

Российский онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина РАМН,
Москва

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Б. Стенина

Хирургия как самостоятельный метод лечения постепенно утрачивает свои позиции, что особенно остро ощущается на примере рака молочной железы, который, согласно концепции В. Fisher, уже на ранних этапах является системным заболеванием. По этой причине понятно, что только успехи лекарственной терапии могут существенным образом оказать влияние на показатели выживаемости этой категории больных.

Не вызывает сомнения тот факт, что хирургия как самостоятельный метод лечения постепенно утрачивает свои позиции, что особенно остро ощущается на примере рака молочной железы, который, согласно концепции В. Fisher, уже на ранних этапах является системным заболеванием. По этой причине понятно, что только успехи лекарственной терапии могут существенным образом оказать влияние на показатели выживаемости этой категории больных.

За последнее десятилетие было изучено большое количество новых цитостатиков и средств эндокринотерапии, эффективных при раке молочной железы, однако, лишь немногие из них вошли в стандарты лечения этой патологии.

Прежде, чем приступить к рассмотрению основных итогов изучения новых препаратов, скажем несколько слов о тех стандартах лекарственной терапии рака молочной железы, которые существовали до их появления.

Препаратом выбора гормонотерапии первой линии был *тамоксифен*, относящийся к антиэстрогенам, который при минимальной токсичности позволял достичь объективных противоопухолевых эффектов примерно у трети больных постменопаузального возраста. Этот же препарат использовался и в адъювантной гормонотерапии. Для проведения второй и третьей линий гормонотерапии использовались препараты из группы *прогестинов (провера, мегейс)* и *ингибиторов ароматазы (аминоглютетимид)* соответственно. Такая последовательность в проведении гормонотерапии определялась, в первую очередь, токсичностью отдельных препаратов.

Наиболее популярными режимами первой линии химиотерапии были *CAF/CEF* и *FAC/FEC*, включавшие антрациклиновый компонент (доксорубин или эпирубицин), циклофосфамид и 5-фторурацил. Эти комбинации позволяли получить противоопухолевый эффект у 60–70% больных. Наряду с антрациклин-содержащими режимами, использовались и безантрациклиновые комбинации с включением метотрексата (*CMF*). В адъювантной химиотерапии антрациклин-содержащие комбинации постепенно вытесняли режим *CMF*.

Средняя продолжительность жизни больных после генерализации болезни составляет, по данным различных авторов, 1,5–2 года.

Основным мотивом при разработке новых методов лечения является улучшение результатов и снижение токсичности.

Что касается **химиотерапии**, то последнее десятилетие, несомненно, прошло под знаком *таксанов*. Не будем подробно останавливаться на исследованиях II фазы, в ходе которых была продемонстрирована высокая противоопухолевая активность *наклитаксела* и *доцетаксела* у ранее леченных больных. Подчеркнем лишь, что особенно ценным свойством этих цитостатиков стала их эффективность у части больных с резистентными к антрациклинам опухолями. Таксаны продемонстрировали также высокую активность у ранее не леченных больных диссе-

минированным раком молочной железы. Эти обстоятельства послужили основанием для дальнейшего тщательного их изучения и, в частности, прямого (рандомизированного) сравнения с антрациклинами, которые считались на тот момент наиболее активными при этой патологии препаратами. Результаты этих исследований представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, доцетаксел продемонстрировал более высокую непосредственную эффективность по сравнению с доксорубицином, в то время как паклитаксел в одном исследовании проявил равную с доксорубицином активность, а в другом – оказался менее эффективным. При этом во всех работах продолжительность жизни больных в сравниваемых группах существенно не различалась.

Полученные результаты, между тем, стали отправной точкой для изучения комбинаций, включающих представителей двух наиболее активных при раке молочной железы групп цитостатиков – таксанов и антрациклинов. Клинические испытания II фазы показали высокую эффективность таких режимов: например, частота объективных эффектов при использовании схем с включением паклитаксела и доксорубицина в первой линии химиотерапии достигала, по данным различных авторов, 83–94% [20, 23].

Следующим логичным шагом в изучении таксанов стало определение их роли в химиотерапии диссеминированного рака молочной железы. Результаты соответствующих рандомизированных исследований суммированы в табл. 2.

В трех из семи исследований комбинации с включением таксанов и антрациклинов продемонстрировали преимущества перед стандартными антрациклин-содержащими режимами по частоте

достижения объективных эффектов [26, 32, 33], в двух [26, 32] – по времени до прогрессирования и только в одном [26] – по продолжительности жизни.

В исследовании TAX-306 [32] комбинация доцетаксела и доксорубицина оказалась более эффективной с точки зрения частоты объективных эффектов и времени до прогрессирования. Около 60% больных в каждой группе получили химиотерапию второй-третьей линии, причем 40% больных в группе АС в дальнейшем получали таксаны. Ретроспективный анализ показал, что выживаемость больных группы АС, получавших в дальнейшем таксаны, была лучше по сравнению с пациентками, которые таксанов не получали.

Анализ отдаленных результатов, полученных в исследовании TAX-307 [33], не позволил выявить преимуществ таксан-содержащего режима в увеличении продолжительности жизни. Принимая во внимание значительно большую частоту случаев фебрильной нейтропении при использовании режима ТАС (29% и 5%), целесообразность назначения его при диссеминированном раке молочной железы представляется сомнительной. Это, между тем, не исключает использования комбинации ТАС в адьювантном лечении, где этот режим уже продемонстрировал отчетливые преимущества, о чем будет сказано ниже.

