

Л.А. Сивак
С.А. Лялькін
М.М. Майданевич
А.В. Аскольський
М.Ю. Кліманов

Національний інститут раку,
Київ, Україна

Ключові слова: рак молочної залози, неoad'ювантне лікування, поліхіміотерапія, гормональна терапія, операція із збереженням молочної залози, повна патоморфологічна регресія пухлини.

Передопераційне системне лікування, або неoad'ювантна поліхіміотерапія (НПХТ) є методом вибору при лікуванні хворих із місцевим-поширеним раком молочної залози (РМЗ) і стандартним компонентом комплексного лікування первинно-операбельного РМЗ. За останні десятиріччя в системному лікуванні хворих на РМЗ відбулася зміна концепцій. Спочатку передопераційна хіміотерапія (ХТ) призначалася, головним чином, при лікуванні локальних пухлин на пізніх неоперабельних стадіях з метою їх переведення в операбельний стан. Після 90-х років ХХ ст. варіанти терапії стали іншими, її головним завданням є видалення ранніх дисемінованих мікрометастазів до розвитку множинної резистентності до лікарських препаратів. На сьогодні НПХТ залишається стандартом при лікуванні локальних пухлин на пізніх стадіях і вважається доцільною складовою лікування всіх первинних хворих на РМЗ. Проведення НПХТ спрямовано на позбавлення організму від пухлини і збільшення тривалості життя хворих. Однак до теперішнього часу ми не зустріли в літературі результатів великих клінічних випробувань передопераційного системного лікування хворих на операбельний РМЗ, які показали б переваги виживаності в групах, що отримували неoad'ювантну терапію [1, 2, 4]. Зменшення розміру пухлини у відповідь на НПХТ дозволяє оптимізувати хірургічне лікування з досягненням більшої імовірності збереження молочної залози (МЗ), що зменшує психологічний стрес. Окрім того, НПХТ є чудовою моделлю *in vivo* для вивчення біологічних процесів, що відбуваються при РМЗ, механізмів реакцій на ХТ або гормональну терапію (ГТ) [2, 4]. В цілому призначення НПХТ може вирішувати наступні завдання: можливість виконання органозберігаючих операцій; отримання інформації про ефективність використаного режиму; збільшення тривалості безрецидивної і загальної виживаності хворих.

СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. Неoad'ювантна поліхіміотерапія (НПХТ) може оптимізувати хірургічне лікування хворих на рак молочної залози (РМЗ), сприяючи проведенню операцій із збереженням молочної залози. Істотне підвищення частоти органозберігаючих операцій забезпечує використання при НПХТ таксанів: в комбінації з антрациклінами або послідовно з антрацикліновими схемами. У постменопаузальних пацієнток з гормончутливим РМЗ можливість операцій із збереженням молочної залози може забезпечити і неoad'ювантна гормонотерапія. Важливою прогностичною ознакою є частота повної патоморфологічної регресії (pCR) після НПХТ, а також стан регіонарних лімфатичних вузлів. Після НПХТ pCR частіше спостерігають при гормонезалежному РМЗ. Тривалість НПХТ однозначно не встановлена (але не менше 4 циклів); гормональна неoad'ювантна терапія має проводитись щонайменше 3–4 міс.

Відповіді на питання, наскільки реальним є збереження МЗ при проведенні НПХТ (?), було присвячено рандомізоване дослідження В-18 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)) у рамках Національного проекту з хірургічного та ад'ювантного лікування МЗ і ободової кишки. Це найбільше дослідження, у якому співставлено результати ад'ювантної ПХТ (АПХТ) і НПХТ [13, 17]. НПХТ чотирма циклами доксорубіцину і циклофосфаміду (АС) призвела до збільшення частоти операцій із збереженням МЗ (ОЗМЗ) на 7% у порівнянні з АПХТ (60 проти 67%, $p < 0,01$). В Об'єднаному європейському випробуванні способів лікування операбельного РМЗ (European Cooperative Trial in Operable Breast: Cancer, ECTO) показано підвищення частоти ОЗМЗ з 34% при АПХТ до 65% ($p < 0,001$) при НПХТ (4 циклів доксорубіцину і паклітакселу (АТ) з подальшими 4 циклами CMF) [14]. В Інституті Кюрі ОЗМЗ виконані у 77% хворих на РМЗ при АПХТ і у 82% після НПХТ [18]. Таким чином, хоча частота органозберігаючих операцій в різних дослідженнях значно відрізняється, проведення НПХТ сприяє можливості збереження МЗ (табл. 1).

