

Ключевые слова: доцетаксел (ТАКСОТЕРА), иринотекан (КАМПТО), клинические испытания, рак молочной железы, рак яичника, немелкоклеточный рак легкого.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТАКСОТЕРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ (ПО МАТЕРИАЛАМ 37-го ЕЖЕГОДНОГО СОБРАНИЯ АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ, 2001)

Резюме. Представлена информация об эффективности применения доцетаксела (ТАКСОТЕРА) и его комбинации с другими препаратами при лечении больных метастатическим раком молочной железы (1-я линия химиотерапии), раком яичника, немелкоклеточным раком легкого, основанная на данных сообщений онкологов-химиотерапевтов разных стран на 37-м ежегодном собрании Американского общества клинической онкологии (ASCO).

На ежегодном собрании Американского общества клинической онкологии (ASCO), которое проходило 12–15 мая 2001 г. в Сан-Франциско (Калифорния), основное внимание было сконцентрировано на результатах клинических испытаний схем химиотерапии (ХТ), содержащих доцетаксел (ТАКСОТЕРА), в 1-й линии лечения больных метастатическим раком молочной железы (РМЖ), немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ), раком яичника (РЯ), а также в терапии рака желудка, предстательной железы, области головы и шеи и некоторых других локализаций. Были проанализированы эффективность и безопасность исследованных схем и режимов ХТ (включая и предоперационное назначение), результаты фармакоэкономических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТАКСОТЕРА В 1-Й ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Стандартом ХТ 1-й линии при лечении больных с распространенным (метастатическим) РМЖ является сочетанное применение ТАКСОТЕРА и антрациклинов (доксорубицина, эпирубицина), эффективность которого превышает таковую при использовании стандартных антрациклинсодержащих схем.

В докладе д-ра J.-M. Nabholz были представлены результаты международного независимого исследования (III фаза) эффективности использования схемы ТАС (ТАКСОТЕРА 75/доксорубицин 50/циклофосфамид 500 мг/м², 6 циклов) в сравнении со схемой FАC (флуороурацил 500/доксорубицин 50/циклофосфамид 500 мг/м², 6 циклов) в качестве 1-й линии лечения у 484 пациенток с метастатическим РМЖ (МРМЖ; по 242 больные в каждой группе). У 47% больных 1-й группы и у 48% — 2-й были поражены 3 органа и более.

Объективный ответ (ОО) на применение схемы ТАС был существенно выше, чем при использовании схемы FАC (55 и 42% соответственно, $p=0,008$), и развивался быстрее. У пациенток с метастазами во внутренних органах ОО отмечен в 53% (ТАС) и 45% (FАC) случаев; у больных, получавших ранее адьювантную ХТ, — в 56 и 36% случаев соответственно. Докладчик подчеркнул, что при использовании схемы ТАС была достигнута «наивысшая ответная реакция у пациенток с неблагоприятным прогнозом». Аналогичные результаты были получены при сравнительном изучении эффективности схем АТ (50/75 мг/м²) и АС (60/600 мг/м²) — улучшение ответной реакции на 30–50%. Исследованные схемы (ТАС и FАC) были достаточно хорошо переносимы. При сравнении побочных эффектов исследованных схем (ТАС и FАC) установлено, что частота нейтропении (3–4-й степени, в том числе с фебрилитетом), инфекционных поражений и летальных исходов вследствие сепсиса в обеих группах существенно не отличается. В протоколе данного исследования не было предусмотрено использование в целях профилактики развития побочных эффектов ХТ рекомбинантных препаратов колониестимулирующих факторов человека, что, по мнению докладчика, дополнительно обосновывает преимущество применения доцетакселсодержащих схем в 1-й линии лечения метастатических процессов, когда колониестимулирующие факторы, как правило, не используются. Сочетание ТАКСОТЕРА с доксорубицином не повышает частоту проявлений кардиотоксичности по сравнению со схемой FАC. Предполагается, что «таксотер-антрациклиновые» комбинации с кардиологических позиций более благоприятны, чем прочие «таксан-антрациклиновые» схемы.

