

Современные возможности паклитаксела в лечении рака молочной железы

М.Б. СЕНИНА,

д.м.н.
РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Паклитаксел относится к группе таксанов и является относительно хорошо изученным цитостатиком, поскольку опыт его клинического применения приближается к 15 годам. Этот срок позволяет сравнительно четко и объективно обозначить ту нишу, которую препарат занимает в лечении различных опухолей.

Паклитаксел является одним из основных препаратов в терапии целого ряда злокачественных новообразований, в частности рака молочной железы, яичников, легких, эпителиальных опухолей головы и шеи, т.е. наиболее часто встречающихся нозологических форм.

Рак молочной железы – одна из первых локализаций, при которой паклитаксел проявил выраженную противоопухолевую активность сначала в монотерапии у многократно леченных ранее больных, в том числе резистентных к антрациклинам, а затем в первой линии химиотерапии, а также в комбинациях с другими цитостатиками. Как и следовало ожидать, наиболее эффективными оказались режимы с включением паклитаксела и антрациклинов, однако при высокой непосредственной эффективности в большинстве исследований не удалось существенно улучшить отдаленные результаты лечения. В связи с этим целесообразность использования подобных комбинаций в первой линии химиотерапии по-прежнему остается

спорным вопросом. Очевидно, в первую очередь такие режимы должны назначаться больным с массивным опухолевым процессом и быстрым темпом прогрессирования болезни.

Итоги многочисленных работ, посвященных использованию паклитаксела в различных клинических ситуациях, подробно освещены в литературе предыдущих лет (1), поэтому в нашей статье мы сделаем акцент на новых аспектах использования препарата, а также подведем итоги некоторых крупных сравнительных исследований, результаты которых стали доступными в последнее время.

Следует отметить, что комбинации паклитаксела с другими цитостатиками относительно хорошо охарактеризованы, хотя исследования в этом направлении продолжают. Перспективы же дальнейших исследований с участием паклитаксела видятся в изучении его комбинаций с таргетными препаратами и, соответственно, поиске оптимальных сочетаний такого рода, а также в осмыслении роли паклитаксела как одного из представителей группы таксанов в лечении раннего рака молочной железы.

Что касается комбинаций с таргетными препаратами, то сегодня сравнительно хорошо изученными являются комбинации паклитаксела с трастузумабом, единственным пока препаратом этой группы, разрешенным к клиническому применению при

раке молочной железы в России. Еще на этапе доклинического изучения было отмечено аддитивное взаимодействие паклитаксела и трастузумаба (2). В дальнейшем эти факты нашли подтверждение в соответствующих клинических исследованиях. Наиболее показательными являются данные рандомизированного исследования N0648g, в котором приняли участие 469 больных метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu (3). Все больные были рандомизированы на две группы: в первой проводилась стандартная химиотерапия (паклитаксел 175 мг/м² 1 раз в 3 нед. для больных, получавших антрациклины адъювантно, или стандартные режимы AC/EC для больных, не получавших ранее химиотерапии); во второй группе эти же режимы химиотерапии назначались в сочетании с трастузумабом в стандартной дозе 2 мг/кг еженедельно. Оказалось, что комбинация паклитаксела с трастузумабом обладает большей эффективностью как в отношении непосредственных, так и отдаленных результатов (таблица 1).

Комментируя это исследование, следует отметить, что антрациклинсодержащие комбинации были также более эффективными в комбинации с трастузумабом, однако, такого рода режимы не рекомендованы сегодня для использования в повседневной клинической практике

по причине суммирования кардиотоксических эффектов, свойственных как трастузумабу, так и антрациклинам.

Высокоэффективными оказались еженедельные схемы введения паклитаксела в дозе 90 мг/м² и трастузумаба в стандартной дозе. При продолжительности лечения 25 недель объективные противоопухолевые эффекты были получены у 67-81% больных с гиперэкспрессией Her-2/neu в зависимости от метода определения уровня экспрессии. В противоположность этому эффективность такого режима лечения у больных с нормальным уровнем экспрессии Her-2/neu составила всего 41-46% (4).