Таблиця 1
ОЗМЗ при НПХТ і АПХТ та системному лікуванні хворих на РМЗ

Дослідження	Терапевтична схема	Тривалість спостереження, міс	ОЗМЗ (НПХТ/АПХТ), %	p
NSABP-B-18 [13, 17]	АС x 4	96	67/60	= 0,002
ECTO [14]	АТ – CMF	23	71/35	< 0,0001
Інститут Кюрі [18]	FAC x 4	66	82/77	–

АС – доксорубіцин + циклофосфамід; АТ – доксорубіцин + паклітаксел; CMF – циклофосфамід + метотрексат + флуороурацил; FEC – флуороурацил + епірубіцин + циклофосфамід; FAC – флуороурацил + доксорубіцин + циклофосфамід.

Подальші дослідження НПХТ були спрямовані на підвищення частоти об'єктивних відповідей пухлини на лікування шляхом оптимізації комбінацій або послідовностей цитотоксичних препаратів. Збільшення частоти відповідей на лікування та ОЗМЗ було досягнуто за допомогою застосування таксанів (табл. 2).

Таблиця 2
Оптимізована НПХТ таксанами і частота ОЗМЗ

Дослідження	Режим НПХТ	Частка випадків ОЗМЗ, %
GBG — GEPARDUO [15, 21]	АТ x 4 q2w	66
	АС x 4 → Doc x 4	75
GBG — GEPARTRIO [22]	TAC x 6	81
	TAC x 2 → NX x 4	
AGO [20]	ET x 4	55
	Ері x 3 → Тах x 3 q3w	66
NSABP-B-18 [13, 17]	АС x 4	67
NSABP-B-27 [7]	АС x 4	62
	АС x 4, Doc x 4	62
	АС x 4 → Doc x 4	64

АС – доксорубіцин + циклофосфамід; АТ – доксорубіцин + паклітаксел; TAC – доцетаксел + доксорубіцин + циклофосфамід; Ері – епірубіцин; ET – епірубіцин + паклітаксел; Doc – доцетаксел; NX – вінорелбін + капецитабін.

У випробуванні GEPARDUO показано, що послідовне застосування 4 циклів таксанів після 4 циклів АС призвело до підвищення частоти ОЗМЗ у порівнянні з введенням доксорубіцину і доцетакселу при ущільненні дозування чотирма 2-тижневими циклами (66 проти 75%, $p < 0,01$) [15, 21]. Ці результати були підтвержені у випробуванні AGO, в якому порівнювали комбінацію епірубіцину і паклітакселу (ET, кожні 3 тиж) та лікування епірубіцином (150 мг/м² по 3 цикли) з наступними трьома 2-тижневими циклами паклітакселу (250 мг/м²) [20]. Ущільнення дози не призвело до підвищення частоти ОЗМЗ (55% в стандартному варіанті, 66% при ущільненні дозування в послідовному режимі, $p = 0,016$). У дослідженні в рамках випробування GEPARTRIO частота ОЗМЗ при ПХТ з використанням доцетакселу, доксорубіцину і циклофосфаміду (TAC) досягла 81% [22]. Ретроспективний аналіз результатів GEPARTRIO показав, що частота ОЗМЗ добре корелює з частотою клінічних відповідей, з чого випливає, що ОЗМЗ можна виконувати у хворих з частковою або повною клінічною відповіддю на лікування [3, 22]. До істотного підвищення частоти ОЗМЗ при НПХТ може призводити додавання таксанів послідовно або в комбінації зі схемами на основі антрациклінів [3, 15].

Є свідчення, що у постменопаузальних хворих на РМЗ з позитивними рецепторами естрогенів та прогестерону ГТ може бути настільки ж ефективною, як і ХТ. Ефективність передопераційної ГТ досліджено у кількох клінічних випробуваннях (табл. 3).

