

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

# СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.А. Тюляндин, д-р мед. наук, проф.

*Представление о раке молочной железы как о системном заболевании, при котором уже на самых ранних этапах имеются отдаленные микрометастазы, является основанием для проведения системной предоперационной или послеоперационной (адьювантной) терапии у больных операбельным раком молочной железы. Воздействуя на микрометастазы, системная эндокринная или цитостатическая терапия способна увеличивать безрецидивную и общую выживаемость этой категории больных.*

Представление о раке молочной железы как о системном заболевании, при котором уже на самых ранних этапах имеются отдаленные микрометастазы, является основанием для проведения системной предоперационной или послеоперационной (адьювантной) терапии у больных операбельным раком молочной железы. Воздействуя на микрометастазы, системная эндокринная или цитостатическая терапия способна увеличивать безрецидивную и общую выживаемость этой категории больных. Рандомизированные исследования, проведенные в Европе и США в конце 70-х годов, убедительно показали, что химиотерапия улучшает прогноз больных пременопаузального возраста с наличием метастазов в региональных лимфатических узлах [4,17]. В середине 80-х годов назначение тамоксифена продемонстрировало улучшение отдаленных результатов лечения по сравнению с контролем в группе больных пожилого возраста [35, 39]. Эти результаты стимулировали поиск оптимальных режимов системной терапии и определение показаний к ее проведению в зависимости от факторов прогноза [11].

В сентябре 2001 г. стали доступны официальные рекомендации VII международной конференции по адьювантной терапии рака молочной железы, которая состоялась в феврале 2001 г. в Санкт Галлене (Швейцария) [27]. На этой конференции были рассмотрены важнейшие вопросы лечения операбельного рака молочной железы, которые послужили основой для выработки рекомендаций по проведению предоперационной и адьювантной терапии. Эти рекомендации и являются предметом рассмотрения данной работы.

## **Системная адьювантная терапия. Прогноз и предсказание эффекта системной адьювантной терапии**

Важнейшее отличие от прежних лет состоит в том, что сегодня всем операбельным больным раком молочной железы рекомендуется проведение системной адьювантной терапии. Важнейшими прогностическими факторами остаются наличие и число пораженных подмышечных лимфатических узлов. У больных с отсутствием метастазов в подмышечные лимфатические узлы прогноз определяется размерами первичной опухоли (pT), степенью дифференцировки опухолевых клеток и возрастом больной. Выбор адьювантной терапии базируется, в первую очередь, на информации о чувствительности опухоли к гормональным воздействиям, определяемой по содержанию рецепторов эстрогенов (РЭ) и/или прогестерона (РП) в опухолевой ткани. Считается, что опухоль потенциально гормоночувствительна, если по данным иммуногистохимического исследования даже 1% опухолевых клеток содержит рецепторы к стероидным гормонам. Остается неясным значение гиперэкспрессии HER2/neu, мутации p53, маркеров пролиферативной активности и многих других факторов.

## **Проведение адьювантной системной терапии у больных с отсутствием метастазов в подмышечные лимфатические узлы**

Больные с отсутствием метастазов в подмышечные лимфатические узлы могут быть разделены на группы низкого и высокого риска в зависимости от уровня РЭ в опухоли, размеров первичной опухоли, степени дифференцировки и возраста больной (табл. 1).

Выбор адьювантного лечения у больных с отсутствием метастазов в подмышечных лимфатических узлах зависит от группы риска (табл. 2). У боль-

ных с низкой степенью риска можно рекомендовать назначение тамоксифена или вообще отказаться от дополнительного лекарственного лечения. О правомочности последнего решения свидетельствуют результаты исследования Intergroup 102, по данным которого 5-летняя общая выживаемость больных с низкой степенью риска без адъювантной терапии составила 96% [31]. У больных с низким риском в пременопаузе изучается целесообразность выключения функции яичников с помощью аналогов LHRH, назначаемых на срок 2 года.

У больных с высокой степенью риска и отсутствием РЭ и/или РП в опухоли рекомендуется проведение адъювантной химиотерапии (6 курсов АС, FAC или CMF) независимо от состояния менструальной функции. У больных в пременопаузе с положительными рецепторами считается обязательным проведение химиотерапии с последующим назначением тамоксифена в течение 5 лет. Альтернативой химиотерапии у этой категории боль-

ных является выключение функции яичников с последующим назначением тамоксифена.

