

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ РОЛЬ ТАКСОТЕРА В КЛИНИЧЕСКОЙ

18 ноября 2008 г. в рамках XII Российского онкологического конгресса состоялся симпозиум, посвященный терапии солидных опухолей, в частности лечению рака молочной железы, который является значимой причиной смерти женщин во всем мире. Этот симпозиум был организован компанией «Санофи-авентис», которая производит препарат Таксотер® для лечения онкологических больных, позволяющий значительно повысить их шансы на выживание и улучшить качество жизни. Специалисты имели возможность получить информацию о новых достижениях в терапии рака молочной железы и других видов злокачественных новообразований из докладов выдающихся российских и зарубежных ученых, задать вопросы и принять участие в дискуссии.



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАННИХ



В.Ф. Семиглазов, д.м.н., профессор НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, член-корреспондент РАМН

Говоря о лечении ранних форм рака молочной железы (РМЖ), следует уточнить, что наша аудитория к ранним формам относит опухоли не более 2 см без метастазов в регионарные лимфоузлы. В определении экспертов ВОЗ, к ранним относятся все операбельные формы рака, включая даже опухоли категории T1-4N0M0, T1-3N1M0, T1-2N2M0.

Существует несколько рекомендаций или указаний, как лечить ранние стадии РМЖ: Adjuvant online, указания Национального института здравоохранения и NCI США, рекомендации ESMO и, наконец, стандарты Сан-Галлена (Швейцария). Трудно ориентироваться, какой подход идеален для выбора лечения.

Известны различные классификации РМЖ: клиническая, молекулярная, иммуно-гистохимическая

(Burstein, 2007), биологическая классификация (Консенсус Сан-Галлена, 2007). Классификация Сан-Галлена выделяет 5 категорий опухолей: высоко эндокриночувствительные (ER+/PR+); недостаточно эндокриночувствительные (ER+/PR-); эндокриночувствительные (ER-/PR-); HER2neu+; HER2neu-. Высоко эндокринозависимые опухоли требуют применения только эндокринотерапии, при абсолютно нечувствительных к эндокринотерапии должна применяться химиотерапия или химиотерапия в сочетании с таргетной терапией. Вопросы локального лечения почти не обсуждаются в Сан-Галлене, но они очень важны. Эксперты подчеркивают, что по мере продвижения скрининга необходимо всячески внедрять органосохраняющее лечение с биопсией сиг-

СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ: ОНКОЛОГИИ

нальных лимфатических узлов, которое должно непременно сопровождаться послеоперационной лучевой терапией (указания ASCO, EUSOMA, основанные на данных Оксфордского метаанализа) с защитой органов грудной полости, сердца от ее побочных эффектов.

Самый главный вопрос конференций Сан-Галлена – системное лечение. Как ни странно, именно в этом вопросе и нет общего подхода, нет консенсуса. Мнения совпадают лишь в одном, что большинство схем должны включать прежде всего антрациклины и таксаны – доцетаксел (Таксотер®) – в схемах, где очень высок риск рецидива заболевания. Консенсус Сан-Галлена приводит четкое определение категорий риска (низкий, промежуточный, высокий риск) у больных с операбельными формами РМЖ. К высокому риску он относит наличие одиночных регионарных метастазов (1-3 вовлеченных лим-

фоузлов), наличие 4 и более пораженных лимфатических узлов, отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов и прежде всего уровень экспрессии или амплификации HER2neu.

циклины, добавляется еще 3% (11% в относительном исчислении). AC + таксаны дают еще 8% (17% в относительном исчислении). Таким образом, отсутствие адъювантного лечения, конечно, резко суживает возможность длительной выживаемости (15 лет и больше), а таксаны являются основой адъювантной терапии, чье преимущество не зависит от возраста и рецепторного статуса опухоли.

