ (рис. 3), проведенный в этом исследовании, еще раз

Таблица 5. Рандомизированные исследования по изучению таксотера в адъювантной ХТ РМЖ, включенные в метаанализ

Исследование	Вовлеченные ЛУ	n	Лекарственные комбинации	Результат
GEICAM 9805	N0	1060	6TAC vs 6FAC	6TAC > 6FAC
ECOG 2197	N0/N+ ≤ 3	1893/989	4AT vs 4AC	4AT = 4AC
USO 9735	N0/N+	487/529	4TC vs 4AC	4TC > 4AC
UK TACT	N0/N+	835/3327	4FEC + 4T vs 8FEC/4FEC + 4CMF	4FEC + 4T = 8FEC/E + 4CMF
RAPP-01	N0/N+ ≤ 3	627	4AT vs 4AC	4AT = 4AC
FinHer	N+ (89 %)	1010	T-FEC vs V-FEC	T-FEC > V-FEC
BCIRG001	N+	1491	6TAC vs 6FAC	6TAC > 6FAC
TAXIT 216	N+	972	3E + 3T + 3CMF vs 3E + 3CMF	БРВ: 3E + 3T + 3CMF = 3E + 3CMF ОВ: 3E + 3T + 3CMF > 3E + 3CMF
PACS-01	N+	1999	3FEC+3T vs 6FEC	3FEC + 3T > 6FEC
BIG 02-98, TAX315	N+	2887	3A + 3T (4AT) + 3CMF vs 4A (4AC) + 3CMF	3A + 3T + 3CMF > 4A (4AC) + 3CMF
WSG/AGO	N+ ≤ 3	1837	3EC + 3T vs 6FEC	3EC + 3T > 6FEC
HORG	N+	756	4T + 4EC vs 6FEC	4T + 4EC > 6FEC

Примечание. ТАС — таксотер + доксорубицин + циклофосфамид; АТ — доксорубицин + таксотер; Т — таксотер; ТС — таксотер + циклофосфамид; Е — эпурибуцин; V — винбластин; А — доксорубицин; ЕС — эпурибуцин + циклофосфамид.