У больных в постменопаузе с положительными рецепторами основной адъювантной терапии является прием тамоксифена в течение не менее 5 лет. Вместе с тем, данные исследований NSABP-20 и Intergroup 102 свидетельствуют о целесообразности назначения химиотерапии всем больным с высоким риском, в том числе и при наличии менопаузы [20, 31]. Поэтому в рекомендациях Конференции отмечена возможность проведения химиотерапии с последующим назначением тамоксифена у больных в постменопаузе.

В старшей возрастной группе (старше 70 лет) основной адъювантной терапии должен быть тамоксифен. У больных с высоким риском и отсутствием РЭ и/или РП в опухоли может обсуждаться вопрос о назначении химиотерапии, при этом обязательно должны быть учтены общее состояние пациентки, сопутствующие заболевания и желание самой больной.

Таблица 1

Прогностические группы больных раком молочной железы при отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы [27]

Прогностические группы	Признаки
Низкий риск	РЭ+ и/или РП+ при наличии <b>всех</b> ниже перечисленных признаков: pT<2 см и степень дифференцировки I и возраст >35 лет
Высокий риск	РЭ- и РП- или РЭ+ и/или РП+ при наличии <b>хотя бы одного</b> из ниже перечисленных признаков: pT>2 см или степень дифференцировки II-III или возраст <35 лет

Таблица 2

Рекомендации по проведению адъювантной терапии при отсутствии метастазов в подмышечные лимфатические узлы [27]

Менструальный статус	Низкий риск	Высокий риск
<b>Гормоночувствительные опухоли</b>		
Менструирующие	Тамоксифен или ничего	Выключение функции яичников (или LHRH аналог) + тамоксифен [±химиотерапия] или химиотерапия + тамоксифен [±выключение функции яичников (или LHRH аналог)] или тамоксифен или выключение функции яичников (или LHRH аналог)
Постменопауза	Тамоксифен или ничего	Тамоксифен или химиотерапия + тамоксифен
<b>Гормонорезистентные опухоли</b>		
Менструирующие	-	Химиотерапия
Постменопауза	-	Химиотерапия

[ ] – рекомендации, целесообразность которых оценивается в настоящее время в рандомизированных клинических исследованиях.

### Проведение системной адъювантной терапии у больных с метастазами в подмышечные лимфатические узлы

Прогноз больных раком молочной железы с метастазами в подмышечные лимфатические узлы определяется, в первую очередь, числом пораженных лимфатических узлов. Тактика адъювантной терапии при наличии метастазов в подмышечных лимфатических узлах определяется состоянием менструальной функции и наличием РЭ и/или РП в опухоли (табл. 3). У больных в пременопаузе основой адъювантной терапии является химиотерапия. При числе метастазов в подмышечные лимфатические узлы менее 4 показано проведение 6 курсов антрациклин-содержащих комбинаций (CAF или AC) или 6 курсов классического CMF с пероральным приемом циклофосфана.

При наличии 4 и более метастазов необходима более длительная адъювантная химиотерапия. Этим больным можно рекомендовать 4 курса доксорубицина с последующим назначением 8 курсов CMF [42]. У больных с наличием положительных РЭ и/или РП показано назначение тамоксифена на срок не менее 5 лет. У больных с сохранной менструальной функцией и числом пораженных лимфатических узлов не более 3 в качестве адъювантной терапии допустимо выключение функции яичников с одновременным приемом тамоксифена.

Для больных в постменопаузе с положительными рецепторами основой адъювантной терапии является прием тамоксифена в течение 5 лет. Вместе с тем, как показали результаты соответствующих исследований, проведение 4 курсов химиотерапии антрациклин-содержащими комбинациями (AC или CAF) достоверно улучшает результаты лечения этой категории больных [1, 19]. Поэтому пациенткам в общем удовлетворительном состоя-

нии с наличием 4 и более метастазов в регионарные лимфатические узлы показано проведение на первом этапе химиотерапии с последующим приемом тамоксифена. Назначение тамоксифена (без химиотерапии) является достаточным для больных с числом метастазов в подмышечные лимфатические узлы менее 4 и высоким (более 50 фмоль/мг белка) содержанием рецепторов в опухоли. У больных в постменопаузе с отрицательными рецепторами показано проведение только адъювантной химиотерапии. Выбор режима адъювантной химиотерапии проводится в зависимости от числа пораженных подмышечных лимфатических узлов и аналогичен ранее описанному для больных в пременопаузе.

