

Таксаны в адъювантной и неоадъювантной терапии рака молочной железы

С.В. Лимарева

Отделение химиотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Светлана Викторовна Лимарева s-limareva@yandex.ru

В настоящее время таксаны (наклитаксел и доцетаксел) являются базовыми цитостатиками, применяющимися в лечении всех стадий рака молочной железы (РМЖ). Результаты проведенных и продолжающихся в настоящее время клинических исследований свидетельствуют о повышении эффективности лечения операбельного РМЖ при включении таксанов в режимы адъювантной и неоадъювантной химиотерапии и указывают на необходимость использования индивидуального подхода в зависимости от прогностических и предикторных факторов.

Ключевые слова: рак молочной железы, адъювантная химиотерапия, таксаны, наклитаксел, доцетаксел, объективный эффект, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость

Taxanes in adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer

S.V. Limareva

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

Taxanes (paclitaxel and docetaxel) are currently considered to be basic cytostatics in the treatment of all breast cancer (BC) stages. The results of conducted and ongoing clinical trials suggest that incorporation of taxanes into adjuvant and neoadjuvant chemotherapy regimens enhances the efficiency of treatment for operable BC and show it necessary to apply an individual approach depending on prognostic and predictive factors.

Key words: breast cancer, adjuvant chemotherapy, taxanes, objective effect, relapse-free and overall survival

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее часто встречающаяся форма злокачественных опухолей у женщин в экономически развитых странах. В 2006 г. зарегистрировано >1 млн новых случаев болезни, умерло от РМЖ 375 тыс. женщин. Совершенствование методов ранней диагностики и адъювантной терапии способствовало существенному улучшению результатов лечения больных ранним РМЖ, следствием чего является неуклонное, начиная с 90-х годов XX в., снижение смертности от этого заболевания в ряде западных стран. В отдельных прогностически благоприятных группах больных 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) достигает 98% [1].

Адъювантной терапией РМЖ принято считать комплекс дополнительных лечебных мероприятий, направленных на уничтожение микрометастазов после хирургического удаления первичного опухолевого очага. Подобный подход базируется на том, что даже после проведения эффективного локального лечения у многих пациенток со временем развивается метастатическое поражение, а успехи в развитии местного воздействия не уменьшают частоту появления отдаленных метастазов [2].

Цель адъювантной терапии — излечение больных при обеспечении долговременного качества их жизни, что осуществляется путем сохранения эффективной интенсивности доз лекарственных препаратов и использования всего арсенала средств сопроводительной терапии.

Согласно консенсусному решению, принятому в 2009 г. на Международной конференции по адъювантной терапии РМЖ, проходившей в Сан-Галлене, адъювантная системная терапия в случае инфильтративного РМЖ должна проводиться почти всем больным. Исключение могут составлять пациентки с сочетанием таких благоприятных факторов прогноза, как отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ), размер новообразования <1 см, низкая степень злокачественности, отсутствие инвазии сосудов, гиперэкспрессии Her-2/neu, возраст старше 35 лет [3].

Достижение максимального эффекта лекарственной терапии при минимальном токсическом воздействии возможно только путем индивидуализации терапии с учетом факторов, предсказывающих эффект лечения и прогноз течения заболевания. Прогностические факторы коррелируют с

выживаемостью независимо от лечения и используются для определения группы больных, нуждающихся в дополнительном системном лечении. Прогностические факторы условно можно разделить на 2 группы: к 1-й группе относят морфологические характеристики новообразования, ко 2-й – многочисленные и активно изучаемые молекулярные маркеры опухоли [4].

Морфологические факторы включают размер опухоли, тип ее роста (отграниченный, диффузный), число регионарных ЛУ, пораженных метастазами, гистологический тип новообразования, степень его злокачественности, наличие инвазии кровеносных и лимфатических сосудов опухолевыми клетками.

К молекулярным факторам относят митотический индекс, митозин, Ki-67, рецепторы эстрогенов и прогестерона, Her-2/neu, c-erb-B-2, uPA, PAI-2, VEGF, тимидинфосфорилаза, Vcl-2, p53.

Классификация молекулярных подтипов РМЖ постоянно развивается. В современной классификации [5] подчеркивается гетерогенность этого заболевания, обусловленная различным сочетанием тех или иных молекулярно-биологических маркеров, определяющих прогноз и выбор терапии при РМЖ (рис. 1).

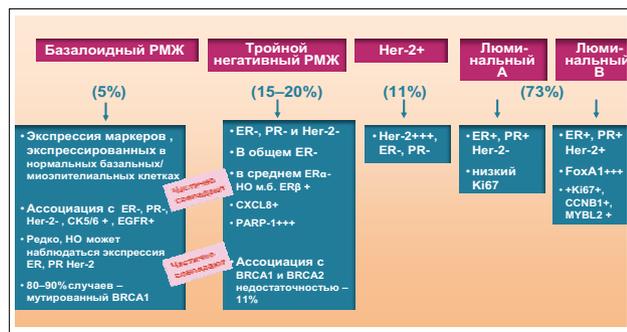


Рис. 1. Классификация РМЖ (постоянно развивается; характеристика базалоидного РМЖ и тройного негативного РМЖ (ТНРМЖ) является решающей)

Необходимость учета молекулярных подтипов РМЖ при выборе оптимального лекарственного лечения продиктована различной степенью чувствительности их к химиотерапии – ХТ (табл. 1).