Восточноевропейское исследование [26] на сегодняшний день является единственным, в котором зарегистрирована статистически значимая разница в выживаемости больных, получавших в качестве первой линии комбинацию таксанов и антрациклинов и стандартный режим FАС. Как считают некоторые исследователи, эти различия объясняются тем, что только 24% больных, получавших на первом этапе комбинацию FАС, полу-

Таблица 1

Эффективность монотерапии таксанами в качестве первой линии химиотерапии в сравнении с доксорубицином

Автор	Режим (мг/м ² каждые 3 нед)	Число больных	ОЭ (%)	Время до прогрессирования (медиана, мес)	Продолжительность жизни (медиана, мес)
Доцетаксел (Dtx)					
Chan S. et al. [11]	Dtx 100 vs	82	50*	6	15
	Dox 75	70	36	4,8	14
Паклитаксел (Ptx)					
Paridaens R. et al. [44]	Ptx 200/3 vs	166	25	3,9	15,6
	Dox 75	165	41*	7,5*	18,3
Sledge G. et al. [55]	Ptx 175/24 vs	739	33	5,9	22,2
	Dox 60 vs	(всего)	34	6,2	20,1
	Ptx 150/24 + Dox 50 + G-CSF		46*	8,0*	22,4

Примечание: * - p<0,05.

Таблица 2

Сравнение эффективности таксан-антрациклин-содержащих режимов со стандартными антрациклин-содержащими режимами в первой линии химиотерапии диссеминированного рака молочной железы (результаты рандомизированных исследований)

Автор	Режим (мг/м ² каждые 3 нед)	Число больных	ОЭ (%)	Время до прогрессирования (медиана, мес)	Продолжительность жизни (медиана, мес)
Доцетаксел					
Bonnetterre J. et al. [7]	E75 + D75 vs F500 + E75 + C500	65	63	7,8	Не сообщается
		67	34	5,9	
Nabholtz J. et al. (TAX 306) [32]	A50 + D75 vs A60 + C600	215	59*	8,7*	22,5
		214	47	7,4	21,7
Nabholtz J. et al. (TAX 307) [33]	D75 + A50 + C500 vs F500 + A50 + C500	242	55*	31 нед	21
		242	44	29 нед	22
Паклитаксел					
Biganzoni L. et al. [2]	A60 + P175/3 vs A60 + C600	138	58	5,9	Не сообщается
		137	54	6,0	
Jassem J. et al. [26]	A50 1-й день+ P220/3 2-й день vs F500 + A50 + C500	134	68*	8,3*	23*
		133	55	6,2	18,3
Luck H. et al. [29]	E60 + P175/3 vs E60 + C600	204	46	9,0	16,8
		197	40	7,4	20,3
Carmichael J. et al. [10]	E75 + P200/3 vs E75 + C600	705	40	6,5	13,7
		(всего)	37	6,8	13,8

Примечание: E – эпирубицин, D – доцетаксел, F – 5-фторурацил, A – доксорубицин, C – циклофосфамид, P – паклитаксел.

* p<0,05.

чили в дальнейшем таксаны. По этой причине фактически при оценке продолжительности жизни сравнивались группа больных, получавших таксаны на I этапе, и группа больных, подавляющее большинство которых (3/4) вообще никогда не получали таксаны.

Суммируя эти данные, можно заключить, что комбинация таксанов и антрациклинов, безусловно, является высокоэффективным режимом химиотерапии при диссеминированном раке молочной железы, а таксаны обладают способностью оказывать влияние на естественные темпы роста этой опухоли. Однако остается неясным их использование в качестве первой линии химиотерапии. Скорее всего, нет принципиальной разницы в том, на каком этапе назначается эта группа препаратов, важно включить таксаны в одну из линий химиотерапии при лечении конкретной больной. Вместе с тем, учитывая тот факт, что в ряде исследований комбинация антрациклинов и таксанов индуцировала статистически значимо большее число объективных эффектов, такие схемы химиотерапии показаны при больших опухолевых массах и стремительном течении болезни.

Еще одну категорию больных диссеминированным раком молочной железы, для которых такса-

ны являются препаратами выбора в первой линии, составляют пациентки, получавшие антрациклины в качестве нео- и адьювантной химиотерапии. Численность этой группы, скорее всего, будет расти, так как антрациклин-содержащие комбинации сегодня являются стандартом адьювантной химиотерапии.

Продолжается изучение еженедельных режимов введения таксанов, однако, особых успехов в этом направлении пока не достигнуто. В частности, по данным W. Sikov и соавт. [51], двукратное увеличение еженедельной дозы паклитаксела по сравнению со стандартной (80 мг/м²) не привело к улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения, но значительно повысило частоту эпизодов фебрильной нейтропении и периферической полинейропатии.

В связи с известной токсичностью, характерной для паклитаксела, перспективным считается разработка новых лекарственных форм этого препарата, лишенных этих недостатков и более удобных в практическом применении (не требующих премедикации и позволяющих сократить время инфузии) [25].

Высокая эффективность таксанов при лечении больных диссеминированным раком стала основ-

ным фактором, определившим интерес к ним как к компонентам адъювантной химиотерапии. Опубликованы данные первого промежуточного анализа результатов исследования BCIRG01, в котором проведено сравнение эффективности стандартного режима FAC (500/50/500) с режимом, содержащим доцетаксел – TAC (75/50/500) [34]. Оба режима использовались с интервалом 3 нед в количестве 6 циклов. Это первое опубликованное исследование, оценивающее роль доцетаксела в адъювантной терапии рака молочной железы. Ранее в двух других исследованиях (C9344 и B30) была изучена роль паклитаксела, причем в одном из них (C9344) отмечено увеличение безрецидивной и общей выживаемости у больных с рецептороотрицательными опухолями при использовании паклитаксела последовательно с режимом AC.

