

АДЬЮВАНТНАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Б. Стенина

*Стратегия и тактика
лечебных мероприятий
базируются на
определении категории
риска рецидива болезни,
при этом в первую очередь
принимается во внимание
чувствительность
к гормонотерапии*

Идеологической базой адьювантной лекарственной терапии рака молочной железы является теория о системности заболевания уже на самых ранних стадиях. В основу данной статьи положены решения 9-го консенсусного митинга экспертов, который состоялся в Сен-Галлене (Швейцария) в 2005 г. [22]. Стратегия и тактика лечебных мероприятий базируются на определении категории риска рецидива болезни, при этом *в первую очередь принимается во внимание чувствительность к гормонотерапии*, в то время как наличие метастазов в подмышечных лимфатических узлах не является основополагающим критерием, по которому пациентку автоматически относят в группу высокого риска.

Чувствительность к гормонотерапии

Определены три категории чувствительности опухоли к гормонотерапии:

• *чувствительные к гормонотерапии*: клетки экспрессируют рецепторы стероидных гормонов (по данным биохимического или иммуногистохимического методов);

• *чувствительность к гормонотерапии сомнительна*: клетки экспрессируют рецепторы стероидных гормонов в количестве малом или недостаточном для того, чтобы попытка гормонотерапии могла оказаться успешной и назначение только гормонотерапии могло бы привести к положительному ответу; предполагается необходимость химиотерапии. Границы между категориями «чувствительные к гормонотерапии» и «чувствительность к гормонотерапии сомнительна» четко не очерчены, необходимо учитывать дополнительные клинические данные (состояние менструальной функции, число вовлеченных лимфоузлов).

• *нечувствительные к гормонотерапии*: экспрессия рецепторов стероидных гормонов в клетках не определяется.

Из представленной классификации следует, что гормонотерапия в самостоятельном варианте может быть назначена только той группе больных, в которой заболевание может действительно характеризоваться как чувствительное к гормонотерапии, так же как и химиотерапия в самостоятельном варианте может быть назначена только тогда, когда есть основания считать заболевание не чувствительным к гормонотерапии.

Больные категории «чувствительность к гормонотерапии сомнительна» подлежат комбинированному лечению с назначением и химио-, и гормонотерапии. Индикаторами сомнительной чувствительности к гормонотерапии и показанием для использования в адьювантной терапии обоих методов являются низкие уровни рецепторов стероидных гормонов по данным иммуногистохимического исследования (менее 10% позитивных клеток), потеря рецепторов прогестерона (PgR) независимо от уровня экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), наличие других рецепторов, указывающих на нечувствительность к отдельным видам гормонотерапии (например, гиперэкспрессия HER2/neu и тамоксифен), большое число пораженных метастазами лимфатических узлов, определяемый в опухоли высокий уровень активатора плазминогена урокиназного типа, ингибитора активатора плазминогена 1 типа (uPA/PAI-1) [35] и повышенные маркеры пролиферации.

Категории риска

Состояние лимфоузлов – наиболее важный, но не единственный критерий определения категории риска. Отсутствие метастазов в лимфоузлах (в том числе сентинальном) – основополагающий фактор, позволяющий отнести случай к низкой категории риска [16]. Вовлечение 4 и более подмышечных лимфоузлов

свидетельствует о высоком риске, тем не менее, больные с метастазами в 1-3 лимфоузла при наличии гиперэкспрессии или амплификации HER-2/neu [5] также включаются в группу высокого риска, и наоборот больные с метастазами в 1-3 лимфоузла без гиперэкспрессии или амплификации HER-2/neu включаются в группу промежуточного риска.

Выделены 3 категории риска: *низкий, промежуточный и высокий* (табл. 1).

Планирование адъювантной системной терапии

План адъювантной системной терапии формируется исходя из категории риска, в которую попадает пациен-

Таблица 1

Деление больных операбельным раком молочной железы на категории риска

Категория риска	
Низкий риск ^а	Отсутствие метастазов в лимфоузлах в сочетании со всеми перечисленными ниже признаками: <ul style="list-style-type: none"> • pT ≤ 2 см и • степень дифференцировки 1^б и • нет перитуморальной инвазии сосудов^с и нет гиперэкспрессии/амплификации гена HER-2/neu ^д и возраст ≥ 35 лет
Промежуточный риск ^е	Отсутствие метастазов в лимфоузлах и хотя бы один из перечисленных ниже признаков: <ul style="list-style-type: none"> • pT > 2 см или • степень дифференцировки 2-3^б или • наличие перитуморальной инвазии сосудов^с или • гиперэкспрессия/амплификация гена HER-2/neu^д или • возраст < 35 лет Метастазы в 1-3 лимфоузла и нет ни гиперэкспрессии, ни амплификации гена Her-2/neu ^д
Высокий риск	Метастазы в 1-3 лимфоузла и <ul style="list-style-type: none"> • гиперэкспрессия/амплификация гена HER-2/neu^д Метастазы в 4 и более лимфоузлах

