

# КОМБИНАЦИЯ ТАКСОТЕРА® С АНТРАЦИКЛИНАМИ В ХИМИОТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Артамонова, Л.В. Манзюк, Н.А. Огнерубов\*.

РОИЦ им. Н.Н.Блохина РАМН,

\*Воронежская государственная медицинская академия

*A COMBINATION OF TAXOTER® AND ANTHRACYCLINES IN CHEMOTHERAPY FOR DISSEMINATED BREAST CANCER*

*Ye. V. Artamonova, L. V. Manzyuk, N. A. Ognerubov*

*N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;  
Voronezh State Medical Academy*

*Chemotherapy with a combination of taxoter + doxorubicin or epirubicin was performed in 62 patients with disseminated breast cancer. The combination was used as first- (29.0%), second- (56.5%), third- (12.9%), or fourth- (1.6%) line treatment.*

*The total efficiency of chemotherapy was 59.7%, including complete (19.4%) and partial (40.3%) regressions. The mean duration of complete and partial regressions was  $17.75 \pm 4.69$  and  $14.50 \pm 2.59$  months, respectively ( $p > 0.05$ ). With increased therapy line, the efficacy of the used combination significantly decreased. The survival was also a maximum when the combination was used as first-line therapy and decreased with the increased therapy line ( $p < 0.001$ ).*

*The toxicity of the combination was moderate: third-fourth grade neutropenia was noted in 30.0% of cycles; first-second-grade febrile neutropenia and third-fourth-grade anemia were in 7.9% and 2.6% of cycles, respectively. Treatment was discontinued in 1 patient who had developed hypertension. Other types of three-fourth-degree toxicity were absent.*

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости женского населения как в России, так и в большинстве экономически развитых стран Европы и Америки. Ежегодно в мире умирает около 60 тыс. больных РМЖ. Главной причиной летальных исходов является прогрессирование заболевания, которое наступает не менее чем у 40–50% радикально пролеченных пациенток. Еще у 13–14% больных РМЖ исходно диагностируется уже на стадии диссеминации. Основным методом лечебного воздействия для этого весьма многочисленного контингента становится химиотерапия, целями которой на этапе диссеминации процесса являются достижение возможно более полной клинической ремиссии, а также продление жизни и улучшение ее качества.

В ряде рандомизированных клинических исследований [1–3] были продемонстрированы высокая эффективность и хорошая переносимость комбинации Таксотера® и доксорубицина (или эпирубицина) в лечении диссеминированного РМЖ. Предпосылками для создания этой комбинации явились: наибольшая эффективность каждого из препаратов в монотерапии, отсутствие перекрестной резистентности, различные механизмы их действия и профиль токсичности (за исключением миелосупрессии), а также отсутствие фармакокинетического взаимодействия в отличие, например, от комбинации паклитаксела и доксорубицина [4, 5].

Однако проведение рандомизированных клинических испытаний связано с достаточно жесткими критериями отбора пациентов как по их общему состоянию, так и по лабораторным показателям, предшествующей терапии и т.д. Эффективность применения уже изученных комбинаций в реальной жизни у соматически ослабленных пожилых или ранее интенсивно леченных больных может отличаться от заявленной.

В нашей работе представлены собственные результаты использования комбинации Таксотера® с антрациклинами (доксорубицином или эпирубицином).

В исследование включены 62 больные первично-диссеминированным и метастатическим РМЖ, которым проведено 343 цикла химиотерапии комбинацией Таксотера® с антрациклинами (от 1 до 14, в среднем – 5,5). Использованы следующие режимы лечения:

- таксотер® 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 1-й день + доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно 1-й день;

- таксотер® 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 1-й день + эпирубицин 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно 1-й день.

Возраст больных колебался от 37 до 69 лет средний 51,36 года (медиана – 51 год), общее состояние по шкале ECOG 0 – 2.

Ранее радикально прооперировано 79% пациенток, неoadъювантную и адъювантную химиотерапию получали 4,8%, только адъювантную химиотерапию – 58,1%, лучевую терапию (адъю-

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование больных

Показатель	Абс.	%
Количество больных	62	100
Возраст: средний (интервал) медиана	51,36 (37–69) 51	
Предшествующее лечение:		
операция	49	79
нео- + адъювантная химиотерапия	3	4,8
адъювантная химиотерапия	36	58,1
лучевая терапия (адъювантная и лечебная)	38	61,3
гормонотерапия (адъювантная и лечебная)	32	51,6
Количество курсов химиотерапии:		
1	1	1,6
2	8	12,9
3	4	6,5
4	10	16,1
5	7	11,3
6	14	22,6
7	3	4,8
8	11	17,7
9	2	3,2
14	2	3,2

вантную и лечебную) – 61,3%, гормонотерапию (адъювантную и лечебную) – 51,6%. Распределение больных по количеству курсов лечения представлено в табл. 1; данные о числе метастатических очагов и их локализации – в табл. 2.

