

Комбинация паклитаксела с гемцитабином в уплотненном режиме в неоадъювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы

И.В. Фрай, Н.И. Переводчикова, В.П. Лetyагин, В.А. Горбунова, О.А. Анурова

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Инесса Витальевна Фрай inessa_frey@mail.ru

Цель исследования — улучшение результатов неоадъювантной химиотерапии (ХТ) у больных исходно иноперабельным местно-распространенным (МР) раком молочной железы (РМЖ) путем использования комбинированной ХТ в уплотненном режиме с сокращением интервала между введениями цитостатических препаратов до 2 нед с обеспечением возможности их оперативного лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 26 больных МР РМЖ в возрасте от 33 до 75 лет. Паклитаксел вводился в дозе 175 мг/м² в 1-й день в виде 3-часового внутривенного (в/в) вливания с последующим введением гемцитабина 2000 мг/м² в виде 30-минутного в/в вливания в 1-й день каждые 2 нед. При удовлетворительной переносимости цитостатиков, нарастании эффекта лечение продолжали до 6 курсов.

Результаты. Объективный эффект лечения достигнут у 18 (69,2 %) из 26 больных, из них у 17 (65,4 %) — частичная ремиссия, у 1 (3,8 %) — полная.

Лечебный патоморфоз в опухоли оценен у 22 больных, IV степень патоморфоза в опухоли выявлена у 2 (9 %) пациенток. Время наблюдения за больными составило от 11 до 28 мес (медиана 20 мес). Медиана времени до прогрессирования у всей группы больных не достигнута.

Выводы. Комбинация паклитаксела с гемцитабином в интенсивном уплотненном режиме обладает выраженной противоопухолевой активностью при РМЖ и характеризуется удовлетворительной переносимостью при отсутствии выраженного миелосупрессивного эффекта. Этот терапевтический режим может быть использован в качестве неоадъювантной ХТ.

Ключевые слова: местно-распространенный рак молочной железы, dose-dense-химиотерапия, паклитаксел, гемцитабин, неоадъювантная химиотерапия

A combination of paclitaxel and gemcitabine in an intensive dose-dense neoadjuvant chemotherapy schedule for locally advanced breast cancer

I.V. Frai, N.I. Perevodchikova, V.P. Letyagin, V.A. Gorbunova, O.A. Anurova

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

Objective: to improve the results of neoadjuvant chemotherapy (CT) in patients with locally advanced (L A) inoperable breast cancer (BC) at baseline, by using the intensified combination CT at the interval being reduced between the administration of cytostatic drugs to 2 weeks to give a chance to the patients to be surgically treated.

Subjects and methods. The study enrolled 26 patients aged 33 to 75 years with L A BC. Paclitaxel was administered intravenously (IV) over 3 hours at a dose of 175 mg/m² on day 1, followed by gemcitabine, 2000 mg/m², given by 30-minute IV infusion on day 1 every 2 weeks. If the cytostatics were well tolerated and their effect increased, the treatment was continued up to 6 courses.

Results. Eighteen (69.2%) out of the 26 patients achieved the objective effect of treatment; of them 17 (65.4%) had a partial remission and 1 (3.8%) had a complete remission.

The therapeutic pathomorphism of a tumor was rated in 22 patients; fourth-degree tumor pathomorphism was found in 2 (9%) patients. The follow-up of patients was 11 to 28 months (median, 20 months). The median time to progression was not reached in the entire group of patients.

Conclusion. A combination of paclitaxel and gemcitabine in intensive dose-dense scheduling has a marked antitumor activity in BC and is characterized by its good tolerability without a pronounced myelosuppressive effect. This therapy regimen may be used as neoadjuvant CT.

Key words: locally advanced breast cancer, dose-dense chemotherapy, paclitaxel, gemcitabine, neoadjuvant chemotherapy

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения в мире. В России в структуре новообразований, выявленных при профилактических осмотрах, РМЖ занимает 1-е место (20,0 %). Российский показатель заболеваемости РМЖ на 100 тыс. населения составляет 68,8, европейский — 58,0, мировой — 42,9 случая [1].

