

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

# ХИМИОЭНДОКРИНОТЕРАПИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



Ю.А. Тимовская, А.С. Зотов

Адрес:

Тимовская Юлиана Александровна  
01601, Киев, ул. Верховинная, 69  
Киевский городской клинический  
онкологический центр  
E-mail: timovska79@gmail.com

**Ключевые слова:** рак грудной железы, паллиативная цитостатическая терапия, химиоэндокринотерапия, продолжительность периода без прогрессирования, капецитабин, анастрозол.

Цель исследования: сравнение эффективности различных схем паллиативной терапии с применением таблетированных форм препаратов у больных гормон-рецептор-положительным Her-2/neu-отрицательным распространенным раком грудной железы (РГЖ). В работе представлены результаты лечения 96 пациенток с РГЖ, которые были рандомизированы в 3 группы и получали лечение исключительно таблетированными препаратами. В первую группу (А) вошли 33 больные, у которых применяли паллиативную эндокринотерапию ингибитором ароматазы анастрозолом по 1 мг ежедневно. В качестве одного курса терапии в этой группе считали промежуток времени в 21 день. Во вторую группу (С+Са) распределена 31 пациентка, которым назначена терапия капецитабином (2500 мг/м<sup>2</sup>/сут с 8-го по 21-й день) с циклофосфамидом (100 мг ежедневно с 1-го по 14-й день 21-дневного цикла терапии). К третьей группе (Са+А) принадлежали 32 больные, которые получали терапию капецитабином (2500 мг/м<sup>2</sup>/сут с 1-го по 14-й день 21 дня цикла) в сочетании с ежедневным приемом анастрозола по 1 мг. Определяли продолжительность свободного от прогрессирования периода — время от начала лечения в рамках исследования до выявления признаков прогрессирования опухолевого процесса на фоне проводимого лечения (по методу Каплана — Мейера) — и токсические проявления предложенной терапии. Средний период без прогрессирования заболевания у пациенток, принимавших комбинированную химиоэндокринотерапию капецитабином с анастрозолом (14,3±1,9 мес), больше соответствующего показателя в группах больных, получавших моноэндокринотерапию анастрозолом (9,8±1,2 мес) или комбинированную терапию таблетированными цитостатиками — капецитабином и циклофосфамидом (10,8±1,3 мес). Безрецидивная выживаемость, определенная по методу Каплана — Мейера, выше у пациенток, у которых применяли комбинированную химиоэндокринотерапию капецитабином с анастрозолом, по сравнению с больными, принимавшими анастрозол или комбинацию циклофосфамида с капецитабином (p<0,005). Частота побочных эффектов у участниц исследования, получавших различные виды паллиативной таблетированной терапии, была почти одинаковой. Возникали побочные эффекты I–II степени токсичности. Паллиативная химиоэндокринотерапия таблетированными препаратами является целесообразной опцией лечения больных гормонозависимым Her-2/neu-отрицательным распространенным РГЖ благодаря достаточной эффективности, приемлемому профилю токсичности и возможности длительного амбулаторного применения.

## ВВЕДЕНИЕ

Невзирая на успехи в диагностике и лечении больных раком грудной железы (РГЖ), а именно, увеличение количества пациентов с выявленными ранними, часто доклиническими формами злокачественных опухолей, а также повышение безрецидивной и общей выживаемости, проблема терапии при распространенных формах рака остается не решенной. К распространенным формам РГЖ целесообразно относить метастатический РГЖ, при котором отдаленные метастазы выявлены при первичном установлении диагноза, метастазирующий

РГЖ — при котором отдаленные метастазы появляются через какой-то период после окончания адьювантной терапии и местно-распространенный РГЖ с вовлечением в опухолевый процесс кожи, мягких тканей передней грудной стенки и/или надключичных лимфатических узлов. Лечение пациенток этих групп направлено, в первую очередь, на уменьшение опухолевой массы и улучшение качества жизни. Поэтому терапию таких категорий больных целесообразно проводить с учетом не только эффективности, но и токсичности, а также возможности длительного приема препаратов.

Вопрос о выборе оптимальной схемы паллиативного лечения является сложным и окончательно не решенным. Во-первых, это связано с тем, что арсенал цитостатических агентов, которые доказали свою эффективность в терапии больных с распространенными формами РГЖ, достаточно большой, и выбор того или иного препарата зависит от преимуществ и недостатков конкретной программы терапии у конкретной пациентки.

Во-вторых, пациентки с распространенным РГЖ часто имеют соматические нарушения, связанные с распространением опухолевого процесса, явлениями опухолевой интоксикации и другими осложнениями, а также сопутствующую патологию, что необходимо учитывать при назначении терапии. Следует принимать во внимание историю лечения каждой больной, так как часто пациентки уже получали цитостатическую терапию и могут иметь соматические нарушения, связанные с ранее проводимой терапией.

В-третьих, длительное лечение в условиях онкологических стационаров негативно сказывается на психоэмоциональном состоянии пациентов, становится одной из причин отказа от дальнейшей инфузионной цитостатической терапии. Больные, сознательные относительно собственного прогноза, пытаются провести больше времени в привычном окружении, в общении с родными и близкими, а не в онкологическом учреждении.

Среди программ паллиативного лечения при распространенных формах РГЖ, результативность которых доказана в многочисленных клинических исследованиях, определенное место занимают схемы с включением пероральных таблетированных форм цитостатиков, в частности капецитабина [1–4]. Последние имеют определенные преимущества по сравнению с инфузионными формами: отсутствие необходимости в госпитализации, более низкая гематологическая токсичность, отсутствие полной алопеции [1–4]. Приведенные выше факты и доказанная клиническая эффективность этих препаратов делают их полноценными игроками на поле боя с распространенным РГЖ.

