

## Адьювантная терапия рака молочной железы

В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.С. АРЗУМАНОВ, А.А. БОЖОК, В.Г. ИВАНОВ, О.А. ИВАНОВА, Н.Ю. БАРАШ,  
Э.Э. ТОПУЗОВ, И.К. СЕЛЕЗНЕВ, Н.Ш. МИГМАНОВА, Р.Т. ПОПОВА, К.Ш. НУРГАЗИЕВ

Adjuvant therapy of breast cancer

V.F. SEMIGLAZOV, A.S. ARZUMANOV, A.A. BOZHOK, V.G. IVANOV, O.A. IVANOVA, N.YU. BARASH, E.E. TOPUZOV,  
I.K. SELEZNEV, N.SH. MIGMANOVA, R.T. POPOVA, R.SH. NURGAZIEV

НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава РФ, ИНИРПИ Минздрава РФ, Санкт-Петербург,  
Союз врачей-маммологов РК, Алматы

Послеоперационная (адьювантная) химиотерапия применяется при раке молочной железы (РМЖ) более четверти столетия. Она внесла самый большой вклад в улучшение отдаленных результатов лечения, в частности позволила увеличить безрецидивный период и выживаемость больных РМЖ [61]. Вместе с тем остается немало вопросов, касающихся методики ее проведения: все ли больные должны получать химиотерапию, какие препараты предпочтительны в адьювантном режиме [3, 40] (роль антрациклинов, таксанов), влияет ли увеличение дозы препаратов на результаты лечения.

Обеспечение эффективного лечения больных с ранними стадиями РМЖ и разработка приемлемых рекомендаций для женщин группы высокого риска развития заболевания являются важными задачами здравоохранения. Более чем когда-либо прогресс в этих направлениях возможен при постоянном взаимодействии многих экспериментальных и клинических отраслей науки. В феврале 1998 г. в городе Сан-Галлене (Швейцария) проходила 6-я Международная конференция по адьювантной терапии первичного РМЖ. После предыдущей конференции, проходившей в марте 1995 г., появилась новая информация по генетике РМЖ, диагностике и лечению. За это время была уточнена роль прогностических факторов, используемых для выбора адьювантных видов лечения в соответствии с терапевтической чувствительностью к ним [37, 38]. Данные о результатах овариэктомии, применения тамоксифена и химиотерапии стали чаще исследовать для обоснования адьювантного лечения с более широким спектром показаний [20 - 23].

После 1995 г. в нескольких специфических областях накопилась новая важная информация, которая была обсуждена на конференции 1998 г. Это генетическое тестирование женщин на гены BRCA 1 и BRCA 2 для определения риска РМЖ [13, 33], оценка химио-

профилактических препаратов (тамоксифен, ралоксифен, фенретинид) в группах высокого риска у женщин климактерического возраста [12, 17, 18,42]; изменения в диагностических процедурах с уменьшением объема лимфаденэктомии аксиллярных лимфоузлов до биопсии сторожевых (сигнальных) лимфоузлов [35,65,66]; оценка результатов предоперационной химиотерапии [28, 46, 57]; первые попытки обоснования предоперационной гормонотерапии [4]; данные о положительном влиянии послеоперационной лучевой терапии на результаты лечения, его безопасности и эффективности [39,51,54].

По окончании конференции был предложен согласительный документ жюри экспертов с рекомендациями и стандартами адьювантного системного лечения РМЖ в различных группах больных [37]. Конференция модифицировала предыдущие указания и стандарты, основываясь на новых данных клинических исследований [11, 44, 47].

### Прогноз результатов лечения

Идентифицировано несколько факторов, определяющих нецелесообразность какой-либо адьювантной системной терапии. Жюри экспертов согласилось, что больные менее чем с 10% шансом рецидива заболевания в течение 10 лет не могут быть кандидатами для рутинной адьювантной системной терапии. Это заключение экспертов отличается от предыдущего [38]. Модификация отражает стремление пациентки избежать рецидива заболевания с помощью адьювантной химиотерапии даже тогда, когда риск смерти от РМЖ довольно низок. Данные, полученные в группах больных, прослеженных в течение менее 10 лет, оказались недостаточными для определения групп с минимальным риском.

Объективным фактором риска остается состояние лимфоузлов и число пораженных метастазами опухоли лимфоузлов. У больных без метастазов в лимфоузлах ( $yV_0$ ) предлагается учитывать несколько факторов для выделения групп с различным прогно-

**Таблица 1. Определение категории риска рецидива заболевания у больных РМЖ без метастазов в лимфоузлах (6-я Международная конференция по адъювантной терапии РМЖ. Сан-Галлен, Швейцария, 1998 г.)**

Фактор	Низкий риск (все указанные факторы)	Умеренный риск	Высокий риск (по крайней мере один из указанных факторов)
Размер опухоли, см	<1	>] - 2	>2
Рецепторы эстрогенов	Положительные	Положительные	Отрицательные
Степень злокачественности	I	I - 2	2 - 3
Возраст, годы	>35		<35

зом для последующего планирования лечения (табл. 1): размер опухоли, степень злокачественности, рецепторный статус к стероидным гормонам, инвазия лимфатических и/или кровеносных сосудов и возраст пациента. Дополнительные соображения в группе относительно низкого риска рецидива в пределах любой категории риска, такие как опасность токсических эффектов, социально-экономические соображения, мнение самой пациентки, также должны приниматься во внимание при принятии решения о характере лечения.

