

ХИМИОТЕРАПИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д-р мед. наук проф. С. А. Тюляндин

*Химиотерапия (ХТ)
является одним из
основных методов
лечения больных раком
молочной железы (РМЖ).*

Химиотерапия (ХТ) является одним из основных методов лечения больных раком молочной железы (РМЖ). В данной работе представлена эффективность противоопухолевых препаратов и их комбинаций при лечении этого заболевания.

МОНОХИМИОТЕРАПИЯ (ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ЦИТОСТАТИКОВ)

РМЖ чувствителен ко многим противоопухолевым препаратам (табл. 1). До настоящего времени наиболее популярными как для проведения монокимиотерапии, так и для комбинированной химиотерапии являются циклофосфамид, 5-фторурацил, метотрексат и доксорубин. Именно эти препараты входят в составы наиболее популярных комбинаций, таких как CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил), CAF (циклофосфамид, доксорубин, 5-фторурацил) и AC (доксорубин, циклофосфамид).

Антрациклины (доксорубин, эпирубин, липосомальный доксорубин, митоксантрон, лозоксантрон)

Доксорубин до недавнего времени был наиболее эффективным цитостатиком при метастатическом РМЖ. При назначении доксорубина в дозе 60-75 мг/м² внутривенно каждые 3 нед частота объективного эффекта составляла 50-60% [28]. Доксорубин обладает умеренной токсичностью. Кумулятивная токсичность доксорубина проявляется в повреждении миокарда со снижением его сократительной способности и возникновением клинических симптомов хронической сердечной недостаточности. У 10% больных, получивших суммарную дозу доксорубина более 500 мг/м², возможно развитие сердечной недостаточности [75].

Таблица 1. Эффективность цитостатиков у больных метастатическим РМЖ [60]

Препарат	Частота объективного противоопухолевого эффекта	
	Первая линия ХТ (%)	Вторая линия ХТ (%)
Доцетаксел	50-73	44-66
Доксорубин	40-50	15-25
Паклитаксел	32-62	26-33
Винорельбин	40-44	17-36
Топотекан	36	-
Митоксантрон	20-35	15-25
Циклофосфамид	34	-
5-Фторурацил	34	-
Метотрексат	34	-
Тиофосфамид	29-37	-
Митомицин С	22	-
Винбластин	21	-
Винкристин	21	-
Хлорбутин	20	-

Эпирубин, производное доксорубина, в эквивалентных дозах обладает равной противоопухолевой активностью и меньшей кардиотоксичностью. Соотношение дозы доксорубина и эпирубина составляет 1:1,5-2 (т. е. дозе доксорубина 50 мг/м² соответствует 75-100 мг/м² эпирубина). В монорежиме доза эпирубина может составлять 100-120 мг/м² внутривенно каждые 3 нед, в комбинациях – 80-

100 мг/м². Меньшая кардиотоксичность позволяет увеличить суммарную дозу препарата до 1000 мг/м² без риска развития сердечной недостаточности.

К новым лекарственным формам доксорубицина можно отнести его соединение с липосомами. *Липосомальный доксорубицин* в течение более длительного времени циркулирует в крови и в большей концентрации накапливается в опухолевой ткани. Длительное время полураспада липосомального доксорубицина имитирует длительную внутривенную инфузию обычного доксорубицина и обладает характерной для этого метода введения токсичностью (стоматит и диарея). Липосомальный доксорубицин вызывает меньшую гематологическую и кардиотоксичность, алопецию, тошноту и рвоту по сравнению со струйным введением доксорубицина. Липосомальный доксорубицин доксил был изучен как в режиме монотерапии, так и в комбинации с паклитаксолом, доцетаксолом, винорельбином и циклофосфамидом при проведении исследований по II фазе [30, 38, 39, 51]. Доксил продемонстрировал высокую эффективность и меньшую кардиотоксичность по сравнению с доксорубицином. Другой липосомальный доксорубицин *TLC D-99* в рандомизированном исследовании показал равную эффективность, но меньшую токсичность по сравнению с доксорубицином [4, 27]. Если в проводящихся в настоящее время рандомизированных исследованиях подтвердится равная эффективность и меньшая токсичность липосомальных форм доксорубицина по сравнению со стандартным доксорубицином, то это будет основанием для их широкого использования при лечении РМЖ, особенно в случае проведения адъювантной терапии.

Митоксантрон относится к производным антрацендиона и по своей химической структуре и механизму действия близок к антрациклинам. Митоксантрон в дозе 14 мг/м² обладает меньшей токсичностью (тошнота и рвота, алопеция, стоматит) по сравнению с антрациклинами. Важнейшим преимуществом митоксантрона является практически полное отсутствие кардиотоксичности при использовании в стандартных дозировках (суммарно менее 150 мг/м²). Вместе с тем митоксантрон существенно уступает доксорубицину с точки зрения противоопухолевой эффективности и поэтому не может быть его альтернативой [50]. Но митоксантрон можно рекомендовать тем больным, которые имеют признаки снижения сократительной способности миокарда, т. е. имеют противопоказания к назначению антрациклинов.

Лозоксантрон – новое производное антрапиразола, имеющее более высокую противоопухолевую активность и равную токсичность по сравнению с митоксантроном [35]. Эффективность препарата у ранее нелеченных больных РМЖ составила 46 и 64%, у больных, получавших химиотерапию, – 36 и 63% [61, 66, 73]. Изучается эффективность препарата в комбинации с паклитаксолом и циклофосфамидом. Предварительные результаты применения лозоксантрона в комбинации с паклитаксолом в качестве химиотерапии первой линии у больных РМЖ позволили получить противоопухолевый эффект у 54% больных [37]. Таким образом, лозоксантрон заслуживает дальнейшего изучения как препарат, обладающий сравнимой с доксорубицином

эффективностью, но не имеющий кардиотоксичности.