Таблица 1. Эффективность антрациклиново-таксановых схем лечения

Молекулярный подтип опухоли	Частота полной регрессии, %
Базалоидный	45
Her-2(+)	45
Люминальный	6
Нормальный	0

Так, если после проведения предоперационной ХТ антрациклинами в комбинации с таксанами частота патоморфологически полной регрессии опухоли при базалоидном и Her-2(+)-фенотипе РМЖ составляет 45%, то при люминальном – только 6% [6]. Основной целью неоадьювантной ХТ по-прежнему является достижение полной патоморфологической регрессии опухоли, коррелирующей с наиболее высокими отдаленными результатами лечения. При отсутствии полной патоморфологической регрессии показатели 5-летней БРВ больных значительно хуже и варьируют при различных молекулярных фенотипах РМЖ. Показатели БРВ существенно более низкие при Her-2(+)- без включения герцептина в адьювантное лечение – и базалоидном типах, чем при люминальном (рис. 2).

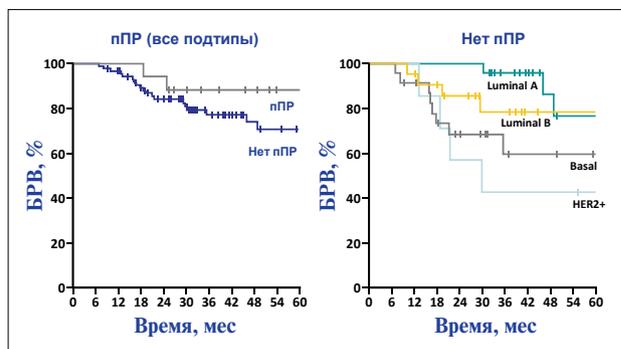


Рис. 2. Характеристика БРВ в зависимости от молекулярного подтипа (а) и патоморфологического ответа на поли-ХТ–ПХТ (б); nPP – полная патоморфологическая регрессия

История развития адьювантной ХТ РМЖ начинается с 1981 г. Проведение ХТ по схеме CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) сразу после хирургического лечения по сравнению с одним только хирургическим лечением позволяет увеличить выживаемость больных. Последующее введение в схемы адьювантной ХТ антрациклинов и таксанов способствовало дальнейшему повышению эффективности лечения в отношении как БРВ, так и общей выживаемости – ОВ (рис. 3).



Рис. 3. Адьювантная ХТ и улучшение выживаемости в течение последних 40 лет

Отдаленные результаты адъювантного лечения продолжают улучшаться благодаря появлению новых цитостатиков и таргетных агентов, индивидуализации лечения с учетом морфологии, молекулярного подтипа опухоли, возраста и менструального статуса пациентки. В настоящее время лекарственная терапия играет ведущую роль в лечении больных операбельным РМЖ [7].

Результаты метаанализа рандомизированных исследований, проведенного EBCTCG (рис. 4) в 2005–2006 гг., свидетельствуют о том, что введение таксанов в режимы адъювантной ХТ способствовало снижению доли умерших от РМЖ с 36,4 (группа контроля без адъювантной ХТ) до 25,9% [8].

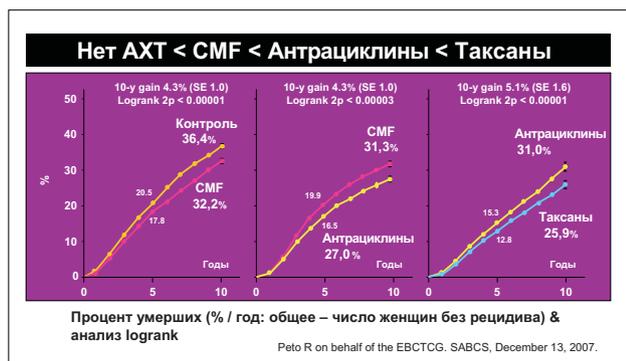


Рис. 4. Динамика выживаемости больных РМЖ, получивших адъювантную ХТ

С момента своего первоначального появления таксаны (доцетаксел и паклитаксел) стали ключевыми препаратами в лечении РМЖ.

Паклитаксел был получен в США из тихоокеанского тиса *Taxus brevifolia* в 1971 г. Доцетаксел, полусинтетический аналог, полученный из европейского тиса *Taxus baccata*, был разработан в 1986 г. Несмотря на принадлежность к одному классу соединений и одинаковый основной механизм действия, препараты различаются по происхождению, молекулярной фармакологии, фармакокинетике, активности и токсичности. Оба препарата обладают антиапоптотическим свойством. Доказана и клинически подтверждена неполная перекрестная резистентность к этим препаратам.

Имеются также различия в токсичности и лекарственном взаимодействии. При использовании паклитаксела отмечена более высокая частота возникновения миалгий и нейротоксичности. В то же время частота нейтропении выше в схемах с доцетакселом. Существуют различия и в кардиотоксичности: в отличие от доцетаксела при последовательном назначении паклитаксела и антрациклинов (доксорубицин/эпирубицин) выявлено увеличение кардиотоксичности.

В течение последнего десятилетия в терапии РМЖ интенсивно используют таксаны. После уста-

новления активности паклитаксела (19–44%) [9, 10] и доцетаксела (19–46%) [11–13] в случаях резистентности к антрациклинам при метастатическом РМЖ (мРМЖ) были созданы комбинации антрациклинов с таксанами.

В рандомизированных сравнительных исследованиях III фазы показаны преимущество применения комбинаций антрациклинов с доцетакселом и преимущество или равная эффективность комбинаций антрациклинов с паклитакселом по сравнению с антрациклиновыми схемами без включения таксанов (табл. 2).