Сейчас обсуждаются два новых направления научных исследований по определению прогноза и планированию лечения. Во-первых, определение стадии заболевания на основании состояния подмышечных лимфоузлов может в корне измениться, если методика "ограниченной" биопсии только сигнальных (сторожевых) лимфоузлов заменит полную диссекцию аксиллярной клетчатки [35, 65, 66]. Во-вторых, результаты предоперационной (неоадъювантной) системной терапии также будут учитываться при оценке прогностической информации. Сравнительное изучение патоморфологических особенностей первичной опухоли, регионарных лимфоузлов и материалов трепанобиопсии до начала лечения будет способствовать получению дополнительных прогностических признаков [25, 28].

Экспрессия рецепторов стероидных гормонов в опухолевых клетках — наиболее надежный фактор, предсказывающий ответ на терапию антиэстрогенными препаратами. Однако методы определения эстроген-прогестеронрецепторного статуса значительно изменились за последние годы. Иммуногистохимическая методика определения рецепторного статуса и чувствительности к указанному виду терапии еще изучается. Это особенно важно для опухолей при отсутствии или низком проценте окрашенных клеток на рецепторы стероидных гормонов [15]. При отсутствии экспрессии таких рецепторов может быть принято решение не применять лечение антиэстрогенными противоопухолевыми препаратами. В то же время, если 10% или более клеток окрашиваются на рецепторы, следует ожидать положительный ответ на эту терапию.

Для точного и правильного определения состояния лимфоузлов необходимо удаление по крайней мере лимфоузлов первого — второго уровней. В ру-

тинных условиях определение стадии должно базироваться на исследовании не менее 10 лимфоузлов, чтобы располагать приемлемой прогностической информацией [6]. Методы, оценивающие пролиферативные характеристики опухоли, ее инвазивный, метастатический и ангиогенный потенциал, проходят проверку в проспективных исследованиях с оценкой их значения применительно к конкретным лечебным воздействиям.

#### **Рекомендации по адъювантному лечению РМЖ**

В табл. 2 и 3 кратко изложены международные стандарты адъювантной системной терапии РМЖ, принятые международным согласительным жюри в Сан-Галлене в 1998 г. Эксперты подчеркнули, что указания основаны только на данных рандомизированных клинических испытаний, продемонстрировавших, что различные виды адъювантной терапии могут снизить риск рецидива заболевания и таким образом увеличить длительную выживаемость. Они не имеют намерения определять требуемое или необходимое лечение для всех больных РМЖ, так как различные обстоятельства и ресурсы могут варьировать в различных частях света.

Формат построения табл. 2 и 3 отражает 4 принципа, учитываемых при планировании лечения вне рамок клинических испытаний: 1) прогноз; 2) предсказание ответа на лечение; 3) экстраполяция результатов лечебных эффектов, полученных в рандомизированных клинических испытаниях; 4) обсуждение предпочтений пациентки, касающихся риска и пользы эффективного вида терапии.

Определены 4 группы больных в соответствии с нарастающим риском рецидива заболевания (ухудшением прогноза) (см. табл. 2 и 3): 1) без регионарных метастазов ( $N_0$ ) с минимальным риском, 2)  $N_a$  с умеренным риском, 3)  $N_o$  с высоким риском, 4) с метастазами в регионарных лимфатических узлах ( $N+$ ). В табл. 2 и 3 представлен предполагаемый ответ на лечение (предсказывающие [predictive] факторы), включая рецепторный статус первичной опухоли по отношению к стероидным гормонам, пременопаузальный или постменопаузальный статус. Пожилые больные представлены отдельной строкой, так как в этой группе требуется специальное планирование лечения с учетом риска рецидива заболева-

**Таблица 2. Адьювантное лечение больных РМЖ без метастазов в лимфоузлах (V) (стандарты лечения, рекомендованные на 6-й Международной конференции в Сан-Галлене, 1998 г.)**

Лечебная группа	Рецепторный статус	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
Пременопаузальная	ЭР+ или ПР+	Без адьювантного лечения или тамоксифен	Тамоксифен ± химиотерапия Золадекс*	Химиотерапия + тамоксифен Овариэктомия* Золадекс*
	ЭР-			Химиотерапия
Постменопаузальная	ЭР+ или ПР+	Без адьювантного лечения или тамоксифен*	Тамоксифен ± химиотерапия	Тамоксифен + химиотерапия
	ЭР-			Химиотерапия
Престарелые		Без адьювантного лечения или тамоксифен	Тамоксифен г. химиотерапия	Тамоксифен, если ЭР—, то химиотерапия

*Примечание.* Здесь и в табл. 3: \* — вид лечения все еще оценивается в рандомизированных клинических испытаниях.

**Таблица 3. Адьювантное лечение больных РМЖ с метастазами в лимфоузлы (N+) (стандарты лечения, рекомендованные на 6-й Международной конференции в Сан-Галлене, 1998 г.)**

Группа больных	Рецепторный статус	Лечение
Пременопаузальная	ЭР+ или ПР+	Химиотерапия + тамоксифен Овариэктомия или золадекс ± тамоксифен Химиотерапия ± оvariэктомия (или золадекс) ± тамоксифен*
	ЭР-	Химиотерапия
Постменопаузальная	ЭР+ или ПР+	Тамоксифен + химиотерапия
	ЭР-	Химиотерапия
Престарелые		Тамоксифен, если ЭР—, то химиотерапия

ния, сопутствующих заболеваний и конкурирующих причин смерти не от РМЖ.