Около 26 % больных РМЖ в России впервые обращаются за лечебной помощью при III стадии болезни (T3N1M0, T0–3N2–3M0, T4N0–3M0), относимой к местно-распространенному (МР) процессу. Понятие МР РМЖ, по определению G.N. Hortobagyi [2], включает опухоли больших размеров (> 5 см в наибольшем измерении), образования меньших размеров, занимающие при этом большую часть маленькой молочной железы, или первичные опухоли любого размера, прямо распространяющиеся на кожу молочной железы, вызывая изъязвление, отек, или сопровождающиеся появлением сателлитов в коже молочной железы. К МР РМЖ также относят опухоли любых размеров с прямым распространением на кожу или грудную стенку (ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу, исключая грудные мышцы), либо сопровождающиеся метастазами в смещаемых или фиксированных относительно друг друга или других структур подмышечных лимфатических узлах (ЛУ) на стороне поражения, либо клинически определяемыми метастазами во внутренние грудные или надключичные ЛУ на стороне поражения. Фиксация опухоли к грудной стенке, изъязвление опухоли, отек и краснота кожи молочной железы существенно ухудшают прогноз болезни и говорят о неоперабельности опухоли [3, 4].

Отечно-инфильтративная форма (ОИФ) РМЖ характеризуется отеком и/или гиперемией кожи молочной железы. При первичной ОИФ РМЖ развивается диффузное распространение опухоли по тканям молочной железы с наличием опухолевых эмболов в лимфатической системе кожи молочной железы; как правило, первичный опухолевый узел не выявляется и прогноз плохой [5]. Сходный прогноз характерен и для вторичной ОИФ — узловой формы РМЖ, сопровождающейся вторичным отеком кожи.

Лечение МР РМЖ состоит в последовательном назначении системной терапии и местно-регионального воздействия. Системная терапия позволяет добиться уменьшения размеров опухоли, провести радикальное местно-региональное лечение, а также с учетом неблагоприятного прогноза у этой группы пациентов добиться улучшения отдаленных результатов лечения. Первичная химиотерапия (ХТ) как индукционное лечение значительно увеличивает безрецидивный период и общую выживаемость (ОВ) больных МР РМЖ [6, 7].

К преимуществам неoadъювантного лекарственного лечения относятся: воздействие на микрометастазы, уменьшение массы опухоли и соответственно объема оперативного этапа (до функционально выгодных и органосохраняющих вариантов), увеличение ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) больных МР РМЖ [8].

Эффективность неoadъювантной ХТ оценивается по непосредственному клиническому эффекту, возможности выполнения оперативного лечения и патоморфологическим изменениям в опухоли в результате терапии (данные патоморфоза), а также по отдаленным результатам лечения.

По данным Н.М. Kuerer et al. [9], у больных МР РМЖ с полным морфологическим эффектом и в молочной железе, и в ЛУ 5-летняя БРВ составила 87 %, значительно больше, чем у больных с отсутствием полного морфологического эффекта (58 %, $p < 0,01$). В последнее время появились данные о том, что степень патоморфологического эффекта зависит от биологических особенностей опухоли: полный патоморфологический эффект чаще регистрируется у больных с рецепторотрицательным статусом, в то время как у больных с положительными рецепторами эстрогена и прогестерона (ЭР/ПР+) полная морфологическая регрессия опухоли встречается значительно реже, несмотря на то что ОВ и БРВ выше у больных с люминальным (рецепторположительным) типом [10–14]. У больных с МР-заболеванием 5-летняя БРВ составляет 13–45 %, а 10-летняя — 10–30 % [15].