Больным пожилого возраста (старше 70 лет) при наличии РЭ и/или РП назначается только тамоксифен. В группе больных с высоким риском (отрицательные рецепторы, 4 и более метастазов в подмышечные лимфатические узлы) возможно проведение химиотерапии при общем удовлетворительном состоянии пациенток.

### Использование различных методов системной адъювантной терапии

#### Выключение функции яичников

Выключение функции яичников различными методами у больных операбельным раком молочной железы с сохранной менструальной функцией убедительно продемонстрировало улучшение отдаленных результатов по сравнению с контролем [12]. Проведение только адъювантной химиотерапии является недостаточным для молодых больных с положительными РЭ, что обусловлено неполным подавлением функции яичников используемыми комбинациями цитостатиков [29]. Выключение функции яичников сопровождается целым рядом серъ-

Таблица 3  
Рекомендации по проведению адъювантной терапии у больных с метастазами в подмышечные лимфатические узлы [27]

Гормоночувствительные опухоли	
Менструирующие	Химиотерапия + тамоксифен [±выключение функции яичников (или LHRH аналог)] или выключение функции яичников (или LHRH аналог) + тамоксифен [±химиотерапия]
Постменопауза	Химиотерапия + тамоксифен или тамоксифен
Гормонорезистентные опухоли	
Менструирующие	Химиотерапия
Постменопауза	Химиотерапия

**Примечание** [ ] – рекомендации, целесообразность которых оценивается в настоящее время в рандомизированных клинических исследованиях.

эзных непосредственных и отдаленных побочных эффектов, в связи с этим в последнее время происходит повсеместный отказ от выполнения овариоэктомии и переход к обратимой химической кастрации с помощью аналогов LHRH, например гозерелина. Введение гозерелина в дозе 2,8 мг подкожно каждые 4 недели в течение 2 лет с одновременным приемом тамоксифена в течение 5 лет обладает равной эффективностью по сравнению с адъювантной химиотерапией у больных с сохранной менструальной функцией и положительными стероидными рецепторами при числе метастатически пораженных лимфатических узлов не более 3 [3, 5, 8, 33, 34, 37, 38]. Считается оправданным назначение гозерелина и тамоксифена молодым больным, у которых менструальная функция после проведения адъювантной химиотерапии сохраняется. Изучается оптимальная продолжительность назначения гозерелина (2, 3 или 5 лет).

### Тамоксифен

Тамоксифен является основным препаратом для проведения адъювантной гормонотерапии у больных раком молочной железы с наличием стероидных рецепторов в опухоли как у постменопаузальных больных, так и у пациенток с сохранной менструальной функцией [13]. Бытующий в России запрет на применение тамоксифена у больных с сохранной менструальной функцией опровергают результаты первого мета-анализа, опубликованного в 1988 г. [10]. У 4127 больных моложе 50 лет с положительными рецепторами гормонов в опухоли назначение тамоксифена привело к уменьшению риска развития рецидива на 19%, а риска смерти – на 13%. Прием тамоксифена в суточной дозе 20 мг в течение 5 лет приводит к достоверному улучшению отдаленных результатов лечения (табл. 4). В настоящее время не получено доказательств того, что увеличение длительности приема свыше 5 лет улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости. Вместе с тем, показано, что даже позднее начало приема тамоксифена (более чем через 2 года после выполнения операции) улучшает отдаленные результаты у женщин с положительными рецепторами [9]. На основании существующего сегодня опыта рекомендуемая продолжительность приема тамоксифена составляет 5 лет.

Назначение тамоксифена не показано больным с рецептороотрицательными опухолями. Более того, совместное использование химиотерапии и тамоксифена у этой категории больных приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения [18, 32]. Эксперты посчитали необходимым подчеркнуть также, что пока применение ингибиторов ароматазы вместо тамоксифена с адъювантной целью допустимо только в рамках клинических исследований и не может быть рекомендовано в широкой практике.

Однако скорее всего ингибиторы ароматазы вскоре займут прочное место в адъювантной гормонотерапии, поскольку уже на 24-й Международной конференции по раку молочной железы в Сан-Антонио (декабрь 2001 г.) были сообщены предварительные результаты рандомизированного исследования АТАС [2], свидетельствующие об эффективности этой группы препаратов. В это исследование были включены 9366 больных операбельным (I–II стадии) раком молочной железы с положительными или неизвестными РЭ и/или РП в состоянии менопаузы (отсутствие менструаций в течение последнего года). Все больные были разделены на три группы. Больные первой группы получали анастрозол (Аримидекс) 1 мг, второй – тамоксифен 20 мг, а третьей группы – комбинацию этих препаратов. Препараты принимались перорально ежедневно в течение 5 лет.