В табл. 2 и 3 представлены не только виды терапии, показания к которым очевидны и основаны на результатах рандомизированных контролируемых клинических испытаний, но и виды лечения, которые еще исследуются.

Планируя лечение, следует учитывать специфические обстоятельства, при которых пожелания пациента должны приниматься во внимание. Рекомендация принимать во внимание мнение пациентки при планировании лечения не означает, что врач предлагает пациентке решать вопрос о лечении за нее. Напротив, жюри подчеркивает, что решение врача с учетом мнения пациентки является приемлемым путем выбора адьювантного лечения.

#### **Больные РМЖ без метастазов в регионарных лимфоузлах (N<sub>0</sub>)**

Лечение больных РМЖ (N<sub>0</sub>) (т.е. без метастазов в лимфоузлах) существенно варьирует в зависимости от прогноза, основанного на особенностях опухоли и пациентки. У больных с интактными лимфоузлами, но высоким риском рецидива выбор лечения соответствует алгоритму, схожему с таковыми при поражении лимфоузлов (N<sub>+</sub>). У больных с высоким

риском рецидива заболевания применение одной химиотерапии считается приемлемым, когда в первичной опухоли отсутствуют рецепторы стероидных гормонов. У больных с наличием в опухоли экспрессированных рецепторов эстрогенов (ЭР+) или прогестерона (ПР+) комбинированная химиотерапия и тамоксифен оказываются более эффективными, чем одна терапия тамоксифеном безотносительно к возрасту и менопаузальному статусу больной [34]. В. Fisher (1997 г.) в этом испытании в комбинации с тамоксифеном применял классическую схему CMF (циклофосфамид рег ос с 1-го по 14-й день, метотрексат и 5-фторурацил внутривенно в 1-й и 8-й дни, повторяя каждые 28 дней). Использование антрациклинов у таких больных в настоящее время исследуется и ожидается, что их применение может привести к небольшому, но статистически достоверному улучшению результатов лечения.

У больных с минимальным риском рецидива вопрос об адьювантном лечении тамоксифеном зависит от анализа соотношения риск/польза. При решении этого вопроса следует принимать в расчет, с одной стороны, низкую вероятность рецидива в течение первых Юлетбезтамоксифена, с другой — потенциальное снижение частоты контралатерального РМЖ благодаря тамоксифену.

Больным группы промежуточного риска может быть рекомендовано такое же химиогормональное лечение, как и в группе высокого риска. Принимая во внимание меньший относительный риск рецидива заболевания, возраст, токсичность химиотерапии, социально-экономические соображения и предпочтение самого пациента. Можно ограничиться назначением одного тамоксифена (например, у больной 65 лет с положительными рецепторами к эстрогенам и прогестерону). У женщин в пременопаузе этой же категории риск применения гормональных препаратов, отличных от тамоксифена (а также овариэктомии) или золадекс еще исследуется в рамках клинических испытаний, особенно с целью изучения побочных эффектов такого лечения в отдаленном периоде.

#### **Больные РМЖ с метастазами в лимфоузлах (N+)**

Появилась дополнительная информация о лечении больных с пораженными метастазами опухоли лимфоузлами после нескольких международных конференций (ЕСМО, 1998 г., ASCO, 1999 г., конференции по РМЖ во Флоренции и Милане, 1998, 1999 гг.). Показано, что у больных с эстроген-, прогестеронположительными опухолями тамоксифен и антрациклинсодержащая химиотерапия [5,67] или классическая схема CMF сопровождается достоверным увеличением безрецидивной выживаемости по сравнению с терапией одним тамоксифеном. Дополнительное увеличение выживаемости благодаря химиотерапии наблюдается как в пре-, так и в постменопаузе. Все же назначение одного тамоксифена у женщин в постменопаузе с рецепторположительными опухолями может быть оправдано на "индивидуальной" основе с учетом риска рецидива заболевания, возраста пациента и оценки его "предпочтения" [41]. Исследование режимов химиотерапии, применяемой у больных с пораженными лимфоузлами, касается как самих химиопрепаратов, так и интенсификации химиотерапии путем повышения дозы или увеличения частоты назначения отдельных циклов химиотерапии. Сюда же относится оценка таксанов в последовательном режиме или в комбинации (главным образом с антрациклинами). Применение антрациклинов уже считается приемлемым стандартом [3, 10, 45]. Общий обзор Оксфордского университета (включающий данные НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова) подтвердил наличие умеренных, но статистически достоверных различий безрецидивной и общей выживаемости в пользу антрациклинсодержащих режимов по сравнению со схемой CMF [21].

#### **Неoadъювантная химиотерапия**

Применение системной терапии до хирургического вмешательства отражает стремление повлиять на опухолевый рост таким образом, чтобы избежать

развития резистентности, уменьшив при этом размер опухоли и число регионарных метастазов РМЖ. Одной из целей предоперационной системной терапии является увеличение числа кандидатов для органосохраняющих вмешательств среди тех пациентов, у которых удастся "уменьшить" стадию РМЖ с помощью неoadъювантного лечения [9, 25, 26, 28, 46, 57]. В рандомизированных испытаниях, предпринятых для сравнения одних и тех же химиотерапевтических режимов лечения, проводимого до и после операции, получены схожие показатели безрецидивной и общей выживаемости [26]. Важно отметить, что гистоморфологические особенности, изученные на операционном препарате, такие как степень метастатического поражения лимфоузлов и особенно степень патоморфоза опухоли после первичной химиотерапии, наиболее достоверно ассоциировались с прогнозом. Именно поэтому главной целью предоперационных лечебных режимов является достижение максимальной регрессии опухоли. Режимы первичной (предоперационной) терапии обычно такие же, как и режимы адъювантной химиотерапии или варианты химиотерапии, уже апробированные при лечении местнораспространенных форм РМЖ, включающие постоянные инфузии 5-фторурацила. Применение последнего агента ведет к относительно большему числу полной патоморфологической ремиссии [24, 62].