Чрезвычайно интересными представляются данные рандомизированного исследования III фазы E2100, в котором проведено сравнение эффективности и токсичности монотерапии паклитакселом (90 мг/м² 1, 8 и 15 дни 1 раз в 4 нед.) с комбинацией паклитаксела и бевацизумаба (10 мг/кг 1 и 15 дни 1 раз в 4 нед.) в первой линии лечения. В исследовании приняли участие 722 больных распространенным раком молочной железы. Комбинированный режим позволил существенно улучшить показатели непосредственной эффективности (частота объективных эффектов 28,2% vs. 14,2%; $p < 0,0001$) и отдаленные результаты лечения (время до прогрессирования 6,11 мес. vs. 10,97 мес.). Данные относительно общей выживаемости также свидетельствуют о преимуществе комбинированного режима, хотя и являются предварительными (5).

Таким образом, комбинированное применение паклитаксела с таргетными препаратами существенно расширяет возможности химиотерапии рака молочной железы.

Важное направление в изучении таксанов вообще и паклитаксела в частности связано с оценкой роли этих препаратов в лечении раннего рака молочной железы. Этот вопрос в на-

Таблица 1. Эффективность некоторых режимов химиотерапии в сочетании и без трастузумаба

Режимы	n	ОЭ, (%)	Продолж. эффектов (мес.)	Время до прогр. (мес.)	Продолж. жизни (мес.)
АС ^a + Т ^b	143	56*	9,1*	7,8*	26,8
АС	138	42	6,7	6,1	21,4
Р ^c + Т	92	41**	10,5*	6,9**	22,1
Р	96	17	4,5	3,0	18,4
АС или Р + Т	235	50**	9,1**	7,4**	25,1*
АС или Р	234	32	6,1	4,6	20,3

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$;

^a доксорубицин 60 мг/м² или эпирубицин 75 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²;

^b трастузумаб 2 мг/кг еженедельно;

^c паклитаксел 175 мг/м² (для больных, которые получали антрациклины адъювантно).

Таблица 2. Итоги исследований по адъювантной терапии рака молочной железы с участием паклитаксела

Исследование, количество и категория больных	Дизайн исследования	Медиана времени наблюдения	Результаты	Комментарии
CALGB 9344 (6) 3121 больная; N+	АС ^a х4 АСх4 → Р ^b х4 (А=60, 75 или 90 мг/м ²)	69 мес.	Увеличение выживаемости без проявлений болезни и общей выживаемости	Схема с паклитакселом более эффективна при РЭ(-) или (?)
NSABP B28 (7) 3060 больных; N+	АСх4 АСх4 → Рх4	64 мес.	Увеличение безрецидивной выживаемости; различий в общей выживаемости нет	Паклитаксел одинаково эффективен при РЭ(+) и РЭ(-)
MDACC (8) 524 больные; N ₀ или N+	FAС ^c х8 Рх4 → FAСх4	60 мес.	Различий в безрецидивной выживаемости нет	Тенденция к большей эффективности паклитаксела при РЭ(-)

^a АС – доксорубицин + циклофосфамид;

^b Р – паклитаксел;

^c 174 больные – неадъювантно; 350 больных – адъювантно;

^d 5-фторурацил + доксорубицин + циклофосфамид.

стоящее время продолжает интенсивно изучаться. Достаточно сказать, что сегодня в литературе имеются сообщения как минимум о 19 исследованиях, посвященных раннему раку молочной железы, где в адъювантных режимах используются таксаны; общее количество участников в этих исследованиях составляет 35500. Результаты 8 исследований имеют достаточный для анализа срок наблюдения. Остановимся подробнее на работах, в которых в режимах адъювантной терапии был использован паклитаксел (таблица 2).