Первый анализ показал статистически значимое уменьшение частоты местных рецидивов и отдаленных метастазов, а также контралатерального рака молочной железы и DCIS (уменьшение риска на 58%) при приеме анастрозола по сравнению с тамоксифеном. Анастрозол снижал риск прогрессирования по сравнению с тамоксифеном на 17% среди всех больных и на 22% – среди больных с положительными рецепторами. Комбинация анастрозола и тамоксифена не имела преимуществ перед тамоксифеном. Токсичность лечения была минимальной во всех группах, в то же время анастрозол значительно реже осложнялся маточными кровотечениями, приливами, прибавкой массы тела, тромбозами и тромбоземболиями, раком эндометрия.

Таким образом, предварительные результаты этого исследования свидетельствуют о большей

эффективности и лучшей переносимости анастрозола по сравнению с тамоксифеном. Проводимые в настоящее время исследования должны уточнить истинное значение ингибиторов ароматазы в сравнении с тамоксифеном в качестве адъювантной гормонотерапии. Снижение частоты контрала-

Таблица 4  
Зависимость эффективности адъювантной терапии тамоксифеном от длительности ее проведения [13]

Продолжительность приема тамоксифена	Число больных	Снижение риска	
		прогрессирования	смерти
1 год	9128	18%	10%
2 года	19622	25%	15%
5 лет	8349	42%	22%



терального рака молочной железы делает перспективным изучение ингибиторов ароматазы, в частности анастрозола, в профилактической гормонотерапии у женщин с повышенным риском развития этого заболевания.

### Химиотерапия

Продемонстрировав, хотя и умеренное, но статистически значимое улучшение безрецидивной и общей выживаемости, антрациклин-содержащие комбинации постепенно вытесняют из адъювантной терапии комбинацию CMF. Так, по данным мета-анализа 11 рандомизированных исследований с участием около 7000 больных, в которых сравнивалась эффективность CMF и антрациклин-содержащих комбинаций, последние уменьшают риск развития рецидива на 12 % и смерти на 11% по сравнению с CMF [14]. Это приводит к увеличению 5-летней безрецидивной выживаемости на 3,2% (54,1% и 57,3% при использовании CMF и антрациклинов соответственно) и 5-летней общей выживаемости на 2,7% (68,8% и 71,5% при использовании CMF и антрациклинов соответственно). Оптимальная доза доксорубицина в комбинациях составляет 50–60 мг/м<sup>2</sup>. Повышение дозы доксорубицина не улучшает результаты лечения, но увеличивает токсичность терапии, в то время как снижение дозы доксорубицина достоверно ухудшает показатели выживаемости [23, 30, 40]. Кроме того, оптимальным считается проведение 6 курсов адъювантной химиотерапии с включением антрациклинов, а не 4, как это было принято ранее [7, 24]. Классическая комбинация CMF с пероральным приемом циклофосфана в течение 14 дней может быть также использована при проведении адъювантной химиотерапии, особенно у больных с противопоказаниями к назначению антрациклинов или низким риском прогрессирования заболевания. Показано, что классический CMF с назначением перорального циклофосфана в течение 14 дней эффективнее суррогатных вариантов CMF с внутривенным введением циклофосфана [15, 26].

Молодой возраст больных (<35 лет) и число метастазов в подмышечных лимфатических узлах 4 и более свидетельствуют о высоком риске прогрессирования заболевания, несмотря на проведение стандартной адъювантной химиотерапии. В настоящее время таким больным может быть рекомендовано последовательное применение доксорубицина и CMF (табл. 5).

Адъювантное использование паклитаксела после нескольких курсов антрациклин-содержащих комбинаций стало популярным после публикации предварительных результатов одного рандомизированного исследования [30]. Однако последующий анализ, так же как и результаты другого рандомизированного исследования, не выявили улучшения отдаленных результатов от добавления паклитаксела, за исключением больных с отрицательными рецепторами. Поскольку при добавлении паклитаксела увеличивается продолжительность адъювантной химиотерапии, неизвестно, сам паклитаксел или увеличение продолжительности терапии ответственны за улучшение результатов в этой группе больных [7, 27].

