

# Таксотер в адъювантной и неоадъювантной терапии рака молочной железы: итоги клинических исследований

Е.В. АРТАМОНОВА

д.м.н.,

РОНЦ им. Н.Н. Блохина  
РАМН

*В России рак молочной железы (РМЖ) занимает 1 место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин. Число заболевших увеличилось с 31,9 тыс. (1991 г.) до 45,8 тыс. (2002 г.), 5-летняя выживаемость в Москве и Санкт-Петербурге составляет 59,6-59,3%, а среди вновь выявленных больных около 35% имеют III-IV стадию.*

**К** моменту установления диагноза заболевание, как правило, уже носит системный характер за счет ранней гематогенной диссеминации и наличия микрометастазов. В большинстве случаев даже раннего РМЖ проведение одного оперативного лечения является недостаточным и требует дополнительной системной лекарственной (химио- и/или гормоно-) терапии, которая может быть предоперационной (неоадъювантной или индукционной) и адъювантной.

Предоперационная химиотерапия проводится как при первично-операбельном РМЖ (неоадъювантная ХТ), так и при местнораспространенном РМЖ (индукционная ХТ). Предоперационная ХТ более эффективна при: высокой степени злокачественности; отрицательных рецепторах стероидных гормонов; высокой пролиферативной активности опухоли (1). Основной задачей неоадъювантной ХТ первично-операбельного РМЖ является увеличение частоты выполнения органосохранных операций. К дополнительным

задачам относится воздействие на микрометастазы и оценка чувствительности опухоли к проводимому лечению (степень лечебного патоморфоза). Неоадъювантная ХТ операбельного РМЖ сопоставима по эффективности с адъювантной: показатели общей и безрецидивной выживаемости одинаковы, однако при достижении полной патоморфологической регрессии опухоли (pCR или 4 степень лечебного патоморфоза) выживаемость достоверно увеличивается (2, 3). Не показано проведение неоадъювантной ХТ, если не планируется изменение характера локального лечения (сохранная операция), или если необходимость проведения системной ХТ сомнительна (малые размеры опухоли, NO, наличие сопутствующей патологии в пожилом возрасте, высокий уровень рецепторов стероидных гормонов в опухоли). В целом стандартом лечения больных операбельным РМЖ на сегодняшний день остается адъювантная системная (химио- и/или гормоно-) терапия (4).

Основной задачей индукционной ХТ местнораспространенного (условно-операбельного – IIIa стадия и неоперабельного – IIIb, IIIc стадии) РМЖ является уменьшение объема поражения и выполнение радикального оперативного вмешательства, а основной целью – излечение, которое, в отличие от диссеминированного РМЖ, считается возможным. Общая тактика проведения индукционной ХТ соответствует таковой при неоадъювантной ХТ, при отсутствии эффекта от

первой линии лечения переходят на вторую.

Таксотер (доцетаксел) был одобрен для применения при метастатическом раке молочной железы (РМЖ) в 1996 г., а первое большое клиническое исследование по этому показанию началось в 1993 г. С этого момента около 59 000 пациенток было включено в 77 исследований III фазы, изучающих Таксотер при РМЖ. В результате полученных фундаментальных данных препарат прочно занял место в ряду основных высокоактивных лекарственных агентов, используемых для терапии данного заболевания, и более 1 500 000 больных РМЖ за это время получили Таксотер в рутинной практике. В представленном обзоре рассмотрен ряд важных клинических исследований по применению Таксотера в неоадъювантной и адъювантной терапии РМЖ. Периодический анализ и переосмысление полученных данных имеют большое значение для ежедневной деятельности онкологов, а также задают стандарты лечения РМЖ в будущем. Необходимо заметить, что все приведенные далее результаты получены при изучении оригинального препарата и не могут быть напрямую экстраполированы на его дженерики или другие таксаны. Именно поэтому в статье используется оригинальное название лекарства – Таксотер®.

## ТАКСОТЕР В НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РМЖ

Эффективность Таксотера в неоадъювантной терапии РМЖ изуче-

на в целом ряде исследований. В одно из первых – **Абердинское** – включены 162 больных с впервые установленным диагнозом, опухолями T2 более 3 см или местнораспространенной формой заболевания (T3, T4, TхN2) без отдаленных метастазов. На первом этапе всем проведено 4 цикла стандартной антрациклинсодержащей ХТ (использована схема CVAP: циклофосфан, винкристин, доксорубин, преднизолон). На втором этапе 55 пациенток, не ответивших на начальную терапию, получили 4 курса Таксотера (рисунок 1). Пациентки, ответившие на терапию (n = 104), были рандомизированы на две группы: в первой продолжали химиотерапию по схеме CVAP (еще 4 курса), вторую переводили на Таксотер (4 курса по 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед.), после чего всем больным выполнялась радикальная операция. Основной целью исследования было сравнение эффективности Таксотера с антрациклинсодержащим режимом.

В группе пациенток, ответивших на начальную химиотерапию по схеме CVAP, **общая эффективность лечения, а также частота полных морфологически подтвержденных ответов (pCR) была достоверно выше у больных, переведенных на Таксотер, по сравнению с продолжением терапии CVAP.** Кроме того, Таксотер ассоциировался с **достоверным улучшением не только безрецидивной, но и общей выживаемости и увеличением частоты выполнения органосохранных операций** (таблица 1).

В группе пациенток, не ответивших на антрациклинсодержащую ХТ, перевод на Таксотер позволил добиться 55% полных и частичных регрессий и 2% полных патоморфологически подтвержденных ответов (5). Кроме того, частота нейтропении 3-4 степени была достоверно ниже у больных, получавших лечение с включением Таксотера (4 курса CVAP→4 Таксотера) по сравнению с 8 курсами CVAP (60% и 69% соответственно, p = 0,006).