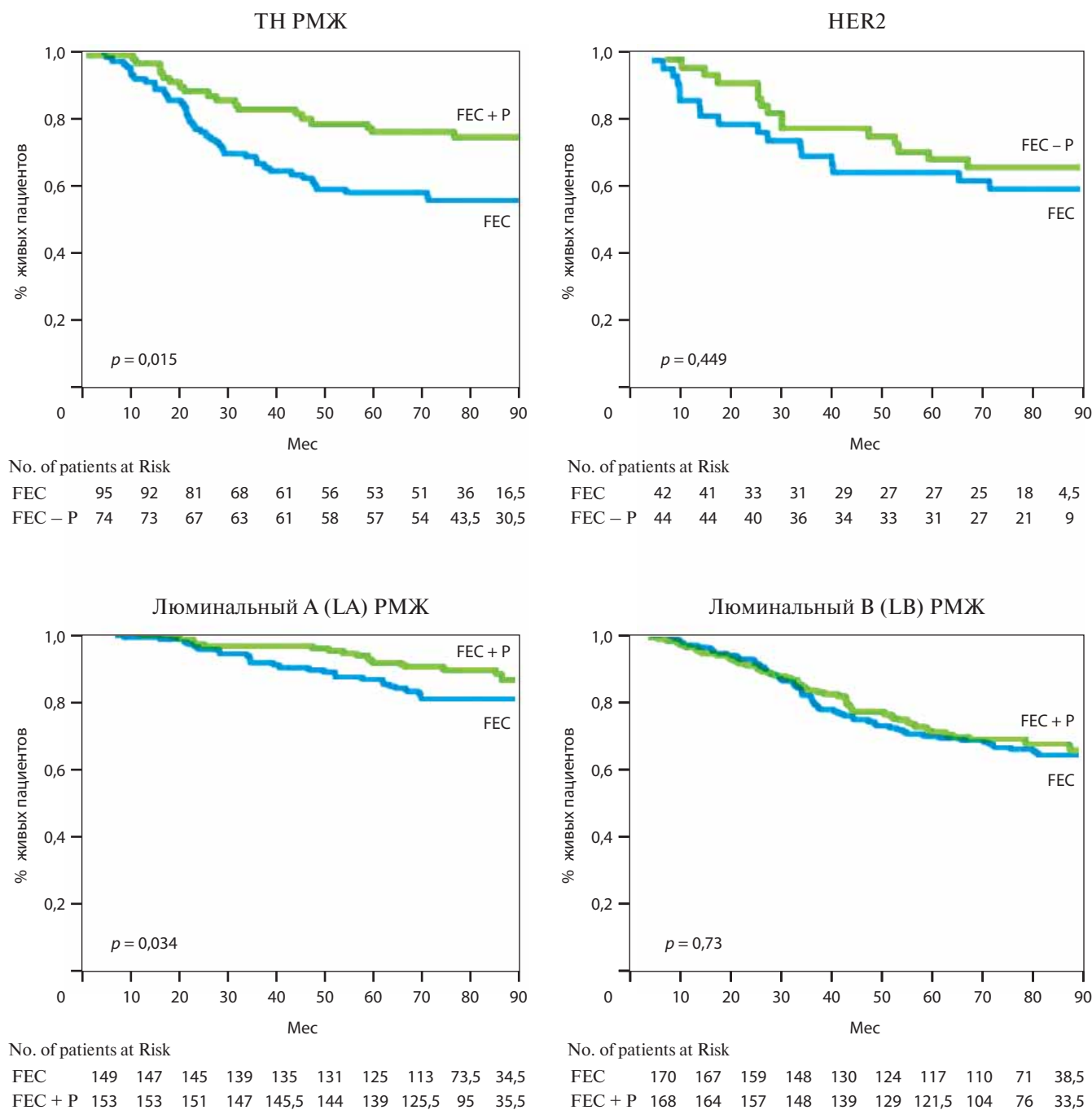


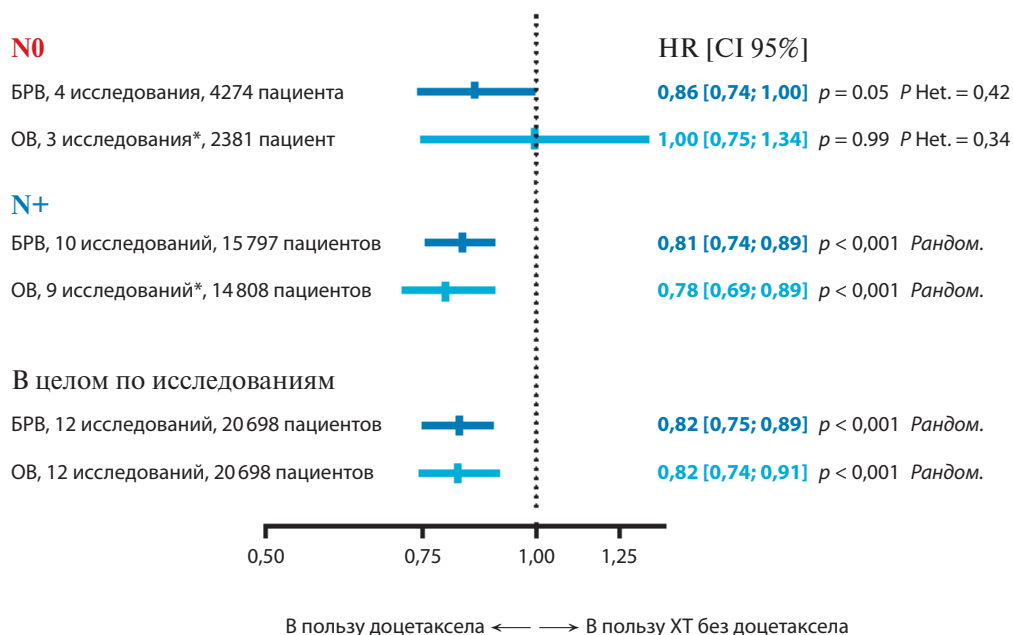
Рис. 4. Исследование GEICAM 9906. Анализ БРВ по лечебным подгруппам в зависимости от биологического подтипа РМЖ [29]

подтвердил их прогностическую значимость. Включение паклитаксела в режиме еженедельного введения в адъювантную ХТ привело к достоверному увеличению БРВ при люминальном А и ТН РМЖ (рис. 4).

