

# ВИНОРЕЛЬБИН—ЦИКЛОФОСФАМИД—5-ФТОРУРАЦИЛ В НЕОАДЬЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ $T_{1-2}N_{0-1}M_0$

УДК 618.19—006:615.2

Поступила 28.12.2010 г.



**Е.В. Шаповал**, к.м.н., зав. отделением реконструктивной хирургии

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова,  
Минск, Республика Беларусь

**Цель исследования** — изучение эффективности оригинальной схемы полихимиотерапии, включающей винорельбин—циклофосфамид—5-фторурацил, в неоадьювантном режиме в лечении больных раком молочной железы  $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ .

**Материалы и методы.** Определяли объективный эффект ( $n=59$ ) и степень посттерапевтических изменений в опухолевой ткани ( $n=39$ ).

**Результаты.** При проведении неоадьювантной химиотерапии по предложенной схеме лечебный эффект, включающий кроме полной и частичной регрессии опухоли стабилизацию процесса, наблюдался у 94,9% пациенток, при этом объективный эффект — в 59,3% случаев, из которых полная клиническая ремиссия отмечалась в 13,6% случаев. Полная морфологическая регрессия опухоли наблюдалась в 15,4% случаев.

Анализ непосредственных результатов лечения показал, что предложенная схема полихимиотерапии в неоадьювантном режиме не уступает по своей эффективности современным схемам лекарственного лечения, включающим антрациклины и таксаны.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, винорельбин—циклофосфамид—5-фторурацил, неоадьювантная химиотерапия.

## English

# Vinorelbine—cyclophosphamide—5-fluorouracil in a nonadjuvant treatment of patients with breast cancer $T_{1-2}N_{0-1}M_0$

**E.V. Shapoval**, MD, Head of the Reconstructive Surgery Department

N.N. Alexandrov Republican Scientific Practical Center for Oncology and Medical Radiology, Minsk, Republic of Belarus

**The aim** of the investigation is to study the effectiveness of a polychemotherapy original scheme, including a vinorelbine—cyclophosphamide—5-fluorouracil in a nonadjuvant mode of treating patients with breast cancer  $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ .

**Materials and methods.** An objective effect ( $n=59$ ) and a posttherapeutic change degree in a tumoral tissue ( $n=39$ ) were detected.

**Results.** A medical effect includes full, partial tumor regression and a process of stabilization. It was observed in 94.9% of patients. Thus, an objective effect is in 59.3% of cases, from which a full clinical remission is marked in 13.6% of cases. A full morphological regression of tumor has been reported to be observed in 15.4% of cases.

The analysis of the direct treatment results has proved the proposed polychemotherapy scheme in a nonadjuvant mode to be not less effective than modern medicinal treatment schemes including the anthracyclines and taxanes.

**Key words:** breast cancer, vinorelbine—cyclophosphamide—5-fluorouracil, nonadjuvant chemotherapy.

Для контактов: Шаповал Евгения Викторовна, тел. раб. +375(17)287-95-88, тел. моб. 631-09-42; e-mail: jaklin60@rambler.ru.

Последние годы характеризуются появлением ряда новых противоопухолевых лекарственных средств, рекомендованных для использования в лечении больных раком молочной железы (РМЖ), среди которых отмечается и винорельбин. Его активное изучение приходится на 90-е годы XX в., при этом применялся он прежде всего у больных с распространенным РМЖ. Высокая активность и умеренная токсичность данного препарата в режиме монотерапии послужила основанием для его изучения в различных комбинациях с другими цитостатиками.

Представление о РМЖ как о системном заболевании, при котором уже на ранних стадиях отмечаются отдаленные микрометастазы, является основанием для проведения химиотерапии при лечении больных РМЖ I—II стадий. Сравнительно недавно в практику лечения пациенток с ранними стадиями РМЖ вошла неоадьювантная химиотерапия.

Нами предложена оригинальная схема полихимиотерапии, включающая винорельбин—циклофосфамид—5-фторурацил [1]. Включение в схему винорельбина основано на имеющихся данных многоцентровых клинических исследований, проведенных в разных странах, в том числе и в России [2], продемонстрировавших его противоопухолевую активность у больных РМЖ. Кроме того, установлена эффективность винорельбина у больных РМЖ с агрессивным течением болезни, при многочисленных метастазах и быстрой прогрессии опухоли, а также у пациенток, которым антрациклины не показаны и у которых применение одной гормонотерапии недостаточно [3].

**Цель исследования** — изучение эффективности новой схемы полихимиотерапии (винорельбин—циклофосфамид—5-фторурацил) в неоадьювантном режиме в лечении больных раком молочной железы T<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>.