До недавнего времени пациенткам с гормон-рецептор-положительным распространенным РГЖ с целью паллиативной терапии было рекомендовано проводить последовательно или эндокринотерапию, или химиотерапию. Первой линией эндокринотерапии является применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, второй — использование ингибиторов ароматазы (ИА). Общепринятой является точка зрения, что при прогрессировании РГЖ на фоне применения препаратов первой

линии эндокринотерапии возможен переход на вторую и последующие линии [5, 6]. Следует отметить, что, если селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов непосредственно действуют на уровне мембран опухолевых клеток при наличии экспрессии рецепторов стероидных гормонов, то ИА — прямо не влияют на опухолевые клетки, а проявляют эффективность на уровне синтеза половых гормонов [6]. В связи с этим терапию ИА можно считать фоновой, она создает определенные условия для замедления роста опухолевых клеток или его остановки при отсутствии непосредственного воздействия на опухолевую клетку. Это утверждение привело к развитию нового направления в лечении пациентов с распространенным РГЖ, а именно химиоэндокринотерапии — одновременного назначения цитостатиков с ИА [7–9].

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинике онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца на базе Киевского городского клинического онкологического центра в 2012–2014 гг. проведено открытое рандомизированное проспективное клиническое исследование по изучению эффективности различных схем паллиативной терапии с применением таблетированных форм препаратов у больных гормон-рецептор-положительным Her-2/neu-отрицательным распространенным РГЖ.

Основной задачей исследования было установить непосредственную эффективность различных схем паллиативной таблетированной терапии больных с распространенными формами РГЖ. Определение эффективности лечения проводили на основе критериев системы RECIST [10] после 2-го, 4-го и 6-го курсов терапии, в дальнейшем — после каждого 3-го курса. Больные, у которых диагностировано прогрессирование опухолевого процесса (достижение end-point), прекращали участие в дальнейшем исследовании.

В исследование были вовлечены 96 больных с метастатическим, метастазирующим и местно-распространенным РГЖ в возрасте от 29 до 75 лет. Средний возраст участниц составлял 55,6±4,9 года.

У большинства пациенток — 81 (84,4%) — диагностирован метастазирующий РГЖ. Они получали

лечение по поводу неметастатического РГЖ. На момент установления диагноза РГЖ у них были I–III стадия опухолевого процесса. Распределение больных по степени распространения ракового процесса на момент диагностирования РГЖ приведено в табл. 1.

Адьювантное лечение эти пациентки получали согласно рекомендациям Сент-Галленского консенсуса, национальных клинических руководств и локальных клинических протоколов. Адьювантную полихимиотерапию (ПХТ) применяли у 71 (87,5%) больной; 9 (11,1%) пациенток с впервые диагностированным РГЖ T1–2N0M0 при отсутствии факторов плохого прогноза такого лечения не получали, 1 пациентка (42 лет) с IIIA T2N2M0 стадией адьювантную ПХТ не проходила в связи с отказом от химиотерапии.

Эндокринную терапию тамоксифеном по 20 мг ежедневно в адьювантном режиме применяли у всех 100% больных. Женщинам, которые на момент установления диагноза имели сохраненную менструальную функцию, проведено аблятивную эндокринотерапию, поэтому всех участниц исследования можно считать таковыми с менопаузальным статусом.

На фоне эндокринотерапии тамоксифеном или по окончании последней у больных возникло прогрессирование опухолевого процесса. Среднее время до прогрессирования с момента установления диагноза составило 38,9±6,8 мес. Следует отметить, что у 28 (34,6%) лиц прогрессирование возникло после прекращения приема тамоксифена, у 53 (65,4%) — на фоне приема этого препарата. В 9 (11,1%) случаях прогрессирование опухолевого процесса диагностировано более чем через 5 лет после комплексного лечения. Больных, у которых прогрессирование РГЖ возникло в течение первого года после окончания комплексной терапии, в исследовании не было.

Прогрессирование опухолевого процесса установлено с помощью объективных методов обследования: рентгенографии органов грудной полости (ОГП), ультрасонографии органов брюшной полости (ОБП) и регионарных лимфатических узлов и/или компьютерной томографии с внутривенным (в/в) контрастированием ОГП и ОБП и остеосцинтиграфии.

Обстоятельства, при которых выявлено прогрессирование РГЖ, были

**Таблица 1.** Распределение больных по стадиям опухолевого процесса на момент установления диагноза РГЖ

	Стадии опухолевого процесса											
	I T1N0M0		IIA T1N1M0, T2N0M0		IIB T2N1M0		IIIA T1–2N2M0, T3N1M0		IIIB T4N1–2M0		IIIC T1–3N3M0	
Количество больных	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	10	12,3	24	29,6	32	39,5	8	9,9	5	6,2	2	2,5

разными. При плановом обследовании метастатические очаги зафиксированы у 18 (22,2%) больных, которые на момент установления диагноза РГЖ жалоб не имели. В 5 (6,2%) случаях отмечено только повышение онкомаркера СА-15-3, которое не сопровождалось какими-либо клиническими проявлениями, после чего были назначены обследования, в результате которых подтверждено наличие метастатических очагов. Самостоятельно метастатическое поражение кожи и мягких тканей выявили 10 (12,3%) больных. У 15 (18,5%) пациентов возникли нарушения со стороны органов дыхания — кашель и/или одышка, после чего при обследовании выявлены метастатические очаги в легких и/или метастазы в плевре. С жалобами на сильную боль в костях за медицинской помощью обратилась 31 (38,3%) больная, у которых диагностировано метастатическое поражение костей скелета. Боль в правом подреберье была первым признаком прогрессирования опухолевого процесса у 2 (2,5%) пациентов, у которых при дообследовании выявлено метастатическое поражение печени.

Маркерные метастатические очаги выявлены у 65 (80,2%) больных с метастазирующим РГЖ. У 16 (19,7%) пациентов диагностирована только очаговая гиперфиксация в костях <sup>99m</sup>Tp-пертехнетата, характерная для метастатического поражения. В таких случаях прогрессированием опухолевого процесса считали сочетание изменений, выявленных при остеосцинтиграфии, и повышение в крови уровня онкомаркера СА15-3 по меньшей мере в два раза.