Первичная опухоль не была удалена у 21% (13/62) больных, местный рецидив выявлен у 6,5% (4/62) пациентов, метастазы в лимфатические узлы (периферические, средостения, забрюшинные, лимфангоит) – у 48,4% (30/62), метастазы в кожу и мягкие ткани – у 19,4% (12/62), в кости – у 33,9% (21/62), в печень – у 33,9% (21/62), в легкие – у

32,3% (20/62), плеврит – у 22,6% (14/62), метастазы в яичники – у 6,5% (4/62), по брюшине – у 1,6% (1/62), в надпочечники – у 1,6% (1/62), асцит – у 3,2% (2/62) и перикардит – у 3,2% (2/62).

Всего было выявлено поражение от 1 до 5 различных органов и систем (в среднем – 2,24; медиана – 2). Таким образом, химиотерапия комбинацией Таксотера® и доксорубицина (эпирубицина) проводилась весьма тяжелому контингенту больных, а подавляющее их большинство (67,7%–40/62) имело поражение 2 и более органов и систем.

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от локализации и количества метастатических очагов

Показатель	Абс.	%
Всего больных	62	100,0
Количество пораженных органов и систем:		
1	20	32,3
2	18	29,0
3	16	25,8
4	5	8,1
5	3	4,8
Локализация опухолевых очагов:		
молочная железа (первичная опухоль)	13	21,0
кожа и мягкие ткани	12	19,4
лимфатические узлы	30	48,4
кости	21	33,9
печень	21	33,9
легкие	20	32,3
плеврит	14	22,6
яичники	4	6,5
по брюшине	1	1,6
асцит	2	3,2
перикардит	2	3,2
надпочечники	1	1,6

Таблица 3. Эффективность комбинации Таксотера® с антрациклинами у больных диссеминированным РМЖ

Ответ на лечение	Абс.	%
Общий объективный эффект	37	59,7
Полный эффект	12	19,4
Частичный эффект	25	40,3
Стабилизация, в том числе минимальная регрессия	17 9	27,4 14,5
Прогрессирование	8	12,9
Всего	62	100

Таблица 4. Эффективность лечения в зависимости от линии химиотерапии

Линия	Число больных	Э ф ф е к т			
		полная регрессия	частичная регрессия	стабилизация	прогрессирование
1-я	18	9 (50,0)	7 (38,9)	2 (11,1)	0
2-я	35	3 (8,6)	16 (45,7)	10 (28,6)	6 (17,1)
3-я	8	0	1 (12,5)	5 (62,5)	2 (25,0)
4-я	1	0	1 (100)	0	0

Примечание. В скобках – показатели в процентах.

Таблица 5. Выживаемость больных диссеминированным РМЖ

Ответ на лечение	Выживаемость, мес	Медиана, мес
Полный эффект	32,33±4,72	Не достигнута
Частичный эффект	36,37±6,05	19
Стабилизация	18,09±3,99	13
Прогрессирование	5,71±0,81	5

В качестве 1-й линии лечения комбинация Таксотера® с антрациклинами использована только у 29,0% (18/62) пациенток. В большинстве случаев (56,5% – 35/62) лечение проводилось в качестве 2-й линии, в 12,9% (8/62) – в качестве 3-й и в 1,6% (1/62) – в качестве 4-й линии. Ранее эти пациентки получали режимы FAC, FEC, CAF, VCMF, VFAC, MMM и монокимиотерапию на вельбином или таксолом.

Оценка объективного ответа на лечение осуществлялась соответственно критериям ВОЗ для измеримых очагов и по рекомендациям ECOG для не измеримых, но оцениваемых очагов.

Безопасность лечения оценивали на основании регистрации нежелательных побочных явлений согласно критериям ВОЗ.

Результаты применения комбинации Таксотера® с антрациклинами у больных распространенным РМЖ представлены в табл. 3. Как видно из этой таблицы, полная регрессия опухолевых

очагов была достигнута у 19,4% (12/62) пациентов, частичная – у 40,3% (25/62). Стабилизация процесса наблюдалась в 27,4% (17/62) случаев, включая 14,5% (9/62) минимальных регрессий опухоли, прогрессирование – в 12,9% (8/62). Таким образом, общий объективный эффект был получен в 59,7% (37/62) наблюдений, а общий клинический эффект, включающий как регрессии, так и стабилизацию, – в 87,1% (54/62).

Средняя продолжительность полных регрессий составила 17,75+4,69 мес (доверительный интервал – 8,55–26,95 мес, медиана – 12 мес) и была выше, чем продолжительность частичных регрессий – 14,50+2,59 мес (доверительный интервал – 9,42– 19,57 мес, медиана – 9 мес), различия не достоверны.

