



Таксотер в комбинированном и комплексном лечении больных раком молочной железы

Д.м.н. Е.М. ПОГОДИНА

В статье приводятся данные клинических исследований по применению Таксотера в комбинированном и комплексном лечении рака молочной железы, в том числе и у больных с высоким риском прогрессирования. Препарат продемонстрировал высокую эффективность как в антрациклинсодержащих схемах, так и в составе режимов, не содержащих антрациклин, в том числе с трастузумабом. В статье также приводятся наиболее часто употребляемые и широко используемые схемы адъювантной химиотерапии.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает третье место в мире среди злокачественных новообразований после рака легкого и желудка и первое – среди онкологических заболеваний у женщин, составляя 23% всех случаев неоплазий. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы неуклонно растут.

Несмотря на значительные успехи в диагностике, смертность от рака молочной железы в России не снижается вследствие выявления заболевания в поздние сроки. Рак молочной железы I–II стадий диагностируется у 62,1% больных, IV стадии – у 11,5%. У значительной части больных к моменту установления диагноза заболевание носит системный характер (концепция Фишера, 1983 г.).

Основным этапом комплексной комбинированной терапии РМЖ является хирургическое лечение. В настоящее время применяется радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц (аналог операции Маддена) и ра-

дикальная резекция в объеме ту-морэктомии с последующей лучевой терапией. Возможно также выполнение так называемых первично-реконструктивных оперативных вмешательств.

Большинству пациенток, включая случаи раннего рака, показано дополнительное лекарственное лечение, включающее в себя химиотерапию или гормонотерапию в предоперационном (неoadъювантном или индукционном) и адъювантном режимах. Предоперационная химиотерапия проводится как при первично-операбельном раке молочной железы (неoadъювантная), так и при местнораспространенном (индукционная).

Предоперационная химиотерапия более эффективна при высокой степени злокачественности, опухолях, отрицательных по рецепторам эстрогенов и прогестерона, высокой пролиферативной активности опухоли [1]. Основная цель неoadъювантной химиотерапии заключается в соз-

дании условий для выполнения органосохраняющих операций. Дополнительные задачи – воздействие на микрометастазы и оценка чувствительности опухоли к проводимому лечению по степени лечебного патоморфоза. Эффективность химиотерапии операбельного рака молочной железы в неoadъювантном и адъювантном режимах одинакова – показатели общей и безрецидивной выживаемости совпадают. При достижении полной регрессии опухоли (pCR или IV степень лечебного патоморфоза) выживаемость достоверно увеличивается (исследование NSABP B-18) [2].

Оптимальными режимами неoadъювантной химиотерапии являются антрациклин- и/или таксансодержащие комбинации, рекомендуемые для адъювантной химиотерапии. Обычно используют 6 курсов химиотерапии с оценкой эффекта каждые 2 цикла. При сравнительном исследовании эффективности антрациклинсодержащих схем и доцетаксела (Таксотер) (NSABP B-27) [3] было показано, что Таксотер приводит к достоверному увеличению в 2 раза частоты полной патоморфологической регрессии. Изучение отдаленных результатов выявило только тенденцию к улучшению показателей DFS и RFS у больных, получавших Таксотер, по сравнению с пациентами, получавшими лечение антрациклинами.

В случае недостаточного эффекта от первого режима неoadъювантной химиотерапии переход



Таблица. Схемы адъювантной химиотерапии

CMF (6 циклов каждые 4 недели):	
▪	циклофосфан 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни;
▪	метотрексат 40 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни;
▪	5-фторурацил (5-ФУ) 600 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни.
АС (4–6 циклов каждые 3 недели):	
▪	доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день;
▪	5-ФУ 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день.
ЕС (6–8 циклов каждые 3 недели):	
▪	эпирубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день;
▪	5-ФУ 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день.
ФАС (6 циклов каждые 3 недели):	
▪	5-ФУ 500 мг/м ² внутривенно в 1-й день;
▪	доксорубин 50 мг/м ² внутривенно в 1-й день;
▪	циклофосфан 500 мг/м ² внутривенно в 1-й день.
ФЕС 100 (6 циклов каждые 3 недели):	
▪	5-ФУ 500 мг/м ² внутривенно в 1-й день;
▪	эпирубин 100 мг/м ² внутривенно в 1-й день;
▪	циклофосфан 500 мг/м ² внутривенно в 1-й день.
CEF-120 (6 циклов каждые 4 недели):	
▪	циклофосфан 75 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни;
▪	эпирубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни;
▪	5-ФУ 500 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни.
САФ (6 циклов каждые 4 недели):	
▪	циклофосфан 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни;
▪	доксорубин 30 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни;
▪	5-ФУ 500 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни.
ТАС (6 циклов каждые 3 недели):	
▪	доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день;
▪	доксорубин 50 мг/м ² внутривенно в 1-й день;
▪	циклофосфан 500 мг/м ² внутривенно в 1-й день.
Целесообразна поддержка гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).	
АТ (6 циклов каждые 3 недели):	
▪	доксорубин 50 мг/м ² внутривенно в 1-й день;
▪	доцетаксел (Таксотер) 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день.
АС→Т:	
▪	АС (см. выше) 4 цикла каждые 3 недели, затем паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно в 1-й день 4 цикла каждые 3 недели.
АС→Т (Г-КСФ):	
▪	АС (см. выше) 4 цикла каждые 2 недели, затем паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно в 1-й день 4 цикла каждые 2 недели. С поддержкой Г-КСФ.
ФЕС→D:	
▪	ФЕС (см. выше) 3 цикла каждые 3 недели, затем доцетаксел 100 мг/м ² внутривенно в 1-й день 3 цикла каждые 3 недели.
А→CMF:	
▪	доксорубин 4 цикла каждые 3 недели, затем CMF 4 цикла каждые 4 недели.
А→D→CMF:	
▪	доксорубин 3 цикла каждые 3 недели, затем доцетаксел 3 цикла каждые 3 недели, затем CMF 4 цикла каждые 4 недели.