В исследовании BCIRG01 приняла участие 1491 больная раком молочной железы с метастазами в подмышечных лимфатических узлах; средний возраст составил 49 лет, 62% больных имели от 1 до 3 пораженных лимфатических узлов, у 69% опухоли были рецепторопозитивными по РЭ и РП, у 20% – позитивными по HER-2/neu. Все больные, имевшие положительные РЭ и РП, получали также тамоксифен в дозе 20 мг/сут. в течение 5 лет. Медиана времени наблюдения на момент анализа результатов составила 33 (0–49) мес.

Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом преимуществе режима TAC в увеличении безрецидивной и общей выживаемости, особенно в подгруппах больных с положительными РЭ и РП, а также при вовлечении в процесс 1–3 подмышечных лимфатических узлов (табл. 3). Вместе с тем, использование режима TAC сопровождалось большей гематологической токсичностью и связанными с ней септическими осложнениями, правда, ни в одной группе не отмечено летальных исходов.

Значение доцетаксела было изучено также при проведении неoadъювантной химиотерапии. В этих исследованиях оценивалась частота морфологически полных регрессий как одного из досто-

верных маркеров увеличения безрецидивной и общей выживаемости [17]. В частности, в двух исследованиях (NSABP-B27 и Htutcheon и соавт.) показано статистически значимое увеличение частоты морфологически полных регрессий при неoadъювантном назначении доцетаксела после стандартных антрациклин-содержащих схем, а в одном из них – существенное увеличение 3-летней безрецидивной и общей выживаемости [36].

В противоположность этим обнадеживающим данным, в другом исследовании, результаты которого были представлены на ASCO 2002, не было выявлено статистически значимых различий в частоте морфологически полных регрессий при сравнении эффективности неoadъювантной химиотерапии с использованием режимов AT (50/75 мг/м²) и AC (60/600 мг/м²). Непродолжительное время наблюдения за больными не позволило авторам оценить отдаленные результаты лечения [16].

Наряду с таксанами, изучаются и другие химиотерапевтические агенты, которые уже вошли сегодня в практику лечения больных диссеминированным раком молочной железы.

Капецитабин представляет собой фторпиридин, превращающийся путем серии энзиматических реакций в 5-фторурацил. Заключительный этап этих превращений катализируется ферментом тимидинфосфорилазой, которая концентрируется в тканях ряда опухолей человека, в том числе рака молочной железы, что обуславливает избирательность действия капецитабина. Одним из преимуществ препарата, делающим его крайне удобным в применении, является пероральная форма приема. В рамках II фазы клинических испытаний с участием больных, получавших ранее антрациклины и таксаны, препарат продемонстрировал сравнительно высокую активность, индуцируя объективные противоопухолевые эффекты у 20–29,2% больных с медианой времени до прогрессирования 3,1–3,7 мес [5, 6, 15].

В рандомизированном исследовании II фазы с участием 44 больных диссеминированным раком молочной железы, получавших ранее антрацикли-

Таблица 3
Результаты исследования BCIRG01

	TAC	FAC	p
Всего больных	745	746	
Число рецидивов заболевания	119	170	0,0002
Число умерших	57	76	0,049
Фебрильная нейтропения, %	24	2	
Инфекции III–IV степени, %	2,8	1,3	
Смерть от сепсиса	0	0	

ны, капецитабин показал сопоставимую с паклитакселом активность (36% и 21% объективных эффектов; медиана времени до прогрессирования – 92 и 95 дней) при меньшей токсичности (18% и 68% нейтропений III–IV степени) [38].

Чрезвычайно интересными представляются результаты исследования J. O'Shughnessy и соавт., которые установили способность капецитабина улучшать результаты монотерапии таксотером в группе больных, получавших ранее антрациклины: 42% и 30% объективных эффектов, время до прогрессирования – 6,1 и 4,2 мес продолжительность жизни – 14,5 и 11,5 мес соответственно при использовании комбинации капецитабина (1250 мг/м² в 1–14-й дни) и доцетаксела (75 мг/м² в 1-й день) по сравнению с монотерапией доцетакселом в дозе 100 мг/м² (различия по всем приведенным показателям статистически значимы) [39]. Необходимо обратить внимание читателя на тот факт, что в комбинации с капецитабином доза таксотера была меньше, чем в монотерапии (75 мг/м² и 100 мг/м² соответственно). Примечательно, что симптомы гастроинтестинальной токсичности и так называемый ладонно-подошвенный синдром чаще наблюдались в группе полихимиотерапии, в то время как артралгии/миалгии, а также такие жизнеопасные осложнения, как фебрильная нейтропения и сепсис, были более характерны для монотерапии доцетакселом. В целом же побочные реакции III степени выраженности чаще встречались в группе полихимиотерапии (71% и 49% соответственно), а реакции IV степени – в группе монотерапии доцетакселом (31% и 25% соответственно).

В исследовании с участием пациенток старшей (>55 лет) возрастной группы монотерапия кселодой (2500 мг/м² в 1–14-й дни) оказалась более эффективной по сравнению с режимом CMF (600/40/600 мг/м²): частота объективных эффектов – 30% и 16%, медиана времени до прогрессирования – 4,1 и 3,0 мес, медиана продолжительности жизни – 19,6 и 17,2 мес. Авторы отмечают, что токсичность обоих режимов была в целом приемлемой. Излишне говорить о преимуществах капецитабина с точки зрения удобства применения [40].

Гемцитабин оказывает влияние на синтез пиримидинов и угнетает рибонуклеотид редуктазу. Препарат обладает противоопухолевой активностью в отношении многих опухолей человека, в том числе эффективен при раке молочной железы. В группах больных, получавших ранее адъювантную химиотерапию или только одну линию химиотерапии, частота объективных противоопухолевых эффектов при использовании гемцитабина в виде монотерапии в дозах 800–1000–1200 мг/м²

достигала, по данным разных авторов, 25–37% с медианой продолжительности ремиссии 12–13 мес [4, 9, 57].

