

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТАКСОТЕРА® ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.В. Юрашко, В.А. Горбунова, В.М. Самойленко

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ЦКВГ ФСБ РФ, Москва

Более чем у половины больных раком молочной железы (РМЖ) на том или ином этапе заболевания возникают отдаленные метастазы [1]. Одним из основных методов лечения этих больных является химиотерапия (ХТ).

На сегодняшний день метастатический РМЖ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. Согласно современным тенденциям, основными задачами лечения диссеминированного РМЖ являются увеличение выживаемости (общей и без прогрессирования) и улучшение качества жизни пациентов.

Класс таксанов, а также комбинации химиопрепаратов на их основе занимают прочное место в лечении диссеминированных форм РМЖ. Из двух наиболее часто используемых препаратов класса таксанов доцетаксел (Таксотер) имеет доказанное преимущество в эффективности при диссеминированном РМЖ (табл. 1) [2].

Существует ряд работ, посвященных выбору доз Таксотера при диссеминированном РМЖ. Наиболее значимое исследование — TAX 313 [3]. Исследование продемонстрировало лучшие отдаленные результаты лечения диссеминированного РМЖ при использовании Таксотера в дозе 100 мг/м² (табл. 2).

Исследование эффективности Таксотера включает все этапы классического изучения противоопухолевых средств. Приведем наиболее важные, на наш взгляд, исследования, посвященные этой проблеме именно в аспекте отдаленных результатов лечения диссеминированного РМЖ (время до прогрессирования, общая выживаемость).

1. Монотерапия Таксотером во 2-й линии лечения при диссеминированном РМЖ

По результатам рандомизированного сравнительного исследования TAX 303 [4] Таксотер оказался эффективнее доксорубина (48 и 33% соответственно, $p=0,008$), что характеризова-

лось более длительным временем до прогрессирования (26-я и 21-я неделя соответственно) и преимуществом в выживаемости (15 и 14 мес соответственно).

Во 2-й линии лечения сравнивали эффективность Таксотера и активно изучающейся комбинации митомидина с винбластином — MV (исследование TAX 304) [5]. Таксотер в монорежиме достоверно был эффективнее комбинации (табл. 3).

2. Комбинации Таксотера во 2-й линии терапии при диссеминированном РМЖ

Крупномасштабных исследований комбинаций Таксотера во 2-й линии лечения диссеминированного РМЖ немного. Достаточно интересной, по нашему мнению, является сравнительная оценка отдаленных результатов лечения диссеминированного РМЖ (во 2-й линии лечения) Таксотером и его комбинацией с капецитабином [6]. Результаты исследования представлены в табл. 4, преимущество комбинации статистически значимо.

Таблица 1. Сравнение эффективности Таксотера (100 мг/м² в течение 1 ч) и паклитаксела (175 мг/м² в течение 3 ч) при лечении больных диссеминированным РМЖ

Показатель	Таксотер®	Паклитаксел	p
Медиана времени без прогрессирования, мес	5,7	3,6	<0,0001
Медиана общей выживаемости, мес	15,4	12,7	0,03

Таблица 2. Выявление наиболее эффективной дозы Таксотера при лечении диссеминированного РМЖ

Показатель	Доза Таксотера (мг/м ² — по 5 циклов)			
	60 (n=151)	75 (n=188)	100 (n=188)	p (Log-rang-test)
Время до прогрессирования, нед	13	15	17	0,1
Общая выживаемость, мес	11	10	12	0,35

Таблица 3. Сравнение эффективности Таксотера и комбинации MV

Показатель	Таксотер (n=203)	MV (n=189)	p
Общий эффект, %	30	11,6	<0,0001
Медиана времени до прогрессирования, нед	19	11	0,001
Медиана выживаемости, мес	11,4	8,7	0,0097

3. Комбинации Таксотера в 1-й линии лечения

Сочетание Таксотера с доксорубицином как наиболее активных агентов стало следующим этапом исследований. Комбинация была обусловлена высокой эффективностью каждого препарата в отдельности; отсутствием или низкой перекрестной резистентностью, подтвержденной эффективностью Таксотера у антрациклинрезистентных больных; различной негематологической токсичностью и отсутствием кардиотоксичности у Таксотера.