Таким образом, включение паклитаксела в адъювантную ХТ повышает эффективность лечения только в случае применения еженедельного режима его введения и при наличии метастазов РМЖ в регионарные ЛУ.

Изучение доцетаксела (таксотера) в адъювантной терапии РМЖ имело более широкий масштаб, вклю-

чало больных как с наличием, так и с отсутствием метастатического поражения регионарных ЛУ, введение доцетаксела осуществлялось как одновременно с антрациклинами в составе комбинированных режимов (таксотер + доксорубин ± циклофосфамид), так и последовательно. Результатом исследований явилось создание весомой доказательной базы по эффективности препарата в адъювантной ХТ РМЖ. В 2009 г. были доложены результаты метаанализа (табл. 5), включившего > 20 000 пациенток со сроком



* В рамках исследования ECOG 2197.

Рис. 5. Таксотер в адъювантной ХТ РМЖ. Данные метаанализа: БРВ и ОВ [30]

наблюдения ≥ 5 лет, которые принимали участие в 12 различных исследованиях. Улучшение результатов лечения с включением таксотера было получено в 9 из 12 исследований.

Согласно полученным данным (рис. 5), включение доцетаксела в адъювантную терапию РМЖ достоверно увеличивало БРВ и ОВ как в целом, так и при наличии регионарных метастазов. При отсутствии поражения регионарных ЛУ было отмечено достоверное увеличение только БРВ, но не ОВ.

По мнению S.M. Swain [31], отсутствие влияния таксотера на ОВ пациенток может быть связано с недостаточной численностью данной подгруппы.

Кроме того, при подгрупповом анализе данных исследования USO 9735 комбинация таксотера с циклофосфаном (ТС) по сравнению с АС в адъювантной ХТ РМЖ позволила повысить не только показатель 7-летней БРВ с 75 до 81 % (ОР 0,74; $p = 0,033$) и ОВ больных с 82 до 87 % (ОР 0,69; $p = 0,032$), но и достоверно увеличить общую продолжительность жизни