Другая конференция, посвященная РМЖ, проводится в Сан-Антонио (SABCS). Здесь обычно представляют крупные клинические испытания, но эта конференция не заканчивается таким документом – рекомендациями наилучшего лечения, как в Сан-Галлене. Слушателям самим надлежит делать выводы. Так, были представлены 7-летние результаты очень важного исследования (US Oncology 9735), которое было проведено в Америке, – сравнивалась схема Таксотер® + циклофосфамид (ТС) со схемой AC

(N = 1016: TC – 510, AC – 506). Учитывая кардиотоксический эффект антрациклинов, их исключали из лечения и заменяли на Таксотер®. Замена антрациклинов на Таксотер® привела к явному улучшению и увеличению безрецидивной выживаемости, случаи смерти от любых причин значительно реже были в группе, получавшей Таксотер®. Общая выживаемость была выше даже у пациентов старше 65 лет, что очень важно, поскольку они – группа высокого риска по кардиотоксичности. Это находит подтверждение в других исследованиях, где результаты безотносительно стадии операбельного рака в группе получающих таксаны всегда выше, чем в классической группе AC. Оксфордский мета-анализ представляет те же результаты в пользу таксанов, оперируя не менее чем

20 тыс. пациентов, получавших или не получавших таксаны.

Исследование, касающееся доцетаксела (Таксотер®), BCIRG 001 – старое исследование. Каждый год на конференциях представляются его данные, потому что нет других исследований той же силы и величины. И с добавлением сроков наблюдения они становятся все более точными. Уже при наблюдении свыше 5 лет схема, включающая Таксотер® (ТАС), приводит к увеличению безрецидивной выживаемости, причем относительное снижение риска рецидива достигает 28%. И эта схема работает как при высокой экспрессии рецепторов стероидных гормонов, так и при отсутствии этой экспрессии. В меньшей степени эти отличия наблюдались при эндокриночувствительных, чем при рецепторнегативных опухолях.

Заключение другого исследования (PACS 01), в котором принимали участие и многие российские центры: отказываться от антрациклинов в схемах адъювантного лечения еще рано, схема антрациклины

+ Таксотер® дает наиболее высокую выживаемость. Франция и Бельгия – страны-разработчики этого проекта и другие страны в исследовании заменили три цикла стандартного лечения на три Таксотера в последовательном режиме (6FEC против 3FEC-3T). Результаты: меньше осложнений, резкое снижение рецидивов – на 18%, относительно низкая частота нейтропении, одновременно было показано явное улучшение общей и безрецидивной выживаемости.

Надеемся, что все противоречия и открытые вопросы как прогностической классификации, так и рекомендаций по адъювантному лечению РМЖ будут преодолены на следующей конференции в Сан-Галлене 11-14 марта, где мне поручена подготовка неоадъювантного лечения. 

СТАДИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РОЛЬ АНТРАЦИКЛИНОВ В ЛЕЧЕНИИ РАННИХ



Dr. Joseph Gligorov,
профессор Университета Пьера и Мари Кюри, Париж

В 2007 году в Сан-Галлене возникла идея выбора терапии в зависимости от статуса гормональных рецепторов и положительности или отрицательности HER2 статуса. Мы говорим о применении трастузумаба при гиперэкспрессии HER2. Но самое главное – это выбор химиотерапии. Если гормональные рецепторы отрицательные, мы должны давать химиотерапию. Если нужна химиотерапия, всегда ли нужны антрациклины? Если трудно давать антрациклины из-за их кардиотоксичности или каких-то других противопоказаний, есть ли у нас безопасная и эффективная альтернатива?

Посмотрим зарегистрированные схемы в качестве адъювантной терапии при ранних формах рака. Есть схемы и без антрациклинов, и они дают лучшие или не худшие результаты по сравнению со схемами, которые содержат антрациклины, например ТС (Таксотер и циклофосфан) и ТСН (Таксотер, карбоплатин и

трастузумаб).

История в области адъювантной терапии такова. Сначала итальянская школа внесла свой вклад – схемы CMF. Следующий шаг – это демонстрация того, как лучше применять антрациклины. Затем – сравнение схем, содержащих антрациклины, с другими группами, которые включали таксаны – доцетаксел и паклитаксел.