Оптимальная стратегия периоперационного применения Таксотера

при первично-операбельном РМЖ (T1с-3N0-1M0) была оценена в исследовании **NSABP В-27**, включавшем 2411 пациенток, которые были рандомизированы на 3 группы (рисунок 2). На первом этапе все больные получили 4 курса химиотерапии по схеме АС. Затем первая группа оперировалась без последующего адъювантного лечения; вторая группа получала еще 4 курса неoadъювантной терапии Таксотером по 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед. и затем оперировалась; третья группа подвергалась оперативному лечению после 4 курсов АС, но получала 4 курса Таксотера

адъювантно. Всем больным с гормоночувствительными опухолями с первого дня назначали тамоксифен по 20 мг в день, после органо-

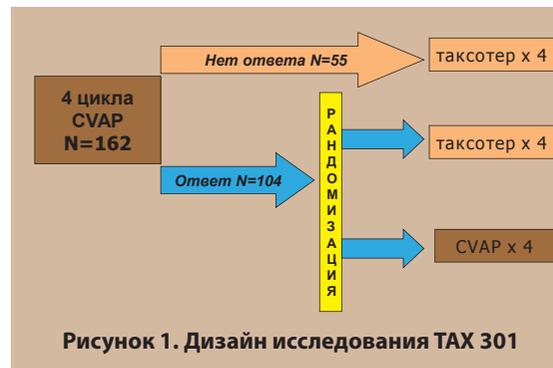
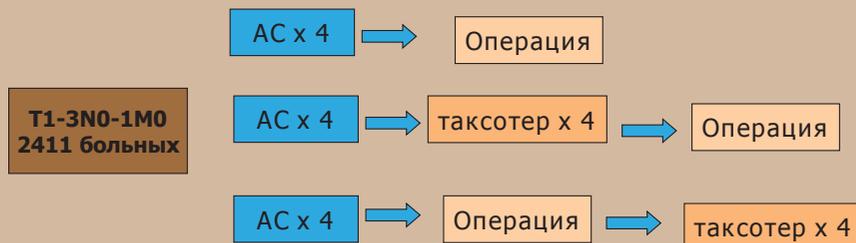


Рисунок 1. Дизайн исследования TAX 301

	Ответившие на ХТ по схеме CVAP		p	Нет ответа на CVAP
	продолжение CVAP n = 50	перевод на Таксотер n = 47		Таксотер n = 48
Общий ответ, %	66	94	0,001	55
pCR, %	16	34	0,04	2
3-летняя БРВ, %	77	90	0,03	-
3-летняя ОВ, %	84	97	0,05	-
Органосохранные операции, %	48	67	< 0,01	-

### Предоперационная ХТ первично-операбельного РМЖ – NSABP В-27



АС – Доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> + Циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед  
Т – Таксотер 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед

Рисунок 2. Дизайн исследования NSABP В-27

Параметр	Группа I АС→операция	Группа II АС→Т→операция	Группа III АС→операция→Т
pCR <sup>1</sup> %	12,9	26,1 (P < 0,0001)	14,4
5-летняя DFS <sup>2</sup> %	67,7	71,1	70,0
HR <sup>3</sup> DFS, p	-	0,90 (P = 0,22)	0,90 (P = 0,24)
5-летняя RFS <sup>4</sup> %	69,6	74,0	-
HR RFS, p	-	0,85 (P = 0,08)	0,91 (P = 0,30)

<sup>1</sup>pCR – Патоморфологически подтвержденные полные регрессии  
<sup>2</sup>DFS (disease-free survival) включает местные рецидивы, отдаленные метастазы, контроллateralный РМЖ, другой рак, смерть по любой причине  
<sup>3</sup>HR – соотношение риска  
<sup>4</sup>RFS (relapse-free survival) включает местные рецидивы и отдаленные метастазы



рапии с включением Таксотера, у определенной части пациенток не удается быстро добиться клинического ответа. Вопрос о целесообразности перевода на другую схему лечения при недостаточной эффективности режима ТАС (Таксотер + доксорубин + циклофосфамид) решался в исследовании **GERPARTRIO** (рисунок 3). Включено 2106 больных первично-операбельным РМЖ, которые на первом этапе получили 2 курса ХТ по схеме ТАС с последующей клинической оценкой эффекта. Больные с полными и частичными регрессиями (n=1390) продолжали лечение в прежнем режиме и рандомизировались на 2 группы по количеству циклов ХТ: еще 4 цикла ТАС (суммарно 6) и еще 6 циклов ТАС (суммарно 8). Пациентки со стабилизацией процесса (n = 622) также рандомизировались на 2 группы: первая продолжала лечение в прежнем режиме (еще 4 курса ТАС), вторая переводилась на химиотерапию по схеме навельбин + кселода (еще 4 курса NX). По окончании плана лечения всех больных оперировали и оценивали частоту pCR.

Оказалось, что у больных с полными и частичными регрессиями увеличение числа курсов предоперационной ХТ с 6 до 8 приводит к незначительному возрастанию частоты полных патоморфологических эффектов с 21 до 24%,  $p > 0,05$  (рисунок 3). **В случае недостаточного эффекта от первого режима неоадьювантной ХТ (стабилизация после 2-х циклов ТАС) перевод на другие схемы не улучшает результаты лечения:** у пациенток со стабилизацией частота pCR при продолжении ХТ по схеме ТАС составила 5%, при переводе на комбинацию NX (навельбин + кселода) – 6% (рисунок 3) (11).

Последовательное использование 3 циклов FEC100 (5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> + эпирубицин 100 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед.) – 3 циклов Таксотера по 100 мг/м<sup>2</sup> является стандартом адьювантной ХТ во Франции после опубликования результатов исследования PACS 01. В 2009 г. были

доложены результаты применения этого режима в качестве неоадьювантного у 101 пациентки с II-III стадиями РМЖ (12). Основной целью лечения было выполнение органосохраняющих операций. После проведения 3 циклов ХТ по схеме FEC100 общий объективный ответ составил только 15%, а после еще 3 курсов Таксотера увеличился до 62,5%! Органосохраняющие операции удалось выполнить 76 пациенткам (75,2%), полные патоморфологические ответы установлены в 14,8% случаев, 5-летняя выживаемость без возврата заболевания (RFS) составила 88,5%, 5-летняя ОВ – 92,7%. Использованный последовательный режим характеризовался хорошей переносимостью и управляемой токсичностью.

