

УДК 618.19-006.6-033.2:615.277.3.015.2

I.S. Davidenko, E.B. Pefty

COMBINATION OF TAXOTERE AND DOXORUBICIN IN I-LINE THERAPY OF METASTATIC BREAST CANCER

Regional Clinical Oncological Dispensary, Krasnodar

ABSTRACT

The report presents data of international trials and authors' studies of I-line therapy with taxotere and doxorubicin in metastatic breast cancer.

Key words: breast cancer, taxotere, doxorubicin, chemotherapy, clinical effect.

И.С. Давиденко, Е.Б. Пепти

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ ТАКСОТЕР И ДОКСОРУБИЦИН В ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Краевой клинический онкологический диспансер, Краснодар

РЕЗЮМЕ

В работе представлены данные об использовании комбинации таксотер и доксорубицин в терапии 1-й линии метастатического рака молочной железы, результаты международных исследований и собственного опыта.

Ключевые слова: рак молочной железы, таксотер, доксорубицин, химиотерапия, клинический эффект.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы на протяжении многих лет занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости у женщин (20–25 % всех случаев рака). 4-я стадия заболевания диагностируется у 10–12 % пациенток [2]. В данной ситуации химиотерапия является основным методом лечения. Несмотря на разнообразие лекарственных препаратов, вопрос о выборе наиболее эффективной комбинации остается открытым. По результатам международных исследований наиболее эффективными являются комбинации, включающие таксаны, в том числе доцетаксел (таксотер), полусинтетический препарат, синтезированный в 1986 г. из 10-deacetyl baccatin III, который является неактивным предшественником, полученным из хвои *Taxus Vassata* (Европейский тисс) и эстерифицированным с химически синтезированными боковыми цепями [6]. Производится компанией Sanofi-Aventis (Франция). В основе противоопухолевого действия таксотера лежит способность нарушать процесс полимеризации тубулина, что приводит к блокированию процессов деления, нарушению подвижности клеток, внутриклеточного транспорта, а также передачи трансмембранных сигналов [1; 3; 4].

Отмечена высокая эффективность таксотера в неоадьювантном режиме как в монотерапии (общий эффект (ОЭ) – 71–85 %, полный эффект (ПЭ) – 18–33 %) [5; 10] так и в сочетании с доксорубицином (исследование GEPARDO: ОЭ – 93 %, ПЭ – 33 %) [16], что обуславливает целесообразность применения препарата для терапии метастатического рака молочной железы.

В ряде проведенных зарубежных исследований доцетаксел оказался эффективен в терапии 1-й линии метастатического рака молочной железы как в монорежиме (табл. 1), так и в комбинации с другими препаратами (табл. 2).

Синергизм действия таксотера в комбинации с противоопухолевыми агентами: навельбином, доксорубицином, эпопозидом, циклофосфаном, митоксантроном, 5-фторурацилом – способствует повышению эффективности результатов терапии первично-диссеминированного и метастатического рака молочной железы. Существует большой опыт использования комбинаций различных противоопухолевых препаратов с таксотером в терапии 1-й линии метастатического рака молочной железы, среди которых наибольшей эффективностью обладают режимы с приме-

Таблица 1

Эффективность таксотера в терапии 1-й линии пациентов МРМЖ [9]

Доза таксотера, мг/м ²	Количество пациентов	Полный эффект, %	Медиана длительности эффекта, нед	Время до прогрессирования, нед	Медиана выживаемости, нед
100	31	67,7	44	37	16
75	31	51,6	34	24	Нет данных
100	37	67,6	Нет данных	31	Нет данных