Ряд исследований последних лет указывает на целесообразность использования уплотненных (dose-dense) режимов ХТ. При частом введении препарата опухолевые клетки не могут возобновлять рост, и количество погибших опухолевых клеток таким образом увеличивается. Понятие интенсивности дозы было выдвинуто W. Hryniuk et al. [16, 17]. Интенсивность дозы определяется как количество препарата, вводимого в единицу времени, и выражается в миллиграммах на квадратный метр в неделю. Прямая зависимость частоты ремиссий от интенсивности дозы обнаружена при некоторых солидных опухолях, включая поздние стадии рака яичников, молочной железы, легкого и толстой кишки, а также при гемобластозах, в том числе лимфомы [18]. Учащенное введение цитостатиков путем уменьшения интервалов между курсами называется интенсифицированной (дозоуплотненной, учащенной, уплотненной, интенсивной) ХТ.

Некоторые режимы уплотненной ХТ применяют с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Поддержка кроветворения Г-КСФ позволяет увеличить интенсивность дозы препаратов и тем самым повысить эффективность ХТ [19, 20].

Единого представления об оптимальном режиме неoadъювантной терапии нет. Как правило, использу-

ются терапевтические режимы, эффективность которых доказана при лечении метастатического РМЖ. Чаще всего эти режимы включают антрациклины и таксаны. В работах R. Colomer et al. [21] показана высокая эффективность комбинации гемцитабина с паклитакселом при РМЖ, причем авторы использовали данную комбинацию в уплотненном режиме с введением препаратов каждые 2 нед, исходя из представления об интенсификации дозы с уменьшением интервала между введениями до 2 нед. Больные получали паклитаксел в дозе 175 мг/м² в 1-й день в форме 3-часового внутривенного (в/в) введения с последующим введением гемцитабина в дозе 2500 мг/м² в виде 60–90-минутного в/в вливания в 1-й день каждые 2 нед, максимально 8 циклов ХТ. Модификация режима при метастатическом РМЖ показала высокую эффективность и хорошую переносимость этой комбинации. Было зарегистрировано 11 (26 %) случаев полных регрессий. Показатель общих ответов достиг 71 % при медиане времени до прогрессирования 16,6 мес в рамках 1-й линии терапии метастатического РМЖ. Уровень токсичности был низким, не зарегистрировано ни одного случая развития серьезных побочных эффектов или летальных исходов. Нейтропения IV степени была выявлена в 17 %, III степени — в 12 % случаев. Только в 2 % нейтропения III степени была фебрильной. Гепатотоксичность I–II степени в виде повышения трансаминаз (аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза) наблюдалась у 54 %, III степени — лишь у 8 % больных.

Несколько модифицированный режим: паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день + гемцитабин 2000 мг/м² в 1-й день каждые 2 нед — использовали в отделении ХТ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН при лечении диссеминированных форм РМЖ. Этот режим показал высокую эффективность (69–73 %) [22, 23] и удовлетворительную переносимость. В настоящем исследовании разработанный режим использовался при лечении МР РМЖ.

Цель исследования — улучшение результатов неоадьювантной ХТ у больных исходно иноперабельным МР РМЖ путем использования комбинированной ХТ в уплотненном режиме с сокращением интервала между введениями цитостатических препаратов до 2 нед с обеспечением возможности их оперативного лечения.

Материалы и методы

В исследование включены 26 больных МР РМЖ в возрасте от 33 до 75 лет (средний возраст 53,2 года), ранее не получавших ХТ и имеющих морфологически подтвержденный неоперабельный РМЖ (стадии IIВ–IIIC). Со стадией T4 по классификации TNM было 80,7 % больных, со стадией T3 — 11,5 %, T2 — 7,75 %, N3 — 46 %, N2 — 19,2 %, N1 — 23 %, N0 — 11,5 % пациенток. Все они были консультированы хирургом

и 25 из 26 признаны неоперабельными. Всем выполнялась кор-биопсия, определялись иммуногистохимический (ИГХ) рецепторный статус, уровень экспрессии Her-2/neu. Функциональный статус по ECOG был от 0 до 2. Все больные имели измеримый или доступный для оценки заболевания очаг, достаточный резерв костного мозга, нормальные функции почек и печени, удовлетворительные показатели общего и биохимического анализов крови. Все получали комбинацию паклитаксела с гемцитабином каждые 2 нед, Г-КСФ использовался в отдельных случаях по показаниям. Количество курсов варьировало от 2 до 6.