Определенным итогом исследований неоадьювантной ХТ стал представленный von Minckwitz и соавт. (13) метаанализ, объединивший результаты предоперационного лечения 6402 больных, включенных в 7 исследований (GeparDo, GeparDuo, GeparTrio, GeparQuattro, AG01, TECHN0, Prepare). Лечебные режимы содержали антрациклины (доксорубин или эпирубицин) и таксаны (Таксотер или паклитаксел) +/- трастузумаб. Общая частота полных патоморфологических эффектов (pCR) составила 19,3%. Вариант использования таксанов (последовательно или конкурентно) не влиял на частоту pCR (16,5% и 17,5%,  $p = 0,329$ ), которые чаще регистрировались при использовании стандартных режимов по сравнению с дозоинтенсивными ( $p < 0,001$ ). Кроме того, были выделены факторы, способные предсказать высокую вероятность достижения полной патоморфологической регрессии: молодой возраст, небольшие размеры опухоли, отсутствие метастазов в лимфоузлах, отрицательные гормональные рецепторы, HER2-позитивный статус, 3 степень злокачественности.

### **ТАКСОТЕР В АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РМЖ**

Метастазы являются основной причиной смерти больных РМЖ,

а применение адьювантного системного лечения (химио- и/или гормонотерапии) после радикального оперативного вмешательства достоверно снижает риск рецидива и смерти от прогрессирования. Метаанализ EBCTCG подтвердил эффективность различных режимов адьювантной ХТ в отношении уменьшения риска рецидива и смерти больных РМЖ: доказано снижение 10-летнего риска смерти при использовании режима CMF по сравнению с контролем на 4,3% ( $p < 0,00001$ ); антрациклинов по сравнению с CMF – на 4,3% ( $p < 0,00003$ ) и таксанов по сравнению с антрациклинами – на 5,1% ( $p < 0,00001$ ) (14, 15).

В настоящее время в пятьдесят рандомизированных исследований III фазы по оценке роли Таксотера в адьювантной терапии РМЖ включено 54 572 пациентки, по большинству из них доступны данные, касающиеся отдаленных результатов (4 крупные программы в настоящее время продолжают). Проводилось сравнение эффективности Таксотера с антрациклинами, изучались оптимальные режимы применения препарата (с антрациклинами – одновременно или последовательно, в безантрациклиновых комбинациях, в сочетании с трастузумабом при гиперэкспрессии HER2 и т.д.).

В большом клиническом исследовании III фазы **BCIRG 001** (16, 17) сравнили эффективность 6 курсов адьювантной ХТ по схеме ТАС (Таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> + доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед.) и по схеме FAC (5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> + доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед.) у больных с метастазами в регионарные лимфоузлы. Включались пациентки после радикальной операции (n = 1491) со стадиями T1-3, N1, M0; проводилась стратификация по количеству пораженных лимфоузлов (1-3 против 4+) и центру.

Пятилетняя БРВ равнялась 75% для ТАС и 68% для FAC ( $p = 0,001$ ), общая 5-летняя выживаемость составила в группе ТАС 87% и в группе



**Таблица 4. Результаты исследования BCIRG 001**

Показатель	6 TAC N = 745	6 FAC N = 746	p
5-летняя БРВ,* %	75	68	
HR*** БРВ (95% ДИ****)	0,72 (0,59-0,88)		0,001
5-летняя ОВ** %	87	81	
HR ОВ** (95% ДИ)	0,70 (0,53-0,91)		0,008

\*БРВ – безрецидивная выживаемость.  
\*\*ОВ – общая выживаемость  
\*\*\*HR – соотношение рисков  
\*\*\*\*ДИ – доверительный интервал

**Таблица 5. Результаты исследования GEICAM 9805**

Показатель	6 TAC N = 539	6 FAC N = 520
5-летняя БРВ, %	91	86
5-летняя ОВ, %	97	95
HR БРВ (95% ДИ)	0,66 (0,48-0,94), p 0,0202	
HR ОВ (95% ДИ)	0,72 (0,41-1,30), p 0,267	

**Таблица 6. Результаты исследования USON 9735**

Показатель	4 TC N = 506	4 AC N = 510	p
7-летняя БРВ, %	81	75	
HR БРВ (95% ДИ)	0,74 (0,56-0,98)		0,033
7-летняя ОВ, %	87	82	
HR ОВ (95% ДИ)	0,69 (0,50-0,97)		0,032

FAC 81%, при этом Таксотер снижал риск развития рецидива на 28%, риск смерти – на 30% (таблица 4). Выигрыш от Таксотера не зависел от рецепторного статуса и регистрировался и в рецептороположительной, и в рецептороотрицательной группе. Таким образом, **включение Таксотера в режим адъювантной ХТ достоверно улучшало как безрецидивную, так и, что особенно важно, общую выживаемость больных РМЖ с метастазами в регионарные лимфоузлы.**

Необходимо отметить, что режим TAC по сравнению с FAC ассоциировался с достоверно более высокой частотой токсичности 3–4 степени, включая анемию (4,3% против 1,6%), нейтропению (65,5% против 49,3%), фебрильную нейтропению (28,8% против 4,4%), нейтропенические инфекции (20,4% против 10,8%), астению (11,2% против 5,6%), сто-

матит (7,1% против 2,0%). Тошнота и рвота 3–4 степени достоверно чаще регистрировались в группе FAC (9,5% и 7,3%) по сравнению с TAC (5,1% и 4,3%),  $p < 0,03$ . В исследовании GEICAM 9805 было показано, что профилактическое назначение колониестимулирующих факторов (G-CSF) с первого цикла химиотерапии по схеме TAC приводит к достоверному снижению частоты фебрильных нейтропений с 27,2 до 7,5% ( $p = 0,0001$ ) (18).

