

Дайджест подготовлен по материалам ECCO 11 Satellite Symposium «Emerging chemotherapy standards in cancer management», Lisbon, Portugal, October 21, 2001

Ключевые слова: доцетаксел (ТАКСОТЕР), иринотекан (КАМПТО), клинические испытания, рак молочной железы, рак яичника, колоректальный рак, рак желудка.

На 11 Европейском конгрессе клинической онкологии (ECCO 11), который проходил в октябре 2001 г. в Лиссабоне (Португалия), значительное внимание было уделено результатам международных клинических испытаний схем химиотерапии (ХТ), включавших доцетаксел (ТАКСОТЕР), в лечении больных раком молочной железы (РМЖ), раком яичника (РЯ), немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ), а также иринотекан (КАМПТО), в терапии больных колоректальным раком (КРР) и раком желудка (РЖ). Сообщения, заслушанные на симпозиуме ECCO 11, дополнили информацию, представленную специалистами-химиотерапевтами на 37-м ежегодном собрании Американского общества клинической онкологии (ASCO, 2001)*. На основе результатов многоцентровых исследований III фазы комбинация доцетаксел/карбоплатин принята (как альтернатива стандартному режиму на основе паклитаксела) в качестве 1-й линии ХТ больных РЯ; комбинация доцетаксел/цисплатин — в качестве 1-й линии ХТ больных с распространенным НМКРЛ; комбинация доцетаксел/доксорубицин — в качестве 1-й линии ХТ при распространенном РМЖ. На сегодня иринотекан одобрен как препарат 2-й линии ХТ при лечении больных с распространенным КРР, а комбинация иринотекан/флуороурацил/кальция фолинат — как стандарт 1-й линии терапии при распространенном КРР. В настоящее время широко исследуются новые комбинации иринотекана с пероральными фторпиримидинами и препаратами, действующими на молекулярные мишени, а также пероральные формы иринотекана. Получен обнадеживающий клинический эффект при использовании иринотекана в лечении больных РЖ.

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ РЕЖИМЫ НА ОСНОВЕ ТАКСАНОВ: НОВЫЙ СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РМЖ

J.-M. Nabholz, MD, University of California at Los Angeles, California, USA

Д-р J.-M. Nabholz (организатор и руководитель Breast Cancer International Research Group, BCIRG)

* Информация о сообщениях, сделанных на ASCO 2001, опубликована в журнале «Онкология» (2001, 3 (2–3) и 2002, 4 (1)).

СОЗДАНИЕ НОВЫХ СТАНДАРТОВ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ (ПО МАТЕРИАЛАМ ECCO, 2001)

Резюме. Представлена информация о результатах II–III фазы клинических испытаний доцетаксела (ТАКСОТЕРА) или иринотекана (КАМПТО) в схемах химиотерапии пациентов с различными онкологическими заболеваниями: раком молочной железы, раком яичника, колоректальным раком, раком желудка, основанная на данных сообщений онкологов-химиотерапевтов на ECCO 11 в 2001 г.

подытожил результаты рандомизированных исследований, направленных на оценку места таксанов в лечении больных РМЖ. Высокая активность доцетаксела в монорежиме в 1-й и 2-й линии ХТ больных с распространенным РМЖ (РРМЖ) стимулировала интенсивный поиск эффективных комбинаций на основе этого препарата для лечения больных с диссеминированными формами рака. Установлена высокая активность доцетаксела в комбинации с препаратами разных групп, включая антрациклины, трастузумаб и капецитабин. Обоснованием для его комбинации с антрациклинами послужили высокая активность каждого из компонентов схемы, отсутствие фармакокинетической кумуляции кардиотоксического эффекта и полной перекрестной резистентности, а также несовпадение профилей негематологической токсичности и механизмов действия. Высокая эффективность схем ХТ — доцетаксел/доксорубицин (АТ) и доцетаксел/доксорубицин/циклофосфамид (ТАС), обнаруженная во II фазе клинических испытаний, послужила основанием для проведения углубленных рандомизированных исследований III фазы (табл. 1), в которые были включены ранее нелеченные больные с метастатическим РМЖ.

Среди пациентов обеих групп, включенных в исследование ТАС 306, более чем у 60% выявлены поражения внутренних органов и более чем у 50% — метастазы в костях. В обеих группах относительная интенсивность дозы составила 0,96 (т.е. в большинстве случаев была достигнута максимально требуемая доза препаратов). Оценивая результаты исследования ТАС 306, необходимо принять во внимание не только более высокую эффективность схемы АТ по сравнению со схемой доксорубицин/циклофосфамид (табл. 1, 2), но и то важное обстоятельство, что суммарная доза доксорубицина в схеме АС была на 20% выше, чем в АТ. Частота нейтропении 3–4-й степени была одинаково высокой в обеих группах (АТ — 96%, АС — 87%; профилактику G-CSF не проводили). Нейросенсорные побочные эффекты и отечный синдром наблюдались в 1% случаев. Частота возникновения клинически значимой застойной сердечной недостаточности была низкой в обеих группах (АТ —

3%, АС — 4%); отмечено 4 летальных случая, обусловленных кардиотоксичностью ХТ (АТ — 1, АС — 3). У пациенток, получавших АС, значительно чаще наблюдали снижение фракции выброса левого желудочка на $\geq 20\%$, чем у тех, кто получал АТ, что может быть связано с более низкой дозой А в последней группе. Факт, что схема АТ является менее кардиотоксичной, чем АС, позволяет применять ее в качестве адъювантной терапии. По данным более чем 36-месячного наблюдения в исследовании ТАХ 306 смертность не достигла уровня (85% случаев), необходимого для анализа выживаемости. Это позволяет предположить наличие плато на кривой выживаемости. Ожидаемые результаты в отношении выживаемости представляют особый интерес, так как значительное число пациенток из группы АС в дальнейшем при возникновении рецидива получали терапию доцетакселом. Эти результаты позволяют сравнить эффективность раннего назначения комбинации доцетаксел/доксорубин и последовательного применения схемы АС и доцетаксела.

Результаты ряда исследований III фазы по применению комбинации паклитаксел/антрациклин в качестве 1-й линии ХТ при метастатическом РМЖ противоречивы (Biganzoli L. et al., 2000; Luck H.J. et al., 2000; Carmichael J. et al., 2001; Jassem J. et al., 2001). Только в одном исследовании (Jassem J. et al., 2001) установлены преимущества комбинации паклитаксел/антрациклин перед традиционными режимами ПХТ. Противоречивые данные не позволяют пока определить значимость режима паклитаксел/антрациклин в терапии ранее нелеченого метастатического РМЖ.

Логично предположить, что препараты, эффективные при терапии метастатического рака, будут эффективны в адъювантном и неoadъювантном ре-

жимах лечения больных РМЖ на ранних стадиях. В двух больших рандомизированных исследованиях лечение больных РМЖ с поражением лимфатических узлов по схеме АС (доксорубин/циклофосфамид) дополняли паклитакселом в адъювантном режиме (Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9344 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-28). По результатам обоих исследований не выявлена разница показателя выживаемости для двух режимов терапии (с/без паклитаксела), но по данным исследования CALGB показатель безрецидивной выживаемости при усилении терапии паклитакселом был выше, особенно при отсутствии экспрессии рецепторов эстрогенов на клетках РМЖ. Ожидаются результаты III фазы многоцентровых клинических исследований, в которых оценивали эффективность доцетаксела в адъювантном и неoadъювантном режимах, а также данные исследований паклитаксела в адъювантном режиме при лечении больных РМЖ ранних стадий. Предполагается получить ответы на множество вопросов, в том числе, какой препарат группы таксанов является оптимальным, каковы наиболее эффективные схемы терапии и последовательность назначения препаратов. В настоящее время использование таксанов в терапии больных РМЖ является стандартом. Данные по применению препаратов этой группы в адъювантном и неoadъювантном режимах помогут уточнить роль таксанов в лечении больных РМЖ.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКА

P. Vasey, MD, Beaton Oncology Center Western Infirmary Glasgow, Scotland

Д-р P. Vasey (ведущий исследователь Scottish randomized trial in ovarian cancer, SCOTROC) представил данные о новых возможностях ХТ больных РЯ. Он отметил, что в настоящее время РЯ — одно из самых тяжелых онкогинекологических заболеваний и занимает 4-е место в структуре смертности женщин от злокачественных опухолей. Несмотря на эффект в начале лечения, в большинстве случаев наблюдается рецидивирование, а 5-летняя выживаемость больных с распространенными формами РЯ не превышает 5–20%. За последнее десятилетие схемы ХТ были неоднократно пересмотрены. В начале 90-х годов стандартом послеоперационного ведения больных РЯ была ХТ с использованием комбинации цисплатин/циклофосфамид после циторедуктивной операции. В двух крупных рандомизированных исследованиях, в которых сравнивали этот режим с комбинацией цисплатин/паклитаксел, обнаружено преимущество последнего (McGuire V.P. et al., 1996; Piccart M.J. et al., 2000). В середине 90-х годов в серии исследований сравнили эффективность комбинаций цисплатин/паклитаксел и карбоплатин/паклитаксел. Установлено, что режимы одинаково эффективны, но сочетание паклитаксела с карбоплатином является менее токсичным, что и послужило основанием для выбора последнего

Таблица 1
Комбинация доцетаксел/доксорубин в 1-й линии ХТ при метастатическом РМЖ: результаты клинических испытаний III фазы

Исследование	Схема ХТ (мг/м ² каждые 3 нед)	Количество больных	Общая эффективность, %	Время до прогрессирования, нед
J.-M. Nabholz et al., 1999 (ТАХ 306)	АТ (50/75) vs АС (60/600)	214 215	60 47 (P = 0,012)	37,3 нед 31,9 нед (P = 0,0153)
J.-M. Nabholz et al., 2001 (ТАХ 307)	ТАС (50/75/500) vs FAC (500/50/500)	238 237	55 42 (P = 0,008)	Не опубликовано Не опубликовано

А — доксорубин; С — циклофосфамид; F — флуороурацил; Т — доцетаксел.

Таблица 2
Эффективность схем АТ и АС в зависимости от локализации, объема метастатических поражений и предшествовавшей ХТ

Эффективность	Схема	
	АТ	АС
Полная регрессия, %	11	7
Общая эффективность, %	60	47
Общая эффективность (%) в подгруппах:		
с висцеральными метастазами	59	42
с метастазами в печени	62	43
с метастазами в легких	59	36
с поражением 3 органов и более	60	41
Адъювантная ХТ	54	41

ДАЙДЖЕСТ

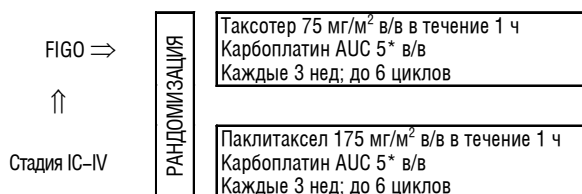
в качестве общепринятого на сегодняшний день режима ХТ при РЯ (du Bois A. et al., 1999; Ozols R.F. et al., 1999; Muggia F.M. et al., 2000). В серии дополнительных проспективных рандомизированных исследований определяли эффективность применения двухкомпонентной терапии (карбоплатин/паклитаксел) в сравнении с монотерапией платиносодержащими препаратами или по схеме CAP. Сейчас активно обсуждается целесообразность проведения двухкомпонентной терапии у всех пациентов, а также использование неплатиновых препаратов в 1-й линии терапии при РЯ. Предстоит ответить и на множество других вопросов: о целесообразности интраперитонеальной ХТ при подозрении на минимальное остаточное заболевание; о возможности применения высокодозовой ХТ; каково оптимальное число циклов терапии с использованием комбинации препаратов платины и таксанов; каким образом включать в терапевтические схемы новые биопрепараты? Наиболее актуальным остается вопрос о возможном преимуществе комбинации доцетаксел/платины в сравнении с комбинациями паклитаксел/платины. На доклинической стадии исследований установлено, что доцетаксел проявляет более высокую антимиотическую активность, оказывает более выраженное влияние на фосфорилирование BCL-2, имеет неполную перекрестную резистентность с паклитакселом, а в ходе ранних клинических исследований с привлечением больных с платино-рефрактерным РЯ — обладает высокой противоопухолевой активностью. Кроме того, объективный противоопухолевый эффект был получен у 23% больных РЯ, рефрактерных к паклитакселу (Verschaegen S.F. et al., 2000). В ходе II фазы клинических исследований установлены эффективность и хорошая переносимость комбинации доцетаксел/карбоплатин (табл. 3). Эту комбинацию оценивают в проводимом сейчас SCOTROC (рисунок) крупном международном рандомизированном исследовании III фазы (Vasey P., 2001)*. Эффективность терапии определяли у 1077 ранее нелеченых больных. Частота сенсорной и моторной нейротоксичности всех степеней в группе паклитаксел/карбоплатин была значительно выше, чем в группе доцетаксел/карбоплатин. Данные были получены непосредственно от пациенток, которые сообщили о значительном повышении качества жизни при проведении ХТ с доцетакселом. Нейтропения (наиболее частое проявление гематологической токсичности) была легко контролируемой и не приводила к прекращению лечения. Объективный эффект и эффект в отношении CA125 не различались у пациентов обеих групп. Полученные данные свидетельствуют о важности включения новых цитотоксичных препаратов с различным механизмом действия и степенью активности в схемы комбинированной ХТ для повышения ее эффективности (но не ценой усиления токсичности). Эмпирическое включение новых препаратов в

* Информация о предварительных результатах этого исследования, представленных на ASCO 2001, приведена в журнале «Онкология» (2001, 3 (2–3)).

Таблица 3
Эффективность ХТ по схеме доцетаксел/карбоплатин в 1-й линии лечения больных РЯ

Исследователь	Схема ХТ	Общая эффективность, %	Безрецидивная выживаемость, мес	Годичная выживаемость, %
M. Markman et al., 2001	C AUC-6 D 60 мг/м ²	81	> 16	Нет сведений
P. Vasey et al., 2001	C AUC 5–7 D 60–80 мг/м ²	66	16,6	84

C — карбоплатин, D — доцетаксел; AUC — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация—время», доза C определена по формуле Кальверта.



* Доза карбоплатина определена по формуле Кальверта. Выполнение оперативного вмешательства (interval debulking surgery) возможно на 4-й неделе 3-го цикла или после 6-го цикла.

Рисунок. Дизайн исследования SCOTROC

схемы ХТ и применение трехкомпонентных схем было основным направлением развития ХТ в последние годы. Однако лишь в единичных случаях трехкомпонентные схемы имели преимущество перед традиционной двухкомпонентной терапией. Повышение токсичности без клинически значимого улучшения показателей выживаемости было, скорее, правилом, чем исключением. Результаты проводимых в настоящее время новых исследований, а также достижения молекулярной биологии дают надежду на совершенствование терапии больных РЯ. Необходимо начать проведение тщательно спланированных клинических испытаний эффективности новых биологически активных соединений (таких, как ингибиторы неоангиогенеза, ингибиторы передачи в клетке пролиферативных сигналов, ингибиторы *ras*-онкогена) в качестве препаратов 1-й линии, что будет способствовать повышению качества лечения больных РЯ.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ: НОВЫЕ СХЕМЫ ХТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАМПТО

D.J. Kerr, MD, Radcliffe Infirmary Oxford, UK

Установлено, что КАМПТО (иринотекан, СРТ-11) проявляет высокую активность в монорежиме как препарат 1-й и 2-й линии терапии больных с распространенным и метастатическим колоректальным раком (КРР). В настоящее время препарат является стандартом монотерапии 2-й линии. Результаты 2 клинических исследований III фазы свидетельствуют, что использование иринотекана при проведении ХТ флуороурацилом (ФУ) и/или ФУ/кальция фолинатом (КФ) значительно повышает выживаемость. Сочетание КАМПТО с болюсным или внутривенным (еженедельно или 1 раз в 2 нед) введением ФУ/КФ является стандартом ХТ 1-й линии у больных с диссеминированным/метастатическим КРР (Douillard J.Y. et al., 2000; Saltz L.B. et al.,

2000). Исследователи определяют эффективность различных комбинаций иринотекана с препаратами, обладающими другим механизмом действия, синергизмом с КАМПТО в отношении противоопухолевого эффекта и лишь частично сопоставимы с последним по профилю токсичности. Особый интерес представляет комбинация иринотекана с пероральными препаратами группы структурных аналогов пиримидина (флуоропиримидинами, ФП) или препаратами с новым механизмом действия, а также оценка эффективности пероральных форм иринотекана. Признано, что применение пероральных лекарственных форм ФП значительно улучшает качество жизни больных КРР. По сравнению с инъекционными формами, пероральные ФП являются более эффективными и менее токсичными, лучше переносятся больными, их можно использовать в амбулаторных условиях. В рандомизированных испытаниях III фазы были достигнуты эквивалентные показатели выживаемости при ХТ ФУ/препаратами фолиниевой кислоты в сравнении с ХТ капецитабином и урацил/тегафуром, при этом последние проявляли выраженную токсичность (Carmichael J. et al., 1999; Pazdur R. et al., 1999; Hoff M.P. et al., 2001). Эти данные, а также сведения о синергизме иринотекана и пероральных ФП послужили основанием для проведения ряда рандомизированных клинических испытаний, предварительные результаты которых являются весьма многообещающими (табл. 4).

В 2001 г. опубликованы результаты предварительных испытаний иринотекана в комбинации с препаратами, обладающими совершенно новыми механизмами действия. Результаты применения КАМПТО и цетуксимаба (ИМС-С225) — мышиночеловеческих химерных МКАТ с высокой аффинностью к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR, *c-erbB-1*), — оказались положительными у пациентов с EGFR(+)–КРР, рефрактерных к монотерапии КАМПТО. По данным рандомизированного исследования II фазы, включавшего 121 паци-

ента, у 21 (17%) испытуемого достигнута частичная ремиссия, а у 37 (31%) — стабилизация процесса или малый эффект (Salz L. et al., 2001). Предварительные результаты I фазы исследования комбинации иринотекан/G3139 (последовательности, антисмысловые *bcl-2*) дают основания говорить об эффективности нового режима при лечении больных с метастатическим КРР (Ochoa L. et al., 2001). В исследованиях (I/II фаза) эффективности комбинации иринотекан/ФУ/ФА с ингибитором рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста Flk-1 (SU 5416) отмечен объективный эффект у всех больных с метастатическим КРР (5 случаев), которым ранее не проводили ХТ (Rothenburg M.L. et al., 2001).

Возможно, использование пероральной формы КАМПТО позволит оптимизировать терапевтическое воздействие препарата на опухолевые клетки, снизить токсичность, уменьшить стоимость лечения и будет более удобным. Проверка этих предположений является целью серии испытаний I фазы. Исследуются следующие режимы применения иринотекана: 7,5–40 мг/м² в 1–14-й день, каждые 3 нед (Schoemaker N. et al., 2001; Sharma E. et al., 2001), 30–90 мг/м² в 1–5-й день, каждые 3 нед (Dumez H. et al., 2001), 30–60 мг/м² в 1–5-й день, каждые 3 нед (Pitot N.C. et al., 2001). Предварительные результаты этих исследований являются многообещающими: стабилизация процесса отмечена соответственно в 32, 50 и 100% случаев, у отдельных больных достигнута частичная ремиссия. Можно предположить, что будущее в лечении больных КРР за использованием пероральных ФП, КАМПТО и биологически активных лекарственных средств (препаратов для биотерапии), сочетание которых имеет большой терапевтический потенциал.

КАМПТО: МНОГООБЕЩАЮЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

C. Pozzo, MD, Cotholic University of Sacred Heart Rom, Italy

В настоящее время иринотекан утвержден как препарат 1-й линии ХТ больных КРР (в стандартном сочетании с ФУ/ФА) и как препарат 2-й линии ХТ при неэффективности ФУ. Спектр противоопухолевой активности иринотекана достаточно широк, сейчас определяют его эффективность при лечении больных раком желудка (РЖ), раком легкого (РЛ), РЯ, раком шейки матки. В настоящее время излечение больных РЖ возможно только после полной хирургической резекции опухоли. Для больных с метастатической формой РЖ прогноз крайне неблагоприятен: 5-летняя выживаемость составляет менее 1%. Для больных с распространенными формами рака единственным методом лечения является ХТ. До недавних пор при лечении больных РЖ использовали два препарата: цисплатин и флуороурацил; в последнее время к этому списку добавили и иринотекан.

Таблица 4
Исследование комбинаций иринотекана с пероральными ФП при лечении больных с распространенным КРР

Препарат ¹	Максимально переносимая доза/терапевтический режим	Количество больных	Общая эффективность, %	Ссылки
CAP CPT-11	1250 мг/м ² 2 раза в день в 1–14-й, 22–35-й день; 70 мг/м ² 1 раз в неделю в течение 6 нед, каждые 50 дней	29	45	N. Schleucher et al., 2001
CAP CPT-11	1250 мг/м ² 2 раза в день во 2–14-й день; 300 мг/м ² в течение 90 мин в 1-й день, каждые 3 нед	18	78	A. Cassata et al., 2001
CAP CPT-11	1250 мг/м ² 2 раза в день во 2–14-й день; 150 мг/м ² в течение 90 мин в 1-й, 8-й дни, каждые 3 нед	16	50	A. Cassata et al., 2001
UFT CPT-11	300 мг/м ² в 1–14-й день, РА 45 мг/день, в 1–14-й день; 300 мг/м ² в течение 90 мин в 1-й день, каждые 3 нед	23	30	D. Castellano et al., 2001

¹ CAP — капецитабин; CPT-11 — КАМПТО; UFT — урацил/тегафур; FA — фолиниевая кислота.

ДАЙДЖЕСТ

В настоящее время проводится II фаза международных клинических испытаний, в которую включены 148 больных с распространенным РЖ или карциномой гастроэзофагеального перехода, которых распределили на 2 группы. Больные 1-й группы получали иринотекан (200 мг/м^2) в комбинации с цисплатином (60 мг/м^2) — 1 раз в 3 нед; 2-й — иринотекан (80 мг/м^2), FA (500 мг/м^2) в течение 2 ч, затем — ФУ (2000 мг/м^2) в виде 22-часовой инфузии ежедневно в течение 6 нед. Эффект был достигнут у 34% больных 1-й группы и у 40% — 2-й, медиана времени до прогрессирования заболевания — 4,5 и 6,5 мес, медиана выживаемости — 6,9 и 10,7 мес соответственно (при использовании стандартных схем ХТ медиана выживаемости больных с подобными формами РЖ составила 7–9 мес). У больных 2-й группы были менее выражены побочные эффекты ХТ (особенно по показателям гематологической токсичности).

Таким образом, комбинация КАМПТО с парентеральной формой ФУ является высокоактивной,

обеспечивает улучшение показателей клинической эффективности, увеличение времени до прогрессирования заболевания и повышение медианы выживаемости, хорошо переносится больными. Результаты исследования II фазы обусловили продолжение изучения эффективности комбинаций иринотекан/ФУ и цисплатин/ФУ в III фазе многоцентрового международного исследования, в которое к настоящему времени включены 235 из 342 планируемых пациентов.

Информация подготовлена по материалам ECCO 11 Satellite Symposium «Emerging chemotherapy standards in cancer management», Lisbon, Portugal. October 21, 2001, предоставленным представительством компании «Авентис Фарма» в Украине

Адрес представительства:

01052, Киев, ул. Глубочицкая, 4

Тел.: (044) 490-68-38, факс: 490-68-40