При достижении операбельного состояния пациенткам проводилась радикальная мастэктомия. Далее в адьювантном режиме — ХТ по схеме F AC 4 курса, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) — при отсутствии противопоказаний, гормонотерапия (ГТ) — при положительном рецепторном статусе, в течение 1 года терапия герцептином при гиперэкспрессии Her-2/neu. Эндокринная терапия проводилась больным с рецепторположительными по рецепторам эстрогенов и/или прогестерона опухолями, она заключалась в применении тамоксифена по 20 мг/сут на протяжении 5 лет и выключении функции яичников (у больных репродуктивного периода), больным в постменопаузе назначались ингибиторы ароматазы III поколения.

Паклитаксел вводился в дозе 175 мг/м² в 1-й день в виде 3-часового в/в вливания с последующим введением гемцитабина 2000 мг/м² в виде 30-минутного в/в вливания в 1-й день каждые 2 нед. Паклитаксел всегда вводили до гемцитабина, используя следующую схему премедикации и профилактики рвоты: дексаметазон в дозе 20 мг перорально или внутримышечно за 12 ч и в/в за 1 ч до применения паклитаксела; димедрол в дозе 50 мг в/в за 30 мин до паклитаксела и циметидин 300 мг в/в за 30 мин до введения паклитаксела.

Если у больной не отмечали прогрессирования заболевания, наблюдались удовлетворительная переносимость цитостатиков, нарастание эффекта, лечение продолжали до 6 курсов. Далее при достижении операбельного состояния в опухолевом процессе проводилось оперативное лечение.

Доза паклитаксела и гемцитабина редуцировалась на 25 % при развитии печеночной токсичности III степени, кожной сыпи III степени и при развитии мукозитов аналогичной степени. Доза паклитаксела редуцировалась на 25 % при развитии стойкой периферической нейропатии II степени. Паклитаксел отменяли при развитии периферической нейропатии III степени и миалгии III степени, оба препарата отменяли при развитии симптоматической брадикардии, а также любой негематологической токсичности IV степени.

У всех больных, удовлетворявших критериям и получивших по крайней мере 1 курс ХТ, оценивалась токсичность по шкале NCI-CTC. Оценка эффектив-

Таблица 1. Морфологические критерии патоморфоза опухоли при ХТ и/или ЛТ по шкале Г.А. Лавниковой

Степень патоморфоза	Критерии	
	основной (общая структура опухоли)	вспомогательные (состояние клеток и др.)
0	Без лечебного патоморфоза	Паренхима опухоли полностью сохранена
I	Дистрофические изменения в части опухолевых клеток	Несвойственный данной опухоли полиморфизм и дистрофия части клеток, подавление митозов, усиление вызревания клеток
II	Изменена: очаговое «исчезновение» паренхимы (для большинства опухолей с неравномерным увеличением стромы, для некоторых — увеличение некрозов)	Резкий полиморфизм и дистрофия клеток; в ряде опухолей — появление гигантских полиморфных многоядерных клеточных форм
III	Резко нарушена: паренхима лишь в виде разрозненных групп опухолевых клеток среди фиброзной основы или некроза (очаговое «исчезновение» паренхимы опухоли: для большинства опухолей с неравномерным увеличением стромы, а для некоторых — с увеличением некрозов)	Клетки в состоянии дистрофии и атипии
IV	Полное исчезновение клеточных элементов паренхимы опухоли или специфические для некоторых опухолей ее «следы» (роговые массы, костные балки и др.)	