^анекоторые эксперты относят опухоли pT1a и pT1b (то есть pT<1 см) при отсутствии метастазов в лимфатических узлах к группе низкого риска, несмотря на более высокую степень злокачественности и/или более молодой возраст;

^бтканевая или ядерная степень дифференцировки;

^сзначение перитуморальной инвазии противоречиво, оно уменьшается по мере возрастания риска; наличие инвазии сосудов является признаком категории промежуточного риска при отсутствии метастазов в регионарных лимфоузлах, но не оказывает влияния на определение категории риска при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах;

^дгиперэкспрессия/амплификация гена HER-2/neu должна быть определена методами, которые подлежат контролю качества, т.е. иммуногистохимическим или FISH;

^ев категорию промежуточного риска входят как больные без метастазов в регионарные лимфоузлы, так и с метастазами в 1-3 лимфоузла.

pT – размер опухоли при патоморфологическом исследовании (то есть размер инвазивного компонента)

Таблица 2

Выбор адъювантной системной терапии в зависимости от категории риска

Категория риска ^а	Чувствительные к ГТ ^б	Чувствительность к ГТ сомнительна ^{б,с}	Нечувствительные к ГТ ^б
Низкий риск	ГТ или без АСТ ^д	ГТ или без АСТ ^д	Нет данных
Промежуточный риск	Только ГТ или ХТ→ГТ (ХТ+ГТ) ^е	ХТ→ГТ (ХТ+ГТ) ^е	ХТ
Высокий риск	ХТ→ГТ (ХТ+ГТ) ^е	ХТ→ГТ (ХТ+ГТ) ^е	ХТ

^асм. табл.1 для определения категории риска;

^бчувствительность к ГТ описана в тексте;

^свысокие уровни активатора плазминогена урокиназного типа (uPA) и его ингибитора, ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), оцененные в тканевых экстрактах методом ELISA, ассоциированы с нарастанием неопределенности потенциального ответа на гормонотерапию;

^дотмечены альтернативные лечебные опции с учетом медицинских противопоказаний, мнения врача, пожеланий пациента;

^еклинические исследования подтвердили, что химиотерапия и тамоксифен должны назначаться последовательно, однако нет подобных данных относительно назначения ингибиторов ароматазы и подавления/абляции овариальной функции. Следовательно, должна быть предусмотрена возможность параллельного назначения химиотерапии и некоторых видов гормонотерапии. У больных в пременопаузе допустимо назначение конкурентных аналогов GnRH вместе с химиотерапией.

ГТ – гормонотерапия. АСТ – адъювантная системная терапия, ХТ – химиотерапия.

тка по совокупности клинико-anamnestических данных, а также с учетом потенциальной чувствительности к гормонотерапии (табл. 2).

Группа низкого риска. В группу низкого риска по определению не входят больные с гормононечувствительными опухолями. Пациентки с гормоночувствительными опухолями должны получать гормонотерапию в соответствии с состоянием менструальной функции (табл. 3). Если гормонотерапия противопоказана (например, в связи с известной непереносимостью, неблагоприятным преморбидным фоном) или нежелательна, альтернативой может быть наблюдение без адъювантной системной терапии.

Группа промежуточного риска. В эту группу (табл. 2) входят как больные, чувствительные к гормонотерапии, которым возможно назначение только гормонотерапии, так и больные, нечувствительные к гормонотерапии, которым показано назначение только химиотерапии. Между этими полюсами находятся больные, чувствительные к гормонотерапии, и больные с сомнительной чувствительностью к гормонотерапии, которым дополнительно к гормонотерапии целесообразно назначение химиотерапии. Экспериментальные и клинические данные показали, что тамоксифен и, вероятно, другие селективные модуляторы рецепторов эстрогенов не должны назначаться одновременно с химиотерапией, особенно у пациенток с сомнительной чувствительностью к гормонотерапии [2, 18]. В настоящее время не известно, требуется ли подобный подход при назначении химиотерапии и других типов эндокринной терапии (например, аналогов GnRH у пременопаузальных женщин), поскольку известно, что одновременное использование этих препаратов эффективно при распространенном заболевании [20] и предоперационном использовании [37].