**Материалы и методы.** Для оценки эффективности предложенной схемы неоадьювантной полихимиотерапии (НПХТ) определяли объективный эффект и степень посттерапевтических изменений (ПТИ) в опухолевой ткани.

Все пациентки, включенные в исследование, проходили комплексное обследование для стадирования опухолевого процесса. Оно включало: клиническое обследование, УЗИ молочных желез с определением объема опухоли, маммографию по показаниям (с учетом возраста), КТ органов грудной клетки при локализации опухоли во внутренних квадрантах и центральной зоне с целью исследования парастернальных лимфатических узлов, УЗИ органов брюшной полости, остеосцинтиграфию.

Обследование проводилось в рамках фундаментальных и поисковых исследований, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Разработанный протокол обследования был утвержден на Ученом совете РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. В соответствии с Законом о здравоохранении Республики Беларусь все пациентки дали информированное согласие.

Для оценки объективного эффекта в исследовании

включено 59 больных РМЖ T<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub> (пациентки в возрасте до 45 лет составили 52,5%), которым проводилось два курса НПХТ по схеме:

винорельбин — 30 мг/м<sup>2</sup> 1-й и 5-й дни;

циклофосфамид — 500 мг/м<sup>2</sup> 1-й день;

5-фторурацил — 600 мг/м<sup>2</sup>/сут в виде непрерывной инфузии с 1-го по 5-й дни.

Интервал между курсами составлял 3 нед.

Объективный эффект оценивался на основании изменения объема опухоли до и после проведения двух курсов НПХТ. Объем опухоли определялся на УЗИ молочных желез. Критерием оценки объективного ответа являлись рекомендации ВОЗ.

Для оценки степени ПТИ в опухолевой ткани в исследование включено 39 больных (пациентки в возрасте до 45 лет составили 53,8%), получивших два курса НПХТ по той же схеме. ПТИ в опухолевой ткани определялись по методике Г.А. Лавниковой [4].

Кроме того, проводилась оценка качества жизни больных, получающих химиотерапию, в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

**Результаты и обсуждение.** Исследование степени выраженности клинической регрессии при использовании схемы НПХТ (табл. 1) показало, что лечебный эффект, включающий кроме полной и частичной регрессии опухоли стабилизацию процесса, наблюдался у 94,9% пациенток, при этом объективный эффект отмечен в 59,3% случаев, из которых полная клиническая ремиссия отмечалась в 13,6% случаев. Клиническая эффективность стандартных схем химиотерапии в неоадьювантном режиме составляет 50—68% [5].

Сравнительный анализ эффективности предложенной новой схемы НПХТ показал, что она сопоставима с современными стандартными схемами (p<sub>Кохрейн—Мантель—Ханцель</sub>=0,1890). Общий эффект применяемых стандартных схем химиотерапии, включающих антрациклины и таксаны, составляет 65—70% [6, 7]. Различия в объективном эффекте предложенной схемы и схем с использованием антрациклинов и таксанов не являются статистически значимыми (p<sub>Клоппера—Пирсона</sub>>0,05).

Общеизвестно, что опухоли, имеющие одинаковую стадию по классификации TNM, зачастую радикально отличаются по агрессивности течения заболевания и чувствительности к проводимой терапии. Это объяс-

Таблица 1

**Эффективность разных схем химиотерапии больных раком молочной железы, абс. число/%**

Эффективность	НПХТ (n=59)	Стандартные схемы в неоадьювантном режиме [5]	
		FAС (n=50)	CMF (n=50)
Полная регрессия	8/13,6	9/18	5/10
Частичная регрессия	27/45,8	25/50	20/40
Объективный эффект	35/59,3	34/68	25/50
Стабилизация	21/35,6	7/14	18/36
Прогрессирование	3/5,1	9/18	7/14

няется индивидуальными биологическими особенностями злокачественных клеток [8]. С развитием молекулярных, иммуногистохимических и биохимических методов диагностики наши знания о прогностических и предсказывающих факторах расширяются. При этом предсказывающие факторы, как известно, освещают связь между биологией опухоли и эффективностью лечения, коррелируют с частотой объективного ответа, позволяют выделить больных, чувствительных к различным видам лечения. В нашем исследовании мы проанализировали влияние биологических характеристик опухоли (морфологическая структура, степень дифференцировки, рецепторный статус, HER-2/neu) на частоту объективного эффекта при проведении НПХТ (табл. 2).

Однофакторный анализ показал, что состояние эстроген-рецепторного статуса оказывает пограничное влияние на объективный эффект.