Следующей важной проблемой является выбор оптимального режима адъювантного лечения у больных без метастазов в регионарные лимфоузлы. Этот вопрос изучался в том же исследовании **GEICAM 9805** (18, 19), включавшем 1059 пациенток с T1–3N0M0 стадией заболевания и наличием хотя бы одного из следующих неблагоприятных факторов прогноза: 2 или 3 степень злокачественности, опухоль > 2 см, возраст моложе 35 лет, отрицательные гормональные рецепторы. После выполнения радикальной операции больные рандомизировались на 2 группы: первая получала 6 курсов адъювантной ХТ по схеме TAC, вторая – 6 курсов FAC (со стратификацией по менопаузальному статусу и центру). Набор в исследование начался в 1999 г., с 2000 г. пациентки, рандомизированные в группу TAC, профилактически получали G-CSF. Безрецидивная выживаемость была достоверно выше в группе TAC по сравнению с FAC: 5-летняя БРВ составила 91% и 86%, при этом риск развития рецидива снижался на 34% (таблица 5). Таким образом, **включение Таксотера в режим адъювантной ХТ у больных без метастазов в регионарные лимфоузлы (но с наличием неблагоприятных факторов прогноза) привело к достоверному улучшению безрецидивной выживаемости.**

Еще одним важным направлением исследований является поиск эффективного безантрациклинового режима адъювантной ХТ. Особенно остро эта проблема стоит в отношении пациенток с сопутствующей сердечной патологией, а также при

левосторонней локализации опухоли и органосохранной операции (показано, что лучевая терапия на левую половину грудной клетки в сочетании с антрациклинсодержащей адъювантной ХТ ассоциируется с развитием в отдаленные сроки клинически значимых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы). В рандомизированном исследовании III фазы **USON 9735** (20) сравнили эффективность 4 курсов адъювантной химиотерапии по схеме TC (Таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед.) и 4 курсов AC (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед.). Включено 1016 пациенток с I–III стадией РМЖ после радикальной операции.

Показатели 7-летней безрецидивной и общей выживаемости в группе Таксотер + циклофосфамид составили 81% и 87% (таблица 6) и оказались достоверно выше, чем в группе стандартного лечения по схеме AC (75% и 82% соответственно) (21). Таксотер обеспечивал редукцию относительного риска рецидива на 26% ( $p = 0,033$ ) и риска смерти на 31% ( $p = 0,032$ ). Различия выявлялись в том числе и у женщин старше 65 лет (22).

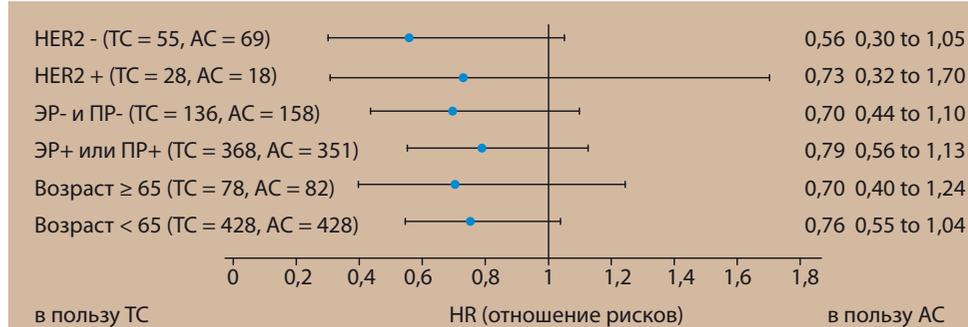
В целом преимущества Таксотера не зависели от рецепторного статуса, наличия/отсутствия метастазов в регионарных лимфоузлах и возраста и реализовывались во всех перечисленных подгруппах (рисунок 4).

При оценке профиля безопасности частота фебрильных нейтропений (ФН) в обеих группах была невысока. Хотя ФН несколько чаще встречались в группе TC (5%) по сравнению с AC (2,5%), различия были недостоверными ( $p = 0,07$ ). Таким образом, по данным исследования USON 9735, **проведение безантрациклиновой адъювантной ХТ на основе Таксотера обеспечивает достоверное улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости в сравнении со стандартным антрациклинсодержащим режимом. Преимущества Таксотера не зависят от возраста, рецеп-**

### торного статуса и поражения регионарных лимфоузлов.

Значение последовательного адъювантного применения Таксотера после стандартного антрациклин (эпирубицин)-содержащего режима в сравнении только со стандартным режимом изучалось в исследовании **PACS 01** (23). 1999 больных РМЖ с метастазами в регионарные лимфоузлы после радикальной операции рандомизировались на 2 группы: первая получала 3 курса  $FEC_{100} \rightarrow 3$  курса Таксотера, вторая – 6 курсов  $FEC_{100}$  (то есть общее число циклов в сравниваемых группах было одинаковым, в отличие от «классического» адъювантного исследования паклитаксела, где 4 курса АС сравнивали с 8 курсами последовательной ХТ (4 АС  $\rightarrow$  4 паклитаксела), и преимущества от добавления паклитаксела могли объясняться в том числе и увеличением общего числа циклов лечения в 2 раза). Кроме того, антрациклин-содержащий режим сравнения в исследовании PACS 01 характеризовался высокой дозой эпирубина:  $FEC_{100}$  – 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>+эпирубицин 100 мг/м<sup>2</sup>+циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед. Таксотер применялся в стандартной дозе – по 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед. Результаты исследования PACS 01 представлены в таблице 7.