В докладе д-ра Bonneterre и соавторов (Франция) были представлены результаты независимого исследо-

вания (II фаза испытаний), в котором сравнивали эффекты использования схем ЕТ (ТАКСОТЕР/эпирубицин 75/75 мг/м², 8 циклов) и FEC (флуороурацил/эпирубицин/циклофосфамид 500/75/500 мг/м²) в качестве 1-й линии лечения 142 больных с МРМЖ. Эффект лечения был более высоким и длительным при применении схемы ЕТ по сравнению с FEC: соответственно ОО — 62,5 и 31,3% со средней продолжительностью 8,8 против 7,8 мес, полная регрессия — 3,1 и 3%, частичная регрессия — 59,4 и 28,3%, медиана стабилизации заболевания (МСЗ) — 8,6 и 6,1 мес. Как побочный эффект ХТ в обеих группах наблюдали нейтропению 3–4-й степени. Хотя частота нейтропении в группе ЕТ была несколько выше (30 против 21%), только в 4% циклов потребовалось снижение дозы ТАКСОТЕРА. В 5% случаев проведение очередного цикла схемы ЕТ было задержано более чем на 3 дня, в 3% — более чем на 7 дней, тем не менее, относительный показатель интенсивности 1 был достигнут.

Результаты еще одного независимого исследования, в котором сравнивали эффективность использования различных режимов введения ТАКСОТЕРА и доксорубицина, представила д-р И. Королева. В исследовании участвовали 185 пациенток с МРМЖ. Названные препараты применяли в качестве 1-й линии лечения в одном из следующих режимов (каждые 3 нед): ТАКСОТЕР/доксорубицин 75/50 мг/м², 8 циклов; ТАКСОТЕР/доксорубицин 60/60 мг/м², 8 циклов; ТАКСОТЕР/доксорубицин 100/75 мг/м², 4 цикла. Средний срок наблюдения за пациентками составил 7,9 мес, существенной разницы между показателями эффективности исследованных режимов не выявлено (соответственно ОО — 46,0, 48,4, 51,6%; МСЗ — 9,4; 8,6; 8,5 мес; медиана выживаемости — 12,9; 14,4; 14,6 мес). Это позволяет предположить, что режимы с продолжительным введением исследованных препаратов могут быть использованы в качестве 1-й линии лечения МРМЖ, однако окончательное заключение будет сделано на основании результатов более продолжительного наблюдения за больными.

Согласно предварительным данным исследования (II фаза, BCIRG 102), проведенного д-ром D. Slamon и соавторами, использование схемы ТСН (ТАКСОТЕР/карбоплатин/трастузумаб (герцептин)) эффективно при лечении больных с распространенным МРМЖ (стадия IIIВ или IV), в опухолевых клетках которых обнаруживается экспрессия HER-2 (рецептора, связывающего эпидермальный фактор роста). ОО был зафиксирован у 61% (22/36) больных с HER-2(+) опухолями по сравнению с 41% (7/17) пациенток с HER-2(-) МРМЖ. Дополнительным преимуществом схемы ТСН является более низкая кардиотоксичность по сравнению со схемами, включающими трастузумаб и антрациклиновые антибиотики.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАКСОТЕРА В АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ МРМЖ

Предварительные результаты независимого исследования эффективности использования ТАКСОТЕ-

РА в «неантрациклиновых» режимах адьювантной терапии у больных МРМЖ (стадии I–III) были представлены д-ром St. Jones (Beyster-Sammons Cancer Center, Dallas, USA). В рандомизированном исследовании участвовали 1016 пациенток, у большинства из которых опухоль была ≤ 5 см; у 41% больных было поражено от 1 до 3 лимфатических узлов (N+), у 47% — поражение лимфатических узлов не выявлено (N-). Сравнивали результаты применения схем ТС (ТАКСОТЕР/циклофосфамид 75/600 мг/м², 4 цикла) и АС (доксорубицин/циклофосфамид 60/600 мг/м², 4 цикла). ХТ предшествовала адьювантной лучевой терапии, тамоксифен назначали по показаниям. К окончанию наблюдения (27 мес) в группе больных, получавших ТС, наблюдали 17 рецидивов, умерли 11 пациенток; среди получавших АС аналогичные показатели составили соответственно 24 и 16. По совокупности проявлений токсичности схема ТС лучше переносилась, чем АС. Таким образом, на протяжении более чем 2 лет наблюдений была впервые установлена более высокая эффективность и более низкая кардиотоксичность ТАКСОТЕРА, что обосновывает его преимущества перед антрациклинами при адьювантной терапии МРМЖ и его метастазов.

При сравнении эффективности и переносимости адьювантной ХТ по схеме FEC (6 циклов) и по схеме FEC (3 цикла) > ТАКСОТЕР (100 мг/м², 3 цикла) преимуществом последней было снижение кардиотоксичности. Это исследование проводила большая группа специалистов во Франции с участием 2000 пациенток с операбельным МРМЖ (N+) (результаты представил д-р P. Fumoleau).

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТАКСОТЕРА-ДОКСОРУБИЦИНА ПРИ НЕАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Предварительные результаты испытания III фазы, в котором сравнивается эффективность применения неадьювантной терапии по схеме АТ (50/75 мг/м², 4 цикла) и по схеме FAC (500/50/500 мг/м², 4 цикла) больным с неоперабельным местно-распространенным раком молочной железы (МрМЖ), не получавшим ранее ХТ, представили д-р J. Vinholes и соавторы (Бразилия). К испытанию были привлечены 407 больных с МрМЖ (стадия IIIА Т3 или IIIВ). Спустя 3,5 мес (согласно данным о 362 пациентках) ОО в группе АТ составил 72, в группе FAC — 64%, $p = 0,10$. Период ремиссии длился соответственно 8,3 и 6,9 мес.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТАКСОТЕРА КАК ПРЕПАРАТА 1-Й ЛИНИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Были представлены результаты наиболее широкомасштабного исследования эффективности разных схем 1-й линии ХТ при немелкоклеточном раке

ДАЙДЖЕСТ

легкого (НМКРЛ), проведенного в 139 городах 27 стран. Как сообщили д-р Ch. Velani и соавторы, в исследовании были включены 1218 пациентов с распространенным НМКРЛ (стадии III В или IV), не получавших ранее ХТ. Сравнивали эффективность доцетакселсодержащих схем (ТАКСОТЕР 75 мг/м²/1 ч + цисплатин 75 мг/м², 5 циклов, ТАКСОТЕР 75 мг/м²/1 ч + карбоплатин (AUC = 6, 6 циклов) и стандартной схемы VC (винорельбин 25 мг/м², в 1, 8, 15, 22-й день + цисплатин 100 мг/м², в 1-й день, 4 цикла). Частота большинства проявлений (гематологических и негематологических) токсичности сравниваемых схем была близка во всех группах. Исключения составили анемия, а также тошнота и рвота (III, IV степени), которые достоверно чаще наблюдали в группе больных, получавших VC. При применении схемы ТАКСОТЕР/цисплатин было достигнуто достоверное увеличение 2-годовой выживаемости, а также медианы выживаемости по сравнению с результатами применения схемы VC: соответственно 21 против 14% (p = 0,035), 10,9 против 10,0 мес (p = 0,046). Существенных отличий между результатами применения схем ТАКСОТЕР/карбоплатин и VC не выявлено. Докладчик отметил, что на сегодня оптимальным способом лечения больных с НМКРЛ, которым не показано хирургическое лечение, является применение комбинации ТАКСОТЕР/цисплатин. Аналогичные результаты были получены еще в 2 подобных исследованиях III фазы, посвященных определению эффективности таксансодержащих схем (включая паклитаксел/соединение платины) в качестве 1-й линии терапии пациентов с распространенным НМКРЛ.

Д-р Hideo Kunitoh (TLCSG, Япония) представил результаты III фазы исследования, в котором сравнивается эффективность схемы ТАКСОТЕР/цисплатин (60/80 мг/м², q 3–4 wk) и схемы виндезин (3 мг/м², 1, 8, 15-й день)/цисплатин (80 мг/м², q 4 wk), являющейся в Японии стандартной в лечении пациентов с метастатическим НМКРЛ. В исследовании участвовали 302 пациента. Обе схемы были хорошо переносимы, однако частота проявлений токсического влияния на органы пищеварительного тракта была более высокой в группе больных, получавших виндезин/цисплатин. Противоопухолевый эффект (ОО) схемы ТАКСОТЕР/цисплатин был существенно выше по сравнению с таковым при использовании схемы виндезин/цисплатин (37,1 и 21,1% соответственно, p < 0,01) и был более продолжительным (13,1 и 9,3 нед соответственно). Выявлена и тенденция к увеличению выживаемости, однако требуются дальнейшие наблюдения.

Miyako Satouchi (WJTOG, Япония) представил данные рандомизированного исследования II фазы, в котором сравнивали эффективность схем ТАКСОТЕР/цисплатин (60/80 мг/м²) и ТАКСОТЕР/иринотекан-КАМПТО (60 мг/м², 8-й день/60 мг/м², 1, 8-й день), использованных в 1-й линии при лечении 108 пациентов с НМКРЛ III В и IV стадии. Частота

проявлений токсичности была подобной в обеих группах, за исключением тошноты и рвоты (86 и 53% соответственно) и диареи (22 и 44%). Показатели ОО, выживаемости в течение 1 года, медиана выживаемости и продолжительность ремиссии (стабилизации процесса) также существенно не отличались (соответственно 37,3 и 31,6%, 47,1 и 39,6%, 49,5 и 46,4 нед, 147 и 125 дней). По мнению авторов исследования, полученные результаты обосновывают проведение испытаний III фазы.

Исследование эффективности использования ТАКСОТЕРА и гемцитабина (II фаза рандомизированного испытания) для лечения больных с распространенным НМКРЛ, не получавших ранее ХТ, было проведено в Германии (сообщение Ch. Manegold и соавторов). Были оценены разные дозы, режимы и последовательность введения препаратов: 1-я линия — гемцитабин (1,000 мг/м², 1, 8, 15-й день, каждые 4 нед), 2-я — ТАКСОТЕР (35 мг/м², 1, 8, 15-й день, каждые 4 нед) или 1-я линия — ТАКСОТЕР, 2-я — гемцитабин (в тех же дозах и по той же схеме); 1-я линия — гемцитабин (1,250 мг/м², 1, 8-й день, каждые 3 нед), 2-я — ТАКСОТЕР (100 мг/м², каждые 3 нед) или 1-я линия — ТАКСОТЕР, 2-я — гемцитабин (в тех же дозах и по той же схеме). Из 405 пациентов, участвующих в испытаниях, 234 было отсеяно. Применение обоих препаратов в виде монотерапии хорошо переносилось больными. Результаты применения 4-недельного режима показали, что при использовании гемцитабина в качестве 1-й линии и ТАКСОТЕРА в качестве 2-й линии медиана выживаемости была более продолжительной (8 мес по сравнению с 5 мес) и 1-годовая выживаемость была выше (30% по сравнению с 19%, p = 0,023), чем при обратной последовательности их применения. Промежуточный анализ 3-недельного режима не выявил существенной зависимости медианы выживаемости и 1-годовой выживаемости (27 и 28%) от последовательности применения препаратов.

На собрании ASCO были представлены несколько исследований эффективности использования различных химиопрепаратов для лечения больных пожилого и старческого возраста с НМКРЛ. Результаты III фазы исследований, проводимых в Италии, свидетельствуют, что при использовании схемы гемцитабин/винорельбин (1,000/25 мг/м², 1, 8-й день) не удалось увеличить выживаемость и улучшить качество жизни (по сравнению с монотерапией каждым из препаратов) у 707 больных в возрасте 70 лет и старше с распространенным НМКРЛ, ранее не получавших ХТ. Полученные данные косвенно свидетельствуют о целесообразности исследования эффективности ТАКСОТЕРА у пациентов этой категории.

Charles MacKaу были представлены результаты II фазы исследования, оценивающего эффективность 6-циклового еженедельного применения комбинации ТАКСОТЕР/гемцитабин (300/800 мг/м²) для лечения 64 пациентов в возрасте 65 лет и старше

с распространенным НМКРЛ. Лечение достаточно хорошо переносилось больными. Проявления токсичности (III–IV степень) включали: лейкопению (11%), тромбоцитопению (11%), астению (14%), миалгию (5%); в одном случае возникла двухсторонняя пневмония, ставшая причиной смерти. Эти результаты являются весьма обнадеживающими, так как использование стандартных комбинаций химиопрепаратов при лечении больных пожилого возраста затруднено и неэффективно. Проводятся рандомизированные испытания, направленные на сравнение монотерапии ТАКСОТЕРОМ и схемы ТАКСОТЕР/гемцитабин у больных пожилого возраста.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАНИЯ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ТАКСОТЕРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С НМКРЛ