доминированного исследования, не выявили улучшения отдаленных результатов от добавления паклитаксела, за исключением больных с отрицательными рецепторами. Поскольку при добавлении паклитаксела увеличивается продолжительность адъювантной химиотерапии, неизвестно, сам паклитаксел или увеличение продолжительности терапии ответственны за улучшение результатов в этой группе больных [7, 27].

### Системная предоперационная терапия

Для проведения системной предоперационной терапии чаще всего используется химиотерапия. Значение предоперационной гормонотерапии в настоящее время не определено. Использование тамоксифена у больных операбельным раком молочной железы старше 70 лет с положительными РЭ показало его недостаточную активность. Сравнение эффективности предоперационной терапии тамоксифеном и летрозолом выявило преимущество последнего в способности индуцировать непосредственный противоопухолевый эффект [15]. Однако до сегодняшнего дня нет сведений об отдаленных результатах проведения предоперационной гормонотерапии: имеет ли она преимущества перед предоперационной химиотерапией? Ответы на этот и многие другие вопросы должны быть получены в результате проводимых в настоящее время рандомизированных исследований.

Целью предоперационной химиотерапии у больной операбельным раком молочной железы является уменьшение размеров опухоли с целью выполнения органосохраняющего лечения, а также воздействие на первичный очаг и микрометастазы для улучшения прогноза заболевания. В литературе сообщены результаты нескольких рандомизированных исследований, посвященных изучению роли предоперационной химиотерапии [41]. В большинстве из них было показано, что предоперационная химиотерапия не улучшает результаты лечения больных операбельным раком молочной железы по сравнению с адъювантной. В качестве иллюстрации в данной работе будут использованы данные наиболее представительного исследования NSABP B-18 [21, 22]. В этом исследовании 1500 женщин, страдающих операбельным раком молочной железы, получали 4 курса химиотерапии комбинацией AC (доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед) до или после операции. В результате исследования были сделаны следующие выводы:

- эффективность предоперационной химиотерапии не уступает (но и не превосходит) результаты адъювантной химиотерапии. Показатели безрецидивной и общей выживаемости были одинаковыми для обеих групп (табл. 6);

Таблица 5

Результаты 10-летнего наблюдения за больными раком молочной железы с 4 и более метастазами в подмышечные лимфатические узлы: последовательное и альтернирующее назначением доксорубицина и CMF [42]

Режим	Безрецидивная выживаемость	Общая выживаемость
Доксорубицин 75 мг/м <sup>2</sup> внутривенно x 3 нед x 4 курса CMF x 3 нед x 8 курсов циклофосфан 600 мг/м <sup>2</sup> метотрексат 40 мг/м <sup>2</sup> 5-фторурацил 600 мг/м <sup>2</sup>	42%	58%
	p=0,002	p=0,002
CMF x 2/Доксорубицин x 1 x 3 нед x 12 курсов	28%	44%

· при проведении предоперационной химиотерапии полный эффект был зарегистрирован у 36% больных, частичный – у 43%, стабилизация – у 18% и прогрессирование – у 3%. При морфологическом исследовании у 13% больных была подтверждена полная резорбция опухолевой ткани. Эффект от химиотерапии коррелировал с продолжительностью безрецидивного периода, но не оказывал существенного влияния на продолжительность жизни. Только в группе больных с морфологически подтвержденной полной регрессией было отмечено статистически значимое увеличение 5-летней безрецидивной и общей выживаемости;

· предоперационная химиотерапия позволила уменьшить стадию заболевания как за счет уменьшения размеров первичной опухоли (частота объективного эффекта первичной опухоли на химиотерапию составила 80%), так и подмышечных лимфатических узлов (полная клиническая регрессия отмечена у 73% больных с ранее пальпируемыми узлами, из них у 32% – морфологически подтвержденная). Частота обнаружения метастазов в подмышечных лимфатических узлах составила 41% в группе предоперационной химиотерапии и 57% – в группе адьювантной химиотерапии. Все это позволило несколько повысить частоту выполнения органосохраняющих операций, которая составила 67% и 60% в группах предоперационной и адьювантной химиотерапии соответственно.

На основании результатов этого и других исследований экспертами Седьмой международной конференции по адьювантной терапии рака молочной железы был сделан вывод о том, что пре-

доперационная химиотерапия не улучшает отдаленных результатов лечения, и в настоящее время ее проведение показано лишь тем больным, у которых невозможно выполнение органосохраняющей операции на первом этапе [27].