Среднее время до прогрессирования у больных со стабилизацией процесса равнялось 8,52±1,97 мес (доверительный интервал – 4,66–12,38 мес, медиана – 6 мес).

Таблица 6. *Выживаемость больных диссеминированным РМЖ в зависимости от линии химиотерапии*

Линия химиотерапии	Выживаемость, мес	Медиана, мес
1	32,34+3,18	36
2	26,37+4,74	16
3–4	10,56+2,30	9

Таблица 7. *Токсичность комбинации Таксотера® с антрациклинами*

Виды осложнений	Токсичность		
	общая	1–2-й степени	3–4-й степени
Лейкопения	243 (70,8)	151 (44,0)	92 (26,8)
Нейтропения	241 (70,3)	138 (40,2)	103 (30,0)
Фебрильная нейтропения	27 (7,9)	27 (7,9)	-
Тромбоцитопения	11 (3,2)	11 (3,2)	-
Анемия	74 (21,5)	65 (18,9)	9 (2,6)
Сыпь и кожный зуд	24 (7,0)	24 (7,0)	-
Диарея	61 (17,8)	61 (17,8)	-
Стоматит	112 (32,7)	112 (32,7)	-
Кардиоваскулярная: боли в области сердца	12 (3,5)	12 (3,5)	-
гипертония	36 (10,5)	34 (9,9)	2 (0,6)
Нейротоксичность	18 (5,3)	18 (5,3)	-
Синдром задержки жидкости	29 (8,5)	29 (8,5)	-
Миалгии/артралгии	55 (16,0)	55 (16,0)	-

*Примечание.* В скобках – количество циклов химиотерапии в процентах.

Результаты применения комбинации Таксотера® с антрациклинами в зависимости от линии лечения представлены в табл. 4.

Полные регрессии наблюдались только при 1-й и 2-й линии терапии, причем при 1-й линии частота их была достоверно выше (50,0 и 8,6% соответственно,  $p < 0,05$ ). Частичные регрессии отмечались во всех линиях лечения, включая и единственный случай 4-й линии. Стабилизация процесса преобладала в 3-й линии (62,5%) по сравнению со 2-й (28,6%) и 1-й (11,1%). Прогрессирование также чаще отмечалось в 3-й линии лечения (25%) по сравнению со 2-й (17,1%). Случаев прогрессирования процесса при использовании комбинации в качестве 1-й линии химиотерапии мы не наблюдали.

В целом с увеличением линии лечения результативность используемой комбинации достоверно снижалась: общая частота эффекта в 1, 2 и 3–4-й линиях составила 88,9; 54,3 и 22,2% соответственно, при этом в 3–4-й линиях отмечены только частичные регрессии ( $p = 0,002$ ).

Таким образом, в целом комбинация оказалась достоверно более эффективной при использовании ее в 1-й линии терапии.

Менее существенно результаты лечения зависели от количества опухолевых очагов. Можно лишь отметить, что полные регрессии зарегистрированы только у больных с наличием 1, 2 или максимум 3 очагов, а в группе с 4 и 5 очагами полных эффектов не наблюдали (0 из 8).

Общая выживаемость больных диссеминированным РМЖ, получавших комбинацию Таксотера® с антрациклинами, составила  $28,97 \pm 4,07$  мес. (доверительный интервал — 21,00–36,94 мес, медиана — 18 мес) и была достоверно связана с эффективностью проводимого лечения (табл. 5, рис. 1).

Медиана выживаемости у больных с полными регрессиями не достигнута, при частичных регрессиях она составила 19 мес, при стабилизации — 13 мес и при прогрессировании процесса — 5 мес (различия статистически достоверны,  $p = 0,001$  по Лог-ранк, Бреслоу и Тарон-Уоре).

Выживаемость больных была максимальной при использовании указанной комбинации в ка-

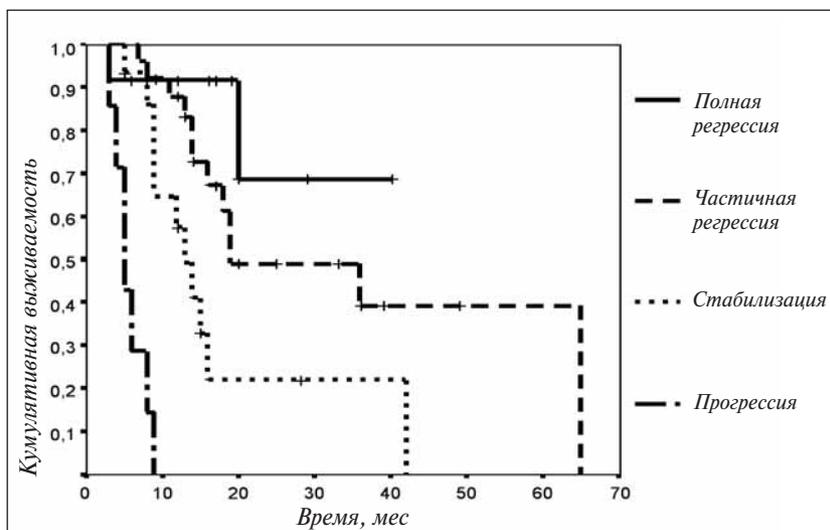


Рис. 1. Выживаемость больных диссеминированным РМЖ в зависимости от эффективности лечения