Из 65 пациентов с маркерными метастатическими очагами следует отдельно выделить подгруппу больных — 11 (16,9%) лиц — с метастатическим локорегионарным поражением кожи и мягких тканей в области передней грудной стенки, прооперированной грудной железы или кожных лоскутов при проведении до этого реконструкции грудной железы LD- или TRAM-лоскутом; других отдаленных метастатических очагов у них не было.

Часть пациентов (53 (65,4%)) получила паллиативную терапию по поводу метастазирующего РГЖ до включения в исследование. Из них только антрациклинсодержащие схемы ПХТ применяли у 21 (39,6%) больной, таксансодержащие — у 5 (9,4%) или антрациклин- и таксансодержащие режимы ПХТ — у 27 (51,0%) больных с определенной после проведенных 4 курсов терапии стабилизацией (согласно критериям системы RECIST) или прогрессированием опухолевого процесса.

В 10 (10,4%) случаях из нашего исследования распространенный РГЖ

изначально установлен в IV стадии процесса с наличием отдаленных метастазов. Из них у 5 (50%) участниц метастатические очаги выявлены при проведении обследований, у 4 (40%) были жалобы на боль в костях (при проведении остеосцинтиграфии подтверждено наличие метастатического поражения костей), у 1 больной возникли метастазы в коже, которые были видны при осмотре, и метастатическое поражение в костях. Из этой группы 6 (60%) пациенток получали лечение по поводу метастатического РГЖ: 2 пациентки — антрациклинсодержащими схемами ПХТ, 3 — антрациклин- и таксансодержащими и 1 — только таксансодержащими режимами; у 4 (40%) больных не применяли терапии по поводу метастатического РГЖ до включения в исследование.

Местно-распространенный неоперабельный РГЖ диагностирован у 5 (5,2%) участниц с вовлечением в опухолевый процесс кожи и/или надключичных лимфатических узлов. 2 больные из этой группы до включения в исследование получали антрациклинсодержащую ПХТ без эффекта.

Все больные с момента включения в проводимое нами пилотное исследование (pilot study) никакой другой цитостатической терапии, не входящей в протокол, не получали.

Пациентки с метастазами в костях проходили терапию бисфосфонатами (памидроновая кислота по 90 мг в/в капельно 1 раз в 28 дней или золедроновая кислота по 4 мг в/в капельно 1 раз в 28 дней).

Критериями исключения из исследования были:

- клинические и/или рентгенологические признаки опухолевого поражения головного мозга;
- применение пероральных форм фторпиримидинов до начала исследования;
- ECOG статус 3–4, повышение в крови креатинина, мочевины, аланин-аминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина более чем в 2,5 раза.

Характеристика больных (n=96), принявших участие в исследовании, приведена в табл. 2.

Методом адаптивной рандомизации с помощью конвертов участников разделили на три группы. В первую группу (А) вошли 33 (34,4%) больные, которым была назначена паллиативная эндокринотерапия ИА (анастрозол по 1 мг/сут). В качестве одного курса терапии в этой группе считали промежуток времени в 21 день.

Во второй группе (С+Са) отнесена 31 (32,3%) пациентка, которым назначена терапия капецитабином (2500 мг/м<sup>2</sup>/сут с 8-го по 21-й день) с циклофосфамидом (100 мг ежедневно с 1-го по 14-й день 21 дня цикла).

К третьей группе (Са+А) принадлежали 32 (33,3%) больные, у которых применяли терапию тегафуром (2500 мг/м<sup>2</sup>/сут с 1-го по 14-й день 21 дня цикла) в сочетании с ежедневным приемом анастрозола по 1 мг.

Характеристика больных разных групп представлена в табл. 3.

Как свидетельствуют данные табл. 3, исследуемые группы были практически тождественными по характеристикам пациенток, за исключением

**Таблица 2.** Характеристика больных до рандомизации

Характеристика	Количество больных	
	n	%
<b>Возраст</b>		
До 50 лет	31	32,3
Старше 50 лет	65	67,7
<b>Экспрессия ER, PR</b>		
Имеется	96	100,0
Отсутствует	0	0
<b>Экспрессия белка Her-2/neu</b>		
Имеется	0	0
Отсутствует	96	100,0
<b>Адювантная терапия больных метастазирующим РГЖ</b>		
ПХТ	71	74,0
ПХТ не проводили	10	16,0
Тамоксифен	81	84,4
<b>Предшествующая терапия больных распространенным РГЖ</b>		
Да	61	63,5
Нет	35	36,5
Терапия только с антрациклинами	25	26,0
Терапия с антрациклинами и таксанами	30	31,3
Терапия только с таксанами	6	6,3
<b>Метастатические очаги</b>		
Мягкие ткани, лимфатические узлы	36	37,5
Кости	54	56,3
Печень	14	14,6
Легкие, плевра	35	36,5
<b>Распределение больных по зонам метастатического поражения</b>		
Только кости	19	19,8
Только мягкие ткани, лимфатические узлы	18	18,8
Мягкие ткани, лимфатические узлы и кости	12	12,5
Только висцеральные органы	19	19,8
Висцеральные органы и мягкие ткани, лимфатические узлы, кости	28	29,1