**Назначение Таксотера после 3 курсов ХТ по схеме  $FEC_{100}$  по сравнению 6 курсами  $FEC_{100}$  у больных с метастазами в регионарные лимфоузлы приводило к достоверному увеличению безрецидивной выживаемости (78,4% против 73,2%) и общей выживаемости (90,7% против 86,7%). Таким образом, Таксотер обеспечивал снижение риска рецидива на 18% ( $p = 0,012$ ) и снижение риска смерти на 27% ( $p = 0,017$ ). Важные данные были также получены в отношении токсичности: Таксотер ассоциировался с увеличением случаев фебрильной нейтропении по сравнению с  $FEC_{100}$  (11,2% против 8,4%,  $p = 0,03$ ), однако частота нейтропении 3-4 степени на 21-й день цикла в группе Таксотера была достоверно меньше**



**Рисунок 4. Преимущества режима ТС по сравнению с АС по подгруппам больных (USON 9735)**

(28,1% против 33,6%,  $p = 0,008$ ), что свидетельствует о кратковременности этого побочного явления и быстром восстановлении показателей крови. В группе Таксотера отмечено преобладание случаев отеков 3-4 степени (4,8% против 0,3%,  $p < 0,001$ ), однако частота побочных кардиальных явлений, расцененных как серьезные, была достоверно ниже (0,4% против 1,3% при 6  $FEC_{100}$ ,  $p = 0,03$ ).

Интересным вопросом является выигрыш от проведения адъювантной ХТ в рецепторопозитивной группе (считается, что при наличии на опухолевых клетках рецепторов стероидных гормонов основу адъювантного лечения составляет гормонотерапия, а преимущества от добавления таксанов невелики). В анализ эффективности Таксотер-содержащих режимов при положительных эстрогеновых рецепторах (ЭР) были включены пациентки из исследований **BCIRG001** и **PACS01** ( $n = 3329$ , ЭР+ статус определен у 2493) (24). Таксотер ассоциировался со снижением риска смерти на 30% в ЭР+ группе (HR = 0,70; 95% ДИ 0,54-0,91) и на 31% в ЭР- группе (HR = 0,69; 95% ДИ 0,54-0,97). Экспрессия ЭР не являлась предиктором ответа на Таксотер. **Вывод: эффективность Таксотера в отношении редукции риска рецидива и смерти у больных РМЖ не зависит от рецепторного статуса.**

Задачу поиска оптимального режима интеграции Таксотера в адъювантную терапию РМЖ решало

Показатель	3 $FEC_{100} \rightarrow 3T$ N = 1003	6 $FEC_{100}$ N = 996	p
5-летняя БРВ, %	78,4	73,2	
HR БРВ (95% ДИ)	0,82 (0,69-0,99)		0,012
5-летняя ОВ, %	90,7	86,7	
HR ОВ (95% ДИ)	0,73 (0,56-0,94)		0,017

одно из наиболее представительных исследований **NSABP B-30** (25), включавшее 5351 пациентку с метастазами в регионарные лимфоузлы (N+) после радикальной операции. Больные рандомизировались на 3 группы:

- 4AC (60/600 мг/м<sup>2</sup>) $\rightarrow$ 4Т (100 мг/м<sup>2</sup>);
- 4АТ (75 /50 мг/м<sup>2</sup>);
- 4ТАС (75/50/500 мг/м<sup>2</sup>).

Пациенткам с положительными гормональными рецепторами назначалась адъювантная гормонотерапия тамоксифеном в течение 5 лет. Основным оцениваемым показателем была общая выживаемость (медиана времени наблюдения 73 мес.).

Последовательное назначение доксорубина и Таксотера (4АС $\rightarrow$ 4Т) превосходило по общей выживаемости оба одновременных режима (4АТ и 4ТАС), причем в отношении схемы АТ различия были достоверными: в группе 4АС $\rightarrow$ 4Т относительный риск смерти снижался по сравнению с группой АТ на 17% ( $p = 0,034$ ), и по сравнению с группой ТАС на 14% ( $p = 0,086$ ) (таблица 8). Существенных различий между схемами АТ и ТАС по

**Таблица 8. Результаты исследования NSABP B-30**

Показатель	4AC→4T, n = 1753	4TAC, n = 1758
ОВ, HR (p)	0,86 vs TAC, (0,08) 0,83 vs AT, (0,034)	0,96 vs AT, (0,67)
БРВ, HR (p)	0,83 vs TAC, (0,006) 0,80 vs AT, (0,001)	0,96 vs AT, (0,58)

ной выживаемости: последовательный режим (4AC→4T) достоверно превосходил оба одновременных (и AT, и TAC) по этому показателю (таблица 8). Различий между схемами AT и TAC по БРВ не выявлено.

Преимущества последовательного режима сохранялись независимо от возраста, рецепторного статуса, состояния подмышечных лимфоузлов, проведения гормонотерапии и менструального статуса. При анализе последнего фактора оказалось, что ОВ и БРВ были значительно выше в группе с индуцированной аменореей продолжительностью более 6 мес. Такая длительность индуцированной аменореи чаще достигалась при использовании последовательного режима (86% в группе 4AC→4T) по сравнению с одновременными (82% при TAC и 69% при AT), поэтому последняя схема (AT) может быть вариантом выбора у молодых пациенток, желающих сохранить фертильность (26, 27). Показатели качества жизни были одинаковыми во всех трех сравниваемых группах (26).