Посмотрим на результаты мета-анализа, которые были представлены более года назад в Оксфорде. Этот мета-анализ, представленный группой EBCTCG, показал – антрациклины оказались лучше, чем таксаны. Однако если посмотрим на результаты общей выживаемости и смертности от других причин, то увидим: есть таксаны – ситуация лучше.

Возникает вопрос: нужно давать таксаны сами по себе, либо же – таксаны с антрациклинами? И ответа мы не получим до тех пор, пока онкологическая группа не сравнит ТС и ТАС, а это исследование сейчас проводится в США.

Итак, каковы же проблемы с антрациклинами? Несколько лет назад, когда мы обсуждали дизайн последующих исследований, отмечалась токсичность антрациклинов – это кардиотоксичность и гематологическая токсичность, а также риск развития лейкоза и миелодисплазии.

Если мы сравним схемы с антрациклинами и без, то мы увидим 10% различия не в пользу антрациклинов с точки зрения развития сердечной недостаточности (исследование у больных 65-70 лет после операции по поводу местнораспространенного рака молочной железы). Это означает, что если у пациента есть проблемы с сердцем, или же больная чуть постарше, это становится ключевым моментом в выборе адъювантной химиотерапии.

Всегда ли нужны антрациклины в лечении рака молочной железы? Наверное, нет. Все зависит от типа рака. И если мы даем антрацикли-

ны, можем ли мы давать эти препараты так, чтобы безопасность и эффективность не пострадали?

Вернемся к консенсусу Сан-Галлена и посмотрим, что происходит, если решения о химиотерапии определяются гормональным статусом. В зависимости от того, положительный он или отрицательный, очень сложно понять, что нужно выбрать, поскольку результаты по эффективности химиотерапии различаются от группы к группе. Ранее в мета-анализе было показано, что влияние таксанов является более сильно выраженным при положительном гормональном статусе. Если мы даем доцетаксел в адъювантной схеме независимо от того, каков гормональный статус в опухоли, положительный или отрицательный, мы получаем такое же действие с точки зрения риска рецидива. Однако есть различия. При положительном гормональном статусе общая выживаемость через



СТАДИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

5 лет будет лучше по сравнению с теми, у кого статус отрицательный. Это означает, что абсолютный выигрыш будет другим. Однако если мы посмотрим на механизм действия доцетаксела, то отношение рисков показывает, что действие такое же, а вот прогноз у этих двух групп будет разным. В заключение я могу сказать, что ответ в большей степени зависит от возраста, но не от гормонального статуса.

Как мы можем оптимизировать адъювантную химиотерапию с меньшими объемами антрациклинов? Во-первых, мы можем уменьшить число циклов антрациклинов, как это показано в исследовании PACS01, и использовать другие схемы. Мы должны отметить, когда антрациклины заменяются доцетакселом, то выигрыш от новой схемы оказывается независимым для возраста с точки зрения общей выживаемости, но также и бессобытийной выживаемости или

выживаемости без признаков заболевания.

Кроме того, мы должны определить стратегию на основе результатов таких исследований по адъювантному использованию антрациклинов. Если HER2 является краеугольным камнем, то единственная стратегия, которую мы можем использовать, это трастузумаб. Но нет возможности оценить влияние химиотерапии, если мы обратимся к консенсусу Сан-Галлена.

Мы знаем о том, какую роль играют антрациклины у положительных по HER2 пациентов. Но, насколько мне известно, единственное исследование, которое проспективно оценивает роль доцетаксела, это BCIRG 001. Всегда наблюдается улучшение периода выживаемости без признаков заболевания, когда используются таксаны по сравнению со схемой FAC независимо от HER2neu статуса. Антрациклины, конечно, важны для положительных по HER2neu па-

циентов. Таксаны, включая доцетаксел, также играют большую роль. Как мы можем это объяснить? Одна из гипотез заключается в том, что рядом с геном HER2neu находится другой, который коамплицируется примерно у трети больных.

Итак, главный ответ для больных, положительных по HER2neu, – это использование трастузумаба, и нужно подумать, как можно без какого-либо риска провести эту адъювантную терапию без увеличения кардиотоксичности.

Если сейчас мы вернемся к гипотезе D. Slamon (исследование BCIRG 006), она заключалась в следующем: может быть, антрациклины приносят пользу только тем, у кого есть амплификация Торо IIa. При наличии HER2 позитивной опухоли независимо от того, есть ли амплификация Торо IIa (т.е. является ли пациент кандидатом на лечение антрациклинами) или нет, нужно назначать трастузумаб: даже если мы не включаем антрациклины в схему терапии с трастузумабом, мы получаем сходные результаты по безрецидивной выживаемости. Таким образом, самое главное для этой группы больных – давать таргетную терапию.

Есть ли у нас безопасная и эффективная альтернатива антрациклинам? Да. Всегда ли нужны антрациклины при адъювантной химиотерапии? Может быть, не всегда. Но, когда мы смотрим на всю историю адъювантных исследований, мы не должны забывать циклофосфамиды. Может быть, это ключевой игрок, который синергетически взаимодействует с таксанами, и, надеюсь, онкологическая группа, которая сравнивает эти схемы, даст нам убедительные результаты.

Итак, мы можем сказать, адъювантная схема лечения, содержащая доцетаксел, без антрациклинов показывает равную или же более высокую эффективность, по сравнению с антрациклин содержащими схемами. И таксаны – доцетаксел – являются краеугольным камнем комбинаций адъювантного лечения. **ESD**



ТАКСОТЕР В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО



Э.К. Возный,
д.м.н., профессор

Сегодня у врача не меньше чем три десятка препаратов, которые можно использовать для лечения метастатического РМЖ (таргетные препараты, бисфосфонаты, препараты эндокринной и химиотерапии). В этой ситуации весьма важно ориентироваться на факторы, которые определяют выбор терапии: наличие или отсутствие предыдущей химиотерапии и время ее окончания; рецепторный статус, HER2 статус; VEGF, поражение висцеральных органов, возраст и общее состояние пациента, руководства по химиотерапии и пр.

Мы должны различать гормонозависимые и гормононечувствительные опухоли. Это разделение помогает нам, во-первых, планировать терапию. В зависимости от рецепторного статуса опухоли – это гормональная или

химиотерапия. Смена режимов эндокринной терапии позволяет нам долго удерживать больных в хорошем состоянии. Во-вторых, это отодвигает время назначения химиотерапии и, соответственно, ухудшения качества жизни.

Исследование M77001 (Marty et al, 2005) показывает, что при метастатическом РМЖ и HER2+ (IHC +++ и/или FISH) комбинация Таксотер + Герцептин обеспечивала более высокую частоту и длительность объективного эффекта (61% и 34% соответственно), чем при монотерапии Таксотером (пациентки при прогрессировании болезни на монотерапии Таксотером 100 мг/м² каждые 3 нед. 6 курсами могли переводиться на терапию Герцептином). Время до прогрессирования заболевания тоже примерно в 2 раза увеличивается (11,7 и 6, 1 мес. соответственно), общая выживаемость достоверно на 8 месяцев больше. При этом частота фебрильной нейтропении и хронической сердечной недостаточности в обеих группах примерно одинакова. Отдаленная выживаемость свидетельствует в пользу использования комбинации Таксотера с Герцептином. Причем увеличение эффективности происходит только в комбинации с доцетакселом (Таксотер). При непрямом сравнении с еще одним из таксанов – паклитакселом комбинация паклитаксел + трастузумаб (эффект 36-52%) (US Oncology) уступает эффективности комбинации доцетаксел + трастузумаб (эффект 61-73%) у больных с HER2+ диссеминированным РМЖ (BCIRG 007). И это происходит за счет синергизма действия препаратов. Было показано также, что одновременное применение химиотерапии и трастузумаба дает лучшие результаты, чем их последовательное введение.

Результаты исследования AVADO (главная цель – выживаемость без прогрессирования) показывают, что если берется доцетаксел (100 мг/м² каждые 3 нед. до

9 циклов) и плацебо, доцетаксел и бевацизумаб 7,5 мг/кг и доцетаксел и бевацизумаб 15 мг/кг, везде примерно одинаково отношение рисков, а однолетняя выживаемость с добавлением бевацизумаба в комбинации с доцетакселом увеличивается по сравнению с группой плацебо на 10%.

Следующий фактор, который позволяет нам определять выбор терапии – это поражение висцеральных органов. Это может быть единственный метастаз, поражение одного или многих органов. Пример исследования TAX 306 – сравнение режимов АТ (доксорубицин 50 мг/м² + Таксотер 75 мг/м²) и АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²). Достоверно объективный эффект там, где использовались таксаны, в частности, доцетаксел (Таксотер) больше. Исследование TAX 303 демонстрирует объективный эффект у больных с плохим прогнозом – использование доцетаксела приводит к лучшему результату и при поражении печени и других внутренних органов.

Известно, что очень много зависит от самого больного, его общего состояния, сопутствующих заболеваний, от ранее проведенного лечения и вообще от настроения больного на лечение. Какие режимы доцетаксела у пожилых людей – 65-70 лет и старше? В основном еженедельные режимы были использованы у этих больных. Результат использования доцетаксела у пожилых людей, обремененных сопутствующими заболеваниями, – более 30% эффекта. На что жалуются эти больные во время терапии? Утомляемость была отмечена во всех исследованиях (Hainsworth, 2001; Massacesi, 2005; Masiano, 2005 и др).

С разнообразием появившихся вариантов терапии в практике в течение двух последних десятилетий было связано значительное улучшение выживаемости у пациентов. Выбор оптимальных препаратов неоднозначен. Многие годы

РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

использовались антрациклины, но у пациентов, получавших их в адъювантной терапии, следует помнить о риске развития кумулятивной кардиотоксичности. Таксаны часто используются в качестве первой линии терапии как эффективные препараты, особенно у пациентов, не получавших таксаны адъювантно. Задачей врача остается всегда соблюсти баланс между эффективностью и минимальной токсичностью. Общее правило таково – если выживаемость приблизительно одинакова, то необходимо выбирать режим с наименьшей токсичностью и чаще всего это будет именно последовательное назначение препаратов в монорежимах.

Исследования, посвященные сравнению одновременного использования доцетаксела и антрациклина и последовательного их применения (Cresta, 2004;

GEICAM-9903), показали примерно одинаковые результаты эффективности. Различия значимы только по показателю фебрильной нейтропении. При одновременном использовании – 22%, в последовательном режиме таксаны, а потом антрациклины – 7%, а в режиме антрациклина, затем таксаны – 0% ($p < 0,05$). Фебрильная нейтропения значительно чаще встречается в тех случаях, когда мы используем одновременно антрациклина и таксаны. И тогда что мы делаем? Мы используем колониестимулирующие факторы. Лечение удорожается. При последовательном использовании препаратов осложнений значительно меньше.

Во второй линии терапии метастатического РМЖ сравнили Таксотер и Доксорубин (TAX 303), Таксотер и Митомидин + Винбластин (TAX 304), Таксотер и Паклитаксел

(TAX 311). И общий эффект, и время до прогрессирования, и общая выживаемость в пользу использования Таксотера. Общая выживаемость второй линии – 4 года, процент таких больных невелик (11%), но они проживают эти четыре года! Решение о прекращении или продолжении химиотерапии должно основываться на ответе пациента на предыдущие линии терапии, его общем статусе, предпочтении больного – мы не можем настаивать, если больной отказывается от лечения.

Проведение повторной биопсии очень важно, потому что HER2/neu-статус меняется в процессе терапии (у 11-25%) по сравнению с первичным статусом.

Резюмируя сказанное, легко сделать вывод о том, что Таксотер – один из наиболее эффективных препаратов в терапии РМЖ на всех этапах развития болезни. 



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



О.Б. Карякин,
д.м.н., профессор

Гормонорезистентный рак предстательной железы (РПЖ) – это продолжающийся рост ПСА, определяемый серией измерений на фоне адекватной гормонотерапии и кастрационного уровня тестостерона. Это определение, данное в Рекомендациях Европейского общества урологов.

С 1985 года сделано 17 рандомизированных исследований по химиотерапии в лечении гормонорезистентного РПЖ, общим выводом которых служит общая частота ответа на химиотерапию, которая составила 4,5%. В 1993 году оценивалась эффективность 26 исследований, проведенных за период 1987-1991 гг. В этом обзоре общая частота ответа составила 8,7%, что также не много. Медиана выживаемости у пациентов – 6-15 месяцев. Митоксантрон впервые появился в наших схемах в 1996 году (Tannock et al.). В комбинации с преднизолоном в низких дозах у 30% умень-

шает болевой синдром, связанный с метастатическим поражением, но не улучшает выживаемость. Но все-таки это был первый из химиопрепаратов, который заставил урологов-онкологов прекратить топтаться на «переменах мест слагаемых» в гормонотерапии.

Исследования второй фазы комбинаций с доцетакселом впервые показали объективную регрессию измеряемых образований у больных гормонорезистентным РПЖ (TAX 327). Схема доцетаксел (Таксотер) 75 мг/м² 1 раз в 3 недели + преднизолон 10 мг/сут демонстрирует преимущество по сравнению со схемой митоксантрон + преднизолон как по безопасности и переносимости (увеличение выживаемости на 2,4 мес., снижение риска смерти на 24%), так и по уменьшению болевого синдрома и улучшению качества жизни пациентов. Медиана выживаемости составила почти 19 месяцев. Это был, конечно, значительный шаг вперед у этих тяжелых больных.

Выживаемость более 3 лет (обновленные результаты представлены в 2008 г. в Journal of Clinical Oncology) при режиме Таксотер 1 раз/3 нед. – 18-20%, это очень неплохие данные, Таксотер еженедельно – 16% и митоксантрон – 13%.

Исследование третьей фазы: сравнение схем Таксотер + эстрамустин и митоксантрон + преднизолон. Хотелось сравнить все-таки, не будет ли комбинация теоретически более подкупающая – доцетаксел + эстрамустин 280 мг 3 р/сут с первого по пятый дни. Базовой была взят

та прежняя схема митоксантрон 12 мг/м² каждые 3 нед. + преднизолон 10 мг/сут. Все-таки комбинация доцетаксела с преднизолоном оказалась более эффективной.

Итак, увеличение выживаемости, повышение качества жизни продемонстрированные в двух крупных рандомизированных исследованиях третьей фазы, делают доцетаксел золотым стандартом лечения гормонорезистентного РПЖ. Данное положение действительно подтверждается основными международными и локальными рекомендациями и руководствами. Комбинация доцетаксела с преднизолоном одобрена FDA в качестве стандарта лечения больных с гормонорезистентным РПЖ, в 2005 г. эта комбинация одобрена и в РФ.

Даже после радикального лечения у 30% наступает рецидив заболевания, и встает выбор о виде лекарственной терапии. У пациентов с метастатическим гормонорезистентным РПЖ, являющимися кандидатами для химиотерапии, доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели дает значительной выигрыш в выживаемости и является рекомендуемым лечением. У больных с симптоматическими костными метастазами только доцетаксел или митоксантрон с преднизолоном или гидрокортизоном являются возможной терапией выбора. Потенциальный выигрыш цитотоксической химиотерапии и ожидаемые побочные эффекты должны быть обсуждены с каждым больным индивидуально. 



Справиться оказалось
не так сложно. Спасибо.

Дорогой Доктор,
когда был поставлен диагноз «рак»,
сама мысль о химиотерапии
приводила меня в ужас.
Однако справиться с болезнью
оказалось не так сложно.

RU.DOC.07.10.03.

Каждое
МГНОВЕНИЕ ЖИЗНИ
бесценно...

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

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


sanofi-aventis
Планное - здоровье

 **ТАКСОТЕР**[®]
доцетаксел
Время жить