**Таблица 3.** Характеристика больных исследуемых групп

Характеристика	Группы больных					
	А (n=33)		С+Са (n=31)		Са+А (n=32)	
	n	%	n	%	n	%
Возраст						
До 50 лет	10	30,3	8	25,8	13	40,6
Старше 50 лет	23	69,7	23	74,2	19	59,4
Характеристика подгрупп распространенного РГЖ						
Метастазирующий РГЖ	30	90,9	30	96,8	21	65,6
Метастатический РГЖ	3	9,1	1	3,2	6	18,8
Местно-распространенный РГЖ	0	0	0	0	5	15,6
Адьювантная ПХТ у больных метастазирующим РГЖ						
Проводили	23	69,7	28	93,5	20	62,5
Не проводили	7	21,2	2	6,5	1	3,1
Терапия по поводу распространенного РГЖ						
Проводили	22	66,7	19	61,3	20	62,5
Не проводили	11	33,3	12	38,7	12	37,5
Характеристика метастатического поражения						
Только кости, мягкие ткани, лимфатические узлы	15	45,5	10	32,3	18	56,2
Кости, мягкие ткани, лимфатические узлы и/или только висцеральные органы	18	54,5	21	67,7	14	43,8

того, что все больные с первичным местно-распространенным РГЖ попали в группу, которая получала капецитабин с анастрозолом. Но это отличие нивелировалось тем, что в группах применения монотерапии анастрозолом или комбинации капецитабина с циклофосфамидом было 9 больных (4 и 5 соответственно) с метастазирующим РГЖ и локорегионарным метастатическим поражением кожи и мягких тканей в области передней грудной стенки, прооперированной грудной железы или кожных лоскутов, у которых до этого была проведена реконструкция грудной железы LD- или TRAM-лоскутом. Других отдаленных метастатических очагов у этих пациенток не отмечено, поэтому их можно расценивать как тождественные по степени распространения опухолевого процесса больным первичным местно-распространенным неоперабельным РГЖ.

Перед каждым курсом терапии у больных проводили общий и биохимический анализ крови и определяли эметогенную токсичность лечения.

Для оценки ответа на применяемую терапию по RECIST-критериям у пациентов проводили инструментальные исследования по следующим протоколам.

После каждых 2 курсов терапии всем участницам назначали ультразвуковое исследование ОБП и регионарных лимфатических узлов, рентгенографию ОГП или компьютерную томографию ОГП и ОБП с в/в контрастированием.

Всем больным с метастазами в костях проводили остеосцинтиграфию каждые 4 курса терапии; у пациенток, у которых не было костных метастазов на момент включения в исследование, — каждые 6 мес.

У участниц, у которых не было маркерных метастатических очагов в начале лечения, ответ на проводимую терапию оценивали по показателю снижения маркера СА-15-3 в крови после проведе-

ния каждых 2 курсов терапии. Результат оценивали как частичную регрессию (ЧР) при снижении показателя на  $\geq 30\%$ , стабилизацию — при снижении  $< 30\%$ . При снижении уровня онкомаркера СА-15-3 к норме результат лечения рассматривали как полную регрессию (ПР) только при условии сочетания с отсутствием патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) при проведении остеосцинтиграфии.

Оценивая результаты остеосцинтиграфии, в качестве ЧР принимали уменьшение накопления РФП  $\geq 30\%$ , ПР — отсутствие патологического накопления РФП, стабилизации опухолевого процесса — снижение процента патологического накопления РФП  $< 30\%$ .

Токсичность терапии определяли на основе National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), version 3.0 [11].

Полученные данные проверяли на нормальность распределения и тождество дисперсий. Для оценки существенности различий между исследуемыми группами использовали критерий Стьюдента для множественных сравнений с поправкой Бонферрони.

**Таблица 4.** Ответ на проводимое лечение больных РГЖ после 4-го курса терапии

Группа больных	Стабилизация		ЧР		ПР	
	n	%	n	%	n	%
А (n=33)	8	24,2	23	69,7	2	6,1
С+Са (n=31)	9	29,0	16	51,6	6	19,4
Са+А (n=32)	6	18,8	17	53,1	9	28,1

**Таблица 5.** Эффективность таблетированной цитостатической терапии у больных распространенным РГЖ разных групп

RECIST	А (n=33)		С+Са (n=31)		Са+А (n=32)	
	pretreated (n=22), n (%)	treatment naive (n=11), n (%)	pretreated (n=19), n (%)	treatment naive (n=12), n (%)	pretreated (n=20), n (%)	treatment naive (n=12), n (%)
Стабилизация	4 (18,2)	4 (36,4)	3 (15,8)	6 (50,0)	4 (20,0)	2 (16,7)
ЧР	16 (72,7)	7 (63,6)	5 (41,7)	11 (57,9)	11 (55,0)	6 (50,0)
ПР	2 (9,1)	0 (0)	5 (26,3)	1 (8,3)	5 (25,0)	4 (33,3)

Pretreated — больные, получавшие паллиативную терапию по поводу РГЖ до включения в исследование; treatment naive — пациентки, не получавшие паллиативной терапии по поводу РГЖ до включения в исследование.

Определяли продолжительность свободного от прогрессирования периода — время от начала лечения в рамках исследования до выявления признаков прогрессирования опухолевого процесса на фоне проводимой терапии. Выживаемость оценивали по методу Каплана — Мейера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам проведенных исследований для оценки ответа опухолевого процесса на таблетированную цитостатическую терапию после 2-го курса установлено отсутствие прогрессирования. Токсических проявлений III–IV степени не выявлено. У всех участниц исследования терапия была продлена. Утверждать об эффективности лечения по результатам, полученным после 2 курсов, рано. Повторное обследование всех больных проводили после 4-го курса терапии. Прогрессирования не отмечено. Данные о доле ЧР и ПР, а также стабилизации злокачественного процесса представлены в табл. 4.

Как свидетельствуют данные табл. 4, частота случаев стабилизации опухолевого процесса после 4 курсов проводимой терапии во всех исследуемых группах была практически одинаковой. Наиболее часто ЧР достигнута у больных, получавших монотерапию анастрозолом, но различия между представленными группами не достигли уровня статистической значимости.

Наибольший процент ПР отмечен у пациенток, принимавших капецитабин с анастрозолом (28,1%), что существенно превышало ( $\leq 0,05$ ) соответствующий показатель в группе больных, получавших монотерапию анастрозолом (6,1%).