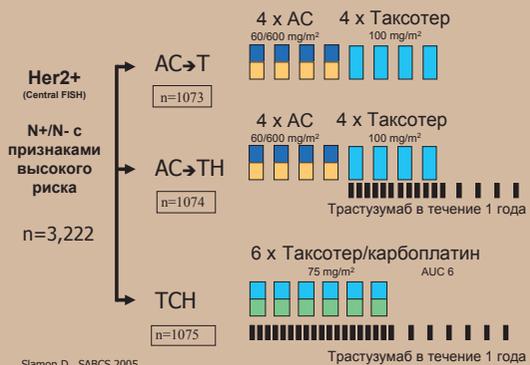
Результаты предыдущего исследования могут объясняться в том числе различным числом курсов в сравниваемых группах (8, 4 и 4), поэтому мы приводим данные еще одной международной рандомизированной программы по адъювантной терапии – **BCIRG 005** (28), в которой сравнивалась эффективность и переносимость последовательного режима (4AC→4T) с 6 курсами TAC (75/50/500 мг/м<sup>2</sup>), то есть в группе сравнения проводили на 2 курса TAC больше, чем в протоколе NSABP B-30. В исследовании BCIRG 005 было включено 3298 больных HER2-негативным РМЖ с метастазами в лимфоузлы (N+), в случае гормонозависимой опухоли проводилась адъювантная гормонотерапия, по показаниям – лучевая терапия. Различий между последовательным и конкурентным режимами адъювантной ХТ на основе Таксотера в этом исследовании не выявлено: 5-летняя БРВ составила для группы 4AC→4T – 78,9%, для группы 4AC→4T – 78,6% (HR = 1,002; p = 0,98), 5-летняя ОВ – 88,1% и 88,9% соответственно

(HR = 0,91; p = 0,37). Профиль токсичности был типичным: в группе TAC достоверно чаще регистрировались случаи тромбоцитопении 3-4 степени и фебрильной нейтропении, но это не сопровождалось повышением риска инфекционных осложнений, в группе 4AC→4T преобладала сенсорная нейропатия; изменения со стороны ногтей и миалгии (p < 0,0001). **Таким образом, 6 курсов адъювантной ХТ по схеме TAC были равноэффективны 8 последовательным курсам лечения (4AC→4T) при меньшей продолжительности терапии.**

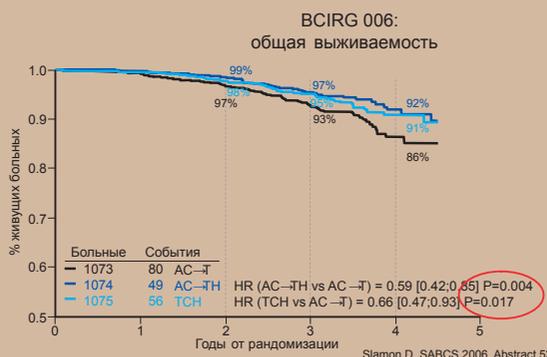
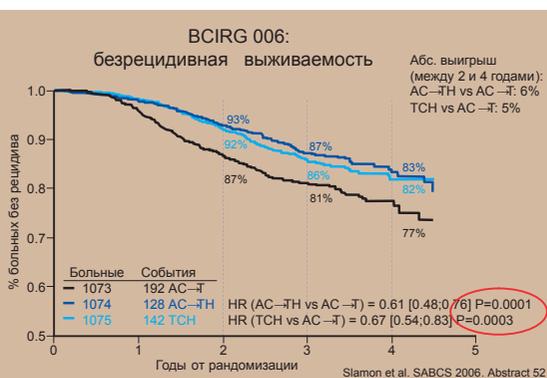
Еще одним важным направлением является поиск наиболее оптимального режима адъювантной химиотерапии при HER2-положительном раке молочной железы (актуальность проблемы объясняется неприемлемой кардиотоксичностью при одновременном применении антрациклинов и трастузумаба). В исследовании **BCIRG 006 (TAX302)** (29) было включено 3222 пациентки с HER2+ статусом, метастазами в лимфоузлах (N+) или без метастазов (N0), но с присутствием одного из факторов риска (опухоль более 2 см, отрицательные гормональные рецепторы, возраст моложе 35 лет, степень злокачественности 2 или 3). Больные были рандомизированы на 3 группы: первая получила 4 курса AC (60/600 мг/м<sup>2</sup>), затем 4 курса Таксотера по 100 мг/м<sup>2</sup> (AC→T), вторая 4AC→4Таксотера и одновременно с Таксотером начинали трастузумаб, который продолжали в течение 1 года (AC→TH), третья получила 6 курсов по схеме Таксотера100 мг/м<sup>2</sup>+ Карбоплатин AUC6+трастузумаб в течение 1 год (TCH) (рисунок 5).

Существенных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости между двумя трастузумабсодержащими режимами (AC→TH и TCH) не выявлено, оба они имели достоверные преимущества по сравнению с группой без трастузумаба (AC→T) при HER2+ РМЖ (рисунок 6).

Меньшее число курсов в группе TCH может считаться определенным преимуществом, так как при



**Рисунок 5. Дизайн исследования BCIRG 006**



**Рисунок 6. Результаты исследования BCIRG 006.**

общей выживаемости не отмечено (p = 0,76).

Аналогичные данные были получены и в отношении безрецидив-

Жизнь прекрасна, спасибо!

Дорогой Доктор,  
жизнь стала так  
прекрасна, когда всё у меня  
наладилось. Огромное  
спасибо, что дали мне  
возможность справиться  
с раком груди.



RU.DOC.10.04.01.

Каждое  
МГНОВЕНИЕ ЖИЗНИ  
бесценно...

**ТАКСОТЕР**<sup>®</sup>  
ДОЦЕТАКСЕЛ

Время *жить*

**sanofi aventis**  
Главное – здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).  
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.  
Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.  
[www.sanofi-aventis.ru](http://www.sanofi-aventis.ru)

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

адьювантная терапия рака молочной железы

### Адьювантная химиотерапия РМЖ, сравнение еженедельных и стандартных введений (ECOG 1199)



АС – Доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> + Циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед.

**Рисунок 7. Дизайн исследования ECOG 1199**

более короткой продолжительности химиотерапии по сравнению с АС→ТН режим ТСН демонстрирует не меньшую эффективность. Таким образом, исследование показывает обоснованность выбора безантрациклиновой комбинации Таксотера и трастузумаба для адьювантной терапии РМЖ с гиперэкспрессией HER2.