#### **Хирургическое вмешательство на подмышечной зоне**

Стало почти аксиомой, что гистологическая оценка состояния регионарных лимфоузлов представляет собой наиболее значимый инструмент установления риска рецидива заболевания. Вместе с тем в сообщениях о больных как с метастазами в регионарных лимфоузлах, так и с интактными лимфоузлами нередко речь идет об одном и том же лечении. Более того, остается неясным, достигается ли какой-либо положительный результат у больных РМЖ при хирургическом удалении непальпируемых подмышечных лимфоузлов, содержащих микрометастазы. Две новые линии исследований могут изменить отношение клиницистов к вопросу о необходимости полной подмышечной лимфаденэктомии как неотъемлемой части диагностики и лечения РМЖ. Одна область исследований заключается в использовании первичной системной терапии, которая приводит к "уменьшению" стадии и степени вовлечения подмышечных лимфоузлов, особенно при опухолях, высокочувствительных к лечению. Другая область исследований касается так называемых сигнальных (сторожевых) лимфоузлов. Пока остается неясной клиническая надежность в случаях негативных гистопатологических находок в сигнальных лимфоузлах (TV<sub>0</sub>). Еще один важнейший вопрос остается открытым: нужна ли подмышечная лимф-

аденэктомия в случаях позитивных гистологических находок в сторожевых лимфоузлах (N+).

#### Лучевая терапия после органосохраняющих операций и мастэктомии

Женщинам, которым произведена органосохраняющая операция типа секторальной или сегментарной резекции и аксиллярной лимфаденэктомии, следует рекомендовать проведение лучевой терапии на область молочной железы главным образом из-за повышенного риска рецидива опухоли. Лучевое лечение рекомендуется начинать как можно раньше после хирургического вмешательства, обычно не позже 12 нед, за исключением тех наблюдений, в которых радиотерапии предшествует адъювантная химиотерапия. Избранные режимы химиотерапии иногда проводятся одновременно с лучевой терапией, хотя при этом могут возникнуть токсические эффекты, особенно после применения антрациклинсодержащей химиотерапии.

На основании ряда недавно опубликованных результатов рандомизированных исследований стало очевидно, что больные с высоким риском местнорегионарного рецидива после мастэктомии (по крайней мере свыше 20%) нуждаются в послеоперационной лучевой терапии [51, 54]. Методически правильно спланированное и проведенное послеоперационное облучение грудной стенки и регионарных зон сокращает вероятность местных рецидивов на 50 — 60% [51]. Более того, в группе больных, находящихся в пременопаузе, подвергавшихся послеоперационной лучевой терапии дополнительно к адъювантной химиотерапии, отмечено достоверное улучшение общей выживаемости по сравнению с группой больных, получавших только адъювантную химиотерапию. В относительно небольшом исследовании [54] получены схожие результаты. Эффект и безопасность использования комбинации лучевой терапии и различных режимов химиотерапии, особенно включающей антрациклины или таксаны, остаются предметом исследований [14].

Анализ 40 клинических испытаний эффективности послеоперационной лучевой терапии (основанный на результатах лечения 20 000 пациенток) показал, что после мастэктомии она приводит к уменьшению частоты местнорегионарных рецидивов на 60%. Пропорциональное уменьшение частоты рецидивов отмечено в клинических испытаниях независимо от подбора больных, режимов и источников лучевой терапии [19]. На протяжении первых 2 лет после рандомизации не наблюдались достоверных различий в частоте летальных исходов от РМЖ или от других причин. С этого времени проведение радиотерапии ассоциировалось со стойким уменьшением на 13% показателей ежегодной смертности от РМЖ, но постоянным увеличением их на 25% от других причин, главным образом от сердечно-сосуди-

стых заболеваний. Эти пропорциональные изменения значительно не различались в зависимости от характеристики включенных больных, режимов и источников лучевой терапии.

Как бы комбинируя эту пользу и риск, общая выживаемость через 20 лет среди всех рандомизированных женщин достоверно не зависела от проведенной послеоперационной лучевой терапии (37,1 % среди получавших лучевую терапию против 36,3% в контрольной группе;  $2/*>0,1$ ). Но статус лимфоузлов, размер первичной опухоли, возраст больной и период наблюдения четко взаимосвязаны с пропорциональным распределением летальности от РМЖ или от других причин, определяя эффект и риск лучевой терапии в конкретных клинических обстоятельствах. При таком анализе подгрупп определяется небольшое (2 — 3%), но достоверное увеличение 10- и 20-летней выживаемости пациентов моложе 50 лет с метастазами в лимфоузлах или без регионарных метастазов, но с высоким риском местного рецидива. Вместе с тем выявляется умеренное уменьшение выживаемости (несколько процентов) в группе женщин старше 60 лет без метастазов в лимфоузлах и низким риском местного рецидива (за счет более высокой летальности от сердечно-сосудистых заболеваний). Этот риск может быть намного меньше при использовании современной методологии лучевого лечения, защищающей от облучения сердце и органы грудной полости.