Высокоэффективными оказались комбинации гемцитабина с таксанами, особенно, если учесть, что в этих исследованиях принимали участие больные, получавшие ранее антрациклины: частота объективных эффектов при совместном назначении гемцитабина (900–1000 мг/м²) и доцетаксела (75–100 мг/м²) составляла 30–54% [19, 31], а при использовании режима гемцитабин (2500 мг/м²) + паклитаксел (135 мг/м²) – 45,4% [49].

Необычно высокие результаты были получены при использовании в качестве первой линии химиотерапии трехкомпонентного режима с включением гемцитабина (1000 мг/м²), эпирубицина (90 мг/м²) и паклитаксела (175 мг/м²), которые вводились в один день с периодичностью 1 раз в 3 нед общим числом 8 циклов. Частота объективных эффектов составила 89% (!), в том числе 28% полных регрессий, при умеренной токсичности, основным проявлением которой было угнетение гемопоэза (частота нейтропении IV степени – 56%) [21].

Таким образом, и капецитабин, и гемцитабин представляют несомненный интерес как высокоактивные при раке молочной железы препараты.

Наряду с изучением новых цитостатиков, продолжают исследования, касающиеся роли высокодозной химиотерапии с трансплантацией элементов костного мозга. В целом результаты, полученные при лечении больных метастатическим раком молочной железы, можно назвать отрицательными. В сообщениях, представленных на ASCO в этом году, авторам также не удалось продемонстрировать улучшения отдаленных результатов при проведении высокодозной химиотерапии по сравнению со стандартной [3, 50, 58]. На основании полученных данных сделан вывод о бесперспективности высокодозной химиотерапии при лечении больных распространенным раком молочной железы.

Большие изменения произошли в стандартах **гормонотерапии** рака молочной железы, и это, главным образом, было связано с появлением новых представителей группы ингибиторов ароматазы. Являясь более селективными и вследствие этого менее токсичными, они продемонстрировали преимущества перед аминоклотиетимидом и прогестинами [8, 14, 22, 27], оттеснив последние в третью линию гормонотерапии, а также проявили более высокую активность и лучшую переносимость по сравнению с тамоксифеном в первой линии гормонотерапии у больных менопаузального возраста (табл. 4). С учетом этих данных два представителя ингибиторов ароматазы третьего поколения – **летрозол** и **анастрозол** – могут рас-

смаиваться сегодня как новый стандарт эндокринной терапии первой линии у больных диссеминированным раком молочной железы постменопаузального возраста [35]. Третий представитель этой группы *экземестан*, также продемонстрировавший высокую противоопухолевую активность в первой линии гормонотерапии [43], оценивается в настоящее время в рамках III фазы клинических испытаний.

На ASCO 2002 были представлены результаты прямого сравнения летрозолола и анастрозолола во второй линии гормонотерапии больных. В исследовании приняли участие 713 больных менопаузального возраста, страдающих местнораспространенным и метастатическим раком молочной железы и получавших гормонотерапию антиэстрогенами адьювантно или в качестве первой линии гормонотерапии; 48% больных имели рецептороположительные опухоли. Летрозолол индуцировал большее число объективных эффектов по сравнению с анастрозололом (19,1% и 12,3%, $p=0,014$), при этом в подгруппе больных с положительными РЭ эти показатели не различались. В то же время статистически значимых различий

в медиане времени до прогрессирования и продолжительности жизни выявлено не было (табл. 5), что позволяют говорить о летрозололе и анастрозололе как об идентичных препаратах гормонотерапии второй линии [48].

Все перечисленные выше ингибиторы ароматазы третьего поколения интенсивно изучаются в виде адьювантной гормонотерапии по сравнению с тамоксифеном. В настоящее время опубликованы предварительные результаты одного из наиболее представительных по числу участниц (9366 больных) исследований, в котором проведено сравнение эффективности тамоксифена (20 мг/сут), анастрозолола (1 мг/сут) и их комбинации при адьювантном применении в течение 5 лет.

Следует сказать, что интерес к одновременному использованию гормонопрепаратов различных групп, а также гормонопрепаратов и химиопрепаратов периодически возобновляется. В 1998 г. R. Fossati и соавт. с помощью мета-анализа результатов 189 исследований с участием 31 510 больных раком молочной железы показали, что хотя в отдельных случаях комбинации тамоксифена с другими эндокринными препаратами, а также

Таблица 4
Эффективность новых ингибиторов ароматазы в сравнении с тамоксифеном в первой линии гормонотерапии диссеминированного рака молочной железы у больных в менопаузе (цит. по M. Namer, 2002)

Авторы	Nabholtz J.M.		Bonnetterre J.		Milla-Santos A.		Mourisden H.	
	Там	Ана	Там	Ана	Там	Ана	Там	Лет
Показатели	Там	Ана	Там	Ана	Там	Ана	Там	Лет
Число больных	182	171	328	340	117	121	454	453
Рецепторы гормонов (+), %	88,4	88,2	45,3	43,5	100	100	65	67
Объективные эффекты, %	17,0	21,1	32,6	32,9	27,0	34,0	20,0	30,0
Клиническое улучшение, %	45,6	59,1	55,5	56,1	55,0	82,0	38,0	49,0
Время до прогрессирования, мес	5,6	11,1	8,2	8,3	5,3	12,3	6,0	9,4

Примечание. Там – тамоксифен, Ана – анастрозол, Лет – летрозол.

