

ЗНАЧЕНИЕ ДОЦЕТАКСЕЛА В АДЪЮВАНТНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Глазкова, М.Б. Стенина, М.А. Фролова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о значении доцетаксела в адъювантной лекарственной терапии рака молочной железы.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. Более 20 лет таксаны применяются в терапии метастатического рака молочной железы, а также являются обязательным компонентом режимов неoadъювантной и адъювантной терапии. В данной статье рассмотрены наиболее значимые результаты применения различных режимов химиотерапии в лечении рака молочной железы с включением доцетаксела.

Заключение. Наш 20-летний опыт клинического применения доцетаксела показывает высокую эффективность и управляемую токсичность этого препарата. Необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: рак молочной железы, адъювантная химиотерапия, доцетаксел.

SIGNIFICANCE OF DOCETAXEL IN ADJUVANT DRUG THERAPY OF BREAST CANCER

E.V. Glazkova, M.B. Stenina, M.A. Frolova

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Objective of the study — is to conduct a systematic analysis of the data available in current literature on the significance of docetaxel in adjuvant drug therapy of breast cancer.

Materials and Methods. The overview comprises the data obtained from foreign and Russian academic articles found in PubMed on the subject published over the past 10 years.

Results. Taxanes have been used in the therapy of metastatic breast cancer for more than 20 years and they are key components in neoadjuvant and adjuvant therapy regimens. This paper highlights the most relevant results of the use of different chemotherapy regimens including docetaxel.

Conclusion. Therefore, our 20-year experience of the clinical use of docetaxel proves high efficacy and controlled toxicity of this agent. It is necessary to carry out further research in that regard.

Keywords: breast cancer, adjuvant chemotherapy, docetaxel.

Доцетаксел относится к группе таксанов, получаемых из коры деревьев рода *Taxus*. Помимо доцетаксела к данной группе относятся паклитаксел и кабазитаксел. Широкое применение в терапии диссеминированного и локализованного рака молочной железы (РМЖ) получили паклитаксел и доцетаксел. Механизм действия доцетаксела заключается в блокиро-

вании деполимеризации микротрубочек, что приводит к нарушению процесса деления опухолевых клеток и их гибели.

Первоначально эффективность и токсичность доцетаксела оценивалась у больных метастатическим РМЖ. В 1996 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США одобрило доцетаксел для

лечения метастатического РМЖ на основании результатов рандомизированного исследования, в котором сравнивалась эффективность монотерапии доцетакселом и полихимиотерапии митомицином С и винбластином при РМЖ, резистентном к антрациклинам. Эффективность терапии доцетакселом значимо превосходила комбинацию по частоте объективных ответов (30,0% против 11,6%, $p < 0,0001$), времени до прогрессирования (19 нед. против 11 нед., $p = 0,001$) и продолжительности жизни (11,4 против 8,7 мес., $p = 0,0097$) [1].

Эффективность доцетаксела при метастатическом РМЖ позволила продолжить его изучение в адъювантной терапии, и в 2004 г. на основании результатов исследования BCIRG 001 доцетаксел был одобрен FDA США для адъювантной химиотерапии РМЖ. В этом исследовании было проведено сравнение эффективности режимов адъювантной химиотерапии ТАС (доцетаксел 75 мг/м² + доксорубицин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² каждые 3 нед.) и FАС (5-фторурацил 500 мг/м² + доксорубицин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² каждые 3 нед.). Замена доксорубицина на доцетаксел позволила снизить риск смерти от РМЖ на 30% ($p = 0,001$); 5-летняя общая выживаемость составила 81 и 87% в группах ТАС и FАС соответственно ($p = 0,008$), однако режим ТАС характеризовался большей частотой нейтропении 3–4 ст. (65,5% против 49,3%, $p < 0,001$), в том числе фебрильной (24,7% против 2,5%, $p < 0,001$) [2].