Антиметаболиты (5-фторурацил, метотрексат, капецитабин, урацил-фторафур, ралтитрексид, гемцитабин, эдатрексат)

5-фторурацил и метотрексат – старейшие препараты из группы антиметаболитов, используемые для лечения РМЖ. Для 5-фторурацила было показано, что механизм противоопухолевого эффекта зависит от способа введения препарата (внутривенный струйный или инфузионный длительный). Длительная внутривенная инфузия 5-фторурацила может быть эффективной у больных с прогрессированием на струйном введении [1]. Поэтому инфузии 5-фторурацила широко используются в качестве химиотерапии второй-третьей линии у больных РМЖ. В настоящее время были синтезированы пероральные препараты-предшественники 5-фторурацила, которые имитируют длительную внутривенную инфузию. К ним относятся капецитабин и урацил-фторафур (UFT).

Капецитабин (кселода) после перорального приема и метаболической активации создает в крови концентрацию 5-фторурацила, аналогичную таковой при инфузионном введении 5-фторурацила в суточной дозе 300 мг/м² [72]. Одновременно подтверждено, что прием капецитабина обеспечивает высокую концентрацию 5-фторурацила в опухолевой ткани [56]. Препарат в дозе 2,5 г/м² 2 раза в сутки в 1-14-й день каждые 28 дней, рекомендованный в качестве химиотерапии второй линии 162 больным РМЖ, продемонстрировал положительный противоопухолевый эффект у 20% больных [7]. Капецитабин обладал равной эффективностью (25%) с CMF у пожилых больных [48]. У больных с прогрессированием на антрациклинах эффективность капецитабина составила 36% и была сопоставима с таковой при использовании паклитаксела [44].

Другим пероральным антиметаболитом является UFT: комбинация урацила и фторафура в соотношении 1:4. Фторафур является предшественником 5-фторурацила, а урацил усиливает противоопухолевый эффект последнего. Эффективность препарата у больных с предшествующей терапией антрациклинами составила 19-29% [14, 36]. Комбинация UFT, лейковорина и метотрексата оказалась эффективной у 38% больных с прогрессированием после проведения высокодозной химиотерапии [41].

Ралтитрексид (тамудекс) – прямой ингибитор фермента тимидилатсинтазы, играющей ключевую роль в синтезе пуриновых оснований для ДНК и РНК, был использован у больных РМЖ с прогрессированием после адъювантной химиотерапии антрациклинами. Препарат назначали в дозе 3 мг/м² каждые 3 нед, при этом частота объективного противоопухолевого эффекта составила 26% при хорошей переносимости лечения [62].

Гемцитабин (гемзар) – аналог существующего нуклеозида деоксицитидина, блокирует фермент рибонуклеотидредуктазу, что приводит к дефициту диоксинуклеотидов, необходимых для синтеза ДНК. При этом гемцитабин активно встраивается в структуру ДНК, что приводит к нарушению синтеза ДНК и РНК. При назначении препарата больным РМЖ после предшествующей адъювантной химиотерапии или химиотерапии первой

линии в дозе 725 мг/м² еженедельно в течение 3 нед частота объективного эффекта средней продолжительностью 13,5 мес составила 25% [10]. В настоящее время изучается возможность включения гемцитабина в комбинации с антрациклинами или таксанами.

Очевидно, что новые антиметаболиты, обладая умеренной эффективностью и хорошей переносимостью, являются перспективными кандидатами для комбинаций с антрациклинами и таксанами для повышения эффективности химиотерапии первой линии у больных РМЖ. Самостоятельно они могут использоваться в качестве химиотерапии второй линии, особенно при резистентности к антрациклинам и таксанам.

Таксаны (паклитаксел, доцетаксел)

В основе противоопухолевого механизма обоих препаратов лежит их способность полимеризировать белок тубулин, основу микротрубочек клетки, тем самым нарушая способность последних формировать веретено деления и прерывая клеточный цикл опухолевой клетки в фазе митоза. Опубликованные ранее в литературе обзоры дают более подробное представление о механизме действия и фармакологических свойствах таксанов [3, 55, 74].

Паклитаксел и **доцетаксел** были тщательно изучены у больных диссеминированным РМЖ.

Паклитаксел обладает значительной противоопухолевой активностью при этой локализации рака. Так, эффективность его в дозах 175–250 мг/м² у ранее нелеченных больных составляет, по данным различных авторов, 29–62% при средней продолжительности регресса 8–9 мес [31, 46, 53, 58, 65].

Паклитаксел эффективен и при проведении второй линии химиотерапии, а также у многократно леченных больных с резистентными к антрациклинам опухолями, т. е. в группе пациентов, практически не имевших ранее перспектив в лечении. В зависимости от характера резистентности к антрациклинам эффективность паклитаксела составила 19–55% при средней продолжительности регресса 8–9 мес [31, 46, 58]. На основании приведенных выше данных паклитаксел был рекомендован для проведения химиотерапии второй линии у больных РМЖ, в том числе при наличии клинических признаков резистентности к антрациклинам.

Для проведения монотерапии паклитакселом или использованием его в комбинациях была рекомендована 3-часовая инфузия паклитаксела в дозе 175 мг/м². Повышение дозы препарата до 210–250 мг/м² не увеличивает эффективность, но значительно усиливает гематологическую и неврологическую токсичность [77]. Длительная инфузия паклитаксела (24 ч) увеличивает частоту объективных эффектов (с 40% до 50% у ранее нелеченных больных), но не приводит к увеличению продолжительности жизни и сочетается с выраженной нейротоксичностью [40].

В последнее время стало популярным еженедельное введение паклитаксела в дозе 100 мг/м² в виде 1-часовой инфузии в течение 6–8 нед. Такое лечение позволяет усилить интенсивность проведения химиотерапии (интенсивность дозы) без увеличения токсичности. Этот режим введения паклитаксела оказался эффективным у 53% больных независимо от предшествующего

лечения антрациклинами [57].