#### Овариэктомия

Овариэктомия сопровождается благоприятным эффектом у больных первичным РМЖ. Это лечебное воздействие значительно улучшает выживаемость больных моложе 50 лет, по крайней мере тех из них, кто не получал адъювантную химиотерапию [20]. При рецепторположительных опухолях наблюдается дополнительный положительный эффект овариэктомии у больных, которым проводилась химиотерапия. Появление и выраженность побочных эффектов все еще является серьезной проблемой при лечении более молодых пациенток в связи с развитием у них симптомов, характерных для постменопаузы.

В настоящее время мы располагаем результатами 4 рандомизированных испытаний применения золадекса для подавления функции яичников и соответственно уменьшения концентрации циркулирующих в крови эстрогенов. В этих испытаниях длительность лечения колебалась от 2 до 5 лет. Меньшая продолжительность лечения обосновывалась данными, свидетельствовавшими о том, что аменорея, индуцированная химиотерапией и продолжающаяся по крайней мере 9 мес, сопровождается увеличением выживаемости [52]. При распространенных формах РМЖ сравнение хирургической овариэктомии и лечения золадексом показало схожую безрецидивную

и общую выживаемость [64]. Однако рутинное использование аналогов гонадотропин-рилизинг-гормонов в адъювантном режиме представляется преждевременным до получения исчерпывающих результатов рандомизированных клинических испытаний.

### Тамоксифен

Тамоксифен остается важнейшим компонентом адъювантной терапии больных с опухолями, содержащими рецепторы к стероидным гормонам [6]. У женщин с опухолями ЭР+ лечебный эффект тамоксифена одинаков во всех возрастных группах [23]. Можно заметить, что величина эффекта в самой молодой группе оказалась даже больше, чем в ранее представленном обзоре по химиотерапии в этой же возрастной группе, но безотносительно к рецепторному статусу. К сожалению, эти наблюдения основаны на непрямых сравнениях и поэтому не могут служить аргументом в пользу назначения тамоксифена у молодых больных РМЖ в противовес адъювантной химиотерапии. Это противоречило бы результатам рандомизированных испытаний, напрямую сравнивающих применение тамоксифена (в течение 2 лет) с химиотерапией у молодых пациентов [43]. Пятилетний срок лечения тамоксифеном дает наиболее ощутимый эффект по сравнению с 1- и 2-летним, увеличивая безрецидивную и общую выживаемость [27, 63]. Для больных РМЖ без метастазов в лимфоузлах 5-летний период лечения принят за стандарт адъювантной терапии тамоксифеном, в то время как при наличии метастазов в лимфоузлах пока нет определенного заключения об оптимальной продолжительности лечения тамоксифеном. Остаются неопределенными оптимальные способы назначения тамоксифена и химиотерапии: одновременно (параллельно) или последовательно (тамоксифен после завершения химиотерапии). Испытания, запланированные для проверки эффекта параллельного (сочетанного) или последовательного применения тамоксифена и химиотерапии, не завершены для всесторонней оценки [5].

### Режимы и дозы химиотерапии

В клиническую практику все более внедряются антрациклинсодержащие режимы менее продолжительные, чем классический режим CMF. В довольно крупном клиническом испытании NSABP j27], в котором 4 курса лечения доксорубицином и циклофосфаном, проводимые каждые 3 нед (9 нед), привели к таким же результатам, что и 6 курсов классического режима CMF каждые 4 нед (22 нед). Опубликованный в 1998 г. общий обзор рандомизированных испытаний антрациклинсодержащих режимов (Оксфорд), начатых до 1990 г., по сравнению с режимами CMF в разных модификациях показал очень умеренную, но статистически достоверную разницу в пользу антрациклинов. В индивидуальных исследовани-

ях выявлено, что более токсичные антрациклинсодержащие комбинации превосходят по показателям выживаемости менее токсичные варианты CMF. Такой режим использовался в Канадском испытании, включавшем циклофосфамид *reg os* с 1-го по 14-й день, 4-эпидоксорубицин и 5-фторурацил, вводимые в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед [45]. Для существенно снижения частоты фебрильной нейтропении этот режим назначался вместе с антибиотиками. В другом антрациклинсодержащем режиме применялись низкие дозы антрациклинов в 1-й день, но с ежедневным назначением 5-фторурацила с 3-го по 6-й день каждые 28 дней по сравнению с режимом CMF. Здесь также обнаружено заметное преимущество антрациклинов.

Во многих испытаниях адъювантной терапии йен олзуюте я м од иф ни рован н ые (и зме ненн ые схе мы) CMF с однократным введением всех трех препаратов каждые 3 нед или уменьшением однократной дозы каждого препарата. Однако в нескольких рандомизированных испытаниях показано, что отступление от классического режима CMF компрометирует и явно снижает его эффективность у больных с метастатическими формами РМЖ [37]. Еще одно доказательство меньшей эффективности измененных режимов CMF можно почерпнуть при анализе 7 испытаний адъювантной терапии, сравнивающих эффект CMF+тамоксифен с одним адъювантным тамоксифеном. Положительный результат при дополнении химиотерапии CMF наблюдался только в 3 испытаниях, использовавших классический CMF режим, и не отмечен ни в одном из 4 исследований, в которых применялся модифицированный вариант CMF [39].