Сравнение эффективности этой комбинации с существующими стандартами подтвердило ее преимущество не только в непосредственной эффективности, но и в отдаленных результатах лечения. Данные исследования TAX 306 [7], посвященного сравнению комбинации Таксотер + доксорубицин и доксорубицин + циклофосфан, представлены в табл. 5.

Таблица 4. Сравнительная оценка эффективности Таксотера в монорежиме (100 мг/м^2 в 1-й день) и в комбинации Таксотера 75 мг/м^2 в 1-й день + Капецитабин 2500 мг/м^2 в 1-й и 14-й дни

Показатель	n	ОЭ, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Выживаемость общая, мес	1-летняя, %
Таксотер	255	30	4,2	11,5	47
Таксотер + капецитабин	256	42	6,1	14,5	57
p		0,006	0,0001	0,0126	NR

Примечание. NR — не указано. ОЭ — общий эффект.

Таблица 5. Сравнение комбинаций АТ (доксорубицин 50 мг/м^2 + Таксотер 75 мг/м^2) и АС (доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфан 600 мг/м^2)

Показатель	АТ	Комбинация АС	p
Общий эффект, %	59	47	0,009
Медиана времени до прогрессирования, нед	37,3	31,9	0,014
Медиана общей выживаемости, мес	22,5	21,7	NS*

*NS — нет данных.

Таблица 6. Сравнительная оценка эффективности комбинаций АТ (доксорубицин 50 мг/м^2 + Таксотер 75 мг/м^2) и FАC (5-ФУ 500 мг/м^2 + доксорубицин 50 мг/м^2 + циклофосфан 500 мг/м^2)

Показатель	АТ	Комбинация АС	p
Общий эффект, %	58	37	0,003
Медиана времени до прогрессирования, мес	8	6,6	0,004
Медиана общей выживаемости, мес	22,6	16,2	0,019

В табл. 6 представлена сравнительная оценка эффективности комбинации Таксотер+доксорубицин с прежним «золотым стандартом» — схемой FАC [8].

Преимущество режима на основе Таксотера сохраняется и при замене доксорубицина на эпирубицин.

Комбинация эпирубицин 75 мг/м^2 + Таксотер 75 мг/м^2 (ЕТ) оказалась эффективнее схемы 5-ФУ 500 мг/м^2 + эпирубицин 75 мг/м^2 + циклофосфан 500 мг/м^2 (FEC) [9]. Медиана времени до прогрессирования составила 7,8 и 5,9 мес, медиана общей выживаемости — 34 и 28 мес соответственно.

В России также проводят ряд исследований, посвященных выявлению эффективности Таксотера при диссеминированном РМЖ.

В отделении ХТ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и онкологическом отделении ЦКВГ ФСБ России проведен анализ эффективности (в первую очередь отдаленной) терапии Таксотером и его комбинацией с доксорубицином.

Целью этого исследования являлись оценка отдаленных результатов лечения Таксотером и его комбинацией с доксорубицином при диссеминированном РМЖ и определение наиболее рациональной тактики ХТ при различных проявлениях заболевания.

Проанализированы истории болезни, амбулаторные карты и информация с места жительства 218 больных метастатическим РМЖ, получавших лечение Таксотером в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1990 по 2005 г. Наблюдали две группы больных, получавших стандартные режимы ХТ:

1. Таксотер (доцетаксел) 100 мг/м^2 — 1-часовая инфузия в 1-й день. Перерыв между курсами — 3 нед;

2. Таксотер (доцетаксел) 75 мг/м^2 — 1-часовая инфузия в 1-й день, доксорубицин 50 мг/м^2 — в 1-й день. Перерыв между курсами — 3 недели.

Все включенные в исследование больные соответствовали установленным критериям, использовалась стандартная оценка лечебного эффекта. Контрольные обследования осущест-

влялись 1 раз в год на протяжении 5 лет, затем — раз в 2—3 года. В случае появления жалоб проводилось контрольное обследование с целью исключения прогрессирования заболевания.

Отдаленные результаты лечения прослежены у всех 218 больных. Длительность наблюдения после лечения была от 3 (в случаях прогрессирования заболевания) до 126 мес (более 10 лет).