Группа высокого риска. Большинству пациенток группы высокого риска (табл. 2) показано проведение химиотерапии независимо от противопоказаний (например, неблагоприятный преморбидный фон) или негативного отношения со стороны пациентки. Пожилые пациентки с высоким риском прогрессирования заболевания без клинически значимого преморбидного фона должны получать химиотерапию. Пожилые пациентки с неблагоприятным преморбидным фоном, но с ожидаемой длительной продолжительностью жизни требуют индивидуальных решений относительно системной терапии.

Гормонотерапия для пременопаузальных женщин

Тамоксифен рекомендован как стандарт адъювантной терапии для женщин пременопаузального возраста с чувствительными к гормонотерапии опухолями, у которых адъювантная системная терапия может быть ограничена только гормонотерапией. Подавление овариальной функции (OFS – **o**varian **f**unction **s**uppression) является альтернативой тамоксифену при противопоказаниях к

его назначению [29]. До получения данных соответствующих исследований о целесообразности совместного назначения тамоксифена и подавления овариальной функции этот подход может быть рекомендован как оптимальный для больных очень молодого возраста, особенно из групп промежуточного и высокого риска, а также для пременопаузальных больных любого возраста из группы высокого риска, особенно если химиотерапия не привела к выключению функции яичников. Назначение тамоксифена запрещено при беременности в связи с его тератогенным эффектом [4].

Оптимальная продолжительность подавления функции яичников неизвестна. При гиперэкспрессии гена HER-2/neu [33] больные могут получить выигрывать, если на весь период приема тамоксифена им назначаются аналоги GnRH (гозерилин).

Тамоксифен должен назначаться после химиотерапии, однако оптимальный срок подавления функции яичников вследствие химиотерапии четко не определен. Подавление функции яичников, наступившее в результате проведения химиотерапии, может рассматриваться как индуцированная химиотерапией аменорея [3].

Больные пременопаузального возраста с метастазами в регионарные лимфоузлы и гормоночувствительными опухолями, получающие адъювантно тамоксифен, могут продолжить гормонотерапию ингибиторами ароматазы, если они достигли менопаузы.

Гормонотерапия у женщин в менопаузе

В последние годы доложены результаты нескольких исследований, в которых оценивалась эффективность ингибиторов ароматазы в адъювантной гормонотерапии у больных в менопаузе. Результаты исследования АТАС показали, что в сравнении с тамоксифеном прием анастрозола в течение 5 лет дает увеличение безрецидивной выживаемости, но не влияет на общую выживаемость [27]. Суставные, мышечные и костные боли, особенно переломы костей, чаще встречались в группе анастрозола, гинекологические и сосудистые осложнения – в группе тамоксифена. В исследовании BIG 1-98 летрозол в сравнении с тамоксифеном обеспечил улучшение безрецидивной выживаемости, особенно выживаемости без отдаленных метастазов [28]. Кардио- и цереброваскулярные осложнения, так же как и переломы костей, чаще встречались в группе летрозолола, тогда как гинекологические и венозные тромбэмболические осложнения – в группе тамоксифена.

5 исследований были посвящены замене тамоксифена после 2-3 лет приема на ингибитор ароматазы, так что общая продолжительность адъювантной гормонотерапии составила 5 лет. В первом исследовании (380 человек) изучались низкие дозы аминоглутетимида; результаты в отношении безрецидивной выживаемости были сравнимы, показатель общей выживаемости увеличился [8]. В итальянском исследовании (426 больных) замена тамоксифена после 2 лет приема на летрозол

привела к статистически значимому снижению частоты рецидивов [7]. Комбинированный анализ результатов исследований, проведенных в Австрии и Германии (всего 3123 больных), в которых больные получали анастрозол после 2 лет приема тамоксифена, показал статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости в группе анастрозола в сравнении с группой больных, продолжавших принимать тамоксифен, независимо от состояния лимфатических узлов [30]. IES, наибольшее из подобных исследований (4742 больных), изучало эффективность ингибитора ароматазы экземестана, назначавшегося после 2-3 лет приема тамоксифена. Было показано статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости в группе экземестана, общая выживаемость за период наблюдения 30 мес. в сравниваемых группах не различалась [19]. В исследовании MA-17 проводилось сравнение летрозола с плацебо, которые назначались по прошествии 5 лет терапии тамоксифеном в группе из 5157 больных. Летрозол увеличивал общую и безрецидивную выживаемость у больных с метастазами в лимфоузлах на момент установления диагноза. У пациенток без метастазов в лимфоузлах достигнуто увеличение безрецидивной выживаемости в сравнении с плацебо без влияния на общую выживаемость [23].