Таблица 2

Эффективность разных комбинированных режимов, включающих таксотер

Автор	Схема лечения	Количество больных	Общий эффект, %	Медиана выживаемости
J. Crown, 1996 [7]	T 85–100 мг/м ² , Ц 75–100 мг/м ² Каждые 3 нед	25	55	Нет данных
J.R. Mackey, 1997 [12]	1) T 75 мг/м ² Д 50 мг/м ² Каждые 3 нед	42	81	10 мес
	2) T 75 мг/м ² Д 50 мг/м ² Цф 500 мг/м ² Каждые 3 нед	39	82	5 мес
C. Kourousis, 1997 [11]	T 75–100 мг/м ² M 8–12 мг/м ² Каждые 3 нед	24	77,7	Нет данных
V. Dieras, 1996 [8]	T 60–100 мг/м ² , H 20–22,5 мг/м ² , Каждые 3 нед	27	67	Нет данных
J-M. Nabholz, 1999 [13]	1) T 75 мг/м ² Д 50 мг/м ² Каждые 3 нед	213	60	22,5 мес
	2) Д 50 мг/м ² Цф 500 мг/м ² Каждые 3 нед	210	47	21,7 мес
J-M. Nabholz, 2001 [14]	1) T 75 мг/м ² Д 50 мг/м ² Каждые 3 нед	242	55	21
	2) Д 50 мг/м ² Цф 500 мг/м ² , 5ФУ 500 мг/м ² Каждые 3 нед	242	44	22

T – таксотер; Д – доксорубин; Цф – циклофосфан; M – митоксантрон; H – навельбин

нением доксорубина, позволяющие достичь лечебных эффектов до 82 % случаев [15].

Приведенные данные позволяют сделать вывод, что таксотер является одним из наиболее активных цитостатиков, применяемых в настоящее время в 1-й линии химиотерапии РМЖ. Эффективность комбинации АТ превышает эффективность стандартной комбинации АС на 13 %. Используя данный препарат в режиме монотерапии, а также в комбинации с другими цитостатическими агентами, можно добиться хо-

роших результатов в лечении первично-диссеминированного и метастатического рака молочной железы, улучшить качество жизни пациентов.

В условиях краевого онкологического диспансера в течение 5 лет проведено лечение 75 пациенткам с метастатическим раком молочной железы.

Задачи исследования – оценить эффективность и безопасность комбинации таксотер + доксорубин в терапии 1-й линии у больных метастатическим раком молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лечение получили 75 больных метастатическим раком молочной железы. Использовалась схема таксо-тер 50мг/м² + доксорубин 50мг/м² в/в с интервалом 21 день. Средний возраст пациенток 54,4 лет. Первично-диссеминированный рак выявлен у 56 % пациенток. Большинство больных (72 %) находилось в удовлетворительном состоянии по шкале ECOG (0-1). Более 70 % пациенток были в менопаузе. Ранее 35 % пациенток получали химиотерапию с антрациклинами с адъювантной целью.

У пациенток наблюдался распространенный метастатический процесс (77 % пациенток имели метастазы в печень и легкие). Более 50 % имели несколько метастатических очагов.

Всего проведено 382 курса, из них 6 – 78 % пациенток.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общий эффект составил 65,3 % больных (ПЭ – 22,6 %, ЧР – 42,7 %). Стабилизация процесса отмечена у 16 % больных. Прогрессирование – 18,7 % случаев.

Комбинация таксо-тер + доксорубин оказала максимальный эффект при метастазах в периферические лимфоузлы, легкие, печень. Для внутрикожных метастазов и костей отмечена невысокая эффективность данной комбинации. При опухоли в самой молочной железе полный ответ наблюдался у 20 % больных.

Комбинация обладала умеренной токсичностью. Все виды токсичности 3-й степени наблюдались в небольшом числе случаев: анемия (2,6 %), лейкопения (40,3 %), нейтропения (3 ст. – 19,3 %, 4 ст. – 3,1 %), фебрильная нейтропения – 1,3 %. Коррекция дозы проведена у 5 (1,3 %) пациенток в последующих 7 (1,8 %) курсах. Стоматит 3-й степени развился в 2,1 %, диарея – в 2,8 %, нейротоксичность – в 0,8 % курсах, коррекция доз проведена в случае развития диареи – 6 (1,5 %) пациенткам в последующих 9 (2,3 %) курсах, стоматита – 2 (0,5 %) пациенткам в последующих 5 (1,3 %) курсах.