У дослідженні IMPACT виявлено частоту відповідей на лікування та частоту ОЗМЗ після неoad'ювантного застосування тамоксифену (Там), анастрозолу (Ана) або їх комбінації [19]. Застосування Ана призвело до значно більш високої частоти ОЗМЗ (46%) у порівнянні з ефектом Там або АТ (22 і 26% відповідно, $p < 0,05$), тоді як відмінностей між ефек-

том Там і Ана + Там не було ($p = 0,68$). Випробування Letrozol-024 також виявило збільшення частоти ОЗМЗ при використанні інгібітора ароматази в порівнянні з Там (45 проти 35%, $p = 0,022$) [12]. Показано, що первинна ГТ Ана так само ефективна, як і 4 цикли ХТ у режимі АТ (частота відповіді на лікування 75,8 проти 89,8%, $p > 0,05$). Порівняною була і частота ОЗМЗ (21% з Ана, 37,2% з доксорубіцином/паклітакселом, $p > 0,05$) [1]. Отримані дані свідчать, що первинна ГТ є методом вибору для постменопаузальних хворих із гормонозалежними пухлинами, особливо якщо ХТ протипоказана. Інгібітори ароматази набагато ефективніші, ніж Там, і тому їм слід надавати перевагу. Однак необхідно зазначити, що частота повної патоморфологічної відповіді при первинній ГТ не перевищує 2%, що набагато менше, ніж при ХТ.

Таблиця 3

Частота ОЗМЗ після первинної ГТ		
Дослідження	Режим	Частота ОЗМЗ, %
IMPACT [19]	Ана	46
	Там	22
	Ана+Там	26
Letrozol-024 [12]	Лет	45
	Там	35
Санкт-Петербург [2]	Ана	21
	АТ x 4	37

Ана – анастрозол; Там – тамоксифен; Лет – летрозол; АТ – доксорубіцин + паклітаксел.

Наступним ключовим питанням у лікуванні хворих на РМЗ є визначення при НПХТ частоти повної патоморфологічної відповіді та впливу останньої на загальну і безрецидивну виживаність. Досягнення повної регресії пухлини (pCR) є однією з головних цілей НПХТ, оскільки аналіз результатів усіх випробувань показав, що перебіг РМЗ при досягненні pCR зовсім інший, ніж за її відсутності. Тому підвищення частоти pCR є одним із основних завдань цитотоксичного лікування (табл. 4).

Таблиця 4
Первинне цитотоксичне системне лікування і частота повної патоморфологічної регресії (pCR)

Дослідження	Режим ПХТ	Частота pCR, %
NSABP-B-18 [13, 17]	АС x 4	9,8
GBG-GEPARDUO [21]	АТ x 4 q2w	11
	АС x 4 → Doc 4	22
AGO [20]	ET x 4,	10
	Ері x 3 → TAC x 3 q2w	18
NSABP-B-27 [7]	АС x 4	12,8
	АС x 4, операція, Doc x 4	14,3
	АС x 4 → Doc x 4	26,1

АС – доксорубіцин + циклофосфамід; АТ – доксорубіцин + паклітаксел; TAC – доцетаксел + доксорубіцин + циклофосфамід; Ері – епірубіцин; ET – епірубіцин + паклітаксел; Doc – доцетаксел.

У дослідженні NSABP-B-18 і NSABP-B-27 частота pCR після НПХТ за схемою АС дорівнювала 9,8 і 12,8% відповідно [13, 17]; після неoad'ювантного застосування режимів АТ (GEPARDUO) — 11% [21], ET (AGO) — 10% [20]. При застосуванні послідовних режимів ХТ з використанням таксанів її вдалося підвищити в усіх дослідженнях практично вдвічі: до 22% в GEPARDUO [21], до 18% в AGO [20] та до 26,1% в NSABP-B-27 [7]. Зазначено, що для досягнення pCR послідовний режим застосування таксанів краще комбіновано. Водночас при подаль-

шому спостереженні хворих з pCR після 4 циклів застосування комбінації АС поліпшення безрецидивної виживаності не встановлено, такі ж результати ($p > 0,05$) були в підгрупі без pCR. Досліджено, що якщо pCR спостерігається тільки в тканині МЗ, але при цьому виявляються метастази в лімфатичних вузлах (ЛВ), подальший перебіг захворювання не відрізняється від спостережуваного при ураженні ЛВ без pCR в первинній пухлині. Отже, у хворих з pCR важливою прогностичною ознакою є стан ЛВ. Нині залишається актуальною методологія визначення pCR. Ідеальною вважається повна регресія, коли патоморфологічні дослідження не виявляють ні інвазивних, ні внутрішньопроотокових залишків первинної пухлини, ні уражених ЛВ [9]; одним із найважливіших питань є існування ранніх маркерів відповіді пухлини на лікування. Відповідно до результатів більшості випробувань найбільш показовою ознакою для прогнозування pCR є рецепторний статус пухлини [2, 5, 6, 9, 14, 20]. При гормонозалежному РМЗ ймовірність pCR значно нижче, ніж при гормонозалежному (табл. 5). Це підтверджують і результати НПХТ із використанням трастузумаба, згідно з яким можливими прогностичними ознаками для прийняття рішення щодо протоколу застосування НПХТ є вік, рецепторний статус, включаючи HER-2 статус [10].