Комбинированная химиотерапия и тамоксифен ассоциируются с лучшим терапевтическим исходом по сравнению с применением одного тамоксифена, особенно если включались антрациклины [5, 27, 67]. Безрецидивный период также увеличивался в ряде испытаний классической схемы CMF в комбинации с тамоксифеном в пользу химиоэндокринологии по сравнению с одним тамоксифеном [30, 67]. Взаимодействие положительных результатов тамоксифена и химиотерапии изучено в эксперименте [50] и клинике [41].

### Высоко до зная химиотерапия

Эта процедура остается "экспериментальной", поскольку имеющиеся данные широкомасштабных клинических испытаний пока не свидетельствуют о более благоприятном исходе заболевания у больных, получавших высокодозную химиотерапию [68] как при наличии метастазов в 10 и более лимфатических узлах, так и при более распространенном заболевании. Из представленных на последних международных конференциях рандомизированных испытаний высокодозной химиотерапии, только в двух [7, 58]

показано ее преимущество по сравнению с обычной адьювантной химиотерапией.

### Будущие направления системного лечения

Будущие направления адьювантного системного лечения РМЖ будут базироваться на более надежном отборе кандидатов для определенных видов терапии, т.е. более точном определении прогностических и предсказывающих факторов, включая так называемые "метастатические" гены (*uPA*, *Pal-1*). Уже сейчас имеются обнадеживающие сообщения о "предсказывающем" значении не только уровней рецепторов к эстрогенам и/или прогестерону, но и таких регуляторов роста, как *EGF* (эпидермальный фактор роста), ген *Her-2/neu*, трансформирующий фактор а (*TGF- $\alpha$* ), эстрогенрегулирующий фактор (*pS2*), семейство маркеров пролиферации, включая фракцию 5"-фазы с бромдиоксиридином, *A7-67*, *PCNA*, *Tb1*. Ген *Her-2/neu*, судя по всему, может применяться и для определения чувствительности к адьювантной химиотерапии, особенно включающей антрациклины. К потенциальным "предсказывающим" факторам можно отнести гены *p53* и *bcl-2*.

Прогресс адьювантной системной терапии связывается с проверкой концепции эскалации дозы,

большой "плотности" (более частого применения отдельных циклов) химиотерапии на относительно коротком временном отрезке, а также последовательном применении относительно высоких доз одного химиопрепарата или(лучше) комбинации химиопрепаратов [49]. Еще больше надежд связывается с бурным развитием биотерапии, в частности генной терапии, основанной на последних открытиях молекулярно-генетической регуляции опухолевого роста, закономерностей инвазии и метастазирования. Успешные испытания факторов антиангиогенеза или эффективное применение *anti-Her-2* моноклональных антител (Herceptin) в комбинации с таксанами [59] свидетельствует о перспективности этого направления. Не исчерпаны резервы адьювантной и неoadьювантной гормонотерапии. Принимаемые сейчас клинические испытания нового поколения ингибиторов ароматазы (аримидекс, летрозол — фемара, экземестан) в адьювантных и неoadьювантных режимах, последовательное применение различных гормональных препаратов после антиэстрогенов (тамоксифена, торимефена) могут в будущем занять место в стандартах адьювантного системного лечения РМЖ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Канвев СВ., Семиглазов В.Ф., Тюреева Е.И., Соколов А.Л. Анализ эффективности предоперационной лучевой терапии в лечении больных локализованными формами рака молочной железы. *Вопр онкол* 1998; 4: 436 — 439.
2. Семиглазов В.Ф. Сколько лет должны принимать тамоксифен больные раком молочной железы? Международная программа ATLAS ответит на этот вопрос. *Вопр онкол* 1998; 4: 373 — 377.
3. Семиглазов В.Ф., Божок А.А., Иванова О.А. и др. Эффективность адьювантной химиотерапии антрациклинами (адриабластином, доксорубицином) у больных раком молочной железы III стадий. *Вопр онкол* 1998; 4: 403 — 407.
4. Семиглазов В.Ф., Гершанович М.Л., Иванов В.Г. Неоадьювантная (предоперационная) гормонотерапия первичного рака молочной железы T<sub>2</sub> N<sub>0-1</sub> M<sub>0</sub>. *Вопр онкол* 1999.
5. Alba in K., Green S., Osborne K., Cobau C, Levine E., Ingle J. et al. for SWOG, ECOG. CALGB, NCCTG and NCL-Canada. Tamoxifen versus cyclophosphamide. Adriamycin and 5-FU plus either concurrent or sequential in postmenopausal, receptor (+), node (+) breast cancer: a Southwest Oncology Group phase III Intergroup trial (SWOG-8814.1NT-0100) (abstract 450). *Proc ASCO* 1997; 16: 128a.
6. Axelsson C.K., Mouridsen H.G., Zedeler K. Axillary dissection of level I and 11 lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1415 - 1418.
7. Bezwoda W. Randomized, controlled trial of high dose chemotherapy versus standard dose chemotherapy for high risk, surgically treated, primary breast cancer. *Proceeding ASCO, Atlanta* 1999; 2a: 4.
8. Boccardo F., Amoroso D., Rubagotti A., Castagnella L., Delia P., De Sanctis C et al. for the GROCTA. Chemotherapy versus tamoxifen versus chemotherapy plus tamoxifen in node-positive, estrogen receptor positive breast cancer patients: an update at 8 years of the first GROCTA trial. In: S.E. Salmon, editor. *Adjuvant therapy of cancer VII*. Philadelphia: Lippincott 1993; 181 - 192.
9. Bonadonna G., Valagussa P., Brambi/la C, Ferrari L., Moliterni A., Terenziani M. et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16: 93 - 100.
10. Bonadonna G., Zambetti M., Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *JAMA* 1995; 273: 542 — 547.
11. Bontenbal M., Foekens J. A., Lamberts S. W., de Jong F. H., van Putten W. I., Braun H. J. et al. Feasibility, endocrine and antitumor effects of a triple endocrine therapy with tamoxifen, a somatostatin analogue and an anti-prolactin in post-menopausal metastatic breast cancer: a randomized study with long-term follow-up. *Br J Cancer* 1998; 77: 115 — 122.
12. Boyle P. Prevention with tamoxifen: The European trials. Abstract of 1st Milan Breast Cancer Conference. Milan 1992: 2.
13. Burke W., Daly M., Garber J., Botkin J., Kahn M.J., Lynch P. et al. Recommendation for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997; 277: 997 - 1003.
14. Chen M.L., Chuang M.L., Bornstein B.A., Gelman R., Harris J.R., Manning W.J. Impact of respiratory maneuvers on cardiac volume within left-breast radiation portals. *Circulation* 1997; 96: 3269 — 3272.
15. Clark G.M., Harvey J.M., Osborne C.K., Alfred D.C. Estrogen receptor status (ER) determined by immunohistochemistry (IHC) in superior to biochemical ligand-binding (LB) assay for evaluating breast cancer patients (abstract 454). *Proc ASCO* 1997; 16: 129a.
16. Davidson N.E. Novel strategies for better adjuvant therapy. Abstract of 1st Milan Breast Cancer Conference. Milan 1993; 3.
17. Decensi A. Beyond antioestrogen chemoprevention. Abstract of 1st Milan Breast Cancer Conference. Milan 1994; 4.
18. Delmas P.D., Bjarnason N.H., Mitlak B.H., Ravoux A.C., Shah A.S., Huster W.J. et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentration, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641 — 1647.
19. Early Breast Cancer Trialists\* Collaborative Group. Effect of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444 - 1455.