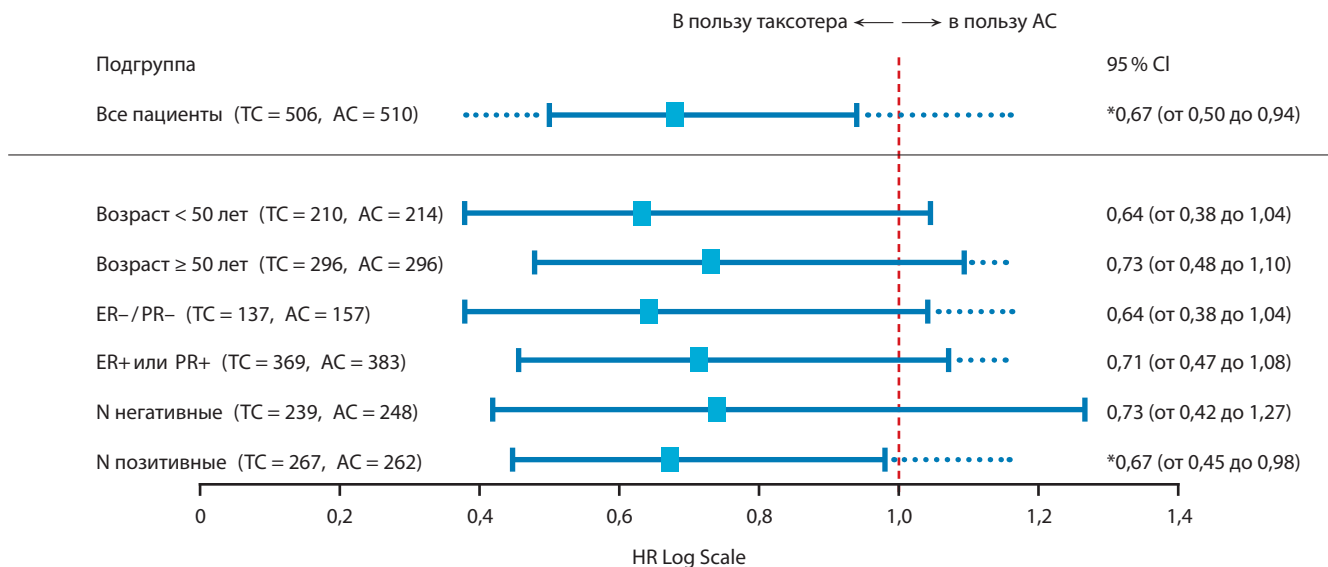
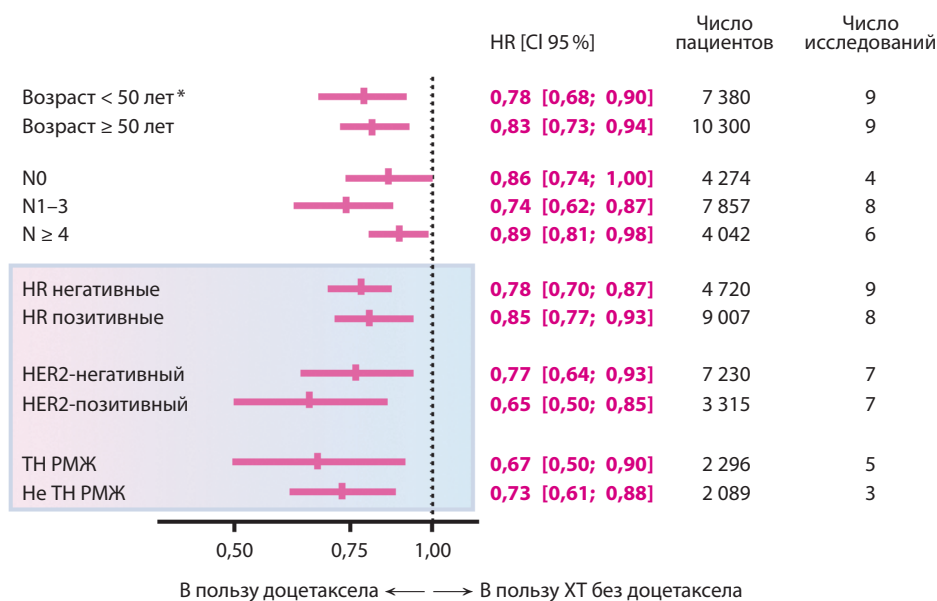


Рис. 6. Исследование USO 9735. Подгрупповой анализ ОВ [32]



* Меньше 35 лет в GEICAM и 40 — в ECOG исследованиях.

Рис. 7. Метаанализ роли таксотера в адъювантной ХТ РМЖ: БРВ в различных подгруппах [30]

пациенток без метастазов опухоли в регионарные ЛУ (рис. 6) [32].

При подгрупповом анализе увеличение БРВ было отмечено у всех пациентов вне зависимости от возраста, числа пораженных ЛУ и рецепторного статуса опухоли (рис. 7).

Таким образом, доцетаксел улучшает результаты адъювантной ХТ РМЖ при наличии и отсутствии метастазов в регионарных ЛУ, при эндокриночувствительном и эндокринонечувствительном, HER2-позитивном и HER2-негативном, при ТН РМЖ и не ТН РМЖ.