Одной из задач исследования было установить различия в ответе пациенток на проведенное паллиативное цитостатическое лечение в зависимости от того, получали ли они до момента включения в исследование другие программы паллиативной терапии или нет. Результаты представлены в табл. 5.

По данным табл. 5, существенных различий в ответе на проводимую терапию в различных группах больных не выявлено, в равной степени на нее отвечали пациентки из разных групп, независимо от того, получали они предшествующую паллиативную терапию по поводу распространенного РГЖ или нет. Отмечена тенденция к более частой ПР метастатических очагов у больных, у которых ранее не проводили терапии по поводу распространенного РГЖ и которые в исследовании получали лечение комбинацией капецитабин + анастрозол. Доля ПР метастатических очагов в этой группе пациенток достигла 33,3%, что значительно превышало соответствующий показатель в группах больных, не получавших противоопухолевого лечения при распространенном РГЖ до момента включения в исследование, а в рамках проведенного нами pilot study применяли монотерапию анастрозолом или комбинацию циклофосфамид + капецитабин ( $p \leq 0,05$ ).

Больных, у которых зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса, по данным проведенных обследований, исключали из исследования. Такой случай считали завершенным (end-point), схему лечения меняли, и пациентка продолжала терапию за пределами исследования.

Мы определили среднюю продолжительность периода без прогрессирования заболевания у пациенток разных групп, которая составила  $11,5 \pm 1,4$  мес. Установлено, что наибольшим этот период был у пациенток, применявших комбинированную терапию капецитабином с анастрозолом, —  $14,3 \pm 1,9$  мес ( $p \leq 0,05$ ). У больных, получавших монотерапию анастрозолом, продолжительность среднего периода без прогрессирования достигла  $9,8 \pm 1,2$  мес, у испытуемых, принимавших комбинацию циклофосфамид + капецитабин, —  $10,8 \pm 1,3$  мес.

Анализ выживаемости без прогрессирования заболевания проводили по методу Каплана — Мейера. Установили, что безрецидивная выживаемость больных во всех исследуемых группах отличалась ( $p \leq 0,005$ ). Наиболее длительный период без прогрессирования зафиксирован у больных, получавших капецитабин с анастрозолом. В 3 (9,4%) случаях из этой группы через 36 мес после начала лечения признаков прогрессирования болезни не выявлено; пациентки продолжают терапию (рисунк).

Одним из важных вопросов, требующих изучения, было определение побочных эффектов лечения (табл. 6). Среди осложнений химиоэндокринологии отмечены проявления гастроинтестинальной токсичности: тошнота, снижение аппетита, диарея; также больные жаловались на приливы и боль

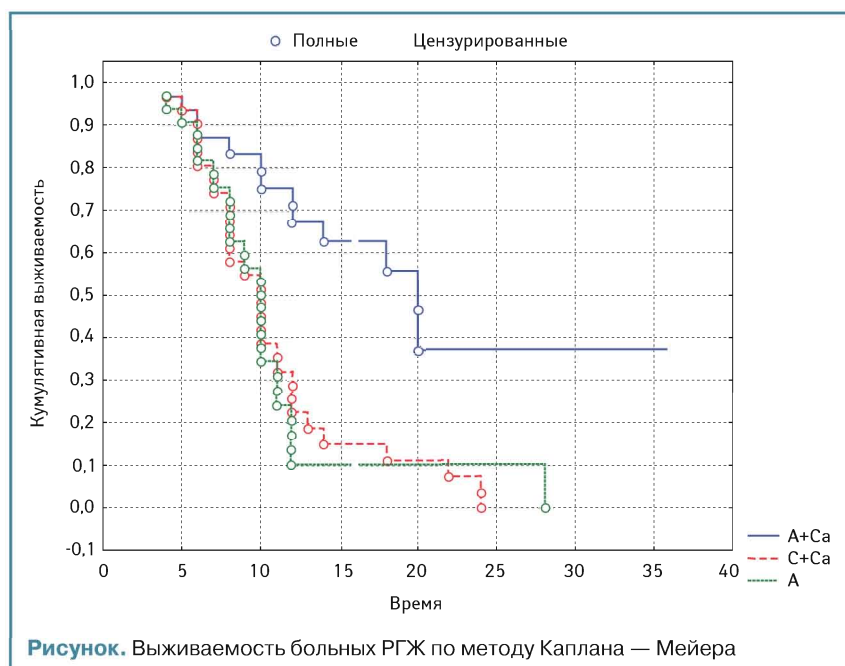


Рисунок. Выживаемость больных РГЖ по методу Каплана — Мейера

в мелких суставах. Пациенткам, которые принимали комбинацию капецитабин + циклофосфамид, ондансетрон по 8 мг *per os* рекомендовали принимать ежедневно в дни применения циклофосфамида, учитывая эметогенность последнего, и по необходимости — в дни приема капецитабина.

Следует отметить, что все проявления токсичности были I–II степени по шкале NCI-CTC. Токсических осложнений III степени в течение исследования не отмечено.

По данным, представленным в табл. 6, тошнота и диарея возникали чаще у больных, получавших комбинированную терапию циклофосфамидом с капецитабином и капецитабином с анастрозолом. Суставной синдром и приливы развивались в 9,1–25,0% случаев терапии анастрозолом.

У 6 (19,4%) больных, получавших лечение комбинацией циклофосфамида с капецитабином, и у 5 (15,6%) пациенток, которые применяли капецитабин + анастрозол, зафиксирован ладонно-подошвенный синдром.

В 17 (17,7%) случаях отмечены немотивированная повышенная утомляемость и общая слабость. Однако трудно установить, было ли это связано с токсическими проявлениями лечения или со степенью распространения опухолевого процесса.