20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomized trials. *Lancet* 1996; 348: 1189- 1196.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-942.
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *Lancet* 1992; 339: 71 - 85.
23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351:930-942.
24. Eisen T., Smith I.E., Johnston S., Ellis PA., Prendiville J., Seymour M.T. et al. Randomized phase II trial of infusional fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide versus infusional fluorouracil, epirubicin, and cisplatin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1350- 1357.
25. Ellis P., Smith I., Ashley S., Walsh G., Ebbs S., Baum M. et al. Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 107 - 114.
26. Fisher B., Brown A., Mamounas E., Wieand S., Robidoux A., Margolese R.G. et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15:2483-2493.
27. Fisher B., Redmond C., Legault-Poisson S., Dimitrov N. Y., Brown A.M., Wickerham D.L. et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: results from the National Surgical Adjuvant Breast & Bowel Project B-16. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1005 - 1018.
28. Fisher B., Brown A., Mamounas E., Wieand S., Fisher E., Robidoux A. et al. Effect of preoperative therapy for primary breast cancer on local-regional disease, disease-free survival and survival: results from NSABP B-18 (abstract 449). *Proc ASCO* 1997; 16: 127A.
29. Fisher B., Constantino J.P., Wickerham D.L., Redmond C.K., Kavanah M., Cronin W.M. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371 - 1388.
30. Fisher B., Dignam J., Bryant J., DeCillis A., Wickerham D.L., Wolmark N. et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1529 - 1542.
31. Fisher B., Dignam J., Wolmark N., DeCillis A., Emir B., Wickerham D.L. et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1673- 1682.
32. Fisher B., Dignam J., Wolmark N., Mamounas E., Constantino J., Poller W. et al. Lymphectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441 - 452.
33. Carber J. Clinical research in hereditary breast and ovarian cancer susceptibility. Abstract of 1st Milan Breast Cancer Conference. Milan 1999; 26.
34. Gelber R.D., Cole B.F., Goldhirsch A., Rose C., Fisher B., Osborne C.K. et al. Adjuvant chemotherapy plus tamoxifen alone for postmenopausal breast cancer: meta-analysis of quality-adjusted survival. *Lancet* 1996; 347: 1066- 1071.
35. Giuliano J.E. Sentinel node biopsy. Abstract of 1st Milan Breast Cancer Conference. Milan 1999; 9.
36. Goldhirsch A., Senn H.J., Click J.II., Gelber R.D. Meeting highlights: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 21: 1601 - 1608.
37. Goldhirsch A., Coates A.S., Colleoni M., Gelber R.D. Radiotherapy and chemotherapy in high-risk breast cancer (letter). *N Engl J Med* 1998; 338:330-331.
38. Goldhirsch A., Wood W.C., Senn H.J., Click J.H., Gelber R.D. Meeting highlights: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1441 - 1445.
39. Goldrisc A., Coates A.S., Colleoni M., Castiglioni-Gertsch M., Gelber R.D. Adjuvant chemoendocrine therapy in postmenopausal breast cancer: cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil dose and schedule may make a difference. International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1358 - 1362.
40. Hortobagyi G., Buzdar A. Current status of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer: progress and controversy. *Ca - A - Cancer Journal for clinicians* 1995; 45: 199 - 226.
41. International Breast Cancer Study Group. Effectiveness of adjuvant chemotherapy in combination with tamoxifen for node-positive postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1385 - 1394.
42. Jordan V.C. NSABP prevention trial and antioestrogen chemoprevention. Abstract of 1st Milan Breast Cancer Conference. Milan 1999; 15.
43. Kaufmann M., Jonat W., Abel V., Hilfrich J., Caffier H., Kreienberg R. et al. Adjuvant randomized trials of doxorubicin/cyclophosphamide versus doxorubicin/cyclophosphamide/tamoxifen and CMF chemotherapy versus tamoxifen in women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 454 - 460.
44. Kerbel R.S. A cancer therapy resistant to resistance. *Nature* 1997; 390: 335 - 336.
45. Levine M.N., Bramwell V.H., Pritchard K.L., Norris D.D., Shepherd L.E., Abu-Zahra J. et al. for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2651 - 2658.
46. Mauriac J., MacGrogan G., Arvil A. et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: A unicentre randomized trial with a 124-month median follow up. *Annals of Oncology* 1999; 10:47-52.
47. Miles D. Breast cancer tumors vaccines. *Cancer Treat Rev* 1997; Suppl 1:77-85.
48. Missel J.L., di Palma M., Delgado M., Plagne R., Chollet P., Fumoleau P. et al. Adjuvant treatment of node-positive breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, and vincristine versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil; final report after 16-year median follow up duration. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1136 - 1145.
49. Norton K. Evolving concepts in the systemic drug therapy of breast cancer. *Seminars in oncology* 24: 4: Suppl 10: 3 - 10.
50. Osborne C.K. Interactions of tamoxifen with cytotoxic chemotherapy for breast cancer. In: V.C.Jordan, editor. Long term tamoxifen for breast cancer. Madison: The University of Wisconsin Press 1994; 181 - 198.
51. Overgaard M., Hansen P. S., Overgaard J., Rose C., Andersson M., Bach F. et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 949 - 955.
52. Pagani O., O'Neill A., Castiglioni M., Gelber R.D., Goldhirsch A., Rudenslam C.M. et al. Prognostic impact of amenorrhea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. *Eur J Cancer* 1998; 34: 632 - 640.
53. Pritchard K.L., Paterson A.H., Fine S., Paul N.A., Zee B., Shepherd L.E. et al. Randomized trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy added to tamoxifen as adjuvant therapy in postmenopausal women with node-positive estrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer: a report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2302 - 2311.
54. Ragaz J., Jackson S.M., Le N., Plenderleith I.H., Spinelli J.J., Basco V.E. et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 956 - 962.
55. Rivkin S.E., Green S., Metch B., Cruz A.B., Abeloff M.D., Jewell W.R. et al. Adjuvant CM FVP versus tamoxifen versus concurrent CMFVP and tamoxifen for postmenopausal, node-positive, and estrogen receptor positive breast cancer patients: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2078 - 2085.