Что касается биологических подтипов РМЖ, то включение паклитаксела в режиме еженедельного введения привело к повышению эффективности адъю-

вантной ХТ при люминальном А и ТН РМЖ (см. рис. 4) с метастазами в подмышечные ЛУ.

Применение доцетаксела в составе адъювантной ХТ при люминальном А-подтипе нецелесообразно, так как по данным исследований PACS-01 (рис. 8) и BCIRG-001 [18], это не приводит к повышению БРВ по сравнению с антрациклинсодержащими режимами.

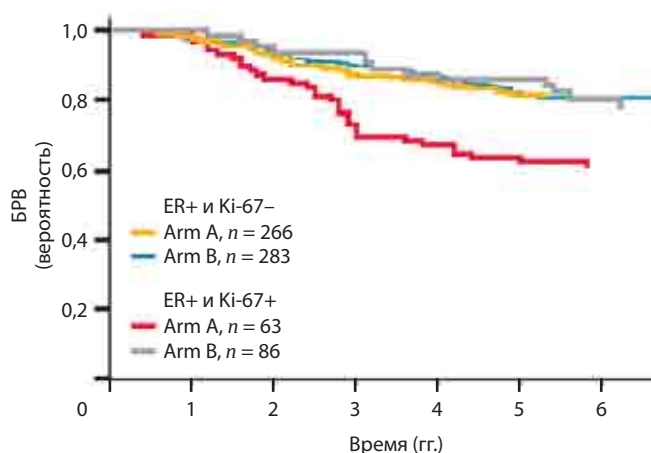


Рис. 8. Исследование PACS-01: 6FEC vs 3FEC + 3Doc. Ki-67 и результативность доцетаксела в адъювантной ХТ РМЖ [33]

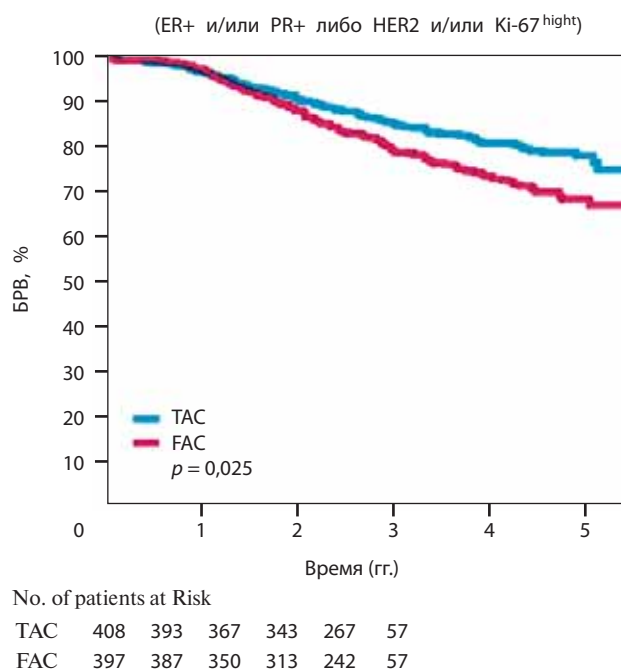
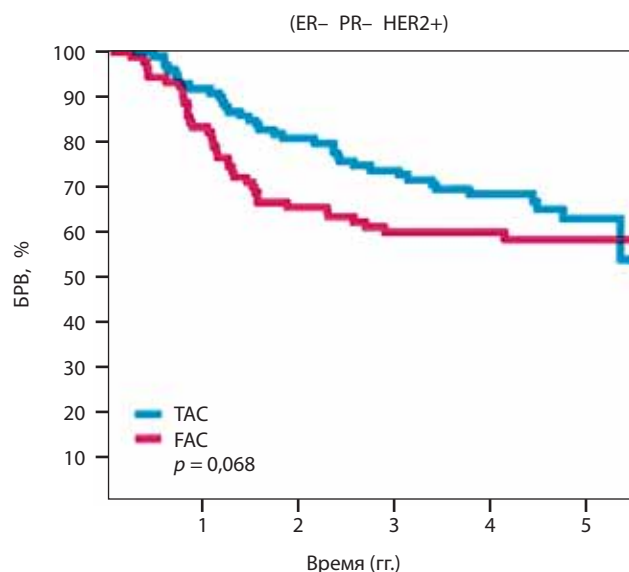