ВЫВОДЫ

Таким образом, анализ применения комбинации препаратов таксо-тера и доксорубина в терапии метастатического рака молочной железы показал, что она высокоэффективна, при этом обладает умеренной токсичностью. Может быть рекомендована в качестве стандартной химиотерапии 1-й линии рака молочной железы, преимущественно у пациенток с метастазами в печень, легкие, лимфоузлы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barasoain I., De Ines C., Diaz F. et al. Interaction of tubulin and cellular microtubules with Taxotere (RP56976a new semisynthetic analog of taxol // Proc Am Assoc Cancer Res. – 1991. – 32. – 329. – abs. 1952.

2. Boring W.P. Cancer statistic // CA Cancer J. Clin. – 1994. – 199(44). – P. 7–26.

3. Bruno R., Cosson V. Taxotere population pharmacokinetics // Proc Am Assoc Cancer Res. – 34. – 234. – abs. 1396.

4. Bruno R., Sanderink G.J. Pharmacokinetics and metabolism of Taxotere(docetaxel) // Cancer Surv. – 1993. – 17. – P. 305–13.

5. Chollet P., Bougnoux P. Induction chemotherapy in operable breast cancer: high pathological response rare introduced by docetaxel // Proc Am Soc Clin Oncol. – 1999. – 18. – 79A. – abs. 297.

6. Cortes J., Pazdur R. Docetaxel // Review. J Clin. Oncol. – 1995. – 13. – P. 2643–55.

7. Crown J. Phase I trial docetaxel (D) with cisplatin (P) as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer(MBC) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 1997. – 16. – abt. 821.

8. Dieras V. Taxoids in combination chemotherapy for metastatic breast cancer // Anti-Cancer Drugs. – 1996. – 7. – suppt 2. – P. 47–52.

9. Fumoleau P. A multicentre phase II study of the efficacy and safety of docetaxel as first-line treatment of advanced breast cancer: Report of the Clinical Screening Group of the EORTC // Annals of Oncology. – 1996. – 7. – P. 165–71.

10. Gradishar W.J. Docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III breast cancer // Oncology (Huntingt). – 1997. – 11(suppl 8). – P. 15–8.

11. Kourousis C. Phase I/II study of alternating docetaxel and mitoxantrone with G-CSF support in advanced breast cancer ABC // European J of Cancer. – 1997. – abs. 682.

12. Mackey J.R., Nabholz J-M. Docetaxel (D) in combination with doxorubicin (Dx)(AT) and with cyclophosphamide (CTX)(TAC) as first-line chemotherapy(CT) in metastatic breast cancer (MBC): high activity and absence of cardiotoxicity // Proc Am. Soc. Clin. Oncol. – 1997. – 16. – abs. 556.

13. Nabholz J-M., Falkson G., Campos D. et al. A phase III trial comparing doxorubicin and docetaxel to doxorubicin study cyclophosphamide as first line chemotherapy for metastatic breast cancer // Proc. ASCO. – 1999. – 18(127a). – abs. 485.

14. Nabholz J-M., Paterson A. A phase III randomized trial comparing docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide(TAC) to FAC as first line chemotherapy for patient with metastatic breast cancer // Proc. ASCO. – 2001. – 20. – abs. 83.

15. Smith G., Henderson I.C. New treatments for breast cancer // Sem. Oncol. – 1996. – 23. – P. 506–28.

16. von Minckwitz G., Costa S.D. Maximal reduction of primary breast tumor size using preoperative chemotherapy with doxorubicin and docetaxel // J. Clin Oncol. – 1999. – P. 1999–2005.

Поступила 12.10.2006.