

*Дайджест подготовлен по материалам приложения к журналу «Oncologist» и 37<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (ASCO), San Francisco, California, May 12–15, 2001*

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТАКСОТЕРА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Ключевые слова:** доцетаксел (ТАКСОТЕР), клинические испытания, рак молочной железы, неадекватная, адекватная терапия.

**Резюме.** Приведены результаты II и III фазы рандомизированных международных исследований относительно эффективности применения ТАКСОТЕРА (доцетаксела) в различных схемах и режимах у больных раком молочной железы (в том числе с метастазами во внутренних органах, а также с обнаруженной гиперэкспрессией онкобелка HER2 в опухолях).

В лечении больных раком молочной железы (РМЖ) наиболее сильную позицию среди новейших химиотерапевтических препаратов, разработанных и представленных для использования в клинической практике в 90-е годы (таксаны, винорелбин, гемцитабин и производные флуороурацила), занимают таксаны. На основании данных многочисленных клинических испытаний одним из активных, а возможно, и наиболее активным препаратом при лечении больных с метастатическим раком молочной железы (МРМЖ) в настоящее время признан ТАКСОТЕР. Об этом свидетельствуют результаты его использования как препарата 1-й линии у больных с МРМЖ, представленные на 37-м ежегодном собрании Американского общества клинической онкологии (ASCO, 2001), а также многочисленные публикации в специализированных журналах. На заседании ASCO в 2001 г. также представлены данные, свидетельствующие об эффективности использования ТАКСОТЕРА в «неантрациклиновых» режимах адъювантной терапии больных РМЖ (I–III стадии), а также о перспективах включения этого препарата в схемы неадекватной терапии при местно-распространенном раке молочной железы (МРМЖ) (см. «Онкология», 2001; 3 (2–3)). В продолжающихся исследованиях особое внимание уделяется сравнению ТАКСОТЕРА и паклитаксела, определению места ТАКСОТЕРА в неадекватной и адъювантной терапии РМЖ, а также вопросу эффективности его сочетания с трастузумабом (герцептином) при лечении больных МРМЖ с гиперэкспрессией HER2.

### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ФАРМАКОКИНЕТИКА, ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ТОКСИЧНОСТЬ ТАКСОТЕРА В СРАВНЕНИИ С ПАКЛИТАКСЕЛОМ

*J. Crown, Hospital St. Vincent, Dublin, Ireland.  
Oncologist 2001; 6 (Suppl. 3)*

Появляется все больше данных о том, что таксаны — ТАКСОТЕР (доцетаксел) и паклитаксел — не идентичные препараты; особо высокая активность ТАКСОТЕРА обусловлена уникальными свойствами

его молекулы. Оба препарата связываются с клеточным белком бета-тубулином и ингибируют его деполимеризацию, однако и связывающая (Ringel A. и соавт., 1991; Bissery M.C. и соавт., 1995), и фармакологическая (Diaz J.F. и соавт., 1993) активность ТАКСОТЕРА почти в два раза выше. Паклитаксел взаимодействует с митотическим веретеном клетки, ТАКСОТЕР — воздействует на центросому, отмечают также специфичность влияния этих препаратов на количество протофиламентов и по отношению к фазам клеточного цикла. На различных линиях опухолевых клеток выявлено, что 1 мг ТАКСОТЕРА оказывает более выраженное цитотоксическое действие, чем 1 мг паклитаксела (Bissery M.C. и соавт., 1991; 1995). Различается также фармакокинетика этих таксанов — ТАКСОТЕР имеет преимущественно линейную фармакокинетическую, паклитаксел — нелинейную (Spargeboom A. и соавт., 1998; Bruno R. и соавт., 1998). ТАКСОТЕР поглощается активнее, связывается прочнее и находится в клетках дольше, чем паклитаксел (Lavelle F. и соавт., 1995). Этим объясняется факт, что паклитаксел действует активнее при 24-часовой инфузии, чем при 3-часовой, а ТАКСОТЕР даже при 1-часовой инфузии клинически активен так же, как паклитаксел при 24-часовом введении (Nabholtz J.-M. и соавт., 2000). Поскольку побочное действие препаратов, в частности, степень миелосупрессии зависит от времени, в течение которого концентрация препаратов в плазме крови превышает определенный порог, более активное поглощение ТАКСОТЕРА может объяснить его лучшую переносимость больными. При комбинации с антрациклинами паклитаксел увеличивает продолжительность воздействия доксорубицина (особенно если его вводят раньше, чем последний), что может объяснить высокую частоту кардиотоксичности, отмеченную при клинических испытаниях паклитаксела в сочетании с доксорубицином (Gianni L. и соавт., 1995; Gehl J. и соавт., 1996). ТАКСОТЕР, напротив, не влияет на фармакокинетическую доксорубицина, даже при отсутствии интервала между их введением (Bellet R. и соавт., 1998). В рандомизированном сравнительном исследовании (III фаза) применения ТАКСОТЕРА и