ности лечения выполнялась в соответствии с критериями RECIST. Оценка степени патоморфологического ответа проводилась по шкале Г.А. Лавниковой (табл. 1).

Результаты

Больные с МР-опухолевым процессом ($n = 26$) получили лечение по схеме: паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день + гемцитабин 2000 мг/м² в 1-й день каждые 2 нед. Всего было проведено 111 курсов ХТ. Среднее количество курсов на каждую пациентку — 4,3 (3–6). Большинству пациенток ($n = 15$) было проведено по 4 курса ХТ.

Объективный эффект лечения достигнут у 18 (69,2 %) из 26 больных, из них у 17 (65,4 %) — частич-

ная ремиссия, у 1 (3,8 %) — полная. При этом стабилизация опухолевого процесса наблюдалась у 27 %, прогрессирование опухолевого процесса — у 3,8 %. Данные об эффективности представлены на рис. 1.

У 22 (88 %) из 25 неоперабельных пациенток было достигнуто операбельное состояние опухолевого процесса. При этом из 7 больных со стабилизацией у 4 отмечен минимальный эффект, который позволил перевести опухолевый процесс в операбельное состояние. Радикальная мастэктомия выполнена 22 пациенткам. У 1 больной получен полный клинический ответ, оперативное лечение не проводилось, было решено ограничиться последующей ЛТ на фоне ГТ. У 2 пациенток после дополнительного курса предопе-



Рис. 1. Эффективность применения режима паклитаксел + гемцитабин каждые 2 нед

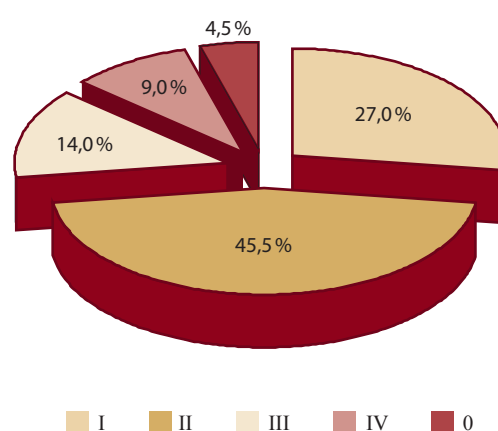


Рис. 2. Степень лечебного патоморфоза в опухоли

Таблица 2. Эффективность применения уплотненного режима неоадьювантной ХТ: паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день в/в + гемцитабин 2000 мг/м² в/в в 1-й день каждые 2 нед (n = 26)

Рецепторы, Her-2/neu	Число больных	ПО	ЧО	СТ	Пр	Достижение операбельного состояния	Патоморфоз в опухоли (n = 22)					Патоморфоз в ЛУ (n = 20)				
							0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
ЭР/ПР —, Her-2— (n = 4)	4	—	3 (75)	1 (25)	—	3 (75)	—	—	1 (33)	1 (33)	1 (33)	—	1 (33)	—	—	1 (33)
ЭР/ПР+, Her-2— (n = 19)	19	1 (5,3)	11 (58)	6 (31,6)	1 (5,3)	17 (89,5)	1 (6)	5 (29)	9 (53)	—	1 (6)	5 (29)	3 (17,6)	3 (17,6)	2 (11,7)	1 (6)
ЭР/ПР—, Her-2+ (n = 1)	1	—	1 (100)	—	—	1 (100)	—	1 (100)	—	—	—	—	—	1 (100)	—	—
ЭР/ПР+, Her-2+ (n = 2)	2	—	2 (100)	—	—	2 (100)	—	—	—	2 (100)	—	—	—	—	—	2 (100)
Всего	26	1 (3,8)	17 (65,4)	7 (27)	1 (3,8)	23 (88,5)	1 (4,5)	6 (27)	10 (45,5)	3 (14)	2 (9)	5 (25)	4 (20)	4 (20)	2 (10)	5 (25)

Примечание. Здесь и далее представлено число больных (в скобках — процент). ПО — полный ответ, ЧО — частичный ответ, СТ — стабилизация, Пр — прогрессирование.