Таблица 5
Летрозол в сравнении с анастрозолом (исследование FEM-INT 101)

	Летрозол	Анастрозол
Дозы	2,5 мг/сут	1 мг/сут
Число больных	356	357
Медиана возраста	63,5 года	63 года
РЭ неизвестны	51%	53%
Висцеральные метастазы	52%	52%
Время до прогрессирования (медиана)	5,7 мес	5,7 мес
Частота объективных эффектов (ПР+ЧР)	19,1%	12,3%
Частота клинического улучшения (ПР+ЧР+СТ)	27%	23%
Частота объективных эффектов при РЭ+	17,3%	16,8%
Общая выживаемость	22 мес	20 мес

одновременное назначение химио- и гормонотерапии и индуцировали большее число объективных эффектов, это не сказывалось существенным образом на отдаленных результатах лечения и повышало токсичность терапии [18].

В исследовании АТАС, о котором идет речь, приняли участие пациентки, средний возраст которых составил 64 года; 84% больных имели положительный рецепторный статус, 34% – метастазы в подмышечных лимфатических узлах, 21% больных ранее получали адъювантную химиотерапию. Прием анастрозола снижал риск рецидивирования на 17% (1% в абсолютных значениях) по сравнению с тамоксифеном ($p=0,0129$); комбинация анастрозола и тамоксифена не отличалась по эффективности от монотерапии тамоксифеном. Костно-мышечные боли, а также переломы костей значительно чаще наблюдались в группе анастрозола, в то время как тромбоемболические эпизоды и гинекологические осложнения, включая рак эндометрия, значительно чаще встречались в группе тамоксифена [1]. Таким образом, анастрозол может рассматриваться как альтернатива тамоксифену у больных в менопаузе с положительными рецепторами. Прием анастрозола значительно снизил частоту развития контралатерального рака ($p=0,0068$), и этот факт является основанием для изучения группы ингибиторов ароматазы как средств профилактики рака молочной железы в группах с повышенным риском.

Несмотря на то, что анастрозол продемонстрировал превосходство перед тамоксифеном, последний пока остается стандартом адъювантной гормонотерапии, так как время наблюдения в исследовании АТАС является, по мнению большинства специалистов, недостаточным для того, чтобы рекомендовать анастрозол в качестве стандарта адъювантной эндокринотерапии.

Кроме ингибиторов ароматазы, изучались также и новые антиэстрогены. Что касается «прямых» родственников тамоксифена, то два из них – дролоксифен и идоксифен – не продемонстрировали преимуществ перед тамоксифеном в соответствующих рандомизированных исследованиях, и их дальнейшая разработка была прекращена.

Определенные успехи достигнуты при изучении так называемых «чистых антиэстрогенов», являющихся по механизму действия антиэстрогенами, но не обладающих агонистическими свойствами последних. **Фульвестрант** оценивался в рандомизированном исследовании в сравнении с тамоксифеном при проведении гормонотерапии первой линии у менопаузальных больных ($n=587$) распространенным раком молочной железы. При медиане времени наблюдения 14,5 мес существенных различий в непосредственной эффективности

ти, времени до прогрессирования и продолжительности эффектов не выявлено. Вместе с тем, при анализе результатов лечения в различных клинических подгруппах оказалось, что при наличии в опухоли обоих видов рецепторов фульвестрант имеет преимущества перед тамоксифеном по частоте объективных эффектов (44,3% и 29,8%; $p=0,019$) [47]. Интересные данные приведены в сообщении L. Parker и A. Webster [42], касающемся сравнения результатов использования фульвестранта и анастрозола у больных с резистентностью к тамоксифену: оба препарата обеспечивали сходную частоту объективных эффектов и клинического улучшения, а также медиану времени до прогрессирования, при этом медиана продолжительности эффектов при использовании фульвестранта была существенно больше (16,7 и 13,6 мес, $p=0,0003$). Эти данные, несомненно, создают предпосылки для его дальнейшего углубленного изучения.

В отличие от гормоно- и химиотерапии, которые применяются при лечении рака молочной железы уже десятки лет, группа препаратов, о которой пойдет речь дальше, только формируется как самостоятельное направление лекарственной терапии.

Наиболее изученным препаратом этой группы является **трастузумаб** – рекомбинантное моноклональное антитело, которое связывается с рецептором HER-2/neu. Последний относится к семейству рецепторов эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor Receptor – EGFR). Гиперэкспрессия HER-2 обнаруживается у 25–30% больных раком молочной железы [54], ассоциируется с более агрессивным течением заболевания [52], рецептороотрицательным фенотипом опухолевых клеток и может служить предсказывающим фактором резистентности к гормонотерапии антиэстрогенами [13], а также химиотерапии с использованием режима CMF. Результаты лечения при применении антрациклин-содержащих режимов, по данным ряда авторов, существенно не отличаются в группах больных с нормальной и повышенной экспрессией HER-2 [41, 46, 59]. Данные об эффективности таксанов у больных с гиперэкспрессией HER-2 противоречивы и пока не позволяют сделать однозначных выводов.

Экспрессия HER-2 имеет определяющее значение для решения вопроса о назначении трастузумаба: эффективность этого препарата находится в прямой зависимости от степени повышения экспрессии HER-2 и максимальна у больных с уровнем экспрессии 3+. В этой группе трастузумаб в монотерапии эффективен у 15% ранее леченных больных и у 26% больных, не получавших ранее противоопухолевой терапии.

Оценка эффективности монотерапии трастузумабом была только первым шагом в изучении этого препарата. В дальнейшем были обнаружены его значительные возможности при совместном использовании с противоопухолевой терапией. В частности, продемонстрирована высокая противоопухолевая активность трастузумаба в комбинации с наиболее важными в лечении рака молочной железы препаратами – таксанами, капецитабином, винорельбином, гемцитабином, производными платины. В настоящее время определяются оптимальные кандидаты для комбинированного использования с трастузумабом.