Д-ром Laurie Gaspar (SWOG) были представлены результаты II фазы испытаний, направленных на сравнение эффективности применения разных препаратов после химиолучевой терапии (ХЛТ) больных с НМКРЛ IIIВ стадии. Согласно полученным данным использование схемы ХЛТ → ТАКСОТЕР (70–100 мг/м²) более эффективно, чем применение схемы ХЛТ → цисплатин/этопозид (50/50 мг/м²): 2-летняя выживаемость составила соответственно 54% (ДИ 43–64) и 34% (ДИ 21–47), 3-летняя — 40% (ДИ 24–55) и 17% (ДИ 7–27).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТАКСОТЕРА КАК ПРЕПАРАТА 1-Й ЛИНИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКА

Д-р P. Vasey (ведущий исследователь SCOTROC) представил предварительные результаты рандомизированного исследования, в которое были включены 1077 больных раком яичника (РЯ) I–IV стадии (по FIGO), ранее не получавших ХТ. После оперативного лечения (или биопсии) пациентки были распределены на 2 группы и получали лечение по схемам РСб (паклитаксел 175 мг/м²/3 ч + карбоплатин АУС = 5, 6 циклов) и ТСб (ТАКСОТЕР 75 мг/м²/1 ч + карбоплатин АУС = 5, 6 циклов). Полный курс ХТ по схеме ТСб удалось провести у 84%, по схеме РСб — у 79% больных. Проявление нейротоксичности (I–IV степень, сенсорная и моторная) наблюдали соответственно у 45 и 8% больных, получавших ТСб и 78 и 18% — РСб ($p < 0,01$ для обоих видов нейротоксичности). Нейтропения (III–IV степень) развилась в 94% случаев при применении ТСб и при 82% — РСб ($p < 0,01$), нейтропения

IV степени с повышением температуры тела — в 10 и 2% случаев соответственно ($p < 0,01$). Алопецию (II степень) чаще наблюдали в группе РСб (90 против 75%, $p < 0,01$). Проявления нейротоксичности стали причиной отказа от лечения 32 пациенток в группе РСб и 4 — в группе ТСб. Проявления миелотоксичности были легко устранимы и не приводили к прекращению лечения или гибели больных, связанной с миелосупрессией. ОО на ХТ (в т.ч. полная регрессия) и изменение уровня СА 125 в крови в обеих группах практически не отличались. Согласно предварительным данным близки и показатели ремиссии в течение 1-го года. Полученные данные свидетельствуют о том, что ТАКСОТЕР может быть альтернативой паклитакселу в платиносодержащем режиме ХТ 1-й линии при лечении больных РЯ, что обеспечивает возможность выбора в целях избежания тяжелых и продолжительных проявлений нейротоксичности ХТ.

Д-р Д. Воробьев представил результаты текущего испытания II фазы, в которое включены 26 пациенток с эпителиальным РЯ (III–IV стадия), ранее не получавших ХТ. В качестве ХТ 1-й линии у них применили схему Т/Сб (75 мг/м²/АУС = 6), в среднем по 6 циклов. ОО отмечен в 69% случаев, нейтропения с повышением температуры тела — в 15%.

По данным фармакоэкономических исследований использования схем ТАКСОТЕР/цисплатин (текущие испытания) и циклофосфамид/цисплатин (архивные данные) в качестве 1-й линии ХТ у пациенток с распространенным РЯ обнаружено, что разницы стоимости лечения в двух режимах нет.

В заключение можно упомянуть результаты I–II фазы исследования, проводимого в Германии, в котором отмечено, что при применении комбинации препаратов ТАКСОТЕР (25–35 мг/м²) и карбоплатин (АУС = 2–2,5) при неoadъювантном лечении пациенток с местно-распространенным и рецидивирующим раком шейки матки ($n = 29$) уровень ОО достигал 77% у 13 пациенток с местно-распространенным раком шейки матки.

Информация подготовлена по материалам 37th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), San Francisco, California. May 12–15, 2001, предоставленным представительством компании «Авентис Фарма» в Украине

Адрес представительства:

01052, Киев, ул. Глубочицкая, 4

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