рационной ЛТ и у 1 после проведения еще 4 курсов ХТ по схеме FAS достигнуто операбельное состояние опухолевого процесса. Им также выполнена радикальная мастэктомия.

Лечебный патоморфоз в опухоли оценен у 22 больных, IV степень патоморфоза в опухоли выявлена у 2 (9%) пациенток, III степень — у 3 (14%), II степень —

Таблица 3. Эффективность использования комбинации паклитаксела и гемцитабина в зависимости от рецепторного статуса опухоли у больных РМЖ

Рецепторы, Her-2/neu	Общая клиническая эффективность	Полный патоморфологический ответ	
		в опухоли	в ЛУ
ЭР/ПР —, Her-2— (n = 4)	3 (75)	1 (25)	2 (50)
ЭР/ПР+, Her-2— (n = 19)	12 (63,2)	1 (5,3)	1 (5,3)
ЭР/ПР—, Her-2+ (n = 1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
ЭР/ПР+, Her-2+ (n = 2)	2 (100)	0 (0)	2 (100)
Всего (n = 26)	18 (69,2)	2 (7,7)	5 (19,2)

у 10 (45,5 %), I степень — у 6 (27 %), 0 степень — у 1 (4,5%) больной (рис. 2).

Лечебный патоморфоз в ЛУ оценен у 20 больных, из них патоморфоз IV степени отмечен у 5 (25 %) пациенток, III степени — у 2 (10 %), II степени — у 4 (20%), I степени — у 4 (20 %), 0 степени — у 5 (25 %). Отек до лечения был выявлен у 20 (90%) из 22 оцененных больных, после лечения — у 8, следовательно, у 60 % больных на фоне проведенной ХТ отек прошел.

В табл. 2 представлена эффективность уплотненного режима неоадьювантной ХТ: паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день в/в + гемцитабин 2000 мг/м² в/в в 1-й день каждые 2 нед.

При анализе зависимости патоморфологических изменений от биологической характеристики опухоли по данным ИГХ-анализа установлено, что эффективность представленной комбинации в группе больных РМЖ с трижды отрицательными рецепторами составила 75 %, из 3 пациенток с наблюдаемым эффектом у 1 был выявлен патоморфоз IV степени и в опухоли, и в метастатических ЛУ, еще у 1 больной — только в ЛУ (табл. 3). В группе больных с опухолью с положительными гормональными рецепторами (люминальный А тип) эффективность составила 63,2 %, из 12 пациенток с эффектом лишь у 1 был выявлен патоморфоз IV степени в опухоли и в ЛУ. У 2 пациенток с люминальным типом В (ЭР/ПР+, Her-2+) отмечен полный морфологический ответ в ЛУ.

Терапия герцептином после операции в течение года была проведена всем 3 больным с гиперэкспрес-

сией Her-2/neu. Эндокринная терапия тамоксифеном в дозе по 20 мг/сут на протяжении 5 лет и выключении функции яичников проводилась 6 больным репродуктивного периода с рецепторположительными рецепторами эстрогенов и/или прогестерона опухолями. Пятнадцать больных в постменопаузе получали ингибиторы ароматазы III поколения (летрозол или анастрозол).

Лейкопения II степени была выявлена у 3 (11,5%) пациенток, лейкопения III степени — у 2 (7,7%). Лишь 3 больным потребовалось дополнительное введение Г-КСФ на 3–7-е сутки курса ХТ для соблюдения интервала между введениями цитостатиков. Ни одного случая фебрильной нейтропении не выявлено. Однако у 1 больной наблюдалось инфекционное осложнение — пневмония, выявившаяся через неделю после 3-го курса ХТ.

Наиболее выраженными побочными явлениями данной комбинации были гепатотоксичность (III степени — 15,4% случаев) и нейротоксичность (II степени — 19,2%). Гепатотоксичность проявлялась чаще всего в виде повышения трансаминаз, нейротоксичность — в виде периферической полинейропатии. Костно-мышечная боль наблюдалась более чем у половины больных. Более подробное распределение токсичности по степеням представлено в табл. 4, 5.