Дані 9-річного спостереження у випробуванні NSABP-B-18 [23] і 5-річного спостереження в NSABP-B-27 [7] не показали різниці показників загальної виживаності між пацієнтами, які отримували НПХТ і ад'ювантну ХТ. Однак переваги виживаності у хворих, що отримали НПХТ, відзначені в роботі [18].

З більш нових даних випливає, що критерієм для прогнозу відповіді на лікування може бути гістологічний тип пухлини. У роботі M. Cristofanilli та ін. [11] показано, що для інвазивних долькових карцином при порівнянні з інвазивними протоковими карциномами характерна більш низька частота pCR у відповідь на НПХТ, але при цьому більш сприятливий довготривалий прогноз.

Таблиця 5

Статус рецепторів гормонів як прогностична ознака для pCR

Дослідження	Кількість хворих	Частота pCR, %		p
		Гормонозалежний РМЗ	Гормонозалежний РМЗ	
GBG – GEPARTRIO [21]	250	15,4	1,1	0,0001
GBG – GEPARTRIO [2, 21]	913	22,8	6,2	0,0001
GBG – GEPARTRIO [2, 5]	286	36,6	10,1	0,004
MD Anderson [2]	1018	20,6	5,6	0,0001

Одним із найважливіших завдань при лікуванні хворих на РМЗ є збільшення тривалості безрецидивного періоду. Для досягнення низької частоти рецидиву захворювання необхідно оптимальне проведення хірургічної операції та адекватного ад'ювантного лікування. Стандартом оперативного лікування є видалення первинної пухлини з чистими краями мінімум 10 мм і адекватна дисекція пахових лімфовузлів [15]. У випробуванні NSABP-B-18

показано, що через 9 років після НПХТ частота місцевих рецидивів порівнянна із такою після АПХТ (10,7 проти 7,6%, $p = 0,12$) [23]. Однак у хворих, у яких початково призначену мастектомію замінили на ОЗМЗ, частота місцевих рецидивів була значно вищою (15,9 проти 9,9%; $p = 0,04$). У випробуванні NSABP-B-27 показано, що частота місцевих рецидивів вище у хворих після НПХТ без таксанів у послідовному режимі [7], але достовірної різниці за частотою всіх регіональних рецидивів при цьому не спостерігали. Ці результати відповідають отриманим в інших випробуваннях: 8,2% при АПХТ та 10,2% при НПХТ [18], 2,7 та 3,5% відповідно [16].

ВИСНОВКИ

1. Основними факторами, що впливають на вибір методу системної НПХТ є: потенційна чутливість пухлини до ГТ, наявність метастазів у пахових ЛВ, вік, стан менструальної функції, розмір пухлини та ступінь її диференціювання.

2. Оптимальний режим НПХТ не визначений; застосовують режими, ідентичні АПХТ, з деякою перевагою антрациклін- і/або таксанвісних режимів. У жінок в менопаузі з гормонозалежними пухлинами може бути призначена неoad'ювантна ГТ.

3. Оптимальна тривалість неoad'ювантною системної терапії не визначена. Вважається, що для досягнення регресії пухлини необхідні щонайменше 4 цикли ХТ або 3–4 міс ГТ [2, 4, 5, 8].

4. Факторами, що дозволяють прогнозувати високу ефективність НПХТ є: інфільтративний протоковий рак, висока ступінь злоякісності пухлини, її невеликі розміри, відсутність експресії рецепторів стероїдних гормонів, висока проліферативна активність. НПХТ не рекомендована у випадках, коли користь і можливість проведення системного лікування сумнівні (малі розміри пухлини, відсутність ураження ЛВ, похилий вік, супутні захворювання, високий вміст рецепторів стероїдних гормонів у пухлині). У цих випадках доцільним є виконання операції на першому етапі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Семиглазов ВФ, Арзуманов АС, Божок АА і др. Новый взгляд на неoad'ювантную химиотерапию рака молочной железы (роль навельбина). Совр онкол 2003; 5 (3):1031–107.
2. Семиглазов ВФ, Семиглазов ВВ, Клетсель АЕ. Неoad'ювантное и ад'ювантное лечение рака молочной железы. М: ООО Медицинское информационное агенство, 2008. 288 с.
3. Семиглазов ВФ, Донских РВ, Семиглазов ВВ. Неoad'ювантное и ад'ювантное лечение рака молочной железы (значение таксанов). Здоров'я України 2009; (1/4, сентябрь): 3–4.
4. Стенина МБ. Ад'ювантная системная терапия рака молочной железы. Практ онкол 2007; 8 (3): 118–26.
5. Abriel C, Mouret-Reynier M, Cure H, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. Breast 2006; 15: 9–19.
6. Ayers M, Symmans WF, Stec J, et al. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 2284–93.
7. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. A randomized trial comparing preoperative (preop) doxorubicin / cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by preop docetaxel (T) and to preop AC followed by