В общем, побочные эффекты I–II степени возникли у 55 (57,3%) участ-

ниц. Среди больных, принимавших монотерапию анастрозолом, нежелательные явления отмечены у 13 (39,4%) лиц, у пациенток, получавших терапию комбинацией циклофосфамида и капецитабина, — в 15 (48,4%) случаях, а среди больных, применявших капецитабин с анастрозолом, — в 27 (84,4%). Высокая частота побочных эффектов на фоне химиоэндокринологии объяснима разным механизмом действия принимаемых препаратов. У пациенток отмечены нежелательные эффекты проводимой терапии, характерные как для капецитабина (диарея, ладонно-подошвенный синдром, тошнота), так и для ИА (приливы и суставной синдром). Следует подчеркнуть, что в целом переносимость лечения была удовлетворительной и не требовала изменений в жизни пациенток, что свидетельствует о том, что исследуемые режимы терапии имели схожий уровень токсичности и переносимости.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы [1–4] известно, что таблетированные формы цитостатиков эффективно применяют в лечении пациенток с метастатическим, метастазирующим РГЖ. У больных гормонозависимым распространенным РГЖ использование эндокринологии также приводит к улучшению непосредственных результатов лечения [5, 6]

Таблица 6. Побочные эффекты таблетированной терапии по поводу РГЖ

Группа больных	Побочные эффекты									
	Тошнота		Снижение аппетита		Диарея		Приливы		Суставной синдром	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
A (n=33)	2	6,1	1	3,0	1	3,0	6	18,2	3	9,1
C+Ca (n=31)	5	16,1	1	3,1	8	25,8	1	3,3	0	–
Ca+A (n=32)	4	12,5	3	9,3	7	21,8	8	25,0	5	15,6

с минимальными побочными эффектами.

Мы установили, что применение исключительно эндокринотерапии анастрозолом позволяет достичь почти годового периода без прогрессирования заболевания у пациенток с гормонозависимым Her-2/neu-отрицательным РГЖ. Аналогичные данные получены и в исследованиях других авторов [6, 11, 12]. В некоторых из них установлено, что применение ИА у пациенток с распространенным гормонозависимым Her-2/neu-отрицательным РГЖ, у которых было прогрессирование болезни на фоне приема тамоксифена, позволяет достичь периода без прогрессирования длительностью примерно 6 мес [12, 13]. В других работах [14, 15] продемонстрировано большую длительность периода до прогрессирования у этой группы пациенток на фоне эндокринотерапии ИА. В целом, во всех исследованиях указывается на то, что эндокринотерапия ИА является эффективной и малотоксичной опцией лечения по поводу РГЖ, которую можно проводить у больных в амбулаторных условиях [16].

Применение капецитабина в монотерапии и в комбинации с циклофосфамидом является приемлемым вариантом лечения больных метастатическим и метастазирующим РГЖ [3, 17]. Назначение этого терапевтического режима обеспечивает удовлетворительную переносимость лечения и продолжительность периода без прогрессирования почти до 1 года, согласно результатам исследований [17, 18]. Мы получили аналогичные данные в нашей работе: период до прогрессирования заболевания составил  $10,0 \pm 1,2$  мес, а побочные эффекты I–II степени возникли у 40,7% участниц. Уместно отметить, что токсических проявлений III–IV степени мы не отметили.

С целью улучшения результатов лечения больных распространенными формами РГЖ с 1970-х годов начали проводить исследования по изучению эффективности сочетания химио- и эндокринотерапии [19]. Проведены исследования по анализу эффективности моноэндокринотерапии и сочетания эндокринотерапии с цитостатиками у этой категории пациенток [20–23]. Получены противоречивые данные, а именно: в одних исследованиях указывали на положительную роль сочетания химиотерапии и гормонотерапии [20, 23, 24], в других — на отсутствие улучшения отдаленных результатов лечения [21, 22]. В ходе системного анализа полученных результатов установлено, что применение эндокринотерапии селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов (тамоксифен) в сочетании с химиотерапией, по данным большинства клинических исследованиях, не привело

к улучшению отдаленных результатов терапии [25, 26].

В последнее время начали появляться работы, посвященные комбинированной химиоэндокринотерапии с одновременным применением ИА (анастрозол или летрозол) со стандартными схемами ПХТ [7–9, 23, 29, 30]. Установлено наличие положительного эффекта от добавления ИА к ПХТ у больных местно-распространенным и метастатическим РГЖ. Планируя наше пилотное исследование, мы руководствовались тем, что ИА не будут конкурировать с цитостатиками на клеточном уровне (с учетом различных точек приложения), а системный эффект эндокринотерапии может быть полезным. Полученные нами результаты, которые можно сопоставить с данными других работ о целесообразности использования химиоэндокринотерапии с ИА у больных местно-распространенным, метастазирующим и метастатическим РГЖ, подтвердили наше предположение.

В данном пилотном исследовании установлено, что именно комбинация системной эндокринотерапии и цитостатиков имеет преимущества в применении перед монотерапией ИА и комбинированным приемом цитостатических агентов в виде стандартных схем ПХТ. Таким образом, химиоэндокринотерапия с сочетанием ИА и таблетированной формы цитостатика (в нашем исследовании — капецитабина) может быть обнадеживающей и целесообразной терапевтической опцией у пациенток с гормонозависимым Her-2/neu-отрицательным распространенным РГЖ для лечения в амбулаторных условиях.

## ВЫВОДЫ

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Наиболее эффективной среди исследованных исключительно пероральных программ лечения больных гормонозависимым Her-2/neu-отрицательным РГЖ являлась комбинация капецитабина с анастрозолом.

2. Продолжительность среднего безрецидивного периода у пациенток, принимавших комбинированную химиоэндокринотерапию капецитабином с анастрозолом ( $14,3 \pm 1,9$  мес), больше соответствующего показателя в группах применения моноэндокринотерапии анастрозолом ( $9,8 \pm 1,2$  мес) или комбинированной терапии таблетированными формами цитостатиков — капецитабином с циклофосфамидом ( $10,8 \pm 1,3$  мес).