Таблица 2. Использование комбинаций антрациклинов с таксанами при мРМЖ в сравнительных исследованиях III фазы

Комбинация	Исследование, автор
С доцетакселом: AT > AC TAC > FAC ET > FEC AT > FAC	Nabholtz [10] Mackey Bonnetterre [11] Bontenbal
С паклитакселом: AP > FAC EP = EC AP = AC EP > FAC EP > EC	Jassem Luck, Carmichael EORTC, Biganzole Gennari Konecny

Полученные результаты продемонстрировали большую эффективность таксановых комбинаций и достоверное увеличение времени до прогрессирования [14].

По данным разных авторов [15–17], благодаря применению комбинаций паклитаксела с доксорубицином объективный эффект (ОЭ) удалось получить у 64–86% больных мРМЖ. Аналогичные данные ($n=57$, 88%) получены и при использовании комбинации доцетаксела с антрациклинами [18–21].

Показательные результаты лечения мРМЖ легли в основу исследований по применению таксанов в составе адъювантных и неоадъювантных режимов.

Паклитаксел в адъювантной и неоадъювантной ХТ больных РМЖ

В настоящее время опубликованы результаты рандомизированных исследований, посвященных использованию паклитаксела в адъювантной и неоадъювантной ХТ пациенток с РМЖ (табл. 3).

Одно из первых исследований по применению паклитаксела в адъювантной ХТ было проведено в Онкологическом центре Слоун Кеттеринг (MSKCC). Исследование MSKCC включало 42 больные РМЖ с поражением ≥ 4 ЛУ. Все пациентки относились к группе повышенного риска. В послеоперационном периоде больные последовательно в течение 18 нед получали 3 курса доксорубицина в дозе 90 мг/м² 1 раз в 2 нед, затем 3 курса паклитаксела – 250 мг/м² (24-часовая инфузия, 1 раз в 2 нед), далее 3 курса ци-

Таблица 3. Результаты применения паклитаксела в адьювантной ХТ больных РМЖ

Исследование, автор	Рандомизация	Результаты
CALGB-9344 (n=3121)	АС × 4 и АС × 4 → Р × 4	5-летние: при АС→Р – снижение риска смерти на 13% (p=0,032), ОВ одинакова; при РЭ: БРВ – 65% для АС и 70% для АС→Р (p=0,0023), ОВ – 77% для АС и 80% для А→СР (p=0,006)
NSABP B-28 (n=3060)	АС × 4 и АС × 4 → Р	5-летние: БРВ 72% при АС и 76% при АС → Р (p < 0,05), ОВ – 85% в обеих группах
M.D. Anderson (n=524)	FAC × 8 и Р × 4 → FAC × 4	4-летняя БРВ одинакова – 81,5 и 85,2% (p=0,2)

Примечание. А – доксорубин, С – циклофосфан, Р – паклитаксел, F-5 – 5-фторурацил, РЭ – рецепторы эстрогена.

клофосфамида в дозе 3000 мг/м² 1 раз в 2 нед на фоне приема гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в 3–10-й дни каждого из курсов лечения. Наблюдалась значительная, но потенциально приемлемая токсичность, чаще других побочных явлений возникали фебрильная нейтропения и анемия. Признаков развития застойной сердечной недостаточности, а также летальных исходов не было. За 4-летний период наблюдения выживаемость без признаков заболевания больных этой группы (в среднем имевших 8 пораженных ЛУ) составила 78% [22].

В дальнейшем в качестве альтернативной тактики изучали интенсификацию существующих режимов ХТ путем увеличения разовой дозы, дозовой интенсивности или последовательного применения схем и препаратов, не обладающих перекрестной резистентностью, таких как паклитаксел.

Следствием явилось исследование, выполненное Cancer and Leukemia Group B (CALGB 9344), в котором оценивали и увеличение дозы стандартной схемы ХТ с включением антрациклинов, и последовательное добавление паклитаксела. Было проведено сравнение 2 режимов адьювантного лечения, один из которых включал 4 цикла ХТ доксорубином и циклофосфаном (АС), а другой – 4 цикла ХТ доксорубином и циклофосфаном и 4 – таксолом в дозе 175 мг/м². Многофакторный анализ при медиане наблюдения 30 мес показал, что последовательное добавление паклитаксела к стандартному режиму АС значимо снижает относительный риск возникновения рецидива и смерти на 22 и 26% (p=0,0022 и 0,0065 соответственно). К 52 мес наблюдения отмечено снижение риска развития рецидива заболевания до 13% (p=0,032) и риска смерти до 14% (p=0,075) по сравнению с этими показателями в контрольной группе. При анализе выживаемости в популяции больных, получавших данный вид лечения (n=3121), было установлено, что добавление паклитаксела

способствовало повышению 5-летней БРВ (с 65 до 70%, p=0,0023) и ОВ (с 77 до 80%, p=0,006) только у пациенток с отрицательными рецепторами эстрогенов и/или прогестерона. При оценке применения различных доз доксорубина выявлено, что повышение разовой дозы >60 мг/м² не влияет на БРВ – отношение рисков – ОР 0,98 (95% доверительный интервал – ДИ 0,8–1,18), p = 0,8). Профиль побочных эффектов у больных, получавших паклитаксел после АС, был сопоставим с таковым при моно-ХТ паклитаксолом [23].

Сходные результаты получены и в аналогичном по дизайну исследовании NSABP-28 [24]. Пятилетняя БРВ составила 72% в контрольной группе и 76% – в группе больных, получавших паклитаксел (p=0,008), ОВ (85%) была одинаковой в обеих группах (85%).

В небольшом исследовании, проведенном в Онкологическом центре M.D. Anderson [25], сравнивали адьювантную терапию 8 циклами по схеме FAC (5-фторурацил, доксорубин, циклофосфан) с послеоперационной ХТ, состоявшей из 4 циклов монотерапии паклитаксела с последующим применением 4 циклов по схеме FAC. Добавление паклитаксела позволило снизить риск развития рецидива на 26%, однако это не привело к увеличению выживаемости. Четырехлетняя БРВ была одинаковой в обеих группах (81,5% – Р→FAC и 85,2% – Р→FAC, p=0,2).

L. Gianni и соавт. [26] в 2009 г. представили результаты большого Европейского кооперированного исследования по лечению операбельного РМЖ (ECTO), целью которого была оценка преимущества при добавлении паклитаксела к антрациклинам в адьювантной и неоадьювантной ХТ. Пациентки с операбельным РМЖ (n=1355) путем рандомизации были разделены на 3 лечебные группы. Первая группа получала лечение по схеме – операция, затем адьювантно 4 цикла доксорубина в дозе 75 мг/м² и последовательно 4 цикла CMF; 2-я группа – операция, затем 4 курса АТ (доксорубин – 60 мг/м² + паклитаксел – 200 мг/м² – 3-часовая инфузия) и затем 4 курса CMF; в 3-й группе проводили неоадьювантную ХТ в режиме аналогичном для 2-й группы, а затем выполняли операцию. Все пациентки с гормонорецептор-положительными опухолями параллельно получали эндокринную терапию. После неоадьювантной ХТ частота полных патоморфологических регрессий составила 23,8%, больным этой группы чаще выполняли органосохраняющие операции, что не сопровождалось ростом частоты возникновения местных рецидивов.

Результаты продолжающихся исследований имеют чрезвычайно большое значение для определения роли и места паклитаксела в адьювантной ХТ РМЖ.

Эффективность применения герцептина при Her-2-положительном РМЖ уже не вызывает со-

мнений. Результаты одного из нескольких крупномасштабных исследований (HERA) по определению эффективности использования герцептина в качестве адъювантной терапии у женщин с Her-2-положительным РМЖ на ранних стадиях показали, что выживаемость без признаков заболевания была значительно больше у пациенток, которые в течение 1 года после адъювантной или неoadъювантной ХТ получали герцептин, чем у больных, получавших только адъювантную ХТ с включением таксанов (ОР 0,54) [27].

Комбинированный анализ двух аналогичных исследований — NCCTG9831 и NSABP-31 — продемонстрировал существенное увеличение ОВ (ОР 0,67) в группах пациенток, получавших герцептин в комбинации с 4 курсами паклитаксела после лечения доксорубицином и циклофосфаном с последующим продолжением терапии герцептином общей длительностью до 1 года, по сравнению с группой, получавшей только ХТ [28].

Снижение риска развития раннего рецидива приблизительно на 50%, выявленное в ходе всех этих исследований, способствовало тому, что герцептин стали широко применять в адъювантной терапии.

В настоящее время паклитаксел активно изучают в неoadъювантных (последовательных, уплотненных, еженедельных) режимах лечения РМЖ, однако полученные результаты неоднозначны.

Неoadъювантная (предоперационная) лекарственная терапия РМЖ направлена на уменьшение объема опухоли, размеров и числа пораженных ЛУ, достижение полного или частичного морфологического эффекта и увеличение возможности выполнения органосохраняющих операций при РМЖ.

В исследовании MDACC 94-002, включавшем 174 пациентки с операбельным РМЖ, сравнивали эффективность проведения 4 курсов неoadъювантной ХТ паклитакселем в дозе 175 мг/м² каждые 3 нед и 4 курсов FAC в стандартном режиме у больных первичнооперабельным РМЖ. Частота достижения клинического ОЭ и полных патоморфологических регрессий была одинаковой в обеих группах, не было выявлено и статистически значимых различий в показателях БРВ при наблюдении в течение 48 мес. Несколько большему числу пациенток (в подгруппе, получавшей паклитаксел) были выполнены секторальная резекция и аксиллярная лимфодиссекция [29].

Использование паклитаксела в еженедельном режиме в течение 12 нед перед операцией способствовало увеличению частоты полных патоморфологических регрессий с 13,6 до 29% ($p < 0,01$) по сравнению со таковой при стандартном его введении 1 раз каждые 3 нед [30].

В мультицентровом рандомизированном исследовании, проведенном во Франции, сравнивали

эффективность неoadъювантного лечения по схеме AC — 4 курса со схемой AT — 4 курса (доксорубицин в дозе 60 мг/м² + паклитаксел — 200 мг/м²) у 247 больных местно-распространенным РМЖ. ОЭ составил 66% в группе AC (полная патоморфологическая регрессия — 10%) и 83% в группе AT (полная патоморфологическая регрессия — 16%). Хирургическое вмешательство удалось выполнить у 45 и 56% пациенток соответственно. Возникновение кардиотоксичности зафиксировано в 5 и 8% случаев в группах AC и AT соответственно [31].

В исследовании AGO (n=678) [32] после рандомизации пациентки получали неoadъювантную ХТ по одной из схем: 1) 3 цикла монотерапии эпирубицином в дозе 150 мг/м² каждые 2 нед с поддержкой Г-КСФ с последующими 3 циклами монотерапии паклитакселем в дозе 250 мг/м² каждые 2 нед с поддержкой Г-КСФ; 2) 4 цикла по схеме эпирубицин — 90 мг/м² + паклитаксел — 175 мг/м² каждые 3 нед. После операции всем больным проводили 3 цикла адъювантной ХТ по схеме CMF. Полученные результаты показали статистически значимое преимущество использования последовательного интенсивного режима по сравнению со стандартной комбинацией: ОЭ наблюдался у 68 и 59% больных, полные патоморфологические регрессии — у 18 и 19% ($p=0,03$), доля органосохраняющих операций составила 61 и 50% ($p=0,016$).