В рандомизированном исследовании III фазы NSABP B-30 с участием больных с N+, а также с N0 и признаками высокого риска рецидива было проведено сравнение трех режимов, содержащих антрациклины и таксаны:

1) 6 курсов ТАС (доцетаксел 75 мг/м² + доксорубицин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² каждые 3 нед.);

2) 6 курсов АТ (доксорубицин 50 мг/м² + доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 нед.);

3) 4 курса АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² каждые 3 нед.), затем — 4 курса монотерапии доцетакселом 100 мг/м² каждые 3 нед.).

Последовательное назначение антрациклинов и таксанов обеспечило в этом исследовании статистически значимое преимущество

в показателе безрецидивной выживаемости по сравнению с одновременным [отношение рисков (ОР) составило 0,83 для АТ ($p = 0,006$) и 0,86 — для ТАС ($p = 0,001$)]; существенных различий в общей выживаемости получено не было. Режим последовательного применения антрациклинов и таксанов, как и в предыдущем исследовании, оказался менее токсичным: частота фебрильной нейтропении составила 8,3 и 17,9% в группах АС→Т и ТАС/АТ соответственно ($p < 0,0001$) [3].

Был проведен также метаанализ трех исследований III фазы, включивший данные о лечении 8728 больных, получавших антрациклины и таксаны последовательно и одновременно: 4 курса доцетаксела 100 мг/м² при последовательном назначении и 6 курсов доцетаксела 75 мг/м² в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом. В результате метаанализа последовательное назначение оказалось результативнее как с точки зрения безрецидивной (ОР 0,90; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,84–0,98; $p = 0,01$), так и общей выживаемости (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,98; $p = 0,02$). С точки зрения токсичности последовательное назначение показало более благоприятный профиль безопасности в отношении частоты развития фебрильной нейтропении, а также диареи 3–4 степени [4].

С учетом этих данных большинство профессиональных химиотерапевтических сообществ рекомендуют использовать для адъювантной терапии РМЖ именно последовательное, а не одновременное назначение антрациклинов и таксанов. В случае же использования режима ТАС назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора является обязательным [5, 6].

Как указывалось выше, доцетаксел является не единственным таксановым производным, используемым при лечении РМЖ. Сравнение эффективности доцетаксела и различных вариантов введения паклитаксела (1 раз в 3 нед. и еженедельно) было проведено в исследовании III фазы E1199. В данном исследовании приняли участие пациентки после хирургического лечения в радикальном объеме. После проведения 4-х курсов химиотерапии по схеме АС проводилась рандомизация на группы в соответствии с получаемым лечением:

1) 4 курса доцетаксела 75 мг/м² каждые 3 нед.;

2) 4 курса паклитаксела 175 мг/м² каждые 3 нед.;

3) 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м².

При гормонозависимом РМЖ было показано существенное преимущество еженедельного режима введения паклитаксела над трехнедельным в отношении общей и безрецидивной выживаемости, а также равная эффективность еженедельной терапии паклитакселом и терапии доцетакселом 1 раз в 3 нед.: 10-летняя безрецидивная выживаемость на фоне еженедельной терапии паклитакселом составила 70,7%, на фоне терапии паклитакселом в трехнедельном режиме — 65,5%, на фоне терапии доцетакселом в трехнедельном режиме — 71,9% ($p = 0,0014$) [7]. Поскольку еженедельный режим введения препаратов менее удобен как для пациенток, так и для персонала, доцетаксел, обеспечивающий сопоставимые результаты лечения при введении 1 раз в 3 нед., является методом выбора при лечении гормонозависимого РМЖ.