Эти данные свидетельствуют о том, что оптимальная адъювантная гормонотерапия для постменопаузальных больных с рецепторо-положительным раком молочной железы предполагает назначение ингибиторов ароматазы как в качестве начальной терапии, так и после приема тамоксифена. При этом больные раком молочной железы и их врачи должны взвесить преимущества и риск любой лечебной опции [38]. Остается ли допустимым назначение только тамоксифена? Стоимость лечения и его осложнения являются важными позициями, которые должны учитываться при назначении лечения конкретному больному. Адъювантный тамоксифен имеет растянутый во времени положительный эффект после прекращения его приема в течение 5 лет; в отношении ингибиторов ароматазы нет данных относительно длительности эффекта после прекращения терапии. Лечение ингибиторами ароматазы в сравнении с тамоксифеном ассоциируется со снижением риска развития рака эндометрия и тромбозомболических осложнений и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений и переломов костей, а также мышечных и костно-суставных болей. Знания об отсроченных осложнениях ингибиторов ароматазы значительно беднее, чем о тамоксифене.

Таким образом, настоящие исследования позволяют рассматривать несколько опций адъювантной гормонотерапии постменопаузальных больных без убедительных доказательств в пользу какой-либо из них:

- 1) только ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол) в течение 5 лет;
- 2) тамоксифен 2-3 года, затем – ингибиторы ароматазы (экземестан, анастрозол) до завершения 5 лет терапии;

3) 5 лет приема тамоксифена с последующей заменой на ингибитор ароматазы (летрозол).

В заключение еще раз следует подчеркнуть, что больным из группы низкого риска или с сопутствующими сердечно-сосудистыми и костно-мышечными факторами риска предпочтительно назначение только тамоксифена; выбор диктуется экономическими соображениями [14, 26].

Режимы химиотерапии

В целом возможности химиотерапии тем выше, чем ниже чувствительность опухоли к гормонотерапии. Для пациенток группы высокого риска с опухолью, чувствительной к гормонотерапии, в большинстве случаев в дополнение к гормонотерапии должна назначаться химиотерапия. В ряде случаев интенсифицированные режимы (в том числе с использованием таксанов, более частых введений препаратов) не являются более эффективными по сравнению со стандартными режимами с включением антрациклинов, назначаемыми 1 раз в 3 недели, например, такими как AC/EC (доксорубицин/эпирубицин + циклофосфамид), FEC₁₀₀ (5-фторурацил, эпирубицин 100 мг/м², циклофосфамид) или CAF (циклофосфамид, доксорубицин, 5-фторурацил). Возможные схемы химиотерапии, сгруппированные с учетом их интенсивности, представлены в табл. 3.

В современной литературе обсуждается практическое использование различных вариантов химиотерапии. Менее интенсивные режимы, такие как AC или «классический» CMF [9, 21], обычно используются при отсутствии метастазов в лимфоузлах, в то время как более интенсивные режимы, такие как AC/A с последующим переходом на CMF [13], канадский вариант CEF [36], CAF [11, 24], высокие дозы циклофосфамида, доксорубина и паклитаксела [15], FEC₁₀₀ [10] и TAC (доцетаксел, доксорубицин, циклофосфамид) [34], чаще назначаются при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах. Преимущества этих комбинаций были показаны в соответствующих сравнительных исследованиях, в том числе с учетом стоимости комбинаций, токсичности и стоимости симптоматической терапии. Для пациенток с опухолями, потенциально чувствительными к гормонотерапии, которым также показано назначение химиотерапии, лечение в объеме 4 курсов AC было подтверждено как допустимое. Назначение таксанов в этой группе больных не показано независимо от состояния лимфоузлов.

В группе больных промежуточного риска с опухолями, потенциально не чувствительными к гормонотерапии, предпочтение отдается антрациклин-содержащим режимам. Данные о рекомендуемой продолжительности лечения противоречивы: для больных с отсутствием метастазов в регионарных лимфоузлах необходимая продолжительность терапии составляет от 4 до 6 мес.; для больных из группы высокого риска прогрессирования оптимальными являются 6 курсов химиотерапии с интервалом 3

или 4 недели. Химиотерапия должна начинаться в течение ближайших 3-4 недель после операции [17]. Таксаны могут быть использованы у пациентов из группы высокого риска. Интенсификация доз химиопрепаратов, а также использование гемопоэтических факторов роста с целью предотвращения редукции доз или увеличения

интервалов между курсами для больных с не чувствительными к гормонотерапии опухолями не рекомендуется [15].

Биотерапия

В настоящее время в 4 крупных рандомизированных исследованиях проводится изучение роли трастузумаба

Таблица 3.