В исследовании CALGB 9344, одном из наиболее влиятельных в истории медицинской онкологии, приняли участие 3121 боль-

ных с положительными подмышечными лимфоузлами. Целью работы было выяснить, повлияет ли увеличение дозы доксорубицина или добавление паклитаксела к стандартному режиму АС на отдаленные результаты лечения. При медиане времени наблюдения 69 мес. выявлено статистически значимое снижение риска рецидива (на 17%) и смерти (на 18%) в группе больных, получавших паклитаксел. При анализе результатов лечения в различных подгруппах больных существенное увеличение безрецидивной выживаемости отмечено только у пациенток с РЭ (-) опухолями. Доза доксорубицина не оказала существенного влияния на результаты лечения (6).



Таблица 3. Эффективность режимов с включением паклитаксела в неоадьювантной химиотерапии рака молочной железы.

Автор, количество больных	Стадия	Схема лечения	Частота полных морфологических регрессий
Ponillart P, n=247 (10)	T ₂₋₃ N ₀₋₁	4AC* vs. 4AT	10% vs. 16% (p<0,05)
Fumoleau P, n=191 (11)	T ₂₋₃ N ₀₋₁	4AT vs. 6AT	5% vs. 17% (h<0,05)
Semiglazov V, n=57 (12)	T ₂₋₄ N ₀₋₂	4FAC vs. 4AT	7,1% vs. 27,7% (p<0,05)
Buzdar A, n=174 (13)	T ₁₋₃ N ₀₋₁	4FAC, 4T	16,8%
Green M, n=258 (14)	T ₁₋₃ N ₀₋₁	4T 1 раз в 3 нед. vs. 12T еженедельно	13,6% vs. 28% (p<0,05)
Untch M, n=475 (15)	T ₂₋₃ N ₀₋₁	ETx4 vs. Eх3 каждые 2 нед. → Tx3 каждые 2 нед.	10% vs. 18% (p<0,05)
Eirmann W, n=451 (16)	T ₂₋₃ N ₀₋₁	ATx4 → CMFx4	23%

*А – доксорубин, Е – эпирубин, С – циклофосфамид, F – 5-фторурацил, Т – паклитаксел.

Проект NSABP B-28 с участием 3060 больных с метастазами в подмышечные лимфоузлы предполагал сравнение в качестве адьювантной терапии 4 курсов AC и сочетания 4 курсов AC с последующими 4 курсами паклитаксела. При медиане времени наблюдения 64 мес. в группе больных, получавших паклитаксел, выявлено статистически значимое снижение риска рецидива; существенного влияния на общую выживаемость не отмечено. Паклитаксел был одинаково эффективным независимо от рецепторного статуса опухоли (7).

В небольшом исследовании MD Andersen приняли участие 524 больных, которые получали либо 4 курса паклитаксела с последующими 4 курсами FAC, либо 8 курсов FAC. При медиане времени наблюдения 60 мес. статистически значимых различий в общей и безрецидивной выживаемости выявлено не было, хотя имелась тенденция к улучшению этих показателей в группе паклитаксела (8).

Данные исследований по адьювантной терапии с включением таксанов были проанализированы экспертами и отражены в очередном консенсусе по лечению раннего рака молочной железы, принятом в Сан Галлене в 2005 г. (9). Было отмечено, что имеющиеся данные пока не позволяют рекомендовать такса-

ны в качестве адьювантной терапии у больных с N(-). Что касается больных с N(+), то экспертами отмечено несовершенство дизайна ряда исследований, в частности обусловленное включением больных с различным рецепторным статусом, что могло исказить истинную картину эффективности химиотерапии. Поэтому значение таксанов, и в частности паклитаксела в адьювантной терапии рака молочной железы, по-прежнему требует уточнения. Между тем, выбор в пользу дополнения антрациклиновых режимов таксанами, в т.ч. паклитакселом, может быть сделан, во-первых, в подгруппе больных с повышенным риском рецидива (высокая экспрессия Her-2/neu, отрицательный рецепторный статус), а во-вторых, в тех клинических ситуациях, когда мы по каким-то причинам предполагаем наличие повышенного риска развития кардиотоксичности.