Адьювантная лекарственная терапия HER2-положительного РМЖ — особая тема, поскольку лечение этой категории больных предполагает использование двух кардиотоксичных препаратов — антрациклинов и трастузумаба. В исследовании N0648g было показано существенное увеличение частоты эпизодов кардиотоксичности при одновременном назначении антрациклинов и трастузумаба (27%) в сравнении с комбинацией паклитаксела и трастузумаба (8%) и монотерапией трастузумабом (3%) [8], в связи с чем вне рамок клинических исследований одновременное введение этих препаратов не рекомендуется. В то же время из исследований по лечению метастатического РМЖ известно, что трастузумаб в виде монотерапии обладает минимальной эффективностью, но его комбинации с другими цитотоксическими веществами, в том числе таксанами (доцетакселом), значительно более эффективны: медиана времени до прогрессирования после первой линии терапии трастузумабом в монорежиме составила 5,7 мес. против 15,9 мес. для комбинации таксанов и трастузумаба [9].

Изучению различных вариантов адьювантной лекарственной терапии HER2-положительного РМЖ посвящены несколько крупных рандомизированных исследований III фазы. В одном из них, BCIRG 006, изучен вклад трастузумаба в показатели эффективности адьювантной лекарственной терапии, а также проведено сравнение токсичности различных вариантов лечения, в том числе режима ТСН, не содержащего антрациклины. Оба режима с включением трастузумаба были существенно более эффективными по сравнению с режимом, не содержащим трастузумаб. При сравнении двух трастузумаб-содержащих режимов — 4АС→4Т (доцетаксел 100 мг/м² + трастузумаб 8 мг/кг → 6 мг/кг в течение года) и 6 ТСН (доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин АUC6 + трастузумаб 8 мг/кг → 6 мг/кг в течение года) — была показана сопоставимая эффективность: показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили 84 и 81%, 5-летней общей выживаемости — 92 и 91% в группах «АС→Т + трастузумаб» и ТСН соответственно. Безантрациклиновый режим ТСН характеризовался значительно меньшей частотой таких нежелательных явлений как артралгия, ладонно-подошвенный синдром, тошнота и рвота. В отношении гематологической токсичности не было получено статистически значимых различий в частоте фебрильной нейтропении, при этом частота нейтропении 3–4 ст. на фоне терапии ТСН составила 65,9% в сравнении с 71,5% на фоне АС→Т + трастузумаб ($p = 0,01$). Режим ТСН характеризовался большей частотой тромбоцитопении 3–4 ст. (6,1 и 2,1% соответственно; $p < 0,001$) и меньшей частотой случаев бессимптомного снижения фракции выброса левого желудочка (9,4 и 18,6% соответственно; $p < 0,001$) и эпизодов застойной сердечной недостаточности (0,4 и 2,0% соответственно). Несмотря на то что мощность данного исследования не позволяет провести статистическое сравнение эффективности двух трастузумаб-содержащих режимов химиотерапии, полученные результаты являются сопоставимыми при меньшей кардиотоксичности режима ТСН. К неоспоримым преимуществам данного режима можно отнести также более раннее начало терапии трастузумабом и возможность завершить этап адьювантной химиотерапии на 6 нед.

раньше, а весь этап адьювантного лечения — на 12 нед. раньше, чем при применении режима АС→Т + трастузумаб [10].

В исследовании II фазы TRYRNAENA было проведено сравнение безопасности и эффективности трех режимов неоадьювантной химиотерапии, включавших двойную блокаду HER-2, при прогностически неблагоприятном местно-распространенном РМЖ. Пациентки, принявшие участие в данном исследовании, были рандомизированы на группы в соответствии с получаемой терапией (рис. 1). Основной целью данного исследования была оценка кардиотоксичности, однако была проведена также оценка частоты полного лечебного патоморфоза (вторичная цель), что позволяет сопоставить эффективность использованных режимов лекарственной терапии.

Была зафиксирована высокая эффективность всех использованных режимов лекарственной терапии: частота полной патоморфологической регрессии после неоадьювантной химиотерапии составила 61,6% для группы А, 57,3% — для группы В и 66,2% — для группы С на фоне применения режима ТСН + Р. Все три режима характеризовались приемлемым профилем токсичности: не было получено значимых различий в частоте развития нейтропении 3–