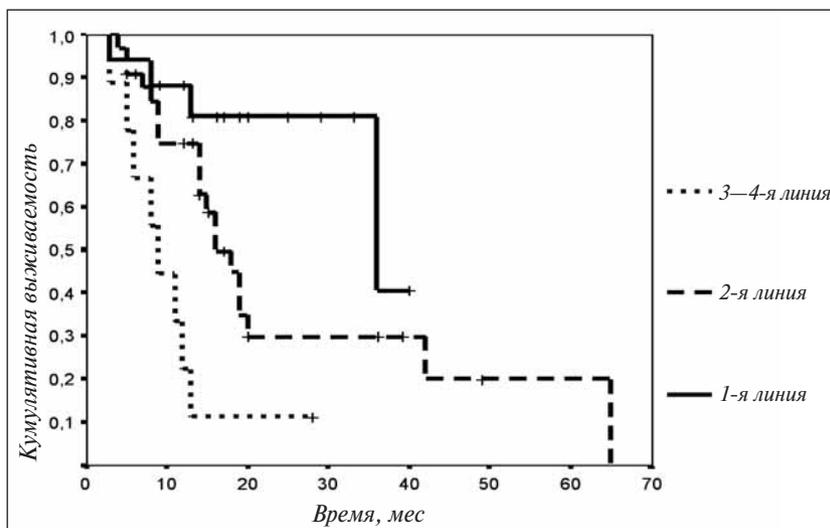


Рис. 2. Выживаемость больных диссеминированным РМЖ в зависимости от линии химиотерапии

честве терапии 1-й линии и уменьшалась с увеличением линии лечения (табл. 6, рис. 2), различия статистически достоверны ( $p < 0,001$  по Лог-ранк, Бреслоу и Тарон-Уоре).

ее для широкого применения в амбулаторных условиях. Результаты лечения достоверно лучше при использовании режима в качестве 1-й линии химиотерапии.

Токсичность комбинации Таксотера® с антрациклинами оценена нами согласно критериям ВОЗ у всех 62 больных. В табл. 7 представлена частота побочных реакций по отношению к общему числу (343) курсов. Наиболее часто встречалась лейкопения (70,8%), в том числе 3–4-й степени (26,8%); нейтропения отмечена в 70,3% циклов, в том числе 3–4-й степени – в 30,0%. Фебрильная нейтропения 1–2-й степени выявлялась редко (7,9%), у 5 пациентов дозы препаратов были редуцированы на 25%. Анемия отмечена в 21,5% циклов, но 3–4-й степени – только в 2,6% циклов. Стоматит и диарея наблюдались после 32,7 и 17,8% циклов. Алопеция отмечена у 100% больных, тошнота и рвота хорошо купировались антиэметиками (навобан, зофран), другие виды токсичности были достаточно редкими. Из-за гипертонии лечение прекращено у 1 больной. Все 343 курса химиотерапии проведены амбулаторно, госпитализация из-за возникших осложнений не потребовалась.

Проведенное исследование показало высокую эффективность и умеренную токсичность комбинации Таксотера® с антрациклинами у больных диссеминированным РМЖ, что позволяет рекомендовать

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lembersky S., Anderson R., Smith A. et al. Phase II Trial of Doxorubicin and Docetaxel for Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Preliminary Results from NSABP BP-57. Proc ASCO 2000; 19: 403.
2. Raab G., Wilke H., Eidtmann H. et al. Phase II Study of Docetaxel and Epirubicin as First Line Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer. Proc ASCO

- 2000; 19: 442.
3. Tubiana-Hulin M., Bonnetterre J. et al. Better survival with epirubicin-docetaxel (ET) combination as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer (MBC): final results of a phase II randomized study. Proc ASCO 2003; 23: 182.
4. Горбунова В.А. Таксаны в новых лекарственных комбинациях. Мат.

конф.: Новые противоопухолевые препараты в лечении рака. М. 28–30 сентября 1999 г.

5. Орлова Р.В. Принципы лекарственного лечения больных диссеминированным раком молочной железы. Мат. 4-й Ежегодной Российской онкологической конф. М. 21–23 ноября 2000: с. 110 – 2.