Наконец, одним из самых интересных вопросов, решаемых при планировании адьювантного лечения, является вопрос выбора таксана. В исследование **ECOG 1199** было включено 4950 больных РМЖ (N+ или N0 с высоким риском рецидива), которым после операции проводили 4 курса АС (30). Затем больные рандомизировались на 4 группы: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед. x 4 цикла, паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> еженедельно x 12 введений, Таксотер 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед. x 4 цикла, Таксотер 35 мг/м<sup>2</sup> еженедельно x 12 введений (рисунок 7). Основной целью исследования была оценка БРВ при сравнении паклитаксела с доцетакселом и 3-недельных введений с еженедельными; вторичными – общая выживаемость и безопасность. При анализе

2x2 существенных различий между двумя таксанами или двумя режимами введений не отмечено, а вот сравнение по отдельным группам дало очень интересные результаты (таблица 9).

При медиане наблюдения 5 лет **БРВ для больных, получавших стандартный паклитаксел 1 раз в 3 нед., была достоверно хуже по сравнению с Таксотером 1 раз в 3 нед.** (HR = 1,23, p = 0,02) и с еженедельным паклитакселом (HR = 1,27, p = 0,006). По сравнению с еженедельным паклитакселом, Таксотер 1 раз в 3 нед. обеспечивал такие же показатели общей и безрецидивной выживаемости при несомненно более удобном режиме лечения и меньшем числе введений (30).

В исследование **N-SAS BC02**, также посвященном сравнению двух таксанов, включено 1044 больных, оперированных по поводу I-IIIА стадий РМЖ (31). Пациентки рандомизировались на 4 группы:

1. 4АС (60/600 мг/м<sup>2</sup>)→4 паклитаксела 175 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед.
2. 4АС (60/600 мг/м<sup>2</sup>)→4 Таксотера 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед.
3. 8 курсов паклитаксела 175 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед.
4. 8 курсов Таксотера 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед.

После органосохранных операций проводили лучевую терапию, при гормонозависимых опухолях на 5 лет назначали тамоксифен или ингибиторы ароматазы. Предварительный анализ результатов показал, что:

- **Таксотер превосходит паклитаксел в отношении безрецидивной выживаемости, обеспечивая снижение риска возврата заболевания на 19%** (HR = 0,81, 95% ДИ 0,57-1,14, p = 0,08) (рисунок 7);

- при анализе всей группы больных РМЖ 8 курсов монохимиотерапии таксанами продемонстрировали схожие показатели БРВ, что и 4 курса АС с последующими 4 курсами таксанов (HR=1,26, 99% ДИ 0,92-1,72, p = 0,67).

- в подгруппе с гиперэкспрессией HER2/neu отмечен выигрыш от антрациклинов (последовательные режимы 4АС + 4 таксана) по сравнению с монотерапией таксанами (HR=1,63, 95% ДИ 1,05-2,54). У больных HER2-негативной группы результаты лечения были одинаковыми;

- фебрильная нейтропения ассоциировалась с Таксотером, сенсорная нейропатия – с паклитакселом.

Еще в одном очень интересном исследовании – **FinHER** (31) сравнили эффективность адьювантного использования Таксотера с винорельбином и оценили значение короткого курса трастузумаба при HER2-позитивном РМЖ. 1010 больных были рандомизированы на 2 группы: 3 Таксотера 100 мг/м<sup>2</sup> →3FE<sub>60</sub>C или 3 винорельбина 25 мг/м<sup>2</sup> (1, 8, 15 дни каждые 3 нед.) →3FE<sub>60</sub>C, каждая из этих групп, в свою очередь, рандомизировалась на 2 подгруппы: с коротким 9-недельным циклом трастузумаба (еженедельно во время терапии Таксотером или винорельбином) или без трастузумаба. Показаны достоверные преимущества Таксотера перед винорельбином в отношении выживаемости без возврата заболевания (3-летняя RFS 91,3% и 86,4%, p < 0,005). Кроме того, короткий курс трастузумаба также обеспечивал достоверное улучшение показателей RFS и продемонстрировал тенденцию к улучшению ОВ.

Таким образом, проведенные клинические исследования показали, что Таксотер является важным компонентом адьювантной терапии больных РМЖ, особенно с высоким риском рецидива заболевания. Выигрыш от включения препарата в режимы лечения не зависит от возраста, состояния регионарных лимфоузлов, рецепторного и менеструального статуса и реализуется во всех подгруппах пациенток. Таксотер

**Таблица 9. Результаты исследования ECOG 1199**

Параметр	паклитаксел раз в 3 нед. N = 1253	паклитаксел еженед. N = 1231	Таксотер раз в 3 нед. N = 1236	Таксотер еженед. N = 1230
5-летняя БРВ, %	76,9	81,5	81,2	77,6
HR БРВ*	–	1,27 (P = 0,006)	1,23 (P = 0,02)	1,09 (P = 0,29)
5-летняя ОВ %	86,5	89,7	87,3	86,2
HR ОВ*	–	1,32 (P = 0,01)	1,13 (P = 0,25)	1,02 (P = 0,80)

\*По сравнению с 3-недельным паклитакселом

одинаково эффективен в HER2-положительной и негативной группах.

В адьювантном режиме Таксотер демонстрирует высокую эффективность как в антрациклинсодержащих схемах, так и в составе безантрациклиновых комбинаций, в том числе и одновременно с трастузумабом. В режиме стандартных введений с интервалом 3 нед. Таксотер

по сравнению с паклитакселом имеет преимущества по безрецидивной выживаемости и практически не обладает нейротоксичностью, являющейся серьезной проблемой для паклитаксела.

В заключение необходимо сказать, что достигнутый за последние несколько лет прогресс в онкологии привел к необходимости ин-

дивидуализации лечения с одновременной интеграцией таргетных препаратов в рутинную практику. Стратегия комбинирования новых лекарств с классическими цитостатиками и поиск наилучшего химиотерапевтического партнера для таргетных агентов является фокусом ведущихся и будущих клинических исследований Таксотера. 

## Литература

- Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. Feasibility and Tolerability of Sequential Doxorubicin/Paclitaxel Followed by Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil and Its Effects on Tumor Response as Preoperative Therapy // *Clin. Cancer Res.* 2005, V 11: 8715-8721.
- Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer // *JCO* 1998; V 16: 2672-2685.
- Rastogi P., Anderson S. G., Bear H. D. et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27 // *JCO* 2008; V 26: 778-785.
- Gralow J.R., Burstein H.J., Wood W. et al. Preoperative Therapy in Invasive Breast Cancer: Pathologic Assessment and Systemic Therapy Issues in Operable Disease // *JCO* 2008, V 26: 814-19.
- Smith I.C., Heys S.D., Hutcheon A.W., et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Significantly enhanced response with docetaxel. *JCO* 2002; 20: 1456-66.
- Bear H. D., Anderson S. et al. Sequential Preoperative or Postoperative Docetaxel Added to Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide for Operable Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 *J Clin Oncol* 2006; 24:2019-27.
- Evans J., Yellowlees A. et al. Phase III Randomized Trial of Doxorubicin and Docetaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide As Primary Medical Therapy in Women With Breast Cancer: An Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group Study // *J Clin Oncol* 2005; 23:2988-95.
- Reitsamer R., Peintinger F. et al. Pathological complete response rates comparing 3 versus 6 cycles of epidoxorubicin and docetaxel in the neoadjuvant setting of patients with stage II and III breast cancer // *Anticancer Drugs*, 2005 Sep; 16(8): 867-70.
- Steger G., Galid A. et al. Pathologic Complete Response With Six Compared With Three Cycles of Neoadjuvant Epirubicin Plus Docetaxel and Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Operable Breast Cancer: Results of ABCSG-14 // *J Clin Oncol* 2007; 25: 2012-18.
- Von Minckwitz G., Raab G. et al. Doxorubicin With Cyclophosphamide Followed by Docetaxel Every 21 Days Compared With Doxorubicin and Docetaxel Every 14 Days As Preoperative Treatment in Operable Breast Cancer: The GEPARDUO Study of the German Breast Group. *JCO* 2005; 23: 2676-85.
- Von Minckwitz G., Kummel S, Vogel P et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial // *J Natl Cancer Inst.* 2008; V100(8): 521-3.
- Dubray P., Mouret-Reynier M.-A., Nayl B. et al. Sequential FEC100-Docetaxel (T) neoadjuvant chemotherapy (NCT) in stage II-III operable breast cancer // *SABCS* 2009, *Cancer Res* 2009; 69 (24): 572s (abstr 1105).
- Von Minckwitz G., Kaufmann M., Kummel S et al. Integrated meta-analysis on 6402 patients with early breast cancer receiving neoadjuvant anthracycline-taxane +/- trastuzumab containing chemotherapy. *Cancer Res* 2008; 69 (2): 82s (abstr 79).
- Meta-анализ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) / Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // *Lancet* 2005; V. 365: 1687-1717.
- Meta-анализ EBCTCG / New advances in the treatment of breast cancer // *SABCS* 2007, Dec 13, 2007, San Antonio, TX.
- Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al. Breast cancer international research group 001 investigators: Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med* 2005; 352: 2302-13.
- Bums H., Perez E., Nabholz J.-M. Docetaxel / doxorubicin / cyclophosphamide versus 5-fluorouracil / doxorubicin / cyclophosphamide in the adjuvant setting (BCIRG 001): Understanding the Implications. *Cancer Conference Highlights - Taxanes in the treatment of Operable Breast Cancer.* Oct. 2002; 6 (12):7-8.
- Martin M., Lluch A., Segui M.A. et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006; 17:1205-12.
- Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al. TAC versus FAC as adjuvant chemotherapy for high-risk node-negative breast cancer: results of the GECAM 9805 trial. *Ann Oncol* 2008; 19 (suppl 8):viii 77, abstr. 1830.
- Jones S.E., Savin M.A., Holmes F. A. et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5381-87.
- Jones S., Holmes F., O'Shaughnessy J. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology research trial 9735 // *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (8): 1177-1183.
- Jones S., Holmes F., O'Shaughnessy J. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant trial 9735: docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/ cyclophosphamide and is well-tolerated in women 65 or older. *SABCS*. 2007, abstr. 17.
- Roche H., Fumoleau P., Spielmann M. et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *JCO* 2006; 24 (36): 5664-71.
- Andre F.; Broglio K.; Roche H. et al. Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: results from a pooled analysis. *JCO* 2008; 26 (16): 2636-43.
- Swain S.M., Jeong J.-H., Geyer C.E. et al. NSABP B-30: definitive analysis of patients outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combination of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. Oral presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10-14 dec, 2008. Abstract 75.
- Ganz P., Land S.R., Geyer C.E. NSABP B-30: definitive analysis of patients of quality of life (QOL) and menstrual history (MN) outcomes from a randomized trial evaluating different schedules and combination of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. Oral presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10-14 dec, 2008. Abstract 76.
- Swain S.M., Land S.R., Ritter M.W. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 113(2): 315-20.
- Eiermann W., Pienkowski T., Crown J. et al. BCIRG 005 main efficacy analysis: a phase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) in women with HER-2/neu negative axillary lymph node positive early breast cancer. Oral presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10-14 dec, 2008. Abstract 77.
- Slamon D., Mackey J., Robert N. Role of anthracycline-based therapy in the adjuvant treatment of breast cancer: efficacy analyses determined by molecular subtypes of the disease. *SABS* 2006 abstr.13.
- Sparano J.A., Wang M., Martino S. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer // *N Engl J Med* 2008; 358 (16): 1663-71.
- Watanabe T., Swain S.M., Jeong J.-H., Geyer C.E. et al. Phase III two by two factorial comparisons of doxorubicin and cyclophosphamide followed by taxane alone and paclitaxel versus docetaxel in operable node-positive breast cancer. Poster presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10-14 dec, 2008. Abstract 4103.
- Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.-L., Bono P. et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *NEJM* 2006; 354: 809-820.
- Hutcheon A., Heys S., Sarkar T. et al. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* 2003; 79 (Suppl. 1): 19-24.