доксорубицина у больных с МРМЖ, ранее получавших химиотерапию на основе алкилирующих препаратов, выявлено, что суммарный эффект ТАКСОТЕРА статистически значимо превышал таковой доксорубицина (48% по сравнению с 33%,  $p = 0,008$ ). Достоверно больше были также длительность терапевтического эффекта и медиана выживаемости; кроме того, установлено, что ТАКСОТЕР обладает более низкой токсичностью, чем доксорубицин (Chan S. и соавт., 1999). Сравнительное клиническое исследование ТАКСОТЕРА и паклитаксела проводится в настоящее время Юго-Западной онкологической группой (SOG), однако оно еще не завершено. Тем не менее, на основании уже имеющихся данных наиболее оптимальным для применения в комбинации с доксорубицином ряд исследователей считают ТАКСОТЕР. Дополнительные аргументом в пользу такой точки зрения являются результаты исследований, проведенных Европейской организацией изучения и лечения онкологических заболеваний (EORTC). Так, выявлены различия функциональных характеристик сердечной деятельности у пациенток, получавших антрациклины в комбинации с пакситакселом, и у тех, кому проводили монотерапию антрациклинами, в то время как при совместном применении доксорубицина и ТАКСОТЕРА усиления антрациклиновой кардиотоксичности не обнаружено.

#### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ ТАКСОТЕРА В СХЕМЫ АДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РМЖ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ**

*A. Ferreira Filho, Jules Bordet Institute, Bruxelles, Belgium. Breast Cancer: Active and Well-Tolerated Agents (from data presented ASCO 37<sup>th</sup> 2001)*

В пилотном исследовании оценена целесообразность использования ТАКСОТЕРА в схемах адьювантной терапии больных РМЖ с поражением лимфатических узлов. В исследование включены 93 пациентки: у 94% из них опухоли были операбельными, у 6% — местно-распространенными. У  $3/4$  больных опухоль была диаметром 2 см. Рецепторы эстрогенов (ER+) и/или прогестерона (PR+) в опухолевой ткани выявлены в 75% случаев. Больные были распределены на 4 группы в зависимости от схемы лечения: **1-я** — последовательное введение доксорубицина (75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед 3 цикла), ТАКСОТЕРА (100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед 3 цикла), затем — по схеме CMF (циклофосфамид/метотрексат/флуороурацил в 1-й и 8-й день каждые 4 нед 3 цикла); **2-я** — «ускоренное» введение доксорубицина и ТАКСОТЕРА (в тех же дозах каждые 2 нед 3 цикла, в качестве препарата сопровождения — ленограстим), затем — по схеме CMF, как описано выше; **3-я** — комбинированная терапия (доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> + ТАКСОТЕР 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед 4 цикла), затем 4 курса по схеме CMF; **4-я** — последовательно ТАКСОТЕР, доксорубицин (дозы, крат-

ность введения, как в 1-й группе) затем — по схеме CMF. По показаниям применяли стандартные схемы лучевой терапии и тамоксифен.

Медиана выживаемости составила 39 мес. Наблюдали 21 рецидив (18 — системных, 3 — локорегионарных), 3 из них — у пациенток с МРМЖ. Безрецидивная выживаемость составила 95% в течение 1-го года, 84% — 2-го года, 79% — 3-го и 74% — 4-го.