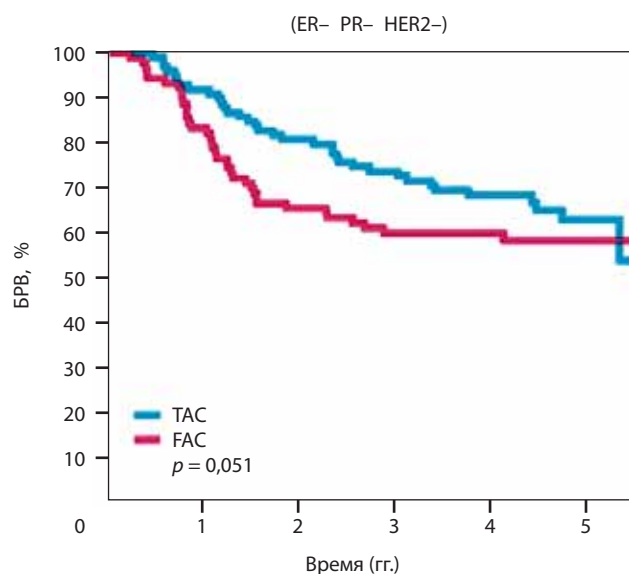
Рис. 9. Исследование BCIRG-001. БРВ больных по лечебным подгруппам при люминальном В-подтипе [18]



No. of patients at Risk

TAC	56	51	42	42	33	7
FAC	57	49	38	33	23	4

Рис. 10. Исследование BCIRG-001. БРВ больных при HER2-позитивном РМЖ по лечебным подгруппам [18]



No. of patients at Risk

TAC	99	91	80	72	53	8
FAC	90	75	59	54	42	12

Рис. 12. Исследование BCIRG-001. БРВ больных при ТН РМЖ по лечебным подгруппам [18]

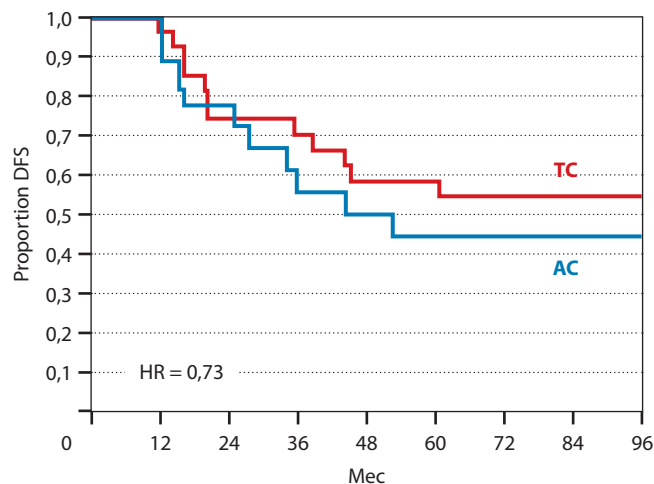


Рис. 11. Исследование USO-9735. БРВ больных при HER2-позитивном РМЖ по лечебным подгруппам [32]

При люминальном В РМЖ назначение доцетаксела в составе адъювантного лечения увеличивает БРВ, при этом одинаково эффективно его использование как одновременно в комбинации с доксорубицином (рис. 9), так и последовательно после схем, содержащих антрациклины (см. рис. 8).

Согласно опубликованным данным, включение доцетаксела в состав адъювантной ХТ улучшает БРВ больных как при HER2-позитивном (рис. 10, 11), так и при ТН биологическом подтипе РМЖ (рис. 12) по сравнению с использованием только антрациклин-содержащих режимов.