postoperative (postop) T in patients (pts) with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27. Proc SABCs 2004; 88: 1 (Abstr 26).

8. Bergh J. Adjuvant chemotherapy for breast cancer – «one fits all»? Breast 2005; 14: 564–9.

9. Biganzoli E, Boracchi P. Old and new markers for breast cancer prognosis: the need for integrated research on quantitative issues. Europ J Cancer 2004; 40: 1803–6.

10. Buzdar AU, Hunt K, Smith T, et al. Significantly higher pathological complete remission (PCR) rate following neoadjuvant therapy with trastuzumab (H), paclitaxel (P), and anthracycline-containing chemotherapy (CT): initial results of a randomized trial in operable breast cancer (BC) with HER-2 positive disease. Proc ASCO 2004; Abstr 520.

11. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. J Clin Oncol 2005; 23 (1): 41–8.

12. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Llobart-Cussac A., Eremin J., Vinholes J. et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 2001; 12: 1527–32.

13. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1371–88.

14. Gianni L, Zambetti M, Clark K, et al. Gene expression of paraffin-embedded core biopsy tissue predicts response to chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. Proc Amer Soc Clin Oncol 2004; 23: 3 (Abstr 501).

15. Kaufmann M, von Minckwitz G, Rody A. Preoperative (neoadjuvant) systemic treatment of breast cancer. Breast 2005; 14 (6): 576–81.

16. Makris A, Powles TJ, Ashley SE, et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. Ann Oncol 1998; 9 (11): 1179–84.

17. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008; 26 (5): 778–85. (Erratum in: J Clin Oncol 2008; 26 (16): 2793.)

18. Scholl SM, Fouquet A, Asselain B, et al. Primary versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumors considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomized trial. Europ J Cancer 1994; 30A: 645–52.

19. Smith IE, Dowsett M. Comparison of anastrozole vs. tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial. Breast Cancer Res 2003; 82: S6.

20. Untch M, Konecny G, Ditsch N, et al. Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomized AGO study. Proc ASCO 2002; Abstr 133.

21. Von Minckwitz G, Graf E, Geberth M, et al. Goserelin versus CMF as adjuvant therapy for node-negative, hormone receptor-positive breast cancer in premenopausal patients. The GABG IV-A-93 Trial. ASCO Proc 2004; 23: 10.

22. von Minckwitz G, Blohmer J-U, Raab G, et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. Ann Oncol 2005; 16 (1): 56–63.

23. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 2001; 30: 96–102.

MODERN ASPECTS OF NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH BREAST CANCER

L.A. Sivak, S.A. Lyalkin, N.N. Maidanovich, A.V. Askolsky, M.Y. Klimanov

Summary. Neoadjuvant polychemotherapy (NPCT) can optimize surgical treatment of patients with breast cancer, favoring in the operations with the maintenance of breast gland. The substantial increase of frequency of organopreserved operations is provided by using NPCT of taxans: in combination with anthracyclines or consistently with anthracycline containing medical regimens. For postmenopause patients with hormone sensitive breast cancer the possibility of operations with the maintaining of breast gland can provide neoadjuvant endocrinotherapy. An important prognostic sign is frequency of complete patomorphological regression (pCR) after NPCT, and also the state of regional lymphonods. After NPCT pCR is observed more frequently at hormone independent breast cancer. Duration of NPCT was not determined (but not less than 4 cycles); a neoadjuvant hormone therapy must be conducted at least 3–4 months.

Key Words: breast cancer, neoadjuvant treatment, polychemotherapy, hormone therapy, operation, with the maintenance of breast gland, complete patomorphological regression of tumor.

Адреса для листування:

Л.А. Сивак
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку