

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: рак молочной железы, адъювантное лечение, неоадъювантное лечение, химиотерапия, паклитаксел, химиопрепараты молекулярного действия, эффективность.

Паклитаксел – мощный митотический ингибитор растительного происхождения, используемый в химиотерапии (ХТ) больных со злокачественными опухолями. Механизм его действия связан с влиянием на процесс деления клетки. Препарат стимулирует сборку микротрубочек из димеров тубулина и стабилизирует их за счет подавления деполимеризации, что приводит к нарушению нормального процесса динамической реорганизации сети микротрубочек, который важен для клеточных функций на этапе митоза и интерфазы клеточного цикла. Кроме того, паклитаксел индуцирует образование аномальных скоплений или «связок» микротрубочек на протяжении клеточного цикла и вызывает образование множественных звезд микротрубочек во время митоза. Установлены и иные механизмы противоопухолевого действия препарата. В частности, показано, что паклитаксел является исключительно эффективным индуктором фосфорилирования белка ВcL-2 и апоптоза экспрессирующих его опухолевых клеток (ОК). Эти данные получены при изучении механизма действия препарата в отношении резистентных к гормональной терапии (ГТ) ВcL-2+ клеток рака предстательной железы [1].

Далее, было сообщено о том, что паклитаксел обладает антиангиогенной активностью, которая не связана с его цитотоксическим эффектом, а опосредована изменением реакции эндотелиальных клеток на факторы ангиогенеза. При этом паклитаксел действует путем подавления клеточного хемотаксиса и инвазивности [2]. До настоящего времени в клинических исследованиях продемонстрирована эффективность, разработаны основные показания и схемы применения паклитаксела при лечении больных раком молочной железы (РМЖ), легкого, яичника, слизистой оболочки полости рта, рото- и носоглотки, гортани, саркомы Капоши. В ряде случаев при разработке новых схем лекарственного лечения паклитаксел выступает в роли золотого стандарта; в частности, на его фоне исследуют эффективность таргетных

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПАКЛИТАКСЕЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. Представлены результаты кооперативных клинических испытаний, в которых изучали эффективность и безопасность разных режимов применения паклитаксела в адъювантной и неоадъювантной химиотерапии больных раком молочной железы (РМЖ). Продемонстрирована высокая эффективность паклитаксела в режиме монотерапии и в комбинации с другими цитостатиками и таргетными препаратами, в том числе у больных с резистентностью к антрациклинам и у больных с прогностически неблагоприятными молекулярно-генетическими подтипами РМЖ (трижды негативный, базальный, с гиперэкспрессией HER2/neu).

препаратов, влияющих на различные молекулярные мишени. Разрабатываются также новые режимы и комбинации введения паклитаксела с целью индивидуализации ХТ на основе молекулярно-генетического типирования злокачественных опухолей. Настоящий обзор посвящен анализу результатов применения паклитаксела в лечении больных с ранним РМЖ – одним из самых распространенных опухолевых заболеваний современности.

Паклитаксел в адъювантном лечении больных РМЖ. Системная адъювантная терапия по поводу раннего РМЖ была внедрена в клиническую практику на основании представлений о том, что отдаленные системные микрометастазы (или изолированные ОК) отмечают у многих больных уже на момент установления исходного диагноза. В пользу этой точки зрения говорил факт, что у 30% больных РМЖ при отсутствии поражения лимфатических узлов (ЛУ) на момент проведения хирургической операции и при видимом местном контроле заболевания в конечном счете наступало его рецидивирование [3]. В 90-е гг. XX в. на основании метаанализа нескольких сотен проспективных рандомизированных клинических испытаний, в которых участвовало несколько тысяч больных, было установлено, что системная адъювантная ГТ и ХТ снижают вероятность рецидива заболевания и летального исхода приблизительно на 20% [4, 5]. Фактическая степень такого снижения зависит от ряда прогностических факторов, связанных как с состоянием организма больного, так и с молекулярно-биологическими характеристиками опухоли. Указанные результаты стали убедительным аргументом в пользу проведения полихимиотерапии (ПХТ) при ранних формах РМЖ. Несколько позже Международная группа (International Consensus Panel) рекомендовала расширить сферу адъювантного применения ХТ, не ограничиваясь больными РМЖ с пораженными ЛУ; рекомендации распространились на больных РМЖ, относящихся к группе «проме-

жуточного или высокого риска» даже при отсутствии поражения ЛУ [6]. Первой схемой адъювантного лечения при РМЖ, внедренной в клиническую практику, была схема CMF (циклофосфамид, метотрексат, флуороурацил), которая используется и в настоящее время [7]. На протяжении последующих 10–15 лет для лечения больных группы высокого риска применяли схемы, содержащие антрациклины, в частности AC (доксорубин и циклофосфамид), FAC (флуороурацил, доксорубин и циклофосфамид), EC (эпирубин и циклофосфамид) или FEC (флуороурацил, эпирубин и циклофосфамид). Анализ результатов 11 рандомизированных испытаний, проведенных Группой исследователей ранних форм РМЖ (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group – EBCTC), подтвердил, что схемы, содержащие антрациклины, дают лучшие результаты как в отношении рецидивирования заболевания, так и в отношении летальности при сравнении со схемами типа CMF [8].

Активность паклитаксела при лечении пациенток с РМЖ исходно была описана в 4 ранних испытаниях с использованием 24- или 3-часового вливания препарата (в дозе 175 и 135 мг/м²) больным с метастатическими формами РМЖ. В двух из упомянутых испытаний противоопухолевое действие паклитаксела отмечали у больных с резистентностью к антрациклинам. Лучший эффект был достигнут при использовании дозы 175 мг/м² (3-час инфузия) [9, 10].

В 1994 г. группа CALGB вместе еще с тремя американскими кооперативными группами (ECOG, SWOG и NCCTG) начала крупномасштабное базовое рандомизированное испытание по оценке эффективности адъювантного лечения в отношении общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания больных РМЖ с поражением ЛУ. В соответствии с программой исследования сравнивали эффективность схемы AC+T: применение трех доз доксорубина (60, 75 и 90 мг/м²) в комбинации с циклофосфамидом (600 мг/м², всего четыре курса с интервалом в 3 нед) с последующим введением паклитаксела (175 мг/м², четыре курса с интервалом 3 нед), – и схемы AC (без ХТ паклитакселем). Средний срок наблюдения составил 30,1 мес; рецидивирование местного заболевания или развитие отдаленных метастазов, а также летальный исход в отсутствие рецидива были зарегистрированы у 341 (22%) больной в группе AC и 283 (18%) больных в группе AC+T. В группе AC было 192 (12%) летальных исхода и в группе AC+T – 150 (10%). У больных, получавших AC, а затем паклитаксел, отмечали 22% снижение риска рецидива заболевания по сравнению с больными, лечеными по схеме AC (риск 0,78; 95% ДИ 0,67–0,91; p=0,022). Доза доксорубина не оказывала достоверного воздействия на продолжительность периода без признаков заболевания (риск 0,98; ДИ 95% 0,80–1,18; p=0,80). Нескорректированный логарифмический ранговый критерий подтвердил, что продолжитель-

ность периода без признаков заболевания была достоверно выше у больных, получавших лечение по схеме AC+T (p = 0,0026). При корректировке согласно модели Кокса в отношении тех же ковариат лечение паклитакселем давало сильную корреляцию с увеличением общего срока выживания (риск 0,74; ДИ 95% 0,60–0,92; p=0,0065). Иными словами риск летального исхода для больных, рандомизированных в группу AC+T, по сравнению с больными группы AC был снижен на 26%. Доза доксорубина не оказывала достоверного воздействия на общую продолжительность жизни (риск 0,93). Нескорректированный логарифмический ранговый критерий подтвердил, что общая выживаемость была значительно большей для больных, получавших лечение по схеме AC+T (p=0,0076). Профиль безопасности схемы AC+T оказался удовлетворительным; показатели гематологической и прочих типов токсичности не превышали таковые при режимах адъювантного лечения без паклитаксела [8].

Было проведено исследование интенсифицированной (лечение с интервалом в 2 нед) последовательной адъювантной ХТ с использованием доксорубина, паклитаксела и циклофосфамида в группе из 42 больных с пораженными ЛУ. После 4-летнего срока наблюдения у 78% больных не отмечали прогрессирования заболевания [10]. В другом независимом исследовании того же режима ПХТ при среднем сроке наблюдения 15 мес были свободны от признаков заболевания 93% больных [11].

Ряд проведенных в Европе и США исследований, посвященных различным режимам применения паклитаксела и его сочетаниям с другими цитостатическими агентами позволили сделать вывод о необходимости включения этого препарата в программы адъювантного лечения при раннем РМЖ, особенно для пациенток, относящихся к группе высокого риска. В настоящее время перспективным представляется изучение интенсифицированных (за счет сокращения интервалов между курсами, то есть «уплотнения» дозы, dose-dense) режимов ХТ. Так, убедительные преимущества использования еженедельных (weekly) введений паклитаксела по сравнению со стандартным режимом для группы больных РМЖ высокого риска были продемонстрированы в исследовании [12].

В современных исследованиях, посвященных адъювантному лечению РМЖ, паклитаксел выступает в роли золотого стандарта; эффективность изучаемых таргетных агентов исследуют на фоне паклитаксела. Первым препаратом молекулярного действия, доказавшим свою эффективность в таких исследованиях, стал трастузумаб. В основу его регистрации легли результаты исследований HERA, NSABP B-31 и NCCTG N9831, полученные после оперативных вмешательств у 3,5 тыс. больных РМЖ [13]. В комбинированный анализ были включены больные с HER2/неу-положительным РМЖ с вовлечением ЛУ либо без поражения ЛУ из груп-

пы высокого риска. Все больные получали комбинацию доксорубина и циклофосфамида, а затем — монотерапию паклитаксолом. В основной группе одновременно с терапией паклитаксолом или после ее окончания начинали трастузумаб, продолжительность введения которого составляла 1 год. 3-летнее наблюдение продемонстрировало достоверное снижение (относительный риск = 0,48) частоты рецидивов РМЖ, контралатерального рака или смерти от рецидива в группе пациенток, получавших терапию АС+Т и трастузумабом.

Одним из наиболее перспективных цитотоксических агентов в последние годы считается иксабепилон (полусинтетический аналог эпотилона В, связывающийся с β -тубулином, что вызывает стабилизацию микротрубочек, остановку клеточного цикла в G2/M с последующим апоптозом). Недавно начато исследование эффективности адьювантной терапии иксабепилоном на фоне еженедельного введения паклитаксела (с последующим АС) у больных трижды негативным РМЖ. Профиль безопасности такого режима оценен как допустимый, наблюдения больных с целью оценки общей и безрецидивной выживаемости продолжаются [14].

Паклитаксел в неoadьювантном лечении больных РМЖ. Анализ результатов нескольких неконтролируемых исследований показал, что неoadьювантная ХТ увеличивает безрецидивный период и общую выживаемость больных местно-распространенным РМЖ [15], однако целесообразность первичной ХТ при ранних операбельных формах РМЖ все еще является предметом дискуссий. Проведено несколько крупных рандомизированных исследований, в которых сопоставляли эффективность пред- и послеоперационной ХТ; при изучении 10-летних показателей не выявлено достоверных различий в отношении как безрецидивной, так и общей выживаемости [16–18]. Базовым исследованием, посвященным эффективности неoadьювантной ХТ при РМЖ, является NSABP B-18 (National Surgical Breast and Bowel Project) [19]. В этом исследовании проведено сравнение эффективности 4 курсов ХТ по схеме АС до и после операции. Проведение неoadьювантной ХТ позволило увеличить количество органосохраняющих операций (ОСО) до 68% по сравнению с 60% в группе пациенток, получавших только адьювантную ХТ. Достоверных различий в показателях безрецидивной и общей выживаемости при 9-летнем сроке наблюдения выявлено не было. При более позднем подгрупповом анализе было установлено, что как безрецидивная, так и общая выживаемость значительно лучше у больных с полным морфологическим регрессом (ПМР) опухоли после неoadьювантной ХТ, что подтвердилось и в других проектах [20]. На этом основании, одной из главных задач неoadьювантной терапии было признано достижение ПМР. Поиск активных режимов неoadьювантного лечения привлек внимание к таксанам, в частности к паклитакселу. Основанием для этого послужили данные много-

численных исследований высокой эффективности этих препаратов при лечении диссеминированного РМЖ: частота клинических ответов при монотерапии паклитаксолом в качестве первой линии достигала 30–60% [21], при терапии второй линии, в том числе при резистентности к антрациклинам — 20–40% [22]. Одно из первых рандомизированных исследований неoadьювантной ХТ с включением паклитаксела предполагало проведение 4 курсов по схеме АТ (доксорубин/паклитаксел) в сравнении с 4 курсами режима FАС (флуороурацил + доксорубин + циклофосфамид). Были получены достоверные различия в частоте полных клинических (34,4 против 10,7%) и морфологических (27,5 против 7,1%) регрессов в пользу режима АТ [23].

Весьма интересны результаты исследования, в котором сравнивали два варианта предоперационного введения паклитаксела: 4 стандартных курса с 3-недельными интервалами и 12 курсов еженедельного введения (80 мг/м² 12 нед подряд для пациенток без метастазов в подмышечных ЛУ (N-) и 150 мг/м² 3 нед подряд с последующим недельным перерывом для пациенток с метастазами в ЛУ (N+)) [24]. Далее все больные получали 4 курса ХТ FАС. В исследование были включены 258 больных РМЖ T1-3N0-1M0. Частота ПМР была достоверно выше при еженедельном (dose-dense) введении паклитаксела и достигала 28% у пациенток N+ и 29,4% у пациенток N- против 13,6% в контрольной группе.

Весьма обнадеживающими выглядят и результаты нескольких других исследований эффективности еженедельного введения паклитаксела. Французские исследователи оценивали комбинацию эпирубина и паклитаксела (соответственно 40 мг/м² и 80 мг/м², еженедельно 6 нед подряд, два цикла с интервалом в 2 нед). В исследование включали больных «воспалительным» и местно-распространенным (T4) РМЖ. Результаты лечения весьма впечатляющие — при небольшой токсичности у 72% больных был достигнут регресс, в т.ч. ПМР — в 14% случаев [25]. Еще более многообещающими выглядят результаты исследования, в котором 40 больных с операбельным РМЖ (T2-3N0-1) было проведено следующее лечение: цисплатин (30 мг/м²), эпирубин (50 мг/м²), паклитаксел (120 мг/м²) еженедельно 8 нед подряд с поддержкой колониестимулирующими факторами. Клинический регресс был достигнут у 98% пациенток, в том числе у 50% полный. У 50% пациенток было зарегистрировано полное исчезновение опухоли в молочной железе, а у 35% — в молочной железе и подмышечных ЛУ! [26].

В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании 247 больных РМЖ (T2-3N0-1) были рандомизированы в группы, получавшие неoadьювантно ХТ в режиме АС или АТ (доксорубин/паклитаксел 200 мг/м² в виде 3-часовой инфузии). В группе получавших ХТ с паклитаксолом достоверно чаще отмечали клинический регресс, ПМР (16 против 10% в группе АС), а также чаще выполняли ОСО [27].

В исследовании ETNA, включавшем 191 больную, сравнивали эффективность 4 и 6 циклов неоадьювантной ХТ в режиме АТ. Получены результаты в пользу 6 курсов (17% ПМР против 5% в группе, где проводили 4 курса ХТ) [28]. В исследовании AGO [29] сравнивали эффективность стандартного режима ЕТ (эпирубицин 90 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м² каждые 3 нед; всего 4 курса) и дозоуплотненной ХТ эпирубицином (150 мг/м² каждые 2 нед 3 курса), затем паклитакселом (250 мг/м² каждые 2 нед 3 курса) с поддержкой колониестимулирующими факторами. В исследование включена 631 больная РМЖ (с размером опухоли >3 см). При предварительном анализе результатов лечения 475 больных в группе дозоуплотненной терапии достоверно чаще отмечали ПМР (18 против 10% в контрольной группе), отсутствие метастазов опухоли в подмышечных ЛУ (51 против 42%), а также чаще выполняли ОСО (66 против 55%).

Интересные и важные результаты были получены в исследовании [30], в котором авторы определяли молекулярно-генетическому подтипу опухоли у 82 больных РМЖ, получавших неоадьювантную ХТ паклитакселом, а затем флуороурацилом, доксорубицином и циклофосфамидом. После операции определяли степень морфологической регрессии опухоли вследствие неоадьювантного воздействия. Оказалось, что опухоли базального подтипа и подтипа ERBB2+ имели самую высокую частоту ПМР — по 45%, опухоли люминального подтипа — 6%; в опухолях, клетки которых были подобны нормальному эпителию молочных желез, не было зарегистрировано ни одного случая ПМР. Данные этого исследования послужили основанием для проведения ряда исследований эффективности неоадьювантной ХТ с включением паклитаксела у больных тройным негативным РМЖ — самым агрессивным подтипом опухоли этой локализации. В настоящее время получены достаточно обнадеживающие результаты. Так, в исследовании с участием больных местно-распространенным РМЖ с тройным негативным фенотипом частота общих ответов составила 86%, а ПМР — 40% при проведении четырех курсов предоперационной ХТ эпирубицином, цисплатином и флуороурацилом с последующим назначением (3 еженедельных курса) [31].

В исследовании II фазы у больных с тройным негативным подтипом РМЖ изучают противоопухолевую активность сочетания цисплатина с паклитакселом и доксорубицином: отмечен синергизм цисплатина с паклитакселом для антрациклин-устойчивых РМЖ; наблюдение за пациентами продолжается [32].

Продолжается изучение эффективности применения паклитаксела и трастузумаба у больных Her2/neu+ РМЖ в неоадьювантном режиме. Больные операбельным РМЖ с гиперэкспрессией Her2/neu получали до операции 4 курса ХТ паклитакселом и далее 4 курса FEC с еженедельным введением трастузумаба или без него. Такая схема лечения убе-

дительно повысила частоту ПМР (67 против 25%) [32]. Это направление представляется очень перспективным.

В настоящее время изучается эффективность комбинации паклитаксела с антиангиогенными препаратами (бевацизумаб) и ее сочетания с различными цитостатиками (карбоплатин, доксорубицин+циклофосфамид) у больных ранним и распространенным базальноподобным РМЖ (сайт National Cancer Institute, USA).

Обобщая приведенные данные, следует заключить, что паклитаксел — один из наиболее активных препаратов, используемых в лечении больных РМЖ, который доказал свою эффективность в различных клинических ситуациях. Несомненные успехи в комбинированном лечении больных с ранним РМЖ, в первую очередь, прогностически неблагоприятных случаев из группы высокого риска, в немалой степени являются следствием внедрения этого мощного цитостатического агента в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Haldar S, Chintapalli J, Croce CM. TAXOL induces bcl-2 phosphorylation and death of prostate cancer cells. *Cancer Res* 1996; 56: 1253–5.
2. Belotti D, Vergani V, Drudis T, et al. The microtubule-affecting drug paclitaxel has antiangiogenic activity. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1843–9.
3. Fisher B, Gebhardt MC. The evolution of breast cancer surgery: Past, present, and future. *Semin Oncol* 1978; 5: 385–94.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy; 133 randomized trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. *Lancet* 1992; 339 (8784): 1–15.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy; 133 randomized trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. *Lancet* 1992; 339 (8785): 71–85.
6. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (21): 1601–8.
7. Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *New Engl J Med* 1981; 304 (1): 10–5.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 352: 930–42.
9. 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 (10): 1943–51.
10. Nabholz HM, Gelmon K, Bontenbal M. Randomized trial of two doses of TAXOL in metastatic breast cancer: An interim analysis. *Proceed ASCO* 1993; 12 (60): Abstr no. 42.
11. Windsor S, Burtneß B, Holsten B, et al. Adjuvant sequential dose intense doxorubicin, paclitaxel and cyclophosphamide (ATC) for high risk breast cancer. *Proceed ASCO* 1998; 17: 183a (Abstr no. 705).
12. Sparano J, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 1663–71.
13. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (16): 1673–84.
14. Yardley DA, Hainsworth JD, Harwin WN, et al. TITAN: Ixabepilone versus weekly paclitaxel following doxorubicin/

cyclophosphamide (AC) adjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (TNBC): Preliminary toxicity of a Sarah Cannon Research Institute phase III trial. ASCO Annual Meet June 3–7, Chicago, IL, 2011. Gen Post Ses: Post 1103.

15. **Hortobagyi GN, Buzdar AI, Strom EA, et al.** Primary chemotherapy for early and advanced breast cancer. *Cancer Let* 1995; 90: 103–9.

16. **Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli YL, et al.** Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb–IIIa breast cancer. *Ann Oncol* 1994; 5: 591–5.

17. **Van der Hage JA, van der Velde, Julien JP, et al.** Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4224–37.

18. **Топузов ЭЭ.** Пути оптимизации хирургического, комбинированного лечения рака молочной железы и реабилитации больных в послеоперационном периоде. [Автореф дис ... д-ра мед наук], 2004. 35 с.

19. **Божок АА, Семиглазов ВФ, Клетсель АЕ, и др.** Значение таксанов в неoadъювантной терапии рака молочной железы *Совр онкол* 2005; (1): 10–3.

20. **Chollet 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): 1041–6.

21. **Sendman AD, Reichman BS, Crown JP, et al.** Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer. Activity independent of prior anthracycline response. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1152–9.

22. **Semiglazov VF, Bojok AA, Arzumanov AS, et al.** Neoadjuvant chemotherapy paclitaxel + doxorubicin (PD) vs fluorouracil + doxorubicin + cyclophosphamide (FAC) in locally advanced breast cancer: Clinical and pathological response. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 6): 166.

23. **Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al.** Weekly (wkly) paclitaxel (P) followed by FAC as primary systemic chemotherapy (PSC) of operable breast cancer improves pathologic complete remission (pCR) rates when compared to every 3 weeks (Q3wk) P therapy (tx) followed by FAC – final results of a prospective phase III randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: abstr 135.

24. **Cals L, Nouyrigat P, Tchiknavorian X, et al.** Neoadjuvant weekly paclitaxel and epirubicin in patients with inflammatory and T4 breast cancer (IBC-T4BC): Results of a VAR Cancer Society trial. *Proc Am Soc Oncol* 2004; 23: abstr 719.

25. **Fraci G, D'Aiuto G, Comella P, et al.** Two-month cisplatin-epirubicin-paclitaxel (PET) weekly administration for the treatment of large operable breast cancer. *SICOG 0105 phase II study*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: abstr 601.

26. **Ponillart P, Fumoleau R, Romieu G, et al.** Final results of a phase II randomized parallel study of doxorubicin/cyclophosphamide (AC) and doxorubicin/Taxol (paclitaxel) (AT) as neoadjuvant treatment of local-regional breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: abstr 275.

27. **Fumoleau P, Tubiana-Hulin M, Ronieu G, et al.** A randomized study of 4 versus 6 cycles of adriamycin-taxol as neoadjuvant treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69: 298 (abstr 508).

28. **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 Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: abstr 133.

29. **Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al.** Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (16): 5678–85.

30. **Torrise R, Balduzzi A, Ghisini R, et al.** Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 667–72.

31. **Alvarado Miranda A, Lara Medina FU, Arce C, et al.** Phase II open, single-arm trial: Cisplatin combined with paclitaxel and doxorubicin in operable or locally advanced triple-negative breast cancer. *ASCO Annual Meet June 3–7, Chicago, IL, 2011. Gen Post Ses: Post 1135.*

32. **Buzdar A, 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 Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: abstr 520.

INTERNATIONAL EXPERIENCE OF ADMINISTRATION OF PACLITAXEL IN TREATMENT OF PATIENTS WITH EARLY BREAST CANCER

O.V. Ponomarova

Summary. *The results of different cooperative clinical trials, in which efficiency and safety of the modes of application of Paclitaxel in adjuvant and neoadjuvant chemotherapy of patients with breast cancer (BC), are presented. High efficiency of Paclitaxel is shown in the mode of monotherapy and in combination with other cytostatics and target preparations, including for patients with resistance to antracyclin and for patients with unfavorable prognosis to molecular-genetic subtypes of BC (three times negative, basale, with hyperexpression of Her2/neu).*

Key Words: breast cancer, adjuvant therapy, neoadjuvant therapy, chemotherapy, Paclitaxel, target chemomedicines, efficacy.

Адрес для переписки:

Пономарева О.В.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины