

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 доксорубицина (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 митомицина 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	<i>p</i>
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)			<i>p</i> (Log-rang-test)
	60 (n=151)	75 (n=188)	100 (n=188)	
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)	<i>p</i>
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 антрациклинерезистентных 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 ($100 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й день) и в комбинации Таксотера $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й день + Капецитабин $2500 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й и 14-й дни

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

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

Таблица 5. Сравнение комбинаций AT (доксорубицин $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ + Таксотер $75 \text{ мг}/\text{м}^2$) и AC (доксорубицин $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ + циклофосфан $600 \text{ мг}/\text{м}^2$)

Показатель	Комбинация		<i>p</i>
	AT	AC	
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 AT (доксорубицин $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ + Таксотер $75 \text{ мг}/\text{м}^2$) и FAC (5-ФУ $500 \text{ мг}/\text{м}^2$ + доксорубицин $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ + циклофосфан $500 \text{ мг}/\text{м}^2$)

Показатель	Комбинация		<i>p</i>
	AT	AC	
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 FAC [8].

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

Комбинация эпиреубицин $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ + Таксотер $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ (ET) оказалась эффективнее схемы 5-ФУ $500 \text{ мг}/\text{м}^2$ + эпиреубицин $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ + циклофосфан $500 \text{ мг}/\text{м}^2$ (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) $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ — 1-часовая инфузия в 1-й день. Перерыв между курсами — 3 нед;

2. Таксотер (доцетаксел) $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ — 1-часовая инфузия в 1-й день, доксорубицин $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ — 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.

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)	$p=0,3$
	Таксотер + доксорубицин	52	29 (55,8)	40 (85,1) $p=0,047$
2-я	Таксотер	68	37 (54,4)	$p=0,15$
	Таксотер + доксорубицин	51	21 (41,2)	60 (88,2) $p=0,7$

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	Выживаемость, %		
				1 год	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	Выживаемость, %			
	1 год	2 года	3 года	5 лет
Таксотер	81,4±5,12	49,7±7,0	25,5±6,37	10,7±5,90
Таксотер + доксорубицин	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 доксорубицина — 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 доксорубицином подтвердило его высокую непосредственную эффективность при метастатическом поражении печени, которое относят к неблагоприятным прогностическим факторам.

При оценке комбинации Таксотера с доксорубицином 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 + доксорубицин составила 22,0 мес (от 9,0 до 27,5 мес при 95% ДИ), в группе больных без доксорубицина — 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 доксорубицином — 23,0 мес), со стабилизацией заболевания — 14,0 мес (для комбинации с доксорубицином — 10,0 мес).

На основе собственного опыта и результатов применения Таксотера (и его комбинации с доксорубицином) 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 доксорубицином можно назначать как в 1-й, так и во 2-й линии терапии при диссеминированном РМЖ.
2. При метастазах РМЖ в кости комбинация Таксотер+доксорубицин 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 доксорубицином следует относить к группе ответивших на лечение.
4. При метастазах РМЖ в печень добавление к Таксотеру доксорубицина 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.

Л И Т Е Р А Т У Р А

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., Friedricks 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. Bonneterre 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.