Режимы адъювантной системной терапии для больных операбельным раком молочной железы

Группа риска	Лечение в зависимости от потенциальной чувствительности к гормонотерапии ^а				
	Чувствительные к ГТ		Чувствительность к ГТ сомнительна		Не чувствительные к ГТ
	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза	Пре- или постменопауза
Низкий риск	Tam или ничего ^б или аналоги GnRH ^с	Tam или AI или ничего ^б	Tam или ничего ^б или аналоги GnRH ^б	Tam или AI или ничего ^б	Нет данных
Промежуточный риск ^с	Tam (±OFS) ^д (±CT) ^е или CT ^е →Tam ^д (±OFS) или Tam только или OFS ^г	Tam или AI или CT ^е →Tam ^д или CT ^е →AI Показания для замены Tam на AI: экземестан или анастрозол после 2-3 лет приема Tam, летрозол – после 5 лет	CT ^е →Tam ^д (±OFS) или Tam ^д ± OFS (±CT) ^е или CT ^е → (AI + OFS) ^б OFS ^г	CT ^е →AI или CT ^е →Tam ^д Показания для замены Tam на AI: экземестан или анастрозол после 2-3 лет приема тамоксифена, летрозол – после 5 лет.	CT Режимы: AC ^с , CMF ^с ; AC или A→CMF; FEC (в 1 день, каждые 21 день); (таксан-содержащие режимы: AC/A→паклитаксел, FEC ₁₀₀ →доцетаксел, TAC)
Высокий риск	CT ^е →Tam ^д или CT ^е →Tam ^д + OFS или CT ^е → (AI + OFS) ^б	CT ^е →Tam ^д или CT ^е →AI Показания для замены Tam на AI: экземестан или анастрозол после 2-3 лет приема тамоксифена, летрозол – после 5 лет.	CT ^е →Tam ^д или CT ^е →Tam ^д + OFS или CT ^е → (AI + OFS) ^б	CT ^е →AI или CT ^е →Tam ^д Показания для замены Tam на AI: экземестан или анастрозол после 2-3 лет приема тамоксифена, летрозол – после 5 лет.	CT Режимы: AC/A→CMF; CEF или CAF (дни 1,8 каждые 28 дней); FEC (1 день каждые 21 день) Таксан-содержащие режимы: AC/A→паклитаксел, FEC ₁₀₀ →доцетаксел, TAC; (Интенсивные дозовые режимы)

Данная таблица не содержит информации об адъювантной терапии трастузумабом для больных раком молочной железы с гиперэкспрессией или амплификацией гена HER-2/neu. Такой вариант адъювантной терапии будет обсуждаться на основе результатов соответствующих исследований и с учетом доступности трастузумаба. Круглыми скобками обозначены вопросы, на которые в результате дальнейших исследований ожидается получить ответы.

^апотенциальная чувствительность к ГТ описана в тексте;

^ботмечены альтернативные лечебные опции с учетом медицинских противопоказаний, мнения врача и пациента;

^снекоторые эксперты предлагают лечить всех больных с метастазами в регионарных лимфоузлах (независимо от числа пораженных лимфоузлов) согласно рекомендациям для категории высокого риска, а также предлагают исключить AC и CMF из числа используемых режимов химиотерапии;

^дпациенты, получающие химиотерапию, не должны начинать прием тамоксифена до полного завершения химиотерапии;

^ерешение вопроса о назначении химиотерапии в дополнение к гормонотерапии может зависеть от степени уверенности в чувствительности опухоли к гормонотерапии;

^гесли предполагается выключение овариальной функции, то назначение тамоксифена после химиотерапии может улучшить результаты лечения. Аналоги GnRH в самостоятельном варианте так же эффективны, как и химиотерапия, и могут быть назначены в качестве адъювантного лечения в случаях, когда тамоксифен не показан или нежелателен.

Tam – тамоксифен; AI – ингибиторы ароматазы (анастрозол, экземестан, летрозол); CT – химиотерапия (A – антрациклины: доксорубин и эпирубин; эпирубин может быть обозначен E в режимах CEF, FEC); GnRH – гонадотропин-рилизинг-гормон (в исследованиях назначался гозерелин); OFS – подавление функции яичников/абляция; AC – доксорубин/эпирубин в сочетании с циклофосфамидом; CMF – циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил; FEC – 5-фторурацил, эпирубин и циклофосфамид; FEC100 – 5-фторурацил, эпирубин 100 мг/м² и циклофосфамид; TAC – доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид; CAF – циклофосфамид, доксорубин, 5-фторурацил.

в адъювантной терапии; в этих исследованиях участвуют более 13 тыс. больных раком молочной железы с гиперэкспрессией или амплификацией HER-2/neu [5]. Результаты адъювантной терапии вселяют надежды [12], но требуют подтверждения.