Проведен анализ непосредственной эффективности, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от лечебной схемы (Таксотер и Таксотер + доксорубицин), линии терапии (1-я и 2-я линия), локализации процесса (метастазы в кости, печень, легкие, лимфатические узлы и др.).

Результаты исследования

Таксотер и его комбинация с доксорубицином показали высокую непосредственную эффективность при диссеминированном РМЖ (табл. 7).

В 1-й линии терапии эффективность (полный эффект — ПЭ + частичный эффект — ЧЭ) Таксотера составила 63,8%, контроль роста опухоли (ПЭ + ЧЭ + стабилизация) — 85,1%.

Показатель эффективности комбинации Таксотер + доксорубицин был равен 55,8%, контроля роста опухоли — 96,2% (статистически значимое преимущество в группе с контролем роста опухоли $p=0,044$).

Наилучший непосредственный эффект лечения (64,7%) наблюдался в группе, где единственным проявлением заболевания было метастатическое поражение отдаленных лимфатических узлов.

Медиана общей выживаемости была одинаково высока как при 1-й, так и при 2-й линии лечения. Медиана продолжительности жизни при лечении Таксотером в качестве 1-й линии составила 28,7 мес (от 13,4 до 53,0 мес при 95% доверительном интервале — ДИ), в качестве 2-й линии — 25,2 мес (от 14,4 до 43,1 мес при 95% ДИ).

Медиана продолжительности жизни при лечении комбинацией Таксотера с доксорубицином в качестве 1-й линии терапии составила 27,9 мес (от 14,9 до 45,2 мес при 95% ДИ), в качестве 2-й линии — 23,8 мес (от 14,6 до 69,0 мес при 95% ДИ).

Статистически значимым можно считать тот факт, что чем длительнее время до прогрессирования (сравнивали подгруппы с временем до прогрессирования до 12 мес, 12—24 мес, 24—60 мес), тем выше уровень выживаемости (табл. 8).

Медиана выживаемости больных, которым в случае прогрессирования заболевания проводилась ХТ ($n=82$), составляла для группы Таксотер + доксорубицин 31,0 мес, для Таксотера в монорежиме — 31,1 мес. Продолжительность жизни этих больных — достоверно выше, чем у больных, не получавших ХТ (табл. 9).

При РМЖ с метастазами в кости комбинацией Таксотера с доксорубицином показано статистически значимое преимущество в непосредственной эффективности, а также в выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с монотерапией Таксотером. Медиана общей выживаемости после лечения комбинацией Таксотера с доксорубицином составила 32,0 мес

Таблица 7. Сравнительный анализ непосредственной эффективности лечения больных диссеминированным РМЖ Таксотером и его комбинацией с доксорубицином в зависимости от линии лечения

Линия лечения	Схема ХТ	Число больных	Объективный эффект (ПЭ + ЧЭ)	Контроль роста опухоли (ПЭ + ЧЭ + Стаб.)
1-я	Таксотер	47	30 (63,8)	40 (85,1)
	Таксотер + доксорубицин	52	29 (55,8)	50 (96,2)
2-я	Таксотер	68	37 (54,4)	60 (88,2)
	Таксотер + доксорубицин	51	21 (41,2)	44 (86,3)

Примечание. Стаб. — стабилизация. В скобках — процент больных.

Таблица 8. Показатели выживаемости больных в зависимости от длительности времени без прогрессирования (после лечения Таксотером или его комбинацией с доксорубицином)

Схема ХТ	Время без прогрессирования, мес	Число больных	Медиана, мес	1 год	Выживаемость, % 3 года	5 лет
Таксотер	До 12	65	16,0	67,3±6,0	15,0±4,9	6,4±3,5
	12—24	31	29,9	100,0	22,9±8,2	11,4±6,2
	24—60	16	59,2	100,0	96,4±3,2	49,1±16,4
Таксотер + доксорубицин	До 12	54	15,0	64,9±6,7	6,9±4,4	0
	12—24	25	29,9	100,0	33,0±13,3	16,5±13,4
	24—60	24	49,4	100,0	100,0	67,0±14,1

Таблица 9. *Выживаемость больных РМЖ с метастазами в кости в зависимости от схемы лечения*

Схема ХТ	1 год	Выживаемость, % 2 года	3 года	5 лет
Таксотер	81,4±5,12	49,7±7,0	25,5±6,37	10,7±5,90
Таксотер + доксорубин	84,9±4,63	64,0±6,77	38,5±7,43	30,8±9,64

(от 17,1 до 57,8 мес при 95% ДИ), в группе больных без доксорубина — 24,0 мес (от 14,3 до 36,5 мес при 95% ДИ).