Трастузумаб продемонстрировал способность улучшать непосредственные и отдаленные результаты лечения таксанами и антрациклин-содержащими комбинациями (табл. 6).

Целесообразность совместного применения трастузумаба и эндокринных препаратов еще предстоит оценить.

Высокая активность трастузумаба при диссеминированном раке молочной железы создала предпосылки для его апробации в адъювантной и неoadъювантной лекарственной терапии.

В процессе изучения находятся и другие препараты из группы моноклональных анти-EGFR-антител.

S. Massarweh и соавт. сообщили о влиянии ингибитора тирозинкиназы EGFR **ZD 1839 (иресса)** на резистентность клеток рака молочной железы к тамоксифену и таксанам [12, 30]. Имеются данные о способности комбинации ирессы и трастузумаба угнетать рост клеток рака молочной железы, экспрессирующих соответствующие рецепторы [37]. Эти факты установлены пока только на экспериментальном уровне и требуют подтверждения в клинике.

Антиангиогенный препарат **SU6668 (бевацизумаб)**, помимо способности препятствовать процессу ангиогенеза, может потенцировать противоопухолевую активность таксанов в отношении клеток рака молочной железы человека, повышая уровень апоптоза [60].

Неожиданными оказались результаты, представленными S. Johnston и соавт. [28], которые сообщили о способности ингибитора фарнезилтрансферазы **R115777 (зарнестра)** индуцировать лечебный эффект у 25% больных раком молочной железы, резистентных к химиогормонотерапии.

При оценке эффективности ингибитора матричных металлопротеиназ **маримабата** в сравнении с плацебо в группе больных (n=190), получавших ранее антрациклины и таксаны, не выявлено существенных различий в общей выживаемости [56].

Целекоксиб (целебрекс) относится к группе нестероидных противовоспалительных средств и является ингибитором циклооксигеназы-2, превращающей арахидоновую кислоту в простагландины. Повышенный уровень этого фермента обнаруживается у 56% больных раком молочной железы. В ряде эпидемиологических исследований показано снижение заболеваемости раком среди лиц, систематически употребляющих нестероидные противовоспалительные средства. Известны профилактические способности целекоксиба предотвращать развитие рака молочной железы у крыс [24]. Кроме того, не исключено, что циклооксигеназа-2 может быть вовлечена в метаболизм ароматазы, и с этих позиций представляет несомненный интерес как объект изучения при раке молочной железы. Комбинация целекоксиба и эземестана (соответственно ингибитора/инактиватора циклооксигеназы и ароматазы) оценивается в настоящее время в эксперименте на животных и

Таблица 6

Эффективность трастузумаба (Т) (4 мг/кг>2 мг/кг) в комбинации со стандартными режимами химиотерапии у больных метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2 [53]

Режимы	n	ОЭ (%)	Продолжительность эффектов (мес)	Время до прогрессирования (мес)	Продолжительность жизни (мес)
АС ^a + Т	143	56*	9,1*	7,8*	26,8
АС	138	42	6,7	6,1	21,4
Р ^b + Т	92	41**	10,5*	6,9**	22,1
Р	96	17	4,5	3,0	18,4
АС или Р + Т	235	50**	9,1**	7,4**	25,1*
АС или Р	234	32	6,1	4,6	20,3

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0<001, ^a – доксорубин 60 мг/м² или эпирубинин 75 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м², ^b – паклитаксел 175 мг/м² (для больных, которые получали антрациклины адъювантно).

уже продемонстрировала преимущества перед монотерапией каждым из этих препаратов [45]. На очереди – клинические исследования по оценке целекоксиба в лечении рака молочной железы.

Лекарственная терапия диссеминированного рака молочной железы является одним из наиболее динамично развивающихся разделов клинической онкологии. Представленные в данном об-

зоре наиболее интересные достижения в области системной терапии рака молочной железы показывают, сколь многообразен спектр изучаемых препаратов. Благодаря достижениям молекулярной биологии, лекарственное лечение приобретает все более адресный характер и из симптоматического постепенно превращается в этиопатогенетическое.