Сочетание системной адъювантной и лучевой терапии

Лучевая терапия, как в случае органосохраняющей операции, так и мастэктомии, должна проводиться после окончания химиотерапии. Параллельное назначение химиотерапии и лучевой терапии допустимо при использовании режима CMF и возможно требует коррекции схемы химиотерапии и доз облучения [6, 32]. Параллельное назначение лучевой терапии и антрациклин-содержащих режимов или таксанов не рекомендуется в связи с повышением риска лучевых реакций со стороны нормальных тканей. Тамоксифен и лучевая терапия могут быть назначены параллельно без существенных изменений эффективности или увеличения токсичности [1, 25].

Неoadъювантная системная терапия

Неoadъювантная (син. предоперационная, первичная) системная терапия является методом выбора при лечении местнораспространенного рака молочной железы и стандартным компонентом комплексного лечения первично операбельного рака. В данном разделе будут рассмотрены вопросы, касающиеся неoadъювантной системной терапии только при первично операбельном раке молочной железы.

Основными целями неoadъювантной системной терапии являются:

- *выполнение органосохраняющих операций.* В нескольких рандомизированных исследованиях показано, что неoadъювантная системная терапия снижает частоту мастэктомий пропорционально интенсивности использованного режима, при этом увеличения частоты местных рецидивов не отмечено;

- *получение информации об эффективности использованного режима.* Показано, что достижение выраженного клинического эффекта в результате проведения первых 2-3 циклов химиотерапии является прогностическим фактором полной морфологической регрессии опухоли и более высоких показателей выживаемости. Оптимальная длительность неoadъювантной системной терапии при достижении полного клинического эффекта не определена;

- *увеличение безрецидивной выживаемости.* Считается, что полное исчезновение жизнеспособной ткани опухоли в молочной железе и подмышечных лимфоузлах является индикатором успешной эрадикации отдаленных микрометастазов и ассоциируется с более благоприятными отдаленными результатами лечения. Вместе с тем скрупулезный анализ результатов исследований, посвященных этой проблеме, выявил ряд методических неточностей в трактовке данных, что не позво-

ляет сделать столь однозначных выводов. Исследования в этом направлении продолжаются. В частности, при анализе результатов лечения субпопуляции больных в исследовании NSABP B-27 оказалось, что добавление и/или увеличение длительности химиотерапии доцетакселом в дополнение к режиму AC сопровождается существенным увеличением показателей безрецидивной выживаемости. При этом в подгруппе больных, получавших неoadъювантно только AC, увеличения длительности безрецидивного периода не наблюдалось, даже если в результате лечения была достигнута полная морфологическая регрессия опухоли.

Результаты ряда рандомизированных исследований показали, что как антрациклин-содержащие, так и безантрациклиновые режимы, а также доцетаксел одинаково эффективны при назначении как до (неoadъювантно), так и после (адъювантно) операции.

Доказана также эффективность предоперационной гормонотерапии рака молочной железы.

Таким образом, неoadъювантная системная терапия может быть назначена пациентке, страдающей операбельным раком молочной железы и имеющей показания к проведению адъювантной системной терапии. До начала неoadъювантной терапии необходимо получить всю возможную информацию о степени распространения болезни и биологических характеристиках опухоли (рецепторы эстрогенов и прогестерона, экспрессия HER-2/neu). Если для принятия решения о необходимости и объеме системной неoadъювантной терапии необходима информация, которая может быть получена только в результате оперативного вмешательства (например, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах и их количество), назначать неoadъювантную системную терапию не рекомендуется.

Стандартный режим неoadъювантной химиотерапии не определен. Чаще всего назначаются схемы на основе антрациклинов в сочетании или без таксанов. Данные рандомизированных исследований показали, что при использовании подобных комбинаций ожидаемая частота полных морфологических регрессий не ниже 15%. Препараты (антрациклины и таксаны) могут назначаться как последовательно, так и параллельно, а также с короткими интервалами; четких преимуществ одних методик перед другими у больных операбельным раком молочной железы не выявлено. Информация об эффективности неoadъювантной системной терапии должна быть учтена при планировании системной терапии, если таковая показана, в послеоперационном периоде. Изучению этого вопроса посвящен ряд рандомизированных исследований, которые пока не дали однозначного ответа относительно оптимальной стратегии в этой ситуации.