Женщины с метастазами РМЖ в кости были разделены на 2 подгруппы, получавшие оба варианта лечения:

- 1) больные со стабилизацией процесса;
- 2) больные с частичной регрессией.

Статистически значимой разницы в показателях выживаемости у больных этих групп не выявлено ($p > 0,05$).

Лечение Таксотером и его комбинацией с доксорубином подтвердило его высокую непосредственную эффективность при метастатическом поражении печени, которое относят к неблагоприятным прогностическим факторам.

При оценке комбинации Таксотера с доксорубином не выявлено статистически значимого преимущества в выживаемости до прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с Таксотером при РМЖ с метастазами в печень. Медиана общей выживаемости после лечения по схеме Таксотер + доксорубин составила 22,0 мес (от 9,0 до 27,5 мес при 95% ДИ), в группе больных без доксорубина — 25,0 мес (от 13,0 до 38,8 мес при 95% ДИ). Уровень выживаемости больных диссеминированным РМЖ с метастазами в печень статистически значимо выше при лучшем непосредственном эффекте от лечения.

Медиана выживаемости больных в группе с полным и частичным ответом, получавших лечение Таксотером, составила 29,0 мес (для комбинации с доксорубином — 23,0 мес), со стабилизацией заболевания — 14,0 мес (для комбинации с доксорубином — 10,0 мес).

На основе собственного опыта и результатов применения Таксотера (и его комбинации с доксорубином) при диссеминированном РМЖ, а также имеющейся информации об эффективности этих схем в иностранных литературных источниках предложены следующие практические рекомендации.

1. Таксотер и его комбинацию с доксорубином можно назначать как в 1-й, так и во 2-й линии терапии при диссеминированном РМЖ.

2. При метастазах РМЖ в кости комбинация Таксотер+доксорубин имеет преимущества над Таксотером как в аспекте непосредственной эффективности, так и в отношении отдаленных результатов лечения.

3. При метастазах РМЖ в кости больных со стабилизацией заболевания при лечении комбинацией Таксотера с доксорубином следует относить к группе ответивших на лечение.

4. При метастазах РМЖ в печень добавление к Таксотеру доксорубина не улучшает отдаленных результатов лечения.

5. Стабилизация заболевания при лечении Таксотером у больных диссеминированным РМЖ с метастазами в печень — неблагоприятный фактор прогноза в аспекте отдаленных результатов. У этой группы больных актуальным является решение вопроса о замене лечебной схемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher B., Osborn K., Margolese R. et al. Neoplasms of the breast. Cancer medicine. 3-d edition. Ed. By J. Holland et al.; 1993. p. 1706—74.
2. Jones S.E., Erban J., Overmoyer B. et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:5542—51.
3. Harvey V., Mouridsen H., Semiglazov V. et al. Phase III Trial Comparing Three Doses of Docetaxel for Second-Line Treatment of Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 2006;24(31):4963—70.
4. Chan S., Friedrichs K., Noel D. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. TAX 303. J Clin Oncol 1999;17:2341—54.
5. Nabholz J.M., Senn H.J., Bezwoda W.R. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. J Clin Oncol 1999;17:1413—24.
6. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2002;20:2812—23.
7. Nabholz J.M., Falkson C., Campos D. et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. Results of a randomized, multicenter, phase III trial. J Clin Oncol 2003;21:968—75.
8. Bontenbal M., Creemers G.J., Braun H.J. et al. Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. Results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. J Clin Oncol 2005;23:7081—8.
9. Bonnetterre J., Dieras V., Tubiana-Hulin M. et al. Phase II multicentre randomised study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. Br J Cancer 2004;91:1466—71.