Увеличить интервал между курсами ХТ на неделю вследствие побочных явлений потребовалось у 2 пациенток: у одной после 3-го курса, у другой после 4-го.

Редуцировать дозы химиопрепаратов понадобилось у 5 больных, из них у 4 (80%) вследствие гепатотоксичности III степени и лишь у одной из-за периферической нейропатии II степени. В 1-м случае дозы обоих препаратов редуцировались на 25% у 2 пациенток при проведении 4-го курса, при проведении 5-го курса также у 2 пациенток. Во 2-м случае редуцировалась только доза паклитаксела при проведении 4-го курса ХТ.

Время наблюдения за больными составило от 11 до 28 мес (медиана 20 мес). За этот период прогрессирование опухолевого процесса отмечено у 3 пациенток. У 1 из них после лечения гемцитабином и паклитакселем операбельное состояние опухоли не достигнуто, радикальная мастэктомия была выполнена лишь после дополнительного курса ЛТ. Прогрессирование у этой больной было отмечено через 19 мес в виде метастазов в подмышечный ЛУ с контралатеральной стороны. У второй больной прогрессирование отмечено через 15 мес в виде метастазов в кости, у третьей — через 12 мес появились метастазы в печень.

Медиана времени до прогрессирования у всей группы больных не достигнута.

Обсуждение

Полученные данные дают представление об эффективности и переносимости комбинации паклитаксела

Таблица 4. Гематологические побочные явления

Явление	Степень			
	I	II	III	IV
Анемия	—	—	—	—
Лейкопения	2 (7,7)	3 (11,5)	—	—
Тромбоцитопения	1 (3,8)	—	—	—
Нейтропения	2 (7,7)	2 (7,7)	2 (7,7)	—
Фебрильная нейтропения	—	—	—	—

Таблица 5. Негематологические побочные явления

Явление	Степень			
	I	II	III	IV
Тошнота/рвота	1 (3,8)	1 (3,8)	—	—
Стоматит	—	—	—	—
Артралгия/миалгия	8 (31)	7 (27,2)	—	—
Астения	12 (46)	2 (7,7)	—	—
Аллергическая реакция в месте введения	1 (3,8)	—	—	—
Периферическая полинейропатия	6 (23)	5 (19,2)	—	—
Гепатотоксичность	6 (27)	5 (19,2)	5 (19,2)	—
Кожная токсичность в виде сыпи	—	2 (7,7)	—	—

с гемцитабином в уплотненном режиме неоадьювантной ХТ при МР РМЖ. Эффективность этого режима достаточно высока, клинический эффект по шкале RE CIST зарегистрирован у 18 (69,2%) из 26 больных.

У большинства, т. е. у 22 (88%) из 25 больных, удалось достичь операбельного состояния опухоли после проведения представленных режимов ХТ.

Интенсификация неоадьювантной ХТ с сокращением интервала между циклами до 2 нед позволяет в 1,5 раза сократить сроки проведения предоперационного лечения, что является положительным психологическим фактором для пациенток с РМЖ.

Наиболее частыми побочными эффектами были периферическая нейропатия и гепатотоксичность в виде повышения трансаминаз. Эти явления купировались проведением дополнительного симптоматического лечения. Режим паклитаксела и гемцитабина не

обладает выраженным миелосупрессивным действием и практически не требует применения Г-КСФ, что также представляется немаловажным фактом.

Невысокая частота полных патоморфологических ответов первичной опухоли (7,7 %) и метастазов в ЛУ (19,2 %) связана скорее всего с тем, что подавляющее число больных (19 из 26, или 73 %) имели люминальный тип опухоли, для которого такой ответ типичен [12, 13].