Высокая противоопухолевая активность паклитаксела, особенно в сочетании с антрациклинами, у больных диссеминированным раком молочной железы сделала обоснованной попытку применения его в режимах неоадьювантной химиотерапии. Как известно, при проведении такого варианта лечения в наибольшей степени выигрывают те больные, у которых в результате

химиотерапии достигнута полная морфологическая регрессия опухоли. Возможности паклитаксела в неоадьювантной химиотерапии раннего рака молочной железы были оценены в соответствующих клинических исследованиях (таблица 3).

Впечатляющие результаты были получены группой итальянских ученых, использовавших у больных с T2-3N0-1 в качестве неоадьювантной химиотерапии комбинацию цисплатина 30 мг/м², эпирубина 50 мг/м² и паклитаксела 120 мг/м² еженедельно в течение 8 недель с поддержкой колониестимулирующими факторами. Объективные противоопухолевые эффекты были получены у 98% больных, в том числе у 50% – полные, при этом у 35% больных полная морфологическая регрессия опухоли была достигнута не только в молочной железе, но и в подмышечных лимфоузлах (!) (17).

Поистине сенсационными являются первые данные, полученные в небольшом исследовании с участием 42 больных с T1-4N0-2 и гиперэкспрессией Her-2/neu при использовании последовательно 4 курсов FEC и 4 курсов паклитаксела в сочетании с трастузумабом: сообщается о 66,7% полных морфологических регрессий (!) (18).

Результаты применения паклитаксела в неоадьювантной химиотерапии, безусловно, выразительны, но требуют дальнейшего подтверждения при долгосрочном наблюдении за больными. Однако подобные комбинации уже сейчас могут применяться на дооперационном этапе, особенно у больных с большими опухолями, а также другими факторами повышенного риска.

Стремление улучшить результаты лечения раннего рака молочной железы заставляет продолжать поиск новых эффективных стратегий и в адьювантной терапии, особенно в группе больных с неблагоприятным

прогнозом. Эффективность адъювантной химиотерапии с включением наиболее эффективных препаратов (антрациклинов, паклитаксела, трастузумаба) интенсивно изучается сегодня в соответствующих рандомизированных исследованиях. Предварительные данные двух из них - NCCTG №9831, NSABP B-31 – уже опубликованы.

Дизайн этих исследований был схожим и предполагал проведение 4 курсов химиотерапии по схеме AC, после которых проводились 4 курса паклитаксела в сочетании или без трастузумаба, который назначался на срок 1 год. Абсолютный выигрыш при использовании трехкомпонентного варианта лечения (AC + паклитаксел + трастузумаб) в течение 3 и 4 лет составил соответственно для безрецидив-

ной выживаемости 12% и 18%, для отдаленного метастазирования – 9% и 16%, для общей выживаемости – 2,5% и 4,8%. Следует отметить, что 19% больных прекратили лечение трастузумабом в связи с кардиотоксичностью (19).

Кроме того, протоколом исследования NSABP B-31 было предусмотрено сравнение одновременного и последовательного с паклитакселом назначения трастузумаба. Оказалось, что одновременное с паклитакселом назначение трастузумаба улучшило безрецидивную выживаемость на 36% ($p=0,014$) по сравнению с последовательным (20).