3. Безрецидивная выживаемость, определенная по методу Каплана — Мейера, выше у больных, получавших комбинированную химиоэндокрино-

терапию капецитабином с анастрозолом, по сравнению с принимавшими терапию анастрозолом или комбинацию циклофосфамида с капецитабином ( $p < 0,005$ ).

4. Частота побочных эффектов у больных, получавших различные виды паллиативной таблетированной терапии, была почти одинаковой. Возникали побочные эффекты I–II степени токсичности.

5. Таблетированная паллиативная химиоэндокринотерапия является целесообразной опцией лечения больных гормонозависимым Her-2/neu-отрицательным РГЖ благодаря достаточной эффективности, приемлемому профилю токсичности и возможности длительного амбулаторного применения.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ershler W.B. (2006) Capecitabine monotherapy: safe and effective treatment for metastatic breast cancer. *Oncologist*, 11(4): 325–335.
2. Debled M., Madrangues N., Trainaud A. et al. (2009) First-Line Capecitabine monotherapy for slowly progression metastatic breast cancer. Do we need aggressive treatment? *Oncology*, 77: 318–327.
3. Reichardt P., von Minckwitz G., Thuss-Patience P.C. et al. (2003) Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Ann. Oncol.*, 14(8): 1227–1233.
4. Kurt M., Aksoy S., Hayran M. et al. (2009) Retrospective analysis of capecitabine monotherapy in patients with metastatic breast cancer: a single center experience. *Int. J. Hemat. Oncol.*, 1(19): 9–17.
5. Mouridsen H., Gershonovich M. (2003) The role of aromatase inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin. Oncol.*, 4(14): 33–45.
6. Kadri A., Nuhad K.I. (2006) Aromatase inhibitors in breast cancer: an overview. *Oncologist*, 11(6): 553–562.
7. Bottini A., Generali D., Brizzi M.P. et al. (2006) Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low-dose metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 24: 3623–3628. doi:10.1200/JCO.2005.04.5773.
8. Torrisi R., Dellapasqua S., Ghisini R. et al. (2009) Preoperative concurrent chemo- and endocrine therapy for women with large operable breast cancer expressing steroid hormone receptors. *Breast*, 17: 654–660.
9. Watanabe N. (2009) Concurrent administration of chemo-endocrine therapy for postmenopausal breast cancer patients. *Breast cancer*, 17(4): 247–253.
10. Eisenhauer E.A., Therasse P.T., Bogaerts J. et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline. *Eur. J. Cancer*, 45: 228–247.
11. Cancer therapy evaluation program, common terminology criteria for adverse events, version 3.0. DCTD, NCI, NIH, DHHS 2003 (<http://ctep.cancer.gov>).
12. Kaufmann M., Bajetta E., Dirix L.Y. et al. (2000) Exemestane in superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of phase III randomized double-blind trial. *J. Clin. Oncol.*, 18(7): 1399–1411.
13. McArthur H.L., Morns P.G. (2009) Aromatase Inhibitors strategies in metastatic breast cancer. *Int. J. Women's Health*, 1: 67–72.
14. Nabholz J.M., Buzdar A., Pollack M. et al. (2000) Anastrozole is superior to tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women, result of a North American Multicenter Randomized Trial. *J. Clin. Oncol.*, 18: 3758–3766.
15. Vergote I., Bonnetterre J., Thürlimann B. et al. (2000) Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur. J. Cancer*, 36(4): 84–85.
16. Buzdar A.U. (2003) Advances in endocrine treatment for postmenopausal women with metastatic and early breast cancer. *Oncologist*, 8(4): 335–341.
17. Tanaka M., Takamatsu Y., Anan K. et al. (2010) Oral combination chemotherapy with capecitabine and cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer: a phase II study. *Anticancer drugs*, 21: 453–458.



18. Schott A.F., Barlow W.E., Albain K.S. et al. (2012) Phase II trial of simple oral therapy with capecitabine and cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer: SWOG S0430. *Oncologist*, 17: 179–187.

19. Oberfield R.A., Cady B., Pazianos A.G. et al. (1979) Adrenalectomy-oophorectomy and combined chemotherapy for carcinoma of the breast with metastases. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 148: 881–886.

20. Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group (1986) A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. *J. Clin. Oncol.*, 4: 186–193.

21. Bezwoda W.R., Derman D., De Moor N.G. et al. (1982) Treatment of metastatic breast cancer in estrogen receptor positive patients. A randomized trial comparing tamoxifen alone versus tamoxifen plus CMF. *Cancer*, 50: 2747–2750.

22. Kiang D.T., Gay J., Goldman A., Kennedy B.J. (1985) A randomized trial of chemotherapy and hormonal therapy in advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 313: 1241–1246.

23. Bedognetti D., Sertol M., Prozato P. et al. (2011) Concurrent vs sequential adjuvant chemotherapy and hormone therapy in breast cancer: a multicenter randomized phase III trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 103: 1529–1539.

24. Falkson G., Falkson H.C., Glidewell O. (1979) Improved remission rates and remission duration in young women with metastatic breast cancer following combined oophorectomy and chemotherapy: a study by cancer and leukemia group B. *Cancer*, 43: 2215–2222.

25. Kathleen I., Pritchard M.D. (2008) Combining endocrine agents with chemotherapy: which patients and what sequence? *Cancer*, 112(S3): 718–722.

26. Slege G.W., Hu P., Falkson G. et al. (2000) Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first line therapy for metastatic hormone sensitive breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *JCO*, 18(2): 262–270.

27. Klijn J.G., Blamey R.W., Boccardo F. (2001) Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing

hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *JCO*, 19(2): 343–353.

28. Moore H.C., Unger J.M., Phillips K. et al. (2014) Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: An International Intergroup Trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). *J. Clin. Oncol.*, 32: 5–10.