Литература

1. Baum M. On behalf of the ATAC Trialists' Group. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal women. *Breast Cancer Res. Treat.* 2001; 69: 210. Abstr. 218.
2. Biganzoni L., Cufer T., Bruning P. et al. Doxorubicin (A)/Taxol (T) vs doxorubicin/cyclophosphamide (C) as first line chemotherapy in metastatic breast cancer (MBC): a phase II study. *Proc. ASCO.* 2000; 19: 73a. Abstr. 282.
3. Biron P., Durand M., Roche H. High dose thiothepa, cyclophosphamide and stem cell transplantation after 4 FEC 100 compared with 4 FEC alone allowed a better disease-free survival but the same overall survival in first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of the PEGASE 03 French Protocol. *Program and Abstr.s of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting; May 18–21, 2002. Orlando, Florida. 2002; Abstr. 167.*
4. Blackstein M., Vogel C.L., Ambinder R. et al. Phase II of gemcitabine in patients with metastatic breast cancer. *Europ. J. Cancer.* 1997; 33 (suppl 8): A664. Abstr.
5. Blum J.L., Jones S.E., Buzdar A.U. et al. A multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 485–493.
6. Blum J.L., Buzdar A.M., Dieras V. et al. A multicenter phase II trial of Xeloda (capecitabine) in taxane-refractory metastatic breast cancer. *Proc. ASCO.* 1999; 18: 107a. Abstr.
7. Bonnetterre J., Dieras V., Tubiana-Hulin M. et al. Epirubicin/docetaxel (ET) vs 5FU/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) combinations as first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer (MBC). *Breast Cancer Res. Treat.* 2001; 69: 215.
8. Buzdar A.U., Jonat W., Howell A. et al. Significant improved survival with Arimidex (anastrozole) versus megestrol acetate in postmenopausal advanced breast cancer: updated results of two randomized trial. *Proc. ASCO, 1997; 16: 156, abstr. 545.*
9. Carmichael J., Possinger K., Phillip P. et al. Advanced breast cancer: a phase II trial with gemcitabine. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2731–2736.
10. Carmichael J. UKCCCR trial of epirubicin and cyclophosphamide (EC) vs epirubicin and Taxol(r) (ET) in first line treatment of women with metastatic breast cancer (MBC). *Proc. ASCO.* 2001; 20: 22a. Abstr. 84.
11. Chan S., Friedrichs K., Noel D. et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel vs Doxorubicin in Patients With Metastatic Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2341–2354.
12. Ciardiello F., Caputo R., Boriello G. et al. The oral selective EGFR tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (Iressa) potentiates taxane activity in multidrug resistant MCF-7 ADR human breast cancer cells that overexpress the bcl-2 gene. *Breast cancer Res. Treat.* 2001; 69: 234. Abstr. 170.
13. De Laurentiis M., Caputo F., Barba M. et al. HER2 over expression and response to endocrine therapy in metastatic breast cancer: a metaanalysis. *Ann Oncol.* 2002; 13 (suppl. 3): 17. Abstr. A60.
14. Dombrovsky P., Smith I., Falkson G. et al. Letrozol, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 453–461.
15. Erik A., Wist, Hilde H. Sommer, Bjoern Oestenstad. et al. Oral capecitabine in anthracycline and taxane pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Abstr. book of the 27th ESMO Congress. 2002; 13 (suppl. 5): 55. Abstr. 199P.*
16. Evans T., Gould A., Foster E. et al. Phase III randomized trial of Adriamycin and docetaxel versus A and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an ACCOG study. *Program and Abstr.s of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting; May 18–21, 2002. Orlando, Florida. 2002: Abstr. 136.*
17. Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2678–2685.
18. Fossati R., Confalonieri C., Torri V. et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31510 women. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16 (№10): 3439–3460.
19. Foutzilas G., Bafaloukos D., Nikoaides C. et al. Docetaxel and gemcitabine in anthracycline-resistant advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 1998; 9 (suppl 4): A121.
20. Gehl P., Boesgaard M., Paaske T. et al. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann Oncol.* 1996; 7: 687–693.
21. Gennari A., Donati S., Danesi R. et al. The Gemcitabine/Epirubicin/Paclitaxel Combination in Advanced Breast Cancer. *Sem Oncol.* 2000; 27 (№1) (suppl. 2), 14–19.

22. *Gershanovich M., Chaudri H.A., Campos D et al.* Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomized trial comparing 2,5 mg daily, 0,5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 1998; 9: 639–645.
23. *Gianni L., Munzone E., Capri G. et al.* Paclitaxel in metastatic breast cancer: a trial of two doses by an hour infusion in patients with disease recurrence after prior therapy with anthracyclines. *J. Nat. Cancer Inst.* 1995; 87: 1169–1175.
24. *Harris R.E., Alshafie G.A., Abou-Issa H. et al.* Chemoprevention of breast cancer in rats by celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res.* 1999; 60: 2101–2103.
25. *Ibrahim N.K., Samuels B., Page T. et al.* Nanoparticle paclitaxel (ABI-007) in metastatic breast cancer (MBC): efficacy and evidence of dose-dependent activity in two multicenter phase II studies. *Proc. ASCO.* 2002; 21: 53a. Abstr. 209.
26. *Jassem J., Pienkowski T., Pluznska A. et al.* Doxorubicin and paclitaxel vs fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of randomized phase III multicenter trial. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19 (6): 1707–1715.
27. *Jonat W., Howell A., Blomqvist C.P. et al.* A randomized trial comparing two doses of new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer (ABC). *Europ. J. Cancer.* 1996; 32A: 404–412.
28. *Johnston S.R., Hickish T., Houston S. et al.* Efficacy and tolerability of two dosing regimens of R115777 (Zarnestra), a farnesyl protein transferase inhibitor, in patients with advanced breast cancer. Program and Abstr.s of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting; May 18–21, 2002. Orlando, Florida. 2002; Abstr. 138.
29. *Luck H.J., Thomssen C., Untch M. et al.* Multicenter phase III study in first line treatment of advanced metastatic breast cancer. Epirubicin/Paclitaxel vs Epirubicin/Cyclophosphamide: a study of AGO Breast Cancer Group. *Proc. ASCO.* 2000; 20: Abstr. 280.
30. *Massarweh S., Shou J., Mohsin S.K. et al.* Inhibition of epidermal growth factor/HER2 signalling using ZD1839 (Iressa) restores tamoxifen sensitivity and delays resistance to estrogen deprivation in HER2-overexpressing breast tumours. Program and Abstr.s of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting; May 18–21, 2002. Orlando, Florida. 2002; Abstr. 130.
31. *Mavroudis D., Malamos N., Alexopoulos A. et al.* Salvage chemotherapy in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer patients with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol.* 1999; 10: 211–215.
32. *Nabholtz J.A., Falkson G., Campos D. et al.* Doxorubicin and docetaxel is superior to standard doxorubicin and cyclophosphamide as first line chemotherapy for metastatic breast cancer: a randomized phase III trial. Abstr.s of the 22 Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8–11, 1999. San Antonio, Texas. 1999; Abstr. 330.
33. *Nabholtz J.A., Paterson A., Dirix L. et al.* A phase III randomized trial comparing docetaxel (T), doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) (TAC) to FAC as first line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *Proc. ASCO.* 2001; 20: 22a. Abstr. 83.
34. *Nabholtz J.M., Pienkowski T., Mackey J. et al.* Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer patients: interim analysis of the BCIRG 0001 study. Program and Abstr.s of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting; May 18–21, 2002. Orlando, Florida. 2002; Abstr. 141.
35. *Namer M.* New directions in hormone therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2002; 13 (suppl 4); 69–72.
36. *NSABP Investigators.* The effect of primary tumour response of adding sequential Taxotere to Adriamycin and cyclophosphamide: preliminary results from NSABP protocol B-27. *Breast Cancer Res. Treat.* 2001; 69: 210. Abstr. 5.
37. *Normanno N., Campiglio M., De L.A. et al.* Cooperative inhibitory effects of ZD 1839 (Iressa) in combination with trastuzumab (Herceptin) on human breast cancer cell growth. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 65–72.
38. *O'Reilly S.M., Moiseyenko V.M., Talbot D.C. et al.* A randomized phase II study of Xeloda(r) (capecitabine) vs paclitaxel in breast cancer patients failing previous anthracycline therapy. *Proc. ASCO.* 1998; 17: 163a. Abstr. 627.
39. *O'Shaughnessy J.A., Miles D., Vukelja S. et al.* Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20 (№12): 2812–2823.
40. *O'Shaughnessy J.A., Blum J., Moiseyenko V. et al.* Randomized, open-label, phase II of oral capecitabine (Xeloda(r)) vs a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2001; 1: 1247–1254.
41. *Paik S., Bryant J., Park C. et al.* Erb-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor negative breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 1361–1370.
42. *Parker L.M., Webster A.* Greater duration of response in patients receiving fulvestrant (Faslodex) compared with those receiving anastrozole (Arimidex). Program and Abstr.s of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting; May 18–21, 2002. Orlando, Florida. 2002; Abstr. 160.
43. *Paridaens R., Dirix L.Y., Beex L. et al.* Exemestane (Aromasin) is active and well tolerated as first line hormonal therapy of metastatic breast cancer patients: results of a randomized phase II trial. *Proc. ASCO.* 2000; 19: 316.