Многофакторный анализ, дополнительно учитывающий распространенность опухолевого процесса, показал, что частота объективного ответа при использовании предложенной схемы НПТХ статистически значимо выше ( $p_{\text{логистическая регрессия}}=0,0460$ ) при эстроген-отрицательных опухолях (табл. 3). Для остальных биологических характеристик значимого влияния не выявлено.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы. Так, у больных РМЖ с эстроген-отрицательными опухолями чаще регистрировалась

Таблица 2

**Значимость влияния биологических характеристик опухоли на объективный эффект (однофакторная логистическая регрессия)**

Фактор	p
Гистотип	0,3115
Степень дифференцировки	0,3784
Her-2/neu	0,6531
Рецепторы прогестерона	0,0718
Рецепторы эстрогена	0,0588
Triple	0,1728

Таблица 3

**Значимость влияния биологических характеристик опухоли на объективный эффект (многофакторная логистическая регрессия)**

Фактор	Кoeffициент	Стандартная ошибка	p
Свободный член	-0,469	2,06	0,8200
G2	0,287	1,32	0,8280
G3	0,824	1,36	0,5440
T	-0,266	0,96	0,7820
N	-0,657	0,64	0,3050
PЭ	1,28	0,64	0,0460

Таблица 4

**Соотношение клинического эффекта со степенью патоморфологических изменений**

Эффект клинический	ПТИ				
	0	I	II	III	IV
Полный	0	0	0	3	4
Частичный	0	2	8	7	2
Стабилизация	2	4	4	2	0
Прогрессирование	0	1	0	0	0
Итого	2	7	12	12	6

полная клиническая регрессия опухоли [9]. Регрессия опухоли как ответ на НПХТ, как правило, коррелирует со степенью лечебного патоморфоза, отражающего чувствительность опухоли к проводимой терапии [10]. Важность данного факта, с одной стороны, позволяет определить оптимальный подход в назначении адъювантного лечения, с другой стороны, эффективность предоперационной терапии может служить одним из критериев прогноза при РМЖ.

В ходе исследования степени выраженности ПТИ в опухолевой ткани (n=39) при использовании предложенной схемы химиотерапии в неoadъювантном режиме получены следующие данные:

- степень 0 — у 2 больных (5,1%);
- степень I — у 7 (17,9%);
- степень II — у 12 (30,8%);
- степень III — у 12 больных (30,8%);
- степень IV — у 6 больных (15,4%).

Таким образом, полная морфологическая регрессия опухоли наблюдалась в 15,4% случаев. По данным литературы, применение схем химиотерапии, содержащих антрациклины и таксаны, позволяет достичь лечебного патоморфоза IV степени в 10—17% случаев [11—14].

При изучении соотношения полной клинической и морфологической ремиссий оказалось, что их полное совпадение в нашем исследовании наблюдалось в 4 случаях (табл. 4). В трех случаях полной клинической ремиссии морфологическое исследование выявило наличие жизнеспособных опухолевых клеток. В то же время в двух случаях частичного клинического эффекта наблюдалась полная морфологическая ремиссия. Данные литературы [5] подтверждают факт несовпадения полной клинической и морфологической регрессии опухоли в ответ на неoadъювантную химиотерапию (табл. 5).

Следует отметить, что одним из важных результатов проекта NSABP B-18 [15] явился факт, что как безрецидивная, так и общая выживаемость значительно лучше у больных с полной морфологической регрессией опухоли после неoadъювантной химиотерапии. Этот вывод подтвердился при 9-летнем наблюдении, а также во многих других исследовательских проектах [16—18]. На этом основании частота полных морфологических регрессий может служить одним из основных критериев эффективности неoadъювантной терапии.

Таблица 5

**Эффективность стандартных схем в неоадьювантном режиме, абс. число/%**

Эффективность	FAC (n=50)	CMF (n=50)
Полная клиническая регрессия	9/18	5/10
Полная морфологическая регрессия	1/2,2	—/—

С учетом того, что вторым по значимости (после выживаемости) критерием оценки результатов противоопухолевой терапии является качество жизни [19], была проведена оценка токсичности новой схемы химиотерапии в соответствии с рекомендациями ВОЗ. В процессе данной химиотерапии в неоадьювантном режиме выраженных токсических реакций, потребовавших изменить сроки лечения, не наблюдалось. Побочные токсические эффекты химиотерапии проявлялись при проведении ее в адьювантном режиме.

Как показал анализ, среди наиболее частых видов осложнений НПХТ были гематологические: лейкопения I—II степени наблюдалась в 25,3% случаев, III—IV степени — в 5,9%. У одной пациентки с лейкопенией III степени развились инфекционные осложнения — пневмония и стоматит IV степени. У остальных больных лейкопения носила кратковременный, обратимый характер, не наблюдалось кумуляции этого эффекта и, как правило, показатели крови восстанавливались в течение 1—3 нед, что позволяло соблюдать сроки лечения. По данным литературы, при проведении химиотерапии по схеме CMF лейкопения I—II степени наблюдается в 33,9% случаев, по схеме FAC лейкопения I—II степени — в 44,8% случаев, III степени — в 14,1% [5].