56. *Rose C., Andersen J., Axelsson C., BHchert-Toft M., Dombernowsky P., Hansen C. et al.* A randomized DBCG (trial of adjuvant tamoxifen (TAM)+radiotherapy (RT) vs TAM alone vs TAM+CMF in postmenopausal breast cancer patients with high risk of recurrence (meeting abstract) (abstract 57). Proc ASCO 1992; 11: 58.
57. *Semiglazov V.F., Topuzov E.E., Bavli J.L. et al.* Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage I-IIa breast cancer. Annals of Oncology 1994; 5:591 - 595.
58. *Siena S.* Dose-intensive therapies for breast cancer. Abstracts of 1st Milan breast cancer conference. Milan 1999; 19.
59. *Sikora K.* Gene therapy: from concept to reality. Abstracts of 1st Milan breast cancer conference. Milan 1999; 20.
60. *Sjogren S., Inganas M., Lindgren A., Holmberg L., Bergh J.* Prognostic and predictive value of c-erbB-2 overexpression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic markers. J Clin Oncol 1998; 16: 462 - 469.
61. *Sledge G.* Adjuvant chemotherapy: shifting rules, shifting roles. ASCO Education book 1999; 208 - 210.
62. *Smith I.E., Walsh G., Jones A., Prendiville J., Johnston S., Gusterson B. et al.* High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer. J Clin Oncol 1995; 13:424-429.
63. *Swedish Breast Cancer Cooperative Group.* Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1543 - 1549.
64. *Taylor C.W., Green S., Dalton W.S., Martino S., Rector D., Ingle J.N. et al.* Multicenter randomized clinical trial of doserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. J Clin Oncol 1998; 16:994 - 999.
65. *Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V., Viale G., Zurrada S., Bedoni M. et al.* Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. Lancet 1997; 349: 1864 - 1867.
66. *Veronesi U.* Tailoring regional approach, to maximize information and minimize surgery. Abstract of 1st Milan Breast Cancer Conference. Milan 1999; 23.
67. *Wih J., Bliss J. M., Coombes R.C., Woods E., Coombes G., Blijham G.H. et al.* for the International Collaborative Cancer Group (ICCG). A multicentre randomized trial of tamoxifen vs tamoxifen plus epirubicin in postmenopausal women with node-positive breast cancer (abstract 10). Proc ASCO 1996; 15: 109.
68. *Zujewski J., Nelson A., Abrams J.* Much ado about not... enough data: high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for breast cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 200 - 209.

Поступила 28.06.2000