Означает ли это, что применение предоперационной химиотерапии не имеет перспектив? Отнюдь нет. Предоперационная химиотерапия может быть использована, в первую очередь, у больных, которым выполнение органосохраняющей операции на первом этапе не представляется возможным. В этом случае успешная предоперационная химиотерапия даст возможность выполнить подобную операцию. Исследование В-18 убедительно показало, что достижение морфологически подтвержденной полной регрессии опухоли достоверно улучшает отдаленные результаты лечения. Таким образом, полная морфологическая регрессия служит индикатором высокой чувствительности к проводимой химиотерапии не только первичного очага, но и отдаленных микрометастазов. Именно успешная элиминация отдаленных микрометастазов приводит к улучшению безрецидивной и общей выживаемости. Становится очевидным, что целью проведения предоперационной химиотерапии является морфологически подтвержденное полное уничтожение первичной опухоли. Все остальные клинические эффекты не имеют принципиального значения.

Каким же образом мы можем повысить эффективность предоперационной химиотерапии? Существуют несколько путей решения этой проблемы:

- увеличение числа курсов предоперационной химиотерапии;
- использование современных эффективных противоопухолевых препаратов, например, таксанов;
- более тщательный отбор больных с факторами, предсказывающими высокую эффективность предоперационной химиотерапии;
- ранняя оценка эффективности проводимой предоперационной химиотерапии.

Таблица 6

Отдаленные результаты исследования NSABP В-18 [21, 22]

	5-летняя безрецидивная выживаемость, %	5-летняя общая выживаемость, %
Предоперационная химиотерапия	67,3	80
Адьювантная химиотерапия	66,7	79,6
Эффект химиотерапии:		
· полный	75,9	81,5
· частичный	63,5	78,4
· стабилизация и прогрессирование	60,3	76,9
· <b>морфологически полный</b>	<b>83,6</b>	<b>87,2</b>

На 24-й ежегодной конференции по раку молочной железы в Сан-Антонио (США) были сообщены предварительные результаты двух рандомизированных исследований по использованию предоперационной химиотерапии, которые позволяют оценить перспективность первых двух из вышеперечисленных подходов. Французские исследователи оценили целесообразность проведения 6 курсов химиотерапии с использованием комбинации доксорубина (60 мг/м<sup>2</sup>) и паклитаксела (200 мг/м<sup>2</sup> 3 ч.) по сравнению с 4 курсами [25]. Увеличение количества курсов лечения на предоперационном этапе привело к повышению частоты достижения морфологически подтвержденных полных регрессий опухоли с 17% до 28%. Исследование NSABP-27 предполагает проведение 4 курсов предоперационной химиотерапии АС всем больным [36]. Во второй группе после выполнения операции будет проведено адъювантное лечение 4 курсами доцетаксела. В третьей группе лечение доцетакселом будет проведено на предоперационном этапе.

#### Исследование NSABP B-27 [36]

- АС x 4 курса → операция
- АС x 4 курса → операция → доцетаксел x 4 курса
- АС x 4 курса → доцетаксел x 4 курса → операция

Сообщены непосредственные результаты проведения 4 курсов АС и сочетания 4 курсов АС и 4 курсов доцетаксела. Добавление доцетаксела и увеличение продолжительности предоперационной химиотерапии привело к двукратному увеличению числа морфологически полных регрессий опухоли с 14% для АС до 26% для АС + доцетаксел.

Предварительные результаты двух исследований подчеркивают перспективность интенсификации предоперационной химиотерапии за счет увеличения числа курсов лечения и включения новых эффективных цитостатиков. Увеличение

числа морфологически полных эффектов должно привести к значительному улучшению отдаленных результатов у больных с морфологически полной резорбцией опухоли.