Эффективность монокимиотерапии паклитакселом по сравнению со стандартными методами лечения при РМЖ была проанализирована в трех рандомизированных исследованиях. В исследовании EORTC 333 больным метастатическим РМЖ, большинство из которых ранее получали адьювантную терапию CMF, назначали либо паклитаксел в дозе 200 мг/м² в течение 3 ч либо доксорубин в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед 6–8 курсов. Частота объективного эффекта составила 25% для паклитаксела и 41% для доксорубина, среднее время до прогрессирования 4,1 и 7,3 мес соответственно [49]. В рамках исследования ECOG была показана равная эффективность и токсичность монокимиотерапии паклитакселом в дозе 175 мг/м² в виде инфузии в течение 24 час каждые 3 нед и доксорубином в дозе 60 мг/м² каждые 3 нед [59]. Частота объективных эффектов составила 33 и 34%, медиана времени до прогрессирования – 5,9 и 6,2 мес и медиана продолжительности жизни – 22 и 20 мес соответственно. Результаты лечения паклитакселом в дозе 175 мг/м² в виде 3-часовой инфузии сравнили с эффективностью лечения комбинации CMF + преднизолон [5]. Частота объективных эффектов (30 и 36% соответственно) и медиана времени до прогрессирования (5,3 и 6,5 мес) свидетельствовали о близкой эффективности двух изученных методов лечения. При более долгосрочном наблюдении продолжительность жизни больных, получавших паклитаксел, достоверно больше, чем в группе CMF.

В отличие от паклитаксела клинические испытания доцетаксела проводились в режиме одночасовой инфузии в дозе 75–100 мг/м². В качестве химиотерапии первой линии эффективность доцетаксела в дозе 75 мг/м² составила 40–52% при средней продолжительности регресса 7,7 мес [15, 71]. При назначении доцетаксела в дозе 100 мг/м² частота объективных эффектов составила 53–87% при средней продолжительности регресса 8,3 мес [12, 18, 21, 34]. Была отмечена высокая активность препарата у больных с метастазами в печень, наличие которых является крайне неблагоприятным прогностическим фактором: частота достижения объективных эффектов в этой группе составила 60%, а продолжительность регрессии – 7–8 мес.

Многообещающими были результаты, полученные и при проведении второй и последующих линий химиотерапии доцетакселом. Р. М. Ravdin [52] обобщил итоги трех многоцентровых исследований, в которых приняли участие 134 больных с резистентными к доксорубину опухолями, которым проводилось лечение доцетакселом в дозе 100 мг/м² каждые 3 нед. Частота объективных эффектов составила 41% при средней продолжительности регрессии 6 мес. На основании этих исследований доцетаксел был рекомендован в качестве химиотерапии второй линии у больных РМЖ с резистентностью к антрациклинам.

Интересные результаты были получены S. Chan и соавт., которые сравнили эффективность доцетаксела в дозе 100 мг/м² и доксорубина в дозе 75 мг/м² [11]. В рандомизированном исследовании приняли участие 312 больных, из них 49% больных ранее получали химиотерапию адьювантно, 45% – по поводу прогрессирования болезни, 6% больных получали в прошлом оба

вида терапии. Частота объективных эффектов составила 47% в группе больных, получавших доцетаксел, и 32% - при лечении доксорубицином ($p=0,04$). Оба режима обладали примерно равной гематологической токсичностью (нейтропения III-IV степени в 96 и 97%). Отдаленные результаты не сообщаются. Авторы делают вывод о том, что в эквивалентных по миелосупрессивным свойствам дозах доцетаксел обладает большей эффективностью, чем доксорубицин.

Винкалкалоиды (винорельбин)

Винорельбин (навельбин) – новое производное винкалкалоидов, мишенью которого являются микротрубочки опухолевой клетки. При проведении клинических испытаний было определено, что оптимальным режимом введения винорельбина является еженедельный прием препарата в дозе 25-30 мг/м² в течение 3-6 нед. Основным проявлением токсичности винорельбина является нейтропения и периферическая нейропатия.

Опубликованы результаты нескольких исследований, изучавших активность винорельбина в качестве химиотерапии первой линии у больных РМЖ. По данным различных авторов, частота объективных эффектов составила 35-60% при средней продолжительности регрессии 5-9 мес и продолжительности жизни 13-18 мес [9, 22, 54, 76, 78].

Винорельбин – активный препарат при проведении химиотерапии второй линии. Объективные эффекты продолжительностью 4-8 мес регистрируются у 20-31% больных, а медиана продолжительности жизни с момента назначения винорельбина составляет 13 мес [42, 69]. Интересно, что в исследовании В. L. Weber и соавт. [42] активность препарата была примерно одинаковой как в первой, так и во второй линии при равной продолжительности регрессии и жизни. Это наводит на мысль о предпочтительности использования винорельбина в качестве химиотерапии второй линии у больных с прогрессированием после стандартной химиотерапии.

Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что винорельбин относится к числу наиболее активных препаратов при РМЖ. В настоящее время он рекомендован для проведения химиотерапии второй линии у больных РМЖ с прогрессированием после ранее проведенного лечения.

КОМБИНИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

СМФ и антрациклинсодержащие комбинации

До недавнего времени основу комбинированной химиотерапии РМЖ составляли СМФ или антрациклинсодержащие схемы (АС, САФ, СЕФ). В табл. 2 приведены наиболее популярные из них. Теоретически комбинированная химиотерапия имеет преимущество перед монотерапией. В комбинацию включаются препараты с различным механизмом действия, что потенцирует их противоопухолевый эффект и уменьшает риск развития лекарственной резистентности опухолевых клеток. Включение в комбинацию препаратов с различными проявлениями токсичности позволяет использовать их в полных дозах без ухудшения переносимости. Проведенный недавно метаанализ рандомизированных исследований показал, что полихимиотерапия по срав-

нению с монохимиотерапией достоверно чаще позволяет достигать объективного противоопухолевого эффекта (48 и 34% соответственно) и на 18% уменьшает риск смерти от РМЖ. Это улучшает показатели годичной и 3-летней выживаемости на 5 и 3% соответственно [20].