Выводы

Комбинация паклитаксела с гемцитабином в интенсивном уплотненном режиме обладает выраженной противоопухолевой активностью при РМЖ и характеризуется удовлетворительной переносимостью при отсутствии выраженного миелосупрессивного эффекта. Этот терапевтический режим в качестве неоадьювантной ХТ позволяет перевести неоперабельную опухоль в операбельное состояние у 88 % больных МР РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 году. Вестн РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН 2010;21(прил. 1):57–9.
2. Hortobagyi G.N., Sin gletary S.E., Buchholz T.A. Locally advanced breast cancer. Advanced therapy of breast disease. Sec. ed. 2004 BC Decker Inc Hamilton. London; p. 498–508.
3. Haagensen C.D., Bodian C., Haagensen D.E. Breast Carcinoma: Risk and Detection, Philadelphia: WB Saunders, 1981; p. 238–91.
4. Haagensen C., Stout A.P. Carcinoma of the breast. II — Criteria of operability. Ann Surg 1943;118:859–70, 1032–51.
5. Muller C., Caputo A., Shumacher M. et al. Clinical response by palpation during primary systemic therapy with four dose-dense cycles doxorubicin and docetaxel in patients with operable breast cancer: further results from a randomised controlled trial. Eur J Cancer 2007;43(11):1654–61.
6. Liu Stephen V., Melstrom Lalen, Kathy Yao et al. Neoadjuvant therapy for breast cancer. J Surg Oncol 2010;101:283–91.
7. Jones R.L., Smith I.E. Neoadjuvant treatment for early-stage breast cancer: opportunities to assess tumor response. Lancet Oncol 2006;7:869–74.
8. Buchholz T.A., Hunt K.K. et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. Cancer 2003;98:1150–60.
9. Kuerer H.M., Newman L.A., Smith T.L. et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 1999;17(2):460–9.
10. Jones Robin L., Salter Janine, Roger A'Hern et al. Relation ship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Breast Cancer Res and Treat 2010;119:315–23.
11. Colleoni M., Viale G., Zahrieh D. et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. Clin Cancer Res 2004;10:6622–8.
12. Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.F. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. Clin Cancer Res 2005;16(16):5678–85.
13. Carey L.A., Dees E.C., Sawyer L. et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res 2007;13:2329–34.
14. 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(8):1275–81.
15. Bonnadona G., Valagussa P., Moliterni P. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: The results of 20-years of follow-up. N Engl J Med 1995;332:901–6.
16. Hryniuk W. Average relative dose intensity and the impact on design of clinical trials. Semin in Oncology 1987;14:65.
17. Hryniuk W., Goodyear M. The calculation of received dose intensity. J Clin Oncol 1990;8:1935.
18. Чу Э., В. Де Вита-младший. Химиотерапия злокачественных новообразований. 2008; с. 20–21.
19. Minckwitz Gunter V. et al. Docetaxel/anthracycline combinations for breast cancer treatment. Expert Opin Pharmacotherapy 2007; 8(4):485.
20. Minckwitz Gunter V., Costa Serban D. 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 randomised, controlled, open phase IIb study. J Clinl Oncol 2001 ASCO; 19(15):3506–15.
21. Colomer R., Lliombart-Cussac A., Lluch A. et al. Biweekly paclitaxel plus gemcitabine in advanced breast cancer: phase II trial and predictive value of HER 2 extracellular domain. Ann Oncol 2004;15:201–6.
22. Фрай И.В., Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. Интенсифицированная химиотерапия в уплотненном режиме с использованием комбинации паклитаксела с гемцитабином при местнораспространенном и диссеминированном раке молочной железы. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Материалы конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». СПб., 2010; с. 63.
23. Gorbunova V.A., Perevodchikova N.I., Frey I.V. Dose-dense combination chemotherapy with gemcitabine and paclitaxel in metastatic and locally advanced breast cancer. 21-st International Congress on Anti-Cancer Treatment, Paris, 2010, Abstract book; p. 203.