29. Mohammadianpanah M., Ashour Y., Hoseini S. et al. (2011) The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy +/- letrozole in postmenopausal women with locally advanced breast cancer: a randomized phase III clinical trials. *Breast Cancer Res. Treat.*, 132(3): 853–861.

30. Watanabe N., Iwamoto T., Motoki T. et al. (2015) Neoadjuvant chemotherapy with or without the concurrent hormone therapy that has downregulated estrogen level in estrogen receptor positive breast cancer: NACED randomized multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.*, 33: abstr e11501.

## Хіміоендокринотерапія при поширеному раку грудної залози

Ю.О. Тимовська, О.С. Зотов

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

**Резюме.** Мета дослідження: порівняння ефективності різних схем паліативної терапії із застосуванням таблетованих форм препаратів у хворих на гормон-рецептор-позитивний Her-2/neu-негативний поширений рак грудної залози (РГЗ). У роботі надано результати лікування 96 пацієток на поширений РГЗ, які були рандомізовані на три групи й отримували лікування виключно таблетованими формами препаратів. До першої групи (А) були залучені 33 хворі, у яких застосовували паліативну ендокринотерапію інгібітором ароматази анастрозолом по 1 мг щоденно. За один курс терапії в цій групі вважали проміжок часу в 21 день. До другої групи (С+Са) належали 31 пацієтка, яким призначено терапію капецитабіном (2500 мг/м<sup>2</sup>/добу з 8-го по 21-й день) з циклофосфамідом (100 мг щоденно з 1-го по 14-й день 21-денного циклу терапії). До третьої групи (С+А) увійшли 32 хворі, які одержували терапію капецитабіном (2500 мг/м<sup>2</sup>/добу з 1-го по 14-й день 21-денного циклу) у поєднанні зі щоденним прийомом анастрозолу по 1 мг (одночасна хіміоендокринотерапія). Визначали тривалість безрецидивного періоду — час від початку лікування в рамках дослідження до виявлення перших ознак прогресування пухлинного процесу на фоні цитостатичної терапії (за методом Каплана — Мейера) та токсичні прояви проведеного лікування. Середній вільний від прогресування період у пацієток, які проходили хіміоендокринотерапію капецитабіном з анастрозолом (14,3±1,9 міс), більший за відповідний показник у групах хворих, яким призначено моноендокринотерапію анастрозолом (9,8±1,2 міс) або комбіновану терапію таблетованими формами цитостатиків — капецитабіном та циклофосфамідом (10,8±1,3 міс). Безрецидивна виживаність, визначена за методом Каплана — Мейера, вища у пацієток, які одержували комбіновану хіміоендокринотерапію капецитабіном й анастрозолом, порівняно з хворими, у яких застосовували лікування лише анастрозолом чи комбінацією капецитабіну з циклофосфамідом (p<0,005). Частота побічних проявів у учасниць дослідження, які одержували різні види паліативної таблетованої терапії, була майже однаковою. Виникали токсичні прояви I–II ступеня. Таблетовану паліативну хіміоендокринотерапію можна вважати опцією вибору терапії хворих на гормонозалежний Her-2/neu-негативний поширений РГЗ завдяки належній ефективності, сприятливому профілю токсичності та можливості тривалого амбулаторного застосування.

**Ключові слова:** рак грудної залози, паліативна цитостатична терапія, хіміоендокринотерапія, тривалість періоду без прогресування, капецитабін, анастрозол.

## Concurrent chemoendocrine therapy in patients with prevailing breast cancer

Y.O. Tymovska, O.S. Zotov

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

**Summary.** Aim of the study: to compare the effectiveness of different regimes of palliative therapy using tablet forms of drugs in patients with hormone-dependent Her-2/neu negative prevalent breast cancer (BC). We provided information about the outcomes of 96 patients with prevalent BC who were randomized to three groups and treated exceptionally tablet form drugs. The first group (A) 33 patients were involved, which is intended bull palliative endocrine therapy with aromatase inhibitor anastrozole 1 mg daily. For one course of therapy in this group of patients considered time period of 21 days. The second group (C+Ca) included 31 patients in whom therapy is intended bull capecitabine (2500 mg/m<sup>2</sup> per day from 8<sup>th</sup> to 21<sup>st</sup> day) with cyclophosphamide (100 mg daily from 1<sup>st</sup> to 14<sup>th</sup> days 21-days cycle of therapy). The third group (C+A) included 32 patients assigned to therapy with capecitabine (2500 mg/m<sup>2</sup> per day from the 1<sup>st</sup> to the 14<sup>th</sup> day of the 21-day cycle of therapy) in combination with a daily intake of anastrozole 1 mg — concurrent chemoendocrine therapy. We determined duration of progression-free period — the time from start of treatment in the study to detect the first signs of tumor progression against the background of cytostatic therapy (the method of Kaplan — Meier) and toxic manifestations of the therapy. The average duration of progression-free period in patients receiving capecitabine concurrent chemoendocrine therapy with anastrozole (14,3±1,9 months) longer than the corresponding figure in groupe of patients taking mono endocrine therapy with anastrazol (9,8±1,2 months) or combine tablet form cytostatic therapy with cyclophosphamide and capecitabine (10,8±1,3 months). Disease-free survival determined by Kaplan — Meier higher in patients treated with capecitabine combined with anastrozole chemoendocrine therapy, compared with patients receiving anastrozole therapy alone or combination capecitabine with cyclophosphamide (r<0,005). The frequency of adverse events in patients who received different types of palliative therapy tablets was almost the same. There were toxic manifestations I and II degree of toxicity. The tablet can be considered palliative concurrent chemoendocrine therapy option choice therapy in patients with hormone dependent Her-2/neu negative prevalent BC through adequate efficacy, favorable toxicity profile and the possibility of long-term outpatient use.

**Key words:** breast cancer, palliative cytostatic therapy, concurrent chemoendocrine therapy, duration of progression-free period, capecitabine, anastrozole.