44. Paridaens R., Biganzoli L., Bruning et al. For the EORTC-Investigational Drug Branch for Breast Cancer/Early Clinical Studies Group. Paclitaxel vs doxorubicin as first line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized study with crossover. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 724–733.
45. Pesenti E., Masferrer J., di Salle E. Effect of exemestane and celecoxib alone or in combination on DMBA-induced mammary carcinoma in rats. *Breast Cancer Res.* 2010; 69: Abstr. 445.
46. Ravdin P.M., Green S., Albain V. et al. Initial report of the SWOG biological correlative study of c-erb-2 expression as a predictor of outcome in a trial comparing adjuvant CAF T with tamoxifen (T) alone. *Proc. ASCO.* 1998; 17: 97a.
47. Robertson J.F.R., Howell A., Abram P. et al. Fulvestrant vs tamoxifen for the first-line treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol.* 2002; 13 (suppl 5): 46. Abstr. 1640.
48. Rose C., Vtoraya O., Pluzanska A. et al. Letrozole (Femara) vs anastrozole (Arimidex): second-line treatment in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Proc. ASCO.* 2002; 21: 34a. Abstr. 131.
49. Sanchez P., Medina M.B., Mohendano N. et al. Results from a phase II study of gemcitabine in combination with paclitaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 1998; 9 (suppl 4): A77P.
50. Schmid P., Samonigg H., Nitsch T. et al. Randomized trial of up front tandem high-dose chemotherapy compared to standard chemotherapy with doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer. Program and Abstr.s of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting; May 18–21, 2002. Orlando, Florida. 2002; Abstr. 171.
51. Sikov W.M., Kananic S., Mangalik A. et al. Multicenter, 3-arm randomized study of high-dose weekly paclitaxel (HDWP) versus standard-dose weekly paclitaxel (SDWP) for metastatic breast cancer. Program and Abstr.s of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting; May 18–21, 2002. Orlando, Florida. 2002; Abstr. 134.
52. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987; 235: 177–182.
53. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2. *N. Engl. J. Med.* 2001; Mar 15; 344: 783–792.
54. Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A. et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science.* 1989; 244: 707–712.
55. Sledge G.W., Neuberg D., Ingle J. Phase III of doxorubicin vs paclitaxel vs doxorubicin+paclitaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial. *Proc. ASCO.* 1997; 16: Abstr. 2.
56. Sparano J.A., Bernardo P., Gradishar W.J. et al. Randomized phase III trial of marimastat vs placebo in patients with metastatic breast cancer who have responding or stable disease after first-line chemotherapy: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (E2196). *Proc. ASCO.* 2002; 21: 45a. Abstr. 173.
57. Spielman M., Kalla S., Llombart-Cussac A. et al. Activity of gemcitabine in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracycline-containing regimens. *Europ. J. Cancer.* 1997; 33 (suppl 8): A663. Abstr.
58. Stadtmauer E.A., O'Neill A., Goldstein L.J. et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation for metastatic breast cancer: 5-year update of the 'Philadelphia trial' (PBT-1). Program and Abstr.s of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting; May 18–21, 2002. Orlando, Florida. 2002; Abstr. 169.
59. Thor A.D., Berry D.A., Budman D.R. et al. Erb-2, p-53 and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 1346–1360.
60. Yonekura K., Basaki Y., Fujita H. et al. Inhibition of VEGF/KDR signaling by TSU-68 (SU6668), an oral anti-angiogenic agent, can synergistically enhance the antitumor activity of taxol: a new paradigm for breast cancer chemotherapy. *Breast Cancer Res. Treat.* 2001; 69: 216. Abstr. 229.

Поступила в редакцию 5.11.2002 г.