Таким образом, паклитаксел является сегодня неотъемлемой составной частью лечебных программ при диссеминированном и раннем раке мо-

лочной железы, ощутимо влияя на эффективность терапии. Интенсивное развитие фармакотерапии рака молочной железы и появление принципиально новых классов противоопухолевых средств открывает дополнительные перспективы использования препарата, требующие его изучения в новых условиях применения. Основной тенденцией современности в лечении опухолей и в частности рака молочной железы является индивидуальный подбор лечебной тактики, основывающийся на детальной характеристике опухоли на генном уровне. Такой подход, возможно, позволит более четко обозначить круг больных, которым показано назначение таксанов, в том числе паклитаксела, что должно сделать терапию более эффективной. 

Список литературы:

1. Таксол в клинической практике. Под ред. Н.И. Переводчиковой. Москва, 2001 г., 239 с.
2. Pegram M, Hsu S, Lewis G, et al. Inhibitory effects of combination of Her-2/neu antibody and chemotherapeutic agents for treatment of human breast cancer. *Oncogene*, 1999; 18:2242-2251.
3. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus antibody against Her-2/neu for metastatic breast cancer that overexpressed Her-2. *N Engl J Med*, 2001; 11:783-792.
4. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by Her-2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Onc*, 2001; 19 (10):2587-2595.
5. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. First-line bevacizumab and paclitaxel in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: a randomized phase III trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). *EJC (Abstract book)*, 2005; vol. 3, №2, abstr. 275.
6. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Onc* 2003; 21(6), 976-983.
7. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky C, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Onc* 2005; 23(16), 3686-3696.
8. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res*, 2002; 8(5), 1073-1079.
9. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Ann Onc*, 2005; 16: 1569-1583.
10. Ponillart P, Fumoleau R, Ronieu G, et al. Final results of a II phase randomized parallel study of doxorubicin/cyclophosphamide (AC) and doxorubicin/Taxol (paclitaxel) (AT) as neoadjuvant treatment of local-regional breast cancer. *Proc ASCO*, 1999; abstr 275.
11. Fumoleau P, Tubiana-Hulin M, Ronieu G, et al. A randomized study of 4 vs. 6 cycles of adriamycin-taxol as neoadjuvant treatment of breast cancer. *Breast cancer Res Treatment*, 2001; 69; 298 (abstr 508).
12. Semiglazov VF, Bojok AA, Arzumanov AS, et al. Neoadjuvant chemotherapy paclitaxel + doxorubicin (PD) vs. fluorouracil + doxorubicin + cyclophosphamide (FAC) in locally advanced breast cancer: clinical and pathological response. *Eur J Cancer* 2001; 37(6): 166.
13. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res*, 2002; 8:1073-9.
14. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly paclitaxel followed by FAC as primary systemic chemotherapy of operable breast cancer improves pathologic complete remission rates when compared to every 3 weeks P therapy followed by FAC – final results of a prospective phase III randomized trial. *Proc ASCO*, 2002; 21: abstr. 135.
15. Untch M, Konecny G, Ditsch N, et al. Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomized AGO study. *Proc ASCO*, 2002; 21: abstr. 133.
16. Eirmann W, Gianni I, Semiglazov V, et al. European cooperative trial in operable breast cancer (ECTO). *Proc ASCO*, 2003; 22: abstr. 37.
17. Frasci G, D' Aiuto G, Comella P, et al. Two-month cisplatin-epirubicin-paclitaxel weekly administration for the treatment of large operable breast cancer. *SICOG 0105 phase II study*, *Proc ASCO* 2004; 23: abstr 601.
18. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2 positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005; 23 (16).
19. Ramond EH, Perez E, Bryant J, et al. Doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy for patients with Her-2/neu positive operable breast cancer. Combined analysis of NSABP-B-31/NCCTG-N9831. *EJC* 2005; 3 (suppl 2): 73 (abstr 263).
20. Perez E, Suman VJ, Davidson N, et al. Concurrent trastuzumab and paclitaxel treatment improves disease-free survival in resected Her-2-positive breast cancer: NCCTG 9831 interim analysis. *EJC* 2005; 3 (suppl 2): 73 (abstr 264.)