На сегодняшний день проводят активное изучение безантрациклиновых неoadъювантных режимов лечения на основе паклитаксела. Так, X. Chen и соавт. [33] в 2010 г. представили результаты предоперационного применения паклитаксела в дозе 80 мг/м² в сочетании с карбоплатином AUC2 в еженедельном режиме у 107 пациенток, 85,2% из которых имели III стадию РМЖ. ОЭ был достигнут в 86,1% случаев, из них 32,4% — полная регрессия. Патоморфологический полный эффект после проведения 4 циклов лечения был получен у 19,4% больных. Случаи развития нейтропении III–IV степени зарегистрированы у 40,2% пациенток (у одной больной отмечена фебрильная нейтропения). Возникновение выраженных анемии и тромбоцитопении наблюдалось в 4,7 и 0,9% случаев; развития глубокой периферической полинейропатии не зарегистрировано. Авторы отмечают, что выраженный патоморфологический эффект имел место даже при таких прогностически неблагоприятных вариантах РМЖ, как рецептор-отрицательный (полная патоморфологическая регрессия — 32,6% при РЭ- и 30,6% — при рецепторах простегерона — РП-), тройной негативный (33,3%) и Her-2/neu-позитивный (40%).

По результатам II фазы исследования по изучению эффективности и безопасности применения схемы лапатиниб в дозе 1500 мг/сут в течение 14 дней, затем паклитаксел — 80 мг/м² на протяжении 12 нед в неoadъ-

ювантном режиме у 45 пациенток с гиперэкспрессией Her-2/neu(+) и EGFR(+/-), ОЭ составил 78,6% (патоморфологический полный эффект – 18,2%). Из осложнений отмечены диарея (III степени – в 55% случаев), сыпь, алопеция и тошнота [34].

Доцетаксел в адъювантной и неадъювантной ХТ РМЖ

В настоящее время на основании результатов проведенных клинических исследований убедительно доказано преимущество применения адъювантной терапии с включением доцетаксела в лечении больных РМЖ. Особое внимание заслуживают исследования BCIRG 001, BCIRG 005 и BCIRG 006. В международном исследовании III фазы (BCIRG 001) сравнивали 2 режима адъювантного лечения РМЖ (T1–3N1M0): доцетаксел + доксорубицин + циклофосфан (TAC – 6 циклов) и 5-фторурацил + доксорубицин + циклофосфан (FAC – 6 циклов). В исследование была включена 1491 больная. Стратификацию осуществляли по числу пораженных ЛУ. Пятилетняя выживаемость без признаков заболевания в группах TAC и FAC составила 75 и 68% ($p=0,010$), ОВ – 87 и 81% ($p=0,080$) соответственно. При этом риск развития рецидива снижался на 28%, а риск смерти – на 30%. Достоверное увеличение БРВ при использовании доцетаксела наблюдалось как при рецептор-положительных ($p=0,0076$), так и при рецептор-отрицательных ($p=0,0297$) опухолях, при Her-2-отрицательном ($p=0,046$) и Her-2-положительном ($p=0,0088$) рецепторном статусе (табл. 4) [35].

Таблица 4. BCIRG 001 – анализ 5-летней БРВ

Показатель	ОР TAC/FAC, %	<i>p</i>
Медиана ОВ	87/81	0,008
БРВ	75/68	0,0010
Число пораженных ЛУ:		
1–3	0,61	0,0009
≥4	0,83	0,17
Гормонорецепторный статус опухоли:		
положительный	0,72	0,0076
отрицательный	0,69	0,003
Статус Her-2/neu:		
положительный	0,6	0,0088
отрицательный	0,76	0,046

У пациенток с РМЖ без поражения ЛУ, но с высоким риском развития рецидива применение того же режима TAC было более эффективным по сравнению с FAC (исследование GEICAM 9805). В этом исследовании 5-летняя БРВ составила 91% против 86% ($p=0,02$), а ОВ – 97% против 95% ($p=0,27$) соответственно. Профилактическое применение Г-КСФ с первого курса ХТ по схеме TAC способствовало значительному сокраще-

нию частоты возникновения фебрильных нейтропений (с 24,6 до 6,5% соответственно, $p=0,0001$) [36].

Изучение использования доцетаксела в адъювантной терапии было продолжено в исследовании BCIRG 005, в котором оценивали эффективность применения 6 курсов TAC в сравнении с последовательным назначением в режиме 4 курса AC, затем 4 курса T (доцетаксел в дозе 100 мг/м²). В исследование были включены 3298 пациенток с метастатически измененными ЛУ (N+) и Her-2-отрицательными опухолями. Оба режима оказались равноэффективными: 5-летняя БРВ составила 78,9% в группе TAC и 78,6% в группе AC–T, ОВ – 88,9 и 88,1% соответственно. По эффективности режим AC–T не превзошел стандартный режим TAC, однако частота случаев развития фебрильной нейтропении была более низкой (8,5 и 17,9% соответственно) [37].

Последовательное назначение доцетаксела после применения антрациклинов изучено и в исследовании PACS01. Назначение 3 курсов доцетаксела в дозе 100 мг/м² после 3 курсов FEC достоверно превосходило 6 курсов режима FEC по показателям БРВ и ОВ и привело к 18% снижению частоты риска возникновения рецидива и 27% сокращению риска смерти у больных РМЖ с поражением ЛУ [38].

Следующей ступенью в изучении роли доцетаксела в адъювантном лечении РМЖ явились исследования по изучению безантрациклиновых схем. Больные ($n=1016$) с N(+) и N(-) с признаками высокого риска возникновения рецидива получали адъювантную терапию по одной из схем: 1-я группа – лечение по схеме AC; 2-я – по схеме TC. При сроке наблюдения 7 лет были доказаны преимущества использования безантрациклинового режима: 5-летняя БРВ в группе TC оказалась достоверно выше таковой в группе AC (85 и 79% соответственно, $p=0,018$); ОВ составила 88 и 84% соответственно ($p=0,045$) – исследование USO 9735 [39].

Разработке новых режимов безантрациклиновых схем адъювантной терапии у больных с гиперэкспрессией Her-2/neu посвящено крупное мультицентровое исследование BCIRG 006, включившее 3222 пациентки. Больные 1-й группы ($n=1073$) получали 4 курса AC, затем последовательно 4 курса доцетаксела (AC–T); пациенткам 2-й группы после 4 курсов терапии по схеме AC вводили доцетаксел в дозе 100 мг/м² (4 курса) с герцептином – в течение 1 года (AC–TH); в 3-й группе больным назначали 6 курсов комбинации доцетаксел + карбоплатин + герцептин – в течение 1 года (TCH). При применении режимов AC–TH и TCH отмечено снижение риска развития рецидива на 39% по сравнению с 33% при использовании AC–T. По окончании исследования были сделаны следующие выводы: использование герцептина в адъювантной терапии способствует улучшению выживаемости больных с гиперэкспрессией Her-2/neu в опухоли; благодаря применению безантрациклинового режима стало возможным

назначение герцептина в самом начале лечения в связи с отсутствием риска кумуляции кардиотоксичности, а также со снижением частоты возникновения случаев отдаленной токсичности (кардиотоксичность, индуцированные лейкозы) [40].

На данном этапе продолжается исследование по изучению роли применения авастина в комбинации с герцептином и последовательной ХТ антрациклинами и доцетакселом при локализованном (неoadъювантно) и местно-распространенном РМЖ III стадии (адъювантно) с гиперэкспрессией Her-2/neu. По предварительным данным (II фаза), полный патоморфологический эффект получен у 53% пациенток, при этом III степень кардиотоксичности (снижение фракции выброса левого желудочка) зарегистрирована у 2 из 73 больных [41].

Использование доцетаксела в неoadъювантных режимах также оказалось перспективным. Роль доцетаксела в предоперационной ХТ РМЖ была изучена абердинской группой исследователей (Шотландия) в исследовании TAx-301. Цель исследования – сравнение эффективности применения схем неoadъювантной (на основе доцетаксела) и стандартной (на основе антрациклинов) терапии у больных, ответивших на 4 цикла неoadъювантной терапии с включением антрациклинов. В исследование вошли 159 женщин. Всем больным на I этапе проводили 4 цикла ХТ по схеме CVAP (циклофосфан в дозе 1000 мг/м² + доксорубицин – 50 мг/м² + винкристин – 1,5 мг/м² + преднизолон – 40 мг на протяжении 5 дней). На II этапе пациенткам, у которых был получен ОЭ, согласно рандомизации назначали либо 4 цикла CVAP, либо 4 цикла доцетаксела (Т) по 100 мг/м²; больным, не ответившим на терапию CVAP, проводили лечение доцетакселом (4 цикла). Эффективность I этапа лечения составила 67% при 16% достижении полных ремиссий. Результаты II этапа лечения пациенток свидетельствуют о преимуществах проведения последовательного лечения с использованием доцетаксела (табл. 5).

Таблица 5. Результаты лечения больных РМЖ в исследовании TAx-301

Показатель	Схема терапии		p
	CVAP 8 курсов (n=50)	CVAP 4 курса → Т 4 курса (n=47)	
Морфологически подтвержденный полный эффект, %	15	31	0,06
Органосохраняющие операции	48	67	0,01
5-летняя выживаемость, %	78	97	0,04

Согласно полученным результатам частота полных патоморфологических регрессий опухоли, зафиксированная у больных, получавших доцетаксел, была в 2 раза выше, чем в группе пациенток, получивших 8 курсов по схеме CVAP. При анализе 5-летней выживаемости выявлено достоверное увеличение ее в группе больных, получавших CVAP + доцетаксел, причем 67% из них удалось выполнить органосохраняющие операции, в то время как при лечении только по схеме CVAP 6 курсов данный показатель составил 48% [42].

В ходе крупного международного исследования NSABP-B-27 оценивали влияние неoadъювантной терапии доцетакселом (Т – 100 мг/м² – 4 цикла) после проведения 4 циклов неoadъювантной терапии доксорубицином в дозе 60 мг/м² в сочетании с циклофосфаном – 600 мг/м² (АС) по сравнению с неoadъювантной терапией только по схеме АС на БРВ и ОВ. Результаты представлены в табл. 6.

Таблица 6. Неoadъювантная терапия доцетакселом (исследование NSABP-B-27)

Показатель, %	Схема терапии		p
	АС (n=1533; 1-я и 3-я группы)	АС → Т (n=722; 2-я группа)	
ОЭ	85,5	90,7	< 0,001
Полный эффект	40,1	63,6	< 0,001
Морфологически подтвержденный полный эффект	13,7	26,1	< 0,001
Гистологически подтвержденные негативные ЛУ	50,8	58,2	< 0,01
Органосохраняющие операции	61,6	63,7	0,33

Исследование NSABP-B-27 показало, что добавление доцетаксела к предоперационной ХТ АС приводит к статистически достоверному удвоению числа патоморфологически полных эффектов (с 13,7 до 26,1%), увеличению частоты достижения клинически полных эффектов (с 40 до 64%), уменьшению частоты выявления метастазов в ЛУ. Пятилетняя БРВ составила 71,1 и 70% для групп с пред- и послеоперационным назначением доцетаксела и 67,7% – для группы, принимавшей АС. В связи с недостаточным числом больных (<10 тыс.) разница не может считаться статистически достоверной [43].