С момента публикации R. Cooper [13] данных о высокой эффективности комбинации СМФVP у больных метастатическим РМЖ началась эра комбинированной химиотерапии. Поскольку роль винкристина в комбинации СМФVP неизвестна, сегодня в повседневной практике чаще используются комбинации СМФ или СМFP. Добавление преднизолона к комбинации СМФ увеличивает продолжительность регрессий и уменьшает проявления токсичности, в первую очередь тошноты/рвоты и миелосупрессии [68]. Основными побочными проявлениями комбинации СМFP являются тошнота и рвота (в первую очередь обусловленные пероральным введением циклофосфамида), нейтропения, диарея, стоматит и алопеция. В связи с этим были предприняты попытки заменить пероральный прием циклофосфамида на внутривенное введение препарата в 1-й и 8-й дни. Однако в рандомизированном исследовании было показано, что классический режим СМФ (с приемом циклофосфамида per os) имеет преимущества перед внутривенным введением как с точки зрения частоты объективных эффектов, так и выживаемости [17]. Поэтому при назначении СМФ следует отдавать предпочтение классическому режиму с пероральным приемом циклофосфамида и одновременному назначению пероральных форм антиэметиков из группы антагонистов рецепторов серотонина (транисетрон, ондансетрон, трописетрон).

С появлением доксорубицина комбинации на его основе стали наиболее популярными при проведении первой линии химиотерапии больных РМЖ. Эффективность и токсичность различных режимов с включением доксорубицина (АС, САФ, FAC) примерно одинаковы, и все они с успехом могут быть использованы в клинической практике. Вопрос о преимуществе режимов с включением доксорубицина перед СМФ остается дискуссионным даже после 30 лет их клинического применения. Проведенный метаанализ показал, что при использовании режимов с включением антрациклинов по сравнению с СМФ достоверно чаще достигается противоопухолевый эффект (51 и 45% соответственно), однако это не оказывает влияния на продолжительность жизни, которая одинакова в обеих группах [20]. При этом частота тошноты и рвоты, миелосупрессии и алопеции выше у больных, получавших доксорубицинсодержащие комбинации.

Эпирубицин также часто используется в комбинированной химиотерапии РМЖ. Включение эпирубицина в дозе 60 мг/м² снижает токсичность терапии за счет уменьшения частоты и степени проявлений гематологической токсичности, мукозитов, тошноты и рвоты, а главное кардиотоксичности. Вместе с тем, при использовании эпирубицина в дозе 100 мг/м² и более (соотношение доксорубицина и эпирубицина 1:2) разница в токсичности исчезает. Следует помнить, что использование эпирубицина в сниженных дозах приводит к ухудшению результатов терапии в сравнении с доксорубицином.

Какова должна быть продолжительность химиотерапии первой линии? Исследования показали, что

Таблица 2. Режимы комбинированной химиотерапии для лечения больных диссеминированным РМЖ [72]

Комбинации химиопрепаратов	Метод введения	Интервал
CMF: циклофосфамид метотрексат 5-фторурацил	100 мг/м ² внутрь ежедневно в 1-14-й день 40 мг/м ² внутривенно в 1, 8-й день 600 мг/м ² внутривенно в 1, 8-й день	Каждые 4 нед
CMFP: циклофосфамид метотрексат 5-фторурацил преднизолон	100 мг/м ² внутрь ежедневно в 1-14-й день 40 мг/м ² внутривенно в 1, 8-й день 600 мг/м ² внутривенно в 1, 8-й день 40 мг/м ² в 1-14-й день	Каждые 4 нед
АС: доксорубин циклофосфамид	60 мг/м ² в 1-й день 600 мг/м ² в 1-й день	Каждые 3 нед
CAF: циклофосфамид доксорубин 5-фторурацил	100 мг/м ² внутрь в 1-14-й день 30 мг/м ² в 1, 8-й день 500 мг/м ² в 1, 8-й день	Каждые 4 нед
FAC: 5-фторурацил доксорубин циклофосфамид	500 мг/м ² в 1-й день 50 мг/м ² в 1-й день 500 мг/м ² в 1-й день	Каждые 3 нед
FEC: 5-фторурацил эпидоксорубин циклофосфамид	500 мг/м ² в 1-й день 60–100 мг/м ² в 1-й день 500 мг/м ² в 1-й день	Каждые 3 нед

проведение химиотерапии до признаков прогрессирования (10-12 циклов и более), хотя и увеличивает время до прогрессирования, но не приводит к увеличению продолжительности жизни и сопровождается серьезной токсичностью и ухудшением качества жизни [1]. Поэтому чаще продолжительность первой линии химиотерапии ограничивается проведением 6-8 курсов лечения.

Каковы же результаты лечения при проведении режимов CMF и антрациклин-содержащих комбинаций? В табл. 3 представлены результаты применения CMF и CAF, полученные при проведении нескольких исследований.

Очевидно, что проведение стандартной химиотерапии позволяет достичь объективного эффекта у 50-70% больных при медиане времени до прогрессирования 7-10 мес и медиане продолжительности жизни 18-22 мес. Р. А. С. Greenberg и соавт. [26] проанализировали результаты лечения 1581 больной, получавшей доксорубин-содержащие комбинации в период с 1973 по 1982 г. Полная регрессия опухоли зарегистрирована у 263 (16,6%) больных, из них у 49 (3,1%) полная регрессия продолжалась 5 лет и более. Таким образом, проведение стандартной химиотерапии позволяет увеличить продолжитель-

ность жизни для большинства больных, однако только единичные пациенты (около 3%) живут без признаков прогрессирования заболевания 5 лет и более.