Эффективность неoadъювантной гормонотерапии при операбельном раке молочной железы оценена, главным образом, у женщин в постменопаузе с гормонозависимым раком, которым требовалась мастэктомия

и отсутствовали показания к проведению химиотерапии. Частота клинических эффектов при назначении ингибиторов ароматазы (анастрозола или летрозола) была значительно выше, чем при назначении тамоксифена, однако, полные морфологические эффекты в обеих группах наблюдались одинаково редко с частотой, не превышающей 1-8%. В то же время, как при косвенном, так и при прямом сравнении частота местных ответов и доля органосохраняющих операций при лечении ингибиторами ароматазы была выше, чем при лечении тамоксифеном. Правда, исследований, доказывающих, что по частоте локорегионарных рецидивов неoadъювантная гормонотерапия столь же безопасна, как и мастэктомия, не существует. Не проводилось также сравнения эффективности неoadъювантной и адъювантной гормонотерапии. Отсутствуют и какие бы то ни было данные относительно применения неoadъювантной гормонотерапии у больных с сохраненной менструальной функцией.

При выборе метода системной неoadъювантной терапии основополагающими факторами по аналогии с адъювантной терапией являются потенциальная чувствительность опухоли к гормонотерапии, наличие метастазов в подмышечных лимфоузлах, возраст, состояние менструальной функции, размер опухоли и степень ее дифференцировки. У женщин в менопаузе с гормонозависимыми опухолями неoadъювантная гормонотерапия может оказаться столь же успешной,

как и химиотерапия. При отсутствии ответа на гормонотерапию основой лечения должна быть химиотерапия. Одновременное назначение химиотерапии и гормонотерапии (тамоксифена) не рекомендуется, так как может усугубить токсичность лечения и снизить его эффективность. Трастузумаб для предоперационного лечения в настоящее время может быть использован только в рамках клинических исследований.

Оптимальная продолжительность неoadъювантной системной терапии не определена. Считается, что для достижения регрессии опухоли необходимы, по меньшей мере, 4 цикла химиотерапии или 3-4 месяца гормональной терапии [31].

Наблюдение после успешного лечения операбельного рака молочной железы

На результаты лечения распространенного рака молочной железы не влияет, насколько рано было выявлено прогрессирование заболевания. После завершения локальной и системной адъювантной терапии женщины без признаков болезни подвергаются мониторингованию, включающему регулярные осмотры и выяснение жалоб, а также обследование с помощью методов инструментальной визуализации молочной железы, а при необходимости – выполнение других диагностических методик.

Литература

1. *Abn P.H., Vu H.T., Lannin D. et al.* Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.17-23.
2. *Albain K.S., Green S.J., Ravdin P.M. et al.* for SWOG, ECOG, CALGB, NCCTG and NCIC-CTG: Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: Initial results from Intergroup trial 0100 (SWOG-8814) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol.21. – P.37a.
3. *Arriagada R., Le M.G., Spielmann M. et al.* Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol.16. – P.389-396.
4. *Barthelmes L., Gateley C.A.* Tamoxifen and pregnancy // *Breast.* – 2004. – Vol.13. – P.446-451.
5. *Baselga J., Gianni L., Geyer C. et al.* Future options with trastuzumab for primary systemic and adjuvant therapy // *Semin. Oncol.* – 2004. – Vol.31. – P.51-57.
6. *Bellon J.R., Shulman L.N., Come S.E. et al.* A prospective study of concurrent cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil and reduced dose radiotherapy in patients with early-stage breast carcinoma // *Cancer.* – 2004. – Vol.100. – P.1358-1364.
7. *Boccardo F., Rubagotti A., Amoroso D. et al.* Anastrozole appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2003. – Vol.82. – P.6-7.
8. *Boccardo F., Rubagotti A., Amoroso D. et al.* Sequential tamoxifen and aminoglutethimide versus tamoxifen alone in the adjuvant treatment of postmenopausal breast cancer patients: results of an Italian cooperative study // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.19. – P.4209-4215.
9. *Bonadonna G., Moliterni A., Zambetti M. et al.* 30 years' follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study // *BMJ.* – 2005. – Vol.330. – P.217.
10. *Bonnetterre J., Roche H., Kerbrat P. et al.* Long-term cardiac follow-up in relapse free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French adjuvant study group // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol.22. – P.3070-3079.
11. *Bull J.M., Tormey D.C., Li S.H. et al.* A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy // *Cancer.* – 1978. – Vol.41. – P.1649-1657.
12. *Buzdar A.U., Ibrahim N.K., Francis D. et al.* Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.3676-3685.