По данным англо-кельтского исследования, у 363 пациенток, получавших 6 курсов неoadъювантной ХТ адриабластином в комбинации с доцетакселом, отмечено преимущество по сравнению с больными, которым были проведены 6 курсов АС. Клинический ОЭ достигнут у 70% больных по сравнению с 61% соответственно

($p=0,006$), из них полный патоморфологический эффект зарегистрирован в 20% случаев по сравнению с 17% — при использовании схемы АС ($p=0,61$) [44].

Результаты исследования GEPARDUO, включившего 913 больных РМЖ (T2–3N0–2M0), продемонстрировали преимущество последовательного применения схем (АС – Т) по всем показателям эффективности лечения в сравнении с одновременным введением доксорубицина и доцетаксела. Особенно убедительной была частота полных патоморфологических регрессий, что дает надежду на улучшение отдаленных результатов лечения (табл. 7) [45]. Проведение в предоперационном периоде 6 курсов ХТ эпирубицином в дозе 75 мг/м² в комбинации с доцетакселом — 75 мг/м² (ЕТ) у 292 пациенток с местно-распространенным РМЖ (I–III стадии) имело преимущество по ряду показателей по сравнению с назначением 3 курсов аналогичной ХТ. Получены убедительные данные: морфологически полные эффекты в группе 6-ЕТ наблюдались у 18,6% больных против 7,7% в группе 3 курсов ЕТ ($p=0,0045$) [46].

Таблица 7. Результаты исследования GEPARDUO (n=913)

Показатель, %	Схема терапии		P
	А 50 + Т 75 4 курса, операция	АС 4 курса, Т 4 курса, операция	
ОЭ:			
пальпаторно	75,2	85	< 0,001
рентгенологически	68,6	78,6	
Морфологически полный эффект	7	14,3	< 0,001
Органосохраняющие операции	65,8	75,1	< 0,005

У больных РМЖ Her-2/neu(+++) также отмечена высокая эффективность использования комбинации доцетаксела с трастузумабом в неoadьювантном режи-

ме. Эти данные подтверждены многоцентровым японским исследованием, которое показало, что при общей клинической эффективности лечения, достигающей до 90%, достижение полных морфологических регрессий наблюдалось лишь у 21% пациенток [47].

Перспективы открываются в связи с появлением новых таксанов, таких как альбуминсвязанный паклитаксел абраксан (ABI-007), оказавшийся более безопасным и эффективным, чем стандартный паклитаксел, используемый при мРМЖ. Абраксан позволяет повысить концентрацию паклитаксела в опухоли на 50%. Доза препарата составляет 260 мг/м², введение его занимает 30 мин, применения кортикостероидной премедикации не требуется, аллергических реакций при его использовании не наблюдалось. При лечении абраксаном отмечено меньшее число случаев развития нейтропении IV степени, однако частота и тяжесть нейтропатии значительно выше [48]. Есть ли перспективы применения абраксана в нео- и адьювантных режимах, покажут будущие исследования.

Таким образом, результаты проведенных и продолжающихся исследований свидетельствуют о повышении эффективности лечения операбельного РМЖ при включении таксанов в состав адьювантной и неoadьювантной ХТ.

Необходимо подчеркнуть, что выбор тактики лечения должен всегда зависеть от возраста, общего состояния, имеющихся симптомов и объективных данных, прогностических факторов (молекулярные подтипы), сопутствующих заболеваний и др. В зависимости от особенностей РМЖ и состояния пациентки таксаны можно назначать как в сочетании с антрациклинами (одновременно или последовательно), так и без них, в еженедельном и уплотненном режимах, в стандартных и высоких дозах, а также в комплексе с гормонотерапией, герцептином, лапатинибом, авастинном и другими химиопрепаратами и таргетными агентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Переводчикова Н.И., Портной С.М., Стенина М.Б., Анурова О.А. Гормонотерапия рака молочной железы. Пособие для врачей. М., 2010.
2. Высоцкая И.В., Летягин В.П., Абашин С.Ю., Погодина Е.М. Лечение ранних форм рака молочной железы. М., 2000.
3. Goldhirsch A., Ingle J., Gelber R. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20(8):1319–29.
4. Божок А.А., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и др. Факторы прогноза при раке молочной железы. *Совр онкол* 2005;7(1):4.
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(5):e100279.
6. Perou C., Eisen M., Hudis C. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2009;406(6797):747–52.
7. Горбунова В.А., Бесова Н.С. Значение таксанов в лечении рака молочной железы. *Вопр онкол* 2004;50(4).
8. Peto R. On behalf of the EBCTCG. SABCS, 2007.
9. Fountzilias G., Athanassiades A., Giannakakis T. et al. A phase II study of paclitaxel in advanced breast cancer resistant to anthracyclines. *Eur J Cancer* 1996;2:47–51.
10. Nabholz J.M., Gelmon K., Bontenbal K. et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1558–67.
11. Bonnetterre J., Spielman M., Guastalla J.P. et al. Efficacy and safety of docetaxel in heavily pretreated advanced breast cancer patients: the French Compassionate USE Programme Experience. *Eur J Cancer* 1999;35(10):1431–9.
12. Kruijtzter C., Verweij J., Schellens J. et al. Docetaxel in 253 previously treated patients