## Заключение

Стратегия и тактика системной предоперационной и адъювантной терапии у больных раком молочной железы постоянно совершенствуются. Многие нерешенные вопросы являются стимулом для планирования многоцентровых рандомизированных исследований. Итогом такого рода исследований стала рекомендация проведения адъювантной системной терапии всем больным операбельным раком молочной железы независимо от менструального и рецепторного статуса, а также состояния подмышечных лимфатических узлов. Подчеркивается возрастающая роль выключения функции яичников у больных с сохранной менструальной функцией. В ежедневную практику входят новые препараты, мишенями которых являются рецепторы факторов роста, переносчики сигналов, регуляторы клеточного цикла, ингибиторы апоптоза и ангиогенеза. Показано, что эти препараты обладают не только самостоятельной противоопухолевой активностью, но способны в значительной степени усиливать эффект других противоопухолевых препаратов. Важнейшим инструментом для получения новых сведений об эффективности того или иного лечебного подхода, тестирования новых идей и теорий являются рандомизированные исследования с широким международным участием. Результаты подобных исследований позволяют надеяться на то, что в ближайшие годы онкологи получат в свои руки новые эффективные лекарственные препараты, применение которых на предоперационном этапе или адъювантно предотвратит прогрессирование болезни и смерть у наибольшего числа больных.

## Литература

1. Albain K.S., Green S., Osborne K. et al. Tamoxifen versus cyclophosphamide, adriamycin and 5-FU plus either concurrent or sequential tamoxifen in postmenopausal, receptor-positive, node-positive cancer: a Southwest Oncology Group phase III intergroup trial (SWOG-8814, INT-0100) // *Proc. ASCO*. – 1997. – Vol. 16. – P. 128a.
2. Baum M., on behalf of the ATAC Trialists' Group. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in combination) adjuvant breast cancer trial in post-menopausal women. *Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*. – 2001. Vol. 69. – P. 210 (abstr. 8).
3. Boccardo F., Rubagotti A., Amoroso D. et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-perimenopausal breast cancer patients: Results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group O2 Randomized Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2000. Vol. 18. – P. 2718-2727.
4. Bonadonna G., Brussamolino E., Valagussa P. et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1976. – Vol. 294. – P. 405-410.
5. Castiglione-Gertsch M., Price K.N., Nasi M.L. et al. Is the addition of adjuvant chemotherapy always necessary in node negative (N-) postmenopausal breast cancer patients (Pts) who receive tamoxifen (TAM)? First results of IBCSG Trial IX // *Proc. ASCO*. – 2000. – Vol. 19. – P. 73a (abstr. 281).



6. 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.
7. Colleoni M., Gelber R.D., Gelber S. et al. How to improve timing and duration of adjuvant chemotherapy // *Breast.* – 2001. – Vol. 10. – P. 101-105.
8. Davidson N., O'Neill A., Vukov A. et al. Effect of chemohormonal therapy in premenopausal, node (+), receptor (+) breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group phase III intergroup trial (E5188, INT-0101) // *Proc. ASCO.* – 1999. – Vol. 18. – P. 67a (abstr. 249).
9. Delozier T., Switsters O., Genot J.Y. et al. Delayed adjuvant tamoxifen: Ten-year results of a collaborative randomized controlled trial in early breast cancer (TAM-02 trial) // *Ann. Oncol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 515-519.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: an overview of 61 randomized trials among 28 896 women // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 319. – P. 1681-1692.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy: 133 randomized trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women // *Lancet.* – 1992. – Vol. 339. – P. 1-15-71-85.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Ovarian ablation in early breast cancer: Overview of the randomized trials // *Lancet.* – 1996. – Vol. 348. – P. 1189-1196.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1451-1467.
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 930-942.
15. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J. et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study // *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 1527-1532.
16. Engelsman E., Klijn J.C., Rubens R.D. et al. «Classical» CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer: An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Phase III Trial (10808) // *Eur. J. Cancer.* – 1991. – Vol. 27. – P. 966-970.
17. Fisher B., Carborne P., Economou S.G. et al. L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer: a report of early findings // *N. Engl. J. Med.* – 1975. – Vol. 292. – P. 117-122.
18. Fisher B., Redmond C., Brown A. et al. Adjuvant chemotherapy with and without tamoxifen in the treatment of primary breast cancer: 5-year results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial // *J. Clin. Oncol.* – 1986. – Vol. 4. – P. 459-471.
19. Fisher B., Redmond C., Legault-Poisson S. 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 tumor responsive to tamoxifen: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16 // *J. Clin. Oncol.* – 1990. – Vol. 8. – P. 1005-1018.
20. Fisher B., Dignam J., DeCillis A. et al. The worth of chemotherapy and tamoxifen over tamoxifen alone in node negative patients with estrogen-receptor positive invasive cancer: first results from NSABP B-20 // *Proc. ASCO.* – 1997. – Vol. 16. – P. 1a.
21. Fisher B., Brown A., Mamounas E. 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. – Vol. 15. – P. 2483-2493.
22. Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 2672-2685.
23. French Adjuvant Study Group: Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 602-611.
24. Fumoleau P., Bremond A., Kerbrat P. et al. Better outcome of premenopausal node-positive breast cancer patients treated with 6 cycles vs 3 cycles of adjuvant chemotherapy: Eight year follow-up results of FASG 01 // *Proc. ASCO.* – 1999. – Vol. 18. – P. 67a (abstr. 252).
25. Fumoleau P., Tubiana-Hulin M., Romieu G. et al. A randomized phase II study of 4 or 6 cycles of Adriamycin/Taxol as neoadjuvant treatment of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment. Special issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2001.* – Vol. 69. – P. 298 (abstr. 508).
26. Goldhirsch A., Colleoni M., Coates A.S. et al. Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: Are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG) // *Ann. Oncol.* – 1998. – Vol. 9. – P. 489-493.
27. Goldhirsch A., Francis P., Castiglione-Gertsch M. et al. Taxanes as adjuvant for breast cancer // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 507 (letter).
28. Goldhirsch A., Glick G.H., Gelber R.D. et al. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 3817-3827.