Таким образом, использование таксанов наряду с антрациклинами в адъювантной ХТ РМЖ позволяет добиться максимальной эффективности лечения при большинстве биологических подтипов: при люминальном А возможно назначение паклитаксела в еженедельном режиме, при люминальном В показан доцетаксел, при HER2-позитивном — преимущественное назначение таксотера в различных режимах (по имеющимся данным, возможно использование еженедельного режима паклитаксела в комбинации с трастузумабом), при ТН РМЖ показан как паклитаксел в еженедельном режиме, так и доцетаксел одновременно или последовательно с антрациклинами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52.
2. Prat A., Perou C.M. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol* 2011;5:5–23.
3. Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160–7.
4. Nielsen T.O., Hsu F.D., Jensen K. et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367–74.
5. Blows F.M., Driver K.E., Schmidt M.K. et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010;7:e1000279.
6. Hugh J., Hanson J., Cheang M.C. et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:1168–76.
7. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D. et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:736–50.
8. Millikan R.C., Newman B., Tse C.K. et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109:123–39.
9. Phipps A.I., Chlebowski R.T., Prentice R. et al. Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:454–63.
10. Phipps A.I., Buist D.S., Malone K.E. et al. Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers. *Cancer Causes Control* 2011; 22:399–405.
11. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1275–81.
12. Dignam J.J., Druk V., Anderson S.J. et al. Hazard of recurrence and adjuvant treatment effects over time in lymph node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:595–602.
13. Aebi S., Sun Z., Braun D. et al. Differential efficacy of three cycles of CMF followed by tamoxifen in patients with ER-positive and ER-negative tumors: long-term follow up on IBCSG Trial IX. *Ann Oncol* 2011 [epub ahead of print 31 January 2011] doi:10.1093/annonc/mdq754.
14. Albain K.S., Barlow W.E., Shak S. et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:55–65.
15. Nguyen P.L., Taghian A.G., Katz M.S. et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2373–8.
16. Wo J.Y., Taghian A.G., Nguyen P.L. et al. The association between biological subtype and isolated regional nodal failure after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:188–96.
17. Tang G., Shak S., Paik S. et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene recurrence score assay and Adjuvant for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:133–42.
18. Hugh J., Hanson J., Cheang M.C. et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: Use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:1168–76.
19. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology Advance Access published June 27, 2011*;1–12.
20. Citron M.L., Berry D.A., Cirincione C. et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent 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.
21. Henderson I.C., Berry D.A., Demetri G.D. 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;21:976–83.
22. Mamounas E., Bryant J., Lembersky B. et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23:3686–96.
23. Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2474–81.
24. 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;8:1073–9.
25. Albert J.M., Buzdar A.U., Guzman R. et al. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) versus paclitaxel and FAC (TFAC) in patients with operable breast cancer: impact of taxane chemotherapy on locoregional control. *Breast Cancer Res Treat* 2011 Jul; 128(2):421–7.
26. 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. *San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, 2005*.
27. Martin M., Rodriguez-Lescure A., Ruiz A. et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:805–14.

28. Loesch D., Greco F.A., Senzer N.N. et al. Phase III multicenter trial of doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel compared with doxorubicin plus paclitaxel followed by weekly paclitaxel as adjuvant therapy for women with high-risk breast cancer. *J Clin Oncol* 2010 Jun 20; 28(18):2958–65.
29. Martín M., Rodríguez-Lescure A., Ruiz A. et al. Molecular predictors of efficacy of adjuvant weekly paclitaxel in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010 Aug; 123(1):149–57.
30. Laporte S., Jones S., Chapelle C. et al. Consistency of effect of docetaxel containing adjuvant chemotherapy in patients with early stage breast cancer independent of nodal status: Meta-analysis of 12 randomized clinical trials [abstract 605]. Presented at the 2009 San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, 2009.
31. Swain S.M. Chemotherapy: updates and new perspectives. *The Oncologist* 2011; 16(1):30–9.
32. Jones S., Holmes F.A., O'Shaughnessy J. et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-Year follow-up of US Oncology research trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27:1177–83.
33. Penault-Llorca F., André F., Sagan C. et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2809–15.