В 30% случаев лечение пациенток 2-й группы было прекращено, главным образом в связи с кожными проявлениями токсичности. Количество случаев фебрильной нейтропении составило в 1-й группе 30%, во 2-й — 13%, в 3-й — 48%, в 4-й — 21%. Случаев сердечной недостаточности или гибели пациенток, связанной с токсическим действием химиопрепаратов, не наблюдали.

Таким образом, включение ТАКСОТЕРА в схемы адьювантной терапии больных РМЖ с поражением лимфатических узлов может улучшить показатели безрецидивной выживаемости. Дальнейшие исследования III фазы позволят выбрать наиболее оптимальные схемы и режимы его применения у данной категории больных.

#### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОАДЬЮВАНТНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОКСОРУБИЦИНА И ТАКСОТЕРА У БОЛЬНЫХ С ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РМЖ**

*G. Von Minckwitz, University Hospital, Frankfurt, Germany. Cancer: Active and Well-Tolerated Agents (from data presented ASCO 37<sup>th</sup> 2001)*

В мультицентровом рандомизированном исследовании сравнивали различные схемы применения доксорубицина и ТАКСОТЕРА в предоперационной терапии больных РМЖ. 1-я схема: доксорубицин (50 мг/м<sup>2</sup>) + ТАКСОТЕР (75 мг/м<sup>2</sup>) каждые 14 дней 4 цикла, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и тамоксифен; 2-я схема: доксорубицин (60 мг/м<sup>2</sup>) + циклофосфамид (600 мг/м<sup>2</sup>) каждые 21 день 4 цикла, затем ТАКСОТЕР (100 мг/м<sup>2</sup>) каждые 21 день 4 цикла. В течение 5 лет после операции все пациентки получали тамоксифен.

Проведено лечение 532 больных, диаметр опухоли у которых по данным пальпации составлял 4 см, по данным маммографии — 2,8 см; у 61% пациенток подмышечные лимфатические узлы не пальпировались. У 197 пациенток не выявлено нефро- или кардиотоксичности III–IV степени. Химиотерапия досрочно прекращена у 36 больных (при использовании 1-й схемы — у 17, 2-й — у 19) вследствие проявлений токсичности (у 17), прогрессирования заболевания (у 4), по другим причинам (у 14), в т. ч. немедицинского характера (9); одна больная умерла.

Обе схемы оказались высокоэффективными. Ранее (ASCO 2000, Abstract #322) сообщалось о достижении полной регрессии (подтвержденной результатами патогистологического исследования) опухоли у 9,7% больных. Использование описанных

## ДАЙДЖЕСТ

схем химиотерапии позволило достичь полной регрессии (отсутствие живых опухолевых клеток при морфологическом исследовании) РМЖ у 26 (13,5 %) из 193 больных.

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАКСОТЕРА В КОМБИНАЦИИ С ДОКСОРУБИЦИНОМ ПРИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С МРРМЖ**

*R. Quiben, Hospital de Mostoles, Madrid, Spain. Breast Cancer: Active and Well-Tolerated Agents (from data presented ASCO 37<sup>th</sup> 2001)*

В исследовании участвовали 45 пациенток с МРРМЖ (в т.ч. и с изъязвлением опухоли). Все больные получали ТАКСОТЕР и доксорубин по схеме: доксорубин ( $50 \text{ мг/м}^2$ ) в 1-й день, затем ТАКСОТЕР (инфузия  $36 \text{ мг/м}^2$  в течение 30 мин в 1, 8-й и 15-й день; повторение каждые 28 дней. Всего проведено 143 цикла, медиана интенсивности дозы доксорубина составила 88%, ТАКСОТЕРА — 81%.

Чувствительными к лечению оказались 90% больных. Три пациентки выбыли из-под наблюдения; из 42 пациенток у 14 достигнута полная регрессия опухоли, у 24 — частичная. В 2 случаях отмечена стабилизация заболевания, в 2 — прогрессирование. Медиана времени до прогрессирования процесса составила 15 мес. Токсические эффекты отмечены у 32% (7/20) пациенток: алопеция — у 70%, нейтропения — у 7%, тошнота — у 4%, астения — у 3%, рвота — у 3%, диарея — у 1%, инфекция без нейтропении — у 1%, повреждения кожи и ногтей — у 1%. Перечисленные осложнения были III–IV степени выраженности. Фебрильная нейтропения возникла в 1% случаев (на все циклы).