Со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта отклонения зарегистрированы в единичных случаях.

Одним из основных побочных эффектов винорельбина является нейротоксичность, проявлением которой служит периферическая нейропатия. В нашем исследовании подобное осложнение имело место у 4 больных (3,9%). В двух случаях проявления нейротоксичности носили обратимый характер и лечение было завершено. В двух других случаях из-за стойкости и нарастания нейротоксических проявлений лечение было прекращено на 3-м и 5-м курсах полихимиотерапии. По данным литературы, использование схемы навельбин—таксол сопровождается развитием периферической нейропатии в 32,7% случаев, схемы навельбин—доксорубин—циклофосфамид — в 23,2% [9].

**Заключение.** Анализ непосредственных результатов лечения больных раком молочной железы T<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub> показал, что предложенная схема полихимиотерапии винорельбин—циклофосфамид—5-фторурацил в неоадьювантном режиме не уступает по своей эффективности современным схемам лекарственного лечения, включающим антрациклины и таксаны. Наряду с этим

такая схема, по сравнению со стандартными, отличается отсутствием кардиотоксичности и выраженной гематологической токсичности.

## Литература

1. Шаповал Е.В., Жаврид Э.А. Способ комплексного лечения раннего рака молочной железы. Авт. свид. 11736 Республики Беларусь, МПКА61К31/4353, А61К31/664, А61К31/505/. 2009.
2. Возный Э.К., Поддубная И.В., Константинова М.М. и др. Комбинация навельбина и доксорубина в химиотерапии первой линии распространенного рака молочной железы. Русский медицинский журнал 2002; 10(24): 1126—1131.
3. Cardamakis E., Ginopoulos P. Navelbine in the treatment of breast cancer. Abstr. 22nd Int. Breast Cancer Res. Congr. IABCR. Athens, 24—27 Sept., 1998. Anticancer Res 1998; 18(5): 3828.
4. Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование. Вестник АМН СССР 1976; 6: 13—19.
5. Слонимская Е.М., Тарабановская Н.А., Дорошенко А.В. и др. Кселода в неоадьювантном лечении операбельного рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал 2009; 1: 14—18.
6. Гарин А.М. Повышение выживаемости и качества жизни больных раком молочной железы — достижимая задача. Онкология 2006; 1: 7—9.
7. Слонимская Е.М., Тарабановская Н.А., Гарбуков Е.Ю. и др. Неоадьювантная полихимиотерапия с включением кселоды в комплексном лечении операбельного рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал 2008. Приложение 2: 79—80.
8. Veronesi U., Bonadonna G., Zurrada S. et al. Conservation surgery after primary chemotherapy in breast cancer of large size. Ann Surg 1995; 222(5): 612—618.
9. Семиглазов В.Ф., Арзуманов А.С., Божок А.А. и др. Новый взгляд на неоадьювантную химиотерапию рака молочной железы (роль навельбина). Современная онкология 2003; 3: 103—107.
10. Pu R.T., Schott A.F., Sturtz D.E. et al. Pathologic features of breast cancer associated with complete response to neoadjuvant chemotherapy: importance of tumor necrosis. Am J Surg Pathol 2005; 3: 354—358.
11. Божок А.А., Семиглазов В.Ф., Клетсель А.Е. и др. Значение таксанов в неоадьювантной терапии рака молочной железы. Современная онкология 2005; 1: 10—13.
12. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Гуров С.Н. Некоторые аспекты неоадьювантной терапии местнораспространенного рака молочной железы. В кн.: Этюды химиотерапии. Юбилейный сборник. М; 2000; с. 90—98.
13. Загрекова Е.И., Мещеряков А.А. Лекарственное лечение рака молочной железы. Русский медицинский журнал 2002; 14: 605—609.
14. Нечушкин М.И., Бекузарова Н.В., Триголосов А.В. и др. Видеоторакоскопическая парастернальная лимфодиссекция в диагностике рака молочной железы. Современная онкология 2003; 3: 108—113.

15. Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al. Effect of preoperative on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672—2685.
16. Cholle P., Amat S., Cure H. et al. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 86(7): 1041—1046.
17. Kuerer H.M., Newman L.A., Smith T.L. et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 441—444.
18. Sataloff D.M., Mason B.A., Prestipino A.J. et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995; 180(3): 297—306.
19. Иванова Ф.Г., Николаева Т.Н., Горбунова В.А. Изучение эффективности и токсичности стандартной схемы химиотерапии при раке молочной железы. *Сибирский онкологический журнал* 2009; 35(5): 56—59.