29. Goldhirsch A., Gelber R.D., Yothers F. et al. Adjuvant treatment of very young women with breast cancer: Need for tailored treatments // *J. Nat. Cancer Inst.* (in press).
30. Henderson I.C., Berry D., Demetri G. et al. Improved disease-free (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (A) dose level in the adjuvant chemotherapy of patients (pts) with node-positive primary breast cancer (BC) // *Proc. ASCO.* – 1998. – Vol. 17. – P. 101a (abstr. 390A).
31. Hutchins L., Green S, Ravdin P. et al. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: first results of Intergroup trial INT 0102 // *Proc. ASCO.* – 1998. – Vol. 17. – P. 1a (abstr.).
32. International Breast Cancer Study Group: Effectiveness of adjuvant chemotherapy in combination with tamoxifen for node-positive postmenopausal breast cancer patients // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 1385-1394.
33. Jakesz R., Hausmaninger H., Samonigg H. et al. Comparison of adjuvant therapy with tamoxifen and goserelin vs CMF in premenopausal stage I and II hormone-responsive breast cancer patients: Four-year results of Austrian Breast Cancer Study Group (ABCSG) Trial 5 // *Proc ASCO.* – 1999. – Vol. 18. – P. 67a (abstr. 250).
34. Jonat W. Node positive breast cancer: Preliminary efficacy, QOL and BMD results from the ZEBRA Study – The ZEBRA (Zoladex Early Breast Cancer Research Association) Trialist's Group // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2000. – Vol. 64. – P. S29 (abstr. 13).
35. Nolvadex Adjuvant Trial Organization. Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer // *Brit. J. Cancer.* – 1988. – Vol. 57. – P. 608-611.
36. NSABP Investigators. The effect of primary tumor response of adding sequential Taxotere to Adriamycin and cyclophosphamide: preliminary results from NSABP protocol B-27. *Breast Cancer Research and Treatment. Special issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2001.* – Vol. 69. – P. 210 (abstr. 5).
37. Roche H.H., Kerbrat P.P., Bonnetterre J. Complete hormonal blockade versus chemotherapy in premenopausal early stage breast cancer patients with positive hormone receptors and 1-3 node-positive tumors: results of the FASG 06 Trial // *Proc. ASCO.* – 2000. – Vol. 19. – P. 72a (abstr. 279).
38. Rutqvist L.E. Zoladex and tamoxifen as adjuvant therapy in premenopausal breast cancer: a randomised trial by the Cancer Research Campaign (C. R. C.) Breast Cancer Trials Group, the Stockholm Breast Cancer Study Group, the South-East Sweden Breast Cancer Group & the Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologia (G. I. V. I. O) // *Proc. ASCO.* – 1999. – Vol. 18. – P. 67a (abstr. 251).
39. Scottish Cancer Trials Office. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer // *Lancet.* – 1987. – Vol. 2. – P. 171-175.
40. Wood W.C., Budman D.R., Korzun A.H. et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 1253-1259.
41. Wolff A.C., Davidson N.E. Primary Systemic Therapy in Operable Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 1558-1569.
42. Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes: Ten-year results // *J. Amer. Med. Assoc.* – 1995. – Vol. 273. – P. 542-547.