- with progressive locally advanced or metastatic breast cancer: results of a compassionate use program in the Netherlands. *Anti-Cancer Drugs* 2000;11(4):249–55.
13. Trandafir L., Chanine A., Spielman M. et al. Efficacy of taxotere in advanced breast cancer patients not eligible for further anthracyclines. *Proc ASCO* 1996; abstr 86.
 14. Поддубная И.В. Достижения современной химиотерапии. *Совр онкол* 2003;5(2):49–58.
 15. Gehl P., Boesgaard M., Paaske T. et al. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann Oncol* 1996;7:687–93.
 16. Schwartzmann G., Menke C.H., Calefi M. et al. Phase II trial of taxol, doxorubicin plus G-CSF in patients with metastatic breast cancer. *Proc ASCO* 1996;15:126; abstr 168.
 17. Spielmann M., Zelek E., Dieras V. et al. A phase II study of Taxol and Epidoxorubicin as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast carcinoma. *Proc ASCO* 2000; abstr 411.
 18. Sparano J., O'Neill A., Shaefer P. et al. Phase II trial of doxorubicin and docetaxel plus granulocyte colony-stimulating factor in metastatic breast cancer: Eastern Cooperative Oncology Group study E1196. *J Clin Oncol* 2000;18:2369–77.
 19. Mavroudis D., Alexopoulos A., Ziras N. et al. Front-line treatment of advanced breast cancer with docetaxel and epirubicin: a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2000;11:1249–54.
 20. Viens P., Roche H., Kerbrat P. et al. Epirubicin – docetaxel combination in first-line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer: final results of a dose-finding and efficacy study. *Am J Clin Oncol* 2001;24:328–35.
 21. Milla-Santos A., Milla L., Rallo L. et al. High dose epirubicin plus docetaxel at standard dose with lenograstim support as first-line therapy in advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:138–42.
 22. Hudis S., Seidman A., Baselga L. 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.
 23. 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* 2000;21:976–83.
 24. Mamounas E.P. Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer. *Proc ASCO* 2003; abstr 12.
 25. Thomas E., Buzdar A., Theriault R. et al. Role of paclitaxel in adjuvant therapy of operable breast cancer: preliminary randomized clinical trial. *Proc ASCO* 2000;19:74; abstr 285.
 26. Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. First report of the European Cooperative Trial in operable breast cancer (ECTO): effects of primary systemic therapy (PST) on local regional disease. *Proc ASCO* 2002; abstr 132.
 27. Piccart-Gebbart M., Procter M. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in Her-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–72.
 28. Romond E., Perez E. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable Her-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
 29. Buzdar A.U. et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3412–7.
 30. Green M.C., Buzdar A.U., Smith T. et al. Weekly paclitaxel followed by FAC as primary systemic chemotherapy of operable breast cancer improves pathological complete remission rates when compared to every 3-week P therapy followed by FAC – final results of a prospective phase III randomized trial. *Proc. ASCO* 2002; abstr 135.
 31. Pouillart P., Fumoleau P. et al. Final results of a phase II randomized parallel study of doxorubicin/cyclophosphamide and doxorubicin/taxol as neoadjuvant treatment of local-regional breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3412–7.
 32. Untch M., Konecny G., Ditsch N. et al. Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomized AGO study. *Proc ASCO* 2002; abstr 133.
 33. Chen X., Nie X. et al. Weekly paclitaxel plus carboplatin is an effective nonanthracycline – containing regimen as neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:961–7.
 34. Bousset H., Cristofanilli M. et al. Phase II study to evaluate the efficacy of neoadjuvant lapatinib plus paclitaxel in patients with Inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3248–55.
 35. Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al. TAC improve disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients: BCIRG 001: 55 months follow up. *SABCS* 2003; abstr 43.
 36. Martin M., Lluch A. et al. Effect of docetaxel-based adjuvant chemotherapy on disease-free survival in patients with high-risk node-negative breast cancer: results from the GEICAM 9805 trial. *ASCO* 2008; abstr 154.
 37. Eiermann W., Pienkowski T. et al. BCIR005 main efficacy analysis: a phase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) in woman with Her-2/neu negative axillary lymph node positive early breast cancer. *SABCS* 2008; abstr 77.
 38. Roche H., Fumoleau P. et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5664–71.
 39. Jones S., Holmes F. et al. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant trial 9735: docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well-tolerated in woman 65 or older. *SABCS* 2007; abstr 17.
 40. Slamon D., Eiermann W. et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (TCH) in Her-2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *SABCS* 2006; abstr 52.
 41. Smith J., Buysse M. et al. Epirubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel plus trastuzumab and bevacizumab as neoadjuvant therapy for Her-2-positive locally advanced breast cancer or as adjuvant therapy for Her-2-positive pathologic stage III breast cancer: A phase II trial of the NSABP Foundation Research Group. *ASCO* 2010; abstr 580.
 42. Heys S., Sarkar T., Hutcheon A. Docetaxel as adjuvant and neoadjuvant treatment for patients with breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(10):2147–57.
 43. Bear H., Anderson S. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: Nationale Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019–27.
 44. Evans J., Yellowless A. et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel vs: an Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:2988–95.
 45. Minckwitz J.-M., Raab G. et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2676–85.
 46. Steger G., Galid A. et al. Pathological complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG – 14. *J Clin Oncol* 2007;25:2012–8.
 47. Семиглазов В.Ф. Перспективы лечения пациентов с Erb2 (Her-2)- позитивным раком молочной железы: клинические исследования. Материалы конференции «Белые ночи». СПб., 2008.
 48. Blum J.L., Beveridge R., Robert N. et al. ABI-007 nanoparticle paclitaxel: demonstration of anti-tumor activity in taxanes-refractory metastatic breast cancer. *Proc ASCO* 2003;22; abstr 64.