Интенсивные режимы химиотерапии

Проведенные исследования показывают, что снижение интенсивности химиотерапии (использование цитостатиков в дозах меньших, чем стандартные, и увеличение интервала между циклами) приводит к значительной потере эффективности лечения [33]. Вместе с тем, несмотря на многочисленные рандомизированные исследования, не удалось доказать, что интенсивная химиотерапия улучшает результаты лечения. Например, увеличение дозы эпурибуцина с 50 мг/м² до 100 мг/м² в комбинации с циклофосфамидом и 5-фторурацилом привело к достоверному увеличению числа объективных противоопухолевых эффектов (41 и 57% соответственно), однако время до прогрессирования (7 и 7,6 мес) и продолжительность жизни больных (17 и 18 мес) были практически одинаковыми [8]. Сегодня нет сведений, что использование высокодозной химиотерапии у больных метастатическим РМЖ в качестве химио-

Таблица 3. Эффективность комбинированной химиотерапии первой линии у больных РМЖ [70]

Схема лечения	Число больных	Противоопухолевый эффект, %	Время до прогрессирования, мес	Выживаемость, мес
CMF	434	30-62	6-8	16-20
CAF	709	43-82	9-12	18-26

терапии первой линии улучшает результаты лечения [64].

Комбинации с включением новых противоопухолевых препаратов

Появление новых эффективных при РМЖ цитостатиков стимулирует создание комбинаций с их включением. Чаще всего для совместного применения в комбинации с новым цитостатиком используют доксорубицин, наиболее эффективный и популярный препарат для лечения больных метастатическим РМЖ.

Паклитаксел

Комбинация паклитаксела и доксорубицина продемонстрировала высокую эффективность при лечении метастатического РМЖ. В исследовании итальянских ученых показано, что при проведении 8 циклов доксорубицина в дозе 60 мг/м² и паклитаксела 200 мг/м² каждые 3 нед частота объективного эффекта составила 94% при средней продолжительности полной и частичной регрессии 8 и 11 мес соответственно [25]. В последующем высокая эффективность комбинации доксорубицина и паклитаксела при лечении больных РМЖ была подтверждена и в других исследованиях [2, 23, 32]. Вместе с тем, в итальянском исследовании комбинация доксорубицина и паклитаксела сопровождалась высокой частотой развития хронической сердечной недостаточности, которая зафиксирована у 18% пациентов. Последующий анализ кардиотоксичности комбинации паклитаксела и доксорубицина при лечении 922 больных показал, что при кумулятивной дозе доксорубицина 340-380 мг/м² частота развития сердечной недостаточности составляет лишь 4% [24].

В рандомизированном исследовании ECOG сравнивали эффективность и токсичность монохимиотерапии паклитакселом в дозе 175 мг/м² в течение 24 ч каждые 3 нед, доксорубицином в дозе 60 мг/м² каждые 3 нед и комбинации паклитаксела 150 мг/м² в виде 24-часовой инфузии и доксорубицина 50 мг/м² каждые 3 нед при проведении химиотерапии первой линии у больных диссеминированным РМЖ [59]. Лечение проводилось до прогрессирования, далее больные, получавшие доксорубицин, продолжали лечение паклитакселом, и, наоборот, больные с прогрессированием на фоне химиотерапии паклитакселом получали доксорубицин. Результаты лечения больных представлены в табл. 4.

Из данных таблицы видно, что комбинация доксорубицина и паклитаксела обладает преимуществом в достижении объективных эффектов и времени до прогрессирования ($p < 0,05$), при этом эффективность монохимиотерапии с использованием каждого из компонентов этой комбинации значительно ниже и существенно не различается между собой ($p = 0,84$). Дальней-

шее наблюдение за больными показало одинаковую продолжительность жизни во всех трех группах ($p > 0,05$).

В другом рандомизированном исследовании [67] было проведено сравнение стандартной комбинации CAF (500/50/500 мг/м²) и комбинации доксорубицин 50 мг/м² и паклитаксел 220 мг/м² в виде 3-часовой инфузии каждые 3 нед, всего 8 циклов. Лечение было проведено 267 больным и оказалось, что комбинация с включением паклитаксела достоверно увеличила частоту объективных эффектов (с 55 до 68%), медиану времени до прогрессирования (с 6,2 до 8,3 мес) и медиану продолжительности жизни (с 18,3 до 22,7 мес) по сравнению с CAF [67]. Включение паклитаксела привело к увеличению частоты нейтропении, частота кардиотоксичности была одинаковой в обеих группах и составила менее 2%.

Доцетаксел

Комбинация доцетаксела и доксорубицина была изучена в качестве химиотерапии первой линии при лечении 64 больных. Максимально переносимые дозы в этой комбинации составили для доцетаксела 85 мг/м² и для доксорубицина 50 мг/м². Дозолимитирующей токсичностью была нейтропения с присоединением в ряде случаев сепсиса. Средняя частота объективных эффектов в этих исследованиях составила 82%. Учитывая высокую гематологическую токсичность, рекомендуемыми дозами препаратов в такой комбинации следует считать 75 мг/м² для доцетаксела и 50 мг/м² для доксорубицина; причем, первым следует вводить доксорубицин [16, 43].

В недавно опубликованном рандомизированном исследовании [45] комбинацию доксорубицина 50 мг/м² и доцетаксела 75 мг/м² сравнили с комбинацией AC (60/600 мг/м²) каждые 3 нед (до 8 циклов) при лечении 429 больных метастатическим РМЖ. Частота объективных эффектов при использовании комбинации с включением доцетаксела была достоверно выше (47 и 60%), что привело к достоверному удлинению медианы времени до прогрессирования и продолжительности жизни. Комбинация доксорубицина и доцетаксела обладала более выраженной гематологической токсичностью.

Винорельбин

Эффективность комбинации доксорубицина в дозе 50 мг/м² в 1-й день и винорельбина 25 мг/м² в 1-й и 8-й день лечения каждые 3 нед в двух проведенных исследованиях составила 57 и 74% при средней продолжительности полной и частичной регрессии 21 и 9,5 мес соответственно [29, 63].