13. Cameron DA, Anderson A, Toy E. et al. Block sequential adriamycin CMF – optimal non-myeloablative chemotherapy for high risk adjuvant breast cancer? // Brit. J. Cancer. – 2002. – Vol.87. – P.1365-1369.
14. Carlson R.W., Anderson B.O., Chopra R. et al. Treatment of breast cancer in countries with limited resources // Breast. J. – 2003. – Vol.9. – P.67-74.
15. Citron ML., Berry DA., Cirincione C. et al. Randomized trial of dose dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741 // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol.21. – P.1431-1439.
16. Cody HS. 3rd, Borgen PI., Tan LK. Redefining prognosis in node negative breast cancer: can sentinel lymph node biopsy raise the threshold for systemic adjuvant therapy? // Ann. Surg. Oncol. – 2004. – Vol.11. – P.227-230.
17. Colleoni M., Bonetti M., Coates A.S. et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol.18. – P.584-590.
18. Colleoni M., Li S., Gelber R.D. et al. Timing of CMF chemotherapy in combination with tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: role of endocrine responsiveness of the tumor // Ann. Oncol. – 2005. – Vol.16. – P.716-725.
19. Coombes R.C., Hall E., Gibson L.J. et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol.350. – P.1081-1092.
20. Falkson G., Falkson H.C. CAF and nasal busferelin in the treatment of premenopausal women with metastatic breast cancer // Eur. J. Cancer. Clin. Oncol. – 1989. – Vol.25. – P.737-741.
21. Fisher B., Jeong J.H., Anderson S. et al. Treatment of axillary lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: updated findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trials // J. Natl. Cancer. Inst. – 2004. – Vol.96. – P.1823-1831.
22. Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D. et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy Of Early Breast Cancer 2005. Ann Onc 16: 1569-1583. – 2005.
23. Goss PE., Ingle J.N., Martino S. et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol.349. – P.1793-1802.
24. Guidi A.J., Berry DA., Broadwater G. et al. Association of angiogenesis and disease outcome in node-positive breast cancer patients treated with adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil: a Cancer and Leukemia Group B correlative science study from protocols 8541/8869 // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol.20. – P.732-742.
25. Harris E.E., Christensen V.J., Hwang W.T. et al. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23. – P.11-16.
26. Hillner BE. Benefit and projected cost-effectiveness of anastrozole versus tamoxifen as initial adjuvant therapy for patients with early stage estrogen receptor-positive breast cancer // Cancer. – 2004. – Vol.101. – P.1311-1322.
27. Howell A., Cuzick J., Baum M. et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer // Lancet. – 2005. – Vol.365. – P.60-62.
28. International Breast Cancer Study Group (IBCSG), on behalf of the Breast International Group (BIG). Letrozole vs. tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. BIG 1-98: A prospective randomized double-blind phase III study. The Primary Therapy of Early Breast Cancer 9th International Conference in St Gallen, Switzerland, 26 January 2005. Also available as: Thurlimann BJ, Keshaviah A, Mouridsen H et al. BIG 1-98: Randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole (L) vs. tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer (Abstract) // J. Clin. Oncol. (Annual Meeting Proceedings) 23: 511. – 2005.
29. International Breast Cancer Study Group. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial // J. Natl. Cancer. Inst. – 2003. – Vol.95. – P.1833-1846.
30. Jakesz R., Kaufmann M., Gnant M. et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results from 3123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial // Breast. Cancer. Res. Treat. – 2004. – Vol.88. – P.7.
31. Kaufman M., Hortobagyi G.N., Goldhirsch A. et al. Рекомендации международной группы экспертов по неoadъювантной (первичной) системной терапии операбельного рака молочной железы // J. Clin. Oncol. (Русское издание). – 2007. – т.1, №1. – P.68-76.
32. Lamb D., Atkinson C., Joseph D. et al. Simultaneous adjuvant radiotherapy and chemotherapy for stage I and II breast cancer // Australas. Radiol. – 1999. – Vol.43. – P.220-226.
33. Love R.R., Duc N.B., Havighurst T.C. et al. Her-2/neu overexpression and response to oophorectomy plus tamoxifen adjuvant therapy in estrogen receptor-positive premenopausal women with operable breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol.21. – P.453-457.
34. Martin M., Pienkoski T., Mackey J. et al. Adjuvant docetaxel for node positive breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol.352. – P.2302-2313.

35. *Meijer-van Gelder ME, Look MP, Peters HA. et al.* Urokinase type plasminogen activator system in breast cancer: association with tamoxifen therapy in recurrent disease // *Cancer. Res.* – 2004. – Vol.64. – P.4563-4568.

36. *Therasse P, Mauriac L, Wehnicka-Jaskiewicz M. et al.* Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.843-850.

37. *Torrizi R, Colleoni M, Magni E. et al.* Endocrine and chemoendocrine primary therapy in premenopausal women with endocrine responsive breast cancer: a feasibility study // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2004. – Vol.88. – P.110-111.

38. *Winer EP, Hudis C, Burstein HJ. et al.* American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor positive breast cancer: status report 2004 // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.619-629.

Поступила в редакцию 28.08.2007 г.