Таким образом, предложенная схема оказалась достаточно эффективной и хорошо переносимой при неоадьювантной терапии больных с МРРМЖ.

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ «ТАКСОТЕР/ЦИСПЛАТИН/ТРАСТУЗУМАБ» ПРИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С МРРМЖ**

*J. Hurley, University of Miami, Florida, USA. Breast Cancer: Active and Well-Tolerated Agents (from data presented ASCO 37<sup>th</sup> 2001)*

Авторы исследования исходили из данных о синергизме ТАКСОТЕРА, цисплатина и трастузумаба, об эффективности использования трастузумаба в схемах химиотерапии метастатического РМЖ, а также из предварительных результатов использования указанной комбинации препаратов при неоадьювантной терапии больных РМЖ IIIA или IIIB стадии. В исследование включены 16 пациенток с МРРМЖ, в опухолях которых была обнаружена гиперэкспрессия HER2. У 12 (75%) больных диагностирован РМЖ IIIA стадии, у 3 (19%) — IIIB, у 1-й (6%) — IV (ипсилатеральное поражение супраклавикулярного узла); T4 — у 3 пациенток, N2 — у 3. Средний диаметр опухоли составил 8 см. Лечение

до операции проводили по следующей схеме: трастузумаб (4 мг/кг в 1-е введение, затем 2 мг/кг еженедельно  $\times 11$ ), ТАКСОТЕР ( $70 \text{ мг/м}^2$ ), цисплатин ( $70 \text{ мг/м}^2$ ) в 1, 22, 43-й и 64-й день; поддерживающая терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF) и эпоетином. После операции всем пациенткам проводили стандартную терапию по схеме AC (4 курса) и G-CSF.

Уровень клинического ответа составил 100%, полный ответ достигнут у 9, частичный — у 7 больных. По данным патогистологического исследования у 2 (25%) пациенток из 8 не выявлено жизнеспособных опухолевых клеток, у 1 обнаружена остаточная опухолевая ткань, у 1 — инвазивная карцинома диаметром 0,6 см, у 1 — инвазивная карцинома диаметром 1,5 см. У 5 (62,5%) больных не обнаружено признаков поражения лимфатических узлов, у 3 — остаточное поражение (от 3,5 до 10 см) от 1 до 4 лимфатических узлов, в среднем — 2.

Наиболее частыми проявлениями токсичности были тошнота/рвота, астения, почечная недостаточность, гипергликемия, в основном I–II степени. В 3 случаях отмечена гипергликемия III степени, в 1 — тошнота/рвота III степени. Признаки недостаточности левого желудочка обнаружены у 5 больных из 10 после полного курса неоадьювантной терапии: I степени — у 1, II — у 3, III — у 1.

Таким образом, комбинация ТАКСОТЕР/цисплатин/трастузумаб оказалась высокоэффективной при неоадьювантной терапии больных с МРРМЖ.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТАКСОТЕРА И ТРАСТУЗУМАБА (ГЕРСЕПТИНА) В КАЧЕСТВЕ ПРЕПАРАТОВ 1-Й И 2-Й ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ МРМЖ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER2**

*K.A. Uber, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee. Breast Cancer: Active and Well-Tolerated Agents (from data presented ASCO 37<sup>th</sup> 2001)*

В экспериментальных исследованиях обнаружен синергизм ТАКСОТЕРА и трастузумаба (гуманизированные моноклональные антитела к рецептору HER2, связывающему эпидермальный фактор роста). Приведены результаты мультицентрового пилотного исследования (II фаза) безопасности и эффективности еженедельного применения ТАКСОТЕРА ( $35 \text{ мг/м}^2$  в течение 6 из 8 нед) в комбинации с трастузумабом (2 мг/кг в неделю после начальной дозы 4 мг/кг) в качестве препаратов 1-й и 2-й линии у больных МРМЖ с гиперэкспрессией HER2. В исследование были включены пациентки, получавшие ранее не более одного курса химиотерапии по поводу МРМЖ (таксаны не применяли, доза доксорубина — ниже  $250 \text{ мг/м}^2$ ).

Первичная токсичность химиотерапии оценена у 21 пациентки после 69 циклов. Нейтропения (III степень) отмечена у 1, диарея (III степень) — у 3, тошнота/рвота (II степень) — у 1, диспепсия (IV степень)/язва — у 1, утомляемость (III степень) — у 3,

неврологические проявления (III степень) — у 1, реакция гиперчувствительности — у 2 больных.

Клинический эффект оценен у 19 больных: полный ответ зарегистрирован у 2 (11%), частичный — у 10 (52%) пациенток; общий «уровень успешного лечения» составил 63%. Результат применения комбинации препаратов зависел от экспрессии HER2: при уровне экспрессии (2+) клинический эффект достигнут в 25%, при экспрессии (3+) — в 73% случаев. Средний период до начала прогрессирования заболевания составил 12 мес, медиана выживаемости — 18,3 мес. Наблюдение за пациентками продолжается.

Таким образом, при еженедельном применении ТАКСОТЕРА и трастузумаба в качестве препаратов 1-й и 2-й линии химиотерапии больных МРМЖ с гиперэкспрессией HER2 отмечены хорошая переносимость и выраженный клинический эффект.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО  
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТАКСОТЕРА  
И ТРАСТУЗУМАБА (ГЕРСЕПТИНА)  
У БОЛЬНЫХ МРМЖ  
С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER2**

*Francisco J Esteva, University of Texas, Houston, USA.  
Belgium. Breast Cancer: Active and Well-Tolerated  
Agents (from data presented ASCO 37<sup>th</sup> 2001)*

Проводится II фаза клинических испытаний безопасности и эффективности еженедельного в течение 3 нед применения ТАКСОТЕРА (35 мг/м<sup>2</sup> в 1 неделю) и трастузумаба (1-й день 1-го цикла — 4 мг/кг, затем — 2 мг/кг еженедельно). Перерыв между циклами составил 1 нед. В среднем каждой из пациенток, участвовавших в исследовании, проведено 6 циклов химиотерапии. Наблюдали 20 пациенток с метастазами РМЖ в печени и других органах, большинству из них ранее проводили химиотерапию по поводу МРМЖ.

Проявления миелотоксичности (нейтропения III–IV степени) отмечены у 6 пациенток; случаев развития анемии, тромбоцитопении, фебрильной нейтропении не было. Возникли негематологические проявления токсичности (III–IV степени): бактериемия, связанная с катетеризацией, — у 1, диарея — у 1, неврологические осложнения — у 1, плевральный выпот — у 1, утомляемость — у 5, транзитное нарушение функции левого желудочка сердца (снижение LVEF на 50%) — у 1, поражения кожи и ногтей — у 1.

У 12 (60%) пациенток удалось достичь частичной регрессии, у 5 (25%) — стабилизации заболевания не менее чем на 4 мес. Средний период до начала прогрессирования заболевания составил 6 мес.

У 16 (80%) пациенток исследовали в динамике содержание HER2/neu в сыворотке крови (методом ELISA). Средний уровень HER2/neu до начала лечения составил 45,2 нг/мл. У 73% больных после терапии нормализовалось содержание HER2/neu в сыворотке крови, что совпадало с частичной регрессией опухоли. Руководитель испытаний особо отметил, что в исследование были включены пациентки молодого возраста, течение РМЖ у которых особенно агрессивное. Прогноз заболевания у таких больных плохой, однако высокий уровень ответа на проводимую химиотерапию и хорошая переносимость позволяют надеяться на улучшение отдаленных результатов лечения.

**Информация подготовлена по материалам, представленным представительством компании «Авентис Фарма» в Украине. Список литературы можно получить в представительстве компании.**

**Адрес представительства:**

01052, Киев, ул. Глубочицкая, 4  
Тел: (044) 490-68-38; факс: 490-68-40