Аргентинские исследователи [6] сравнили комбинацию винорельбина и доксорубицина (дозы и режим введения аналогичны приведенным выше) и комбинацию

Таблица 4. Эффективность паклитаксела, доксорубицина и их комбинации у больных метастатическим РМЖ [5]

Схема лечения	Число больных	Объективный эффект, %	Время до прогрессирования, мес	Продолжительность жизни, мес
Доксорубицин	224	34	6,2	20,1
Паклитаксел	224	33	5,9	22,2
Доксорубицин+ паклитаксел	230	46	8,0	22,4

ФАС. В исследование были включены 168 больных. Эффективность составила 70 и 72% соответственно, при большей миелотоксичности комбинации винорельбин+доксорубицин. Продолжительность ремиссии была короткой как для ФАС (4 мес), так и для винорельбин+доксорубицин (3 мес). Данное исследование показало, что комбинация винорельбин+доксорубицин не имеет преимуществ перед стандартной комбинацией ФАС ни с точки зрения эффективности, ни с позиций токсичности.

В рандомизированном исследовании, проведенном в Канаде [47], сравнили комбинацию винорельбина 20 мг/м² в 1-й и 8-й день и доксорубицина 40 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед с монохимиотерапией доксорубицином в дозе 60 мг/м² каждые 3 нед. В исследование были включены 303 пациентки с метастатическим РМЖ, ранее не получавших химиотерапию с включением винкакалоидов или антрациклинов в качестве адьювантной терапии или химиотерапии первой линии. Частота объективного эффекта составила 30% для комбинации и 35% для доксорубицина при средней продолжительности ремиссии 6,4 и 6,5 мес соответственно. При равной гематологической токсичности использование комбинации чаще сопровож-

далось признаками нейротоксичности. Авторы сделали вывод о том, что добавление винорельбина к доксорубицину не улучшает результаты лечения РМЖ по сравнению с использованием умеренных доз доксорубицина.

Таким образом, основой комбинированной химиотерапии больных РМЖ сегодня являются антрациклины. В настоящее время лишь таксаны (паклитаксел и доцетаксел) могут претендовать на включение в первую линию химиотерапии. Первые рандомизированные исследования показали, что комбинации доксорубицина и паклитаксела или доксорубицина и доцетаксела имеют преимущество перед стандартными доксорубицин-содержащими комбинациями как с точки зрения частоты объективных эффектов, так и продолжительности времени до прогрессирования и продолжительности жизни. «Расплатой» за эти преимущества является большая токсичность, в первую очередь гематологическая, указанных схем. Если последующие исследования подтвердят эти результаты, то комбинация доксорубицина и таксанов (паклитаксела или доцетаксела) может быть рекомендована в качестве первой линии химиотерапии больных метастатическим РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко В. М., Семиглазов В. Ф., Тюляндин С. А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. – СПб.: Грифон, 1997. – 254 с.
2. Стенина М. Б., Торопов А. Ю., Сидорова Н. Ю. и др. Таксол в сочетании с доксорубицином при лечении больных диссеминированным раком молочной железы // *Вестн. ОНЦ РАМН*. – 1997. – N 1. – С. 16–20.
3. Тюляндин С. А., Стенина М. Б. Таксаны. – В кн.: *Новые цитостатики в терапии злокачественных опухолей* / Под ред. В. А. Горбуновой. – М., 1998. – С. 97–118.
4. Batist G., Winer E., Navari R. et al. Decreased cardiac toxicity by TLC D-99 (liposomal encapsulated doxorubicin) vs doxorubicin in a randomized trial of metastatic breast carcinoma. *Proc. ASCO 1998*, 17:115a.
5. Bishop J.F., Dewar J., Tattersall M.H.N. et al. Taxol (paclitaxel) alone is equivalent to CMFP combination chemotherapy as frontline treatment in metastatic breast cancer. *Proc ASCO 1998*; 17:153a (abstr 538).
6. Blajman C., Balbani L., Block J. et al. Navelbine plus Adriamycin vs FAC in advanced breast cancer. *Proc ASCO 1993*, 12:92 (abstr.170).
7. Blum J.L., Buzdar A.U., LoRusso P.M. et al. A multicenter phase II trial of Xeloda™ (capecitabine) in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer (MBC). *Proc ASCO 1998*, 17: 125a.
8. Brufman G., Calojori E., Ghilezan H. et al. Doubling epirubicin dose intensity (100 mg/m² versus 50 mg/m²) in the FEC regimen significantly increases response rate. An international randomized phase III study in metastatic breast cancer. *Ann. Oncol. 1997*, 8:155–162.
9. Canabbio L., Boccardo F., Pastorino G. et al. Phase II study of Navelbine in advanced breast cancer. *Semin. Oncol. 1989*, 16 (suppl. 4):15–20.
10. Carmichael J., Possinger K., Phillip P. Advanced breast cancer: a phase II trial with gemcitabine. *J. Clin. Oncol. 1995*, 13:2731–2736.
11. Cban S., Freidrichs K., Noel D. A randomized phase III study of Taxotere versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer who have failed an alkylating containing regimen: preliminary results. *Proc. ASCO 1997*, 16:abstr:540.
12. Chevallier B., Fumoleau P., Kebrat P. et al. Docetaxel is a major cytotoxic drug for the treatment of advanced breast cancer: a phase II trial of the Clinical Screening Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J. Clin. Oncol. 1995*, 13:314–322.
13. Cooper R. Combination chemotherapy in hormoneresistant breast cancer. *Proc AACR 1969*; 10:15
14. Daniels M., Diaz-Rubio E., Guillem V. et al. Phase II trial of UFT activity in pretreated breast cancer patients. *Jpn. J. Clin. Oncol. 1993*, 23:363–365.
15. Dieras V., Fumoleau P., Chevallier B. et al. Second EORTC-Clinical Screening Group phase II trial of Taxotere (docetaxel) as first line chemotherapy for advanced breast cancer. *Proc. ASCO 1994*, 13:78 (abstr.115).
16. Dieras V., Grulo G., Pouillart P. Study of the combination of docetaxel and doxorubicin in 1-st line CT of metastatic breast cancer. 18 Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 1996, abstr. 313.
17. Engelsman E., Klijn J.C.M., 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 Cooperative Group phase III trial (10808). *Eur. J. Cancer 1991*, 27: 966–970.
18. Erazo-Valle A., Lira-Puerto V., Cervantes G. Taxotere (docetaxel) in advanced breast cancer. A phase II study. *Proc. ASCO 1995*, 14:abstr.244.