Использование различных вариантов адъювантного системного лечения, включающего в себя химиогормонотерапию после радикально проведенных операций, значительно улучшает отдаленные результаты, снижая риск рецидивирования и метастазирования.

на другие схемы не улучшает результаты лечения (исследование GEPARTRIO) [4].

Проведение дополнительной адъювантной химиотерапии после эффективного и достаточного по количеству курсов (6 и более) лечения не улучшает выживаемость. Для больных HER2-положительным РМЖ показано добавление трастузумаба в неоадъювантном режиме (исследование NOAH) [5].

Неоадъювантная гормонотерапия показана только больным в постменопаузе с высоким уровнем рецепторов эстрогенов в опухоли.

Основными причинами смерти больных раком молочной железы являются метастазирование и рецидивирование. Использование различных вариантов адъювантного системного лечения,

Основные стандарты адъювантной терапии рака молочной железы рассматриваются на конференции в Сан-Галлене и принимаются в результате консенсуса экспертов.

включающего в себя химиогормонотерапию после радикально проведенных операций, значительно улучшает отдаленные результаты, снижая риск рецидивирования и метастазирования. В таблице приведены наиболее употребляемые и широко используемые схемы адъювантной химиотерапии.

Доказано достоверное снижение 10-летнего риска смерти при использовании режима CMF (циклофосфан, метотрексат, фторурацил) по сравнению с контрольной группой на 4,3%, антрациклинов по сравнению с CMF – на 4,3%, таксанов по сравнению с антрациклинами – на 5,1% (EBCSTCG) [7, 8].

Основные стандарты адъювантной терапии рака молочной железы рассматриваются на конференции в Сан-Галлене и принимаются в результате консенсуса экспертов. Принятые ранее категории по консенсусу 2009 г. значительно упрощены. Так, адъювантная гормонотерапия показана при любом количестве эстрогенных рецепторов в опухоли; высокой эндокриночувствительностью считается наличие рецептороположительных клеток $\geq 50\%$. По консенсусу 2009 г. при принятии решения о назначении системной адъювантной терапии необходимо рассматривать 3 вопроса. Кому показана антиHER2+ терапия? Кому показана химиотерапия? [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

При лечении больных с HER2+ опухолями, определяемыми иммуногистохимическим методом (HER+++), или в результате FISH-реакции (FISH+), стандартно используется трастузумаб (Герцептин), который обеспечивает достоверное снижение риска развития рецидива и метастазов (HERA, NCCTG – N9831, BCIRG 006, Fin HER) [16–19]. Рекомендованная продолжительность лечения – 1 год. Трастузумаб может применяться по окончании всего курса адъювантной химиотерапии или одновременно с таксанами после антрациклинов. Не следует использовать трастузумаб одновременно с антрациклинами.

Адъювантная химиотерапия проводится при метастатическом поражении не менее 4 лимфатических узлов, высокой степени злокачественности опухоли, высоком уровне маркеров пролиферации, большом размере первичной опухоли или обширной перитуморальной сосудистой инвазии, не-

чувствительности к гормонотерапии, HER2-позитивном и трижды негативном раке молочной железы. Адъювантное лечение начинают с химиотерапии и по показаниям переходят на гормонотерапию. При высоком риске возникновения рецидивов и метастазов, особенно при опухолях, отрицательных на рецепторы эстрогенов и прогестерона, необходимо применение таксанов.

В настоящее время 572 пациента включено в 50 рандомизированных исследований для оценки эффективности Таксотера (USO 9735, BCIRG 001, GEICAM 9805, CALGB 9344, PACS 01) [20–24]. В ходе этих исследований удалось установить, что включение Таксотера в режим адъювантной химиотерапии достоверно улучшает как безрецидивную, так и общую выживаемость, особенно у больных с метастазами в регионарные лимфоузлы. Использование Таксотера у больных без метастазов при наличии неблагоприятных факторов прогноза также приводило к достоверному улучшению безрецидивной выживаемости. Результаты применения Таксотера не зависят от возраста, рецепторного статуса опухоли и поражения регионарных лимфоузлов.

Безрецидивная выживаемость (медиана наблюдения 5 лет) у больных, получавших паклитаксел 1 раз в 3 недели, достоверно хуже по сравнению с пациентами, получавшими Таксотер 1 раз в 3 недели: Таксотер превосходит паклитаксел по безрецидивной выживаемости, снижая риск возврата болезни на 19%.

Таким образом, Таксотер является важным компонентом комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы, особенно у больных с высоким риском прогрессирования. Препарат продемонстрировал высокую эффективность как в антрациклинсодержащих схемах, так и в составе режимов, не содержащих антрациклин, в том числе с трастузумабом. По сравнению с паклитакселом Таксотер не обладает высокой степенью нейротоксичности. ☺

Литература
→ С. 57