19. Falkson G., Gelman R.S., Pandya K.J. et al. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J. Clin. Oncol.* 1998, 16:1669-1676.
20. Fassati R., Confalonieri C., Torri V., et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31510 women. *J. Clin. Oncol.* 1988, 16:3439-3460.
21. Fumoleau P., Chevallerier B., Kebrat P. et al. A multicenter phase II study of the efficacy and safety of docetaxel as first-line treatment of advanced breast cancer: report of the Clinical Screening Group of the EORTC. *Ann. Oncol.* 1996, 7:165-71.
22. Fumoleau P., Delgado F.M., Delozier T. et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first line advanced breast cancer chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1993, 11:1245-1252.
23. Gehl P., Boesgaard M., Paaske T., Vittrup Jensen B., Dombornovsky P. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann. Oncol.* 1996, 7:687-93.
24. Gianni L., Dombornovsky P., Sledge G. et al. Cardiac function following combination chemotherapy with Taxol and doxorubicin for advanced breast cancer. *Proc. ASCO* 1988, 17:abstract 444.
25. Gianni L., Munzone E., Capri G. et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J. Clin. Oncol.* 1995, 13:2688-2699.
26. Greenberg P.A.C., Hortobagyi G.H., Smith S.L. et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1996, 14:2197-2205.
27. Harris L., Winer E., Batist G. et al. Phase III study of TLC D-99 (liposome encapsulated doxorubicin) vs free doxorubicin in patients with metastatic breast carcinoma. *Proc. ASCO* 1998, 17:124a.
28. Henderson I.C. Chemotherapy for metastatic disease. In: *Breast Diseases/Ed.: J.Harris et al. 2nd edition, 1991, Lippincott Company, p.604-665.*
29. Hochster H., Vogel C., Blumenreich M. et al. Multi-center phase II study of Navelbine and doxorubicin: first line chemotherapy of metastatic breast cancer. *Proc. ASCO* 1994, 13:100 (abstr. 203).
30. Holder L., Overmoyer B., Silverman P. et al. Doxil and oral cyclophosphamide as first-line therapy for patients with metastatic breast cancer (MBC): preliminary results of a pilot trial. *Proc. ASCO* 1998, 17:146a.
31. Holmes F.A. Update: the M.D. Anderson Cancer Center experience with paclitaxel in the management of breast cancer. *Semin. Oncol.* 1995, 22 (suppl.8):9-15.
32. Holmes F.A., Newman R.A., Madden T. et al. Schedule dependent pharmacokinetics in a phase I trial of Taxol and doxorubicin as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 1994, 5:197 (abstr. 48).
33. Hryniuk W., Frei E., Wright F.A. A single scale for comparing dose-intensity of all chemotherapy regimens in breast cancer: summation dose-intensity. *J. Clin. Oncol.* 1998, 16:3137-3143.
34. Hudis C.A., Seidman A.D., Crown J.P.A. et al. Phase II and pharmacological study of Docetaxel as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1996, 14:58-68.
35. Judson I.R. The anthrapyrazoles: a new class of compounds with clinical activity in breast cancer. *Semin. Oncol.* 1992, 19:687-694.
36. Kajanti M.J., Pyrhonen S.O., Maiche A.G. Oral tegafur in the treatment of metastatic breast cancer: a phase II study. *Eur. J. Cancer* 1993, 29A:863-866.
37. Kaufman P.A., Harris R., Skillings J. et al. Losoxantrone + paclitaxel versus paclitaxel alone as first line chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC): final results of a phase III randomized trial. *Proc. ASCO* 1998, 17:124a.
38. Lyass O., Uziel B., Heching N.I. et al. Doxil® in metastatic breast cancer (MBC) after prior chemotherapy: therapeutic results in two consecutive studies. *Proc. ASCO* 1998, 17:156a.
39. Malik U.R., Sparano J.A., Wolffe A. Phase I trial of liposomal doxorubicin (Doxil) and docetaxel (Taxotere) in patients with advanced breast cancer. *Proc. ASCO* 1998; 17:175a
40. Mamounas E., Brown A., Smith R., et al. Effect of Taxol duration of infusion in advanced breast cancer: Results from NSABP B-26 trial comparing 3- to 24-hour infusion of high-dose Taxol. *Proc. ASCO* 1998, 17:101a (abstr. 389).
41. Martin M., Casado A., Lopez-Martin J.A. et al. Preliminary results. UFT/methotrexate/leucovorin for breast cancer patients in progression after HDCT/PBPC support. *Oncology* 1997, 11 (suppl 10):83-85.
42. Marty M., Leandri S., Extra J.M. et al. A phase II study of vinorelbine in patients with advanced breast cancer. *Proc. AACR* 1989, 30:256 (abstr.1017).
43. Misset J.-L., Dieras V., Gruia G. et al. Dose-finding study of docetaxel and doxorubicin in first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 1999, 10:553-560.
44. Moiseyenko V., O'Reilly S.M., Talbot D.C., et al. A randomized phase II study of Xeloda (capecitabine) vs paclitaxel in breast cancer patients failing previous anthracycline therapy. *Ann. Oncol.* 1998, 9:620.
45. Nabholz J.-M., Falkson G., Campos D. et al. A phase III trial comparing doxorubicin and docetaxel to doxorubicin and cyclophosphamide as first line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Proc. ASCO* 1999, 18: 127a (abstract 485).
46. Nabholz J.-M., Gelmon K., Bontenbal K. et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1996, 14:1558-1567.
47. Norris B., Pritchard K., James K. et al. A phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in metastatic/recurrent breast cancer: a National Cancer Institute of Canada study. *Proc. ASCO* 1996, 15:98 (abstr. 59).

48. O'Shaughnessy J, Moiseyenko V, Bell D, et al. A randomized phase II study of Xeloda (capecitabine) vs CMF as first-line chemotherapy of breast cancer in women aged >55 years. *Proc ASCO* 1998, 17:103 (abstr. 398).
49. Paridaens R, Brunning P, Klijn J, et al. Taxol versus doxorubicin as first-line chemotherapy in advanced breast cancer: an EPRTC randomized study with crossover. *Abstract of the 9th ECCO Conference, Hamburg, 1997*, abstr. 645.
50. Pfeiffer P, Cold S, Rose C. Cytotoxic treatment of metastatic breast cancer. *Acta Oncologica* 1992, 31:219-224.
51. Ranson MR, Carmichael J, O'Byrne K, et al. Treatment of advanced breast cancer with sterically stabilized liposomal doxorubicin: results of a multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 1997, 15:3185-3191.
52. Ravdin P.M. Treatment of patients resistant to anthracycline therapy. *Anti-Cancer Drugs* 1996, 7 (suppl.2):13-16.
53. Reichman BS, Seidman AD, Crown JPA, et al. Paclitaxel and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J.Clin. Oncol.* 1993, 11:1943-1951.
54. Romero A, Rabinovich M.G., Vallejo C.T. et al. Vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1994, 12:336-341.
55. Rowinsky EK, Donehower R.C. Paclitaxel (Taxol). *NEJM* 1995, 332:1004-1014.
56. Schiiller J, Cassidy J, Reigner B.G. et al. Tumor selectivity of Xeloda™ in colorectal cancer patients. *Proc ASCO* 1997, 16:227a.
57. Seidman AD, Hudis CA, Albanel J, et al. Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998, 16:3362-68.
58. Seidman AD, Hudis CA, Norton L. Memorial Sloan-Kettering experience with paclitaxel in the treatment of breast cancer: from advanced disease to adjuvant therapy. *Semin. Oncol.* 1995, 22 (suppl.8):3-8.
59. Sledge G.W., Neuberg D, Ingle J. Phase III of doxorubicin vs paclitaxel vs doxorubicin+paclitaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial. *Proc ASCO* 1997, 16:abstr.2.
60. Smith G, Henderson I.C. New treatments for breast cancer. *Semin. Oncol.*, 1996, 23: 506-28.
61. Smith I, Goldstein L, Wheeler R. et al. A phase II study of DUP 941 in advanced breast cancer (CA) patients treated with prior chemotherapy. *Proc ASCO* 1993, 12:67a.
62. Smith I, Jones A, Spielman M, et al. A phase II study in advanced breast cancer: ZD1694 (Tomudex), a novel direct and specific thymidylate synthase inhibitor. *Br. J. Cancer* 1996, 74:479-481.
63. Spielmann M, Dorval T, Turpin F. et al. Phase II trial of vinorelbine/doxorubicin as first line therapy of advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1994, 12:1764-1770.
64. Stadtmayer EA, O'Neeill A, Goldstein L.J. et al. Phase III randomized trial of high-dose chemotherapy and stem cell support shows no difference in overall survival or severe toxicity compared to maintenance chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil for women with metastatic breast cancer who are responding to conventional induction chemotherapy: the "Philadelphia" intergroup study (PBT-1). *Proc. ASCO* 1999, 18:1a (abstr.1).
65. Swain S, Honig S, Walton L. Phase II trial of paclitaxel (Taxol) as first line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Proc. ASCO* 1995, 14:132 (abstr.132).
66. Talbot D.C., Smith I.E., Mansi J.L. et al. Anthracycline CI941: a highly active new agent in the treatment of advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1991, 9:2141-2147.
67. Tjulandin S. Randomized, open-label, phase III multicenter study comparing AT (Doxorubicin, Taxol) versus FAC (5-fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamide) as first line treatment for patients with metastatic breast cancer. *The 3d Pan-European forum "New Strategies on the Management of Breast Cancer", Marrakech, Morocco, 1999*, p30-32.
68. Tormey D, Gelman R, Band P. et al. Comparison of induction chemotherapies for metastatic breast cancer. *Cancer* 1982, 50:1235-1244.
69. Tresca P., Fumoleau P., Roche H. et al. Vinorelbine an active new drug in breast carcinoma: results of an ARTAC phase II trial. *Proc 13th Annual San-Antonio Breast Cancer Symposium* 1990, 16:149-162 (abstr.18).
70. Trudeau M. First-line treatment of metastatic breast cancer. *Anti-cancer Drugs* 1996; 7 (suppl 2): 9-12.
71. Trudeau M.E., Eisenbauer E.A., Higgins B.P. et al. Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada clinical trials group. *J. Clin. Oncol.* 1996, 14: 422-28.
72. Twelves C, Budman DR, Creaven P.J. et al. Pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of capecitabine in two phase I studies. *Proc ASCO* 1996, 15:476a.
73. Vandenberg T, ten Bokkel Huinink W, Hedley D. et al. A phase II study of DUP 941 in advanced breast cancer (CA) patients with no prior chemotherapy. *Proc ASCO* 1993, 12:67a.
74. Verweij J, Clavel M, Chevalier B. Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): not simply two of a kind. *Ann. Oncol.* 1994, 5:495-505.
75. von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1979, 91:710-717.
76. Weber BL, Vogel C, Jones S. et al. Intravenous Vinorelbine as first-line and second-line therapy in advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1995, 13:2722-2730.
77. Winer E, Berry D, Duggan D, et al. Failure of higher dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: Results from GALGB 9342. *Proc. ASCO* 1998; 17:101a (abstr 388).
78. Winer E.P., Chu L., Spicer D.V. Oral vinorelbine (Navelbine) in the treatment of advanced breast cancer. *Semin. Oncol.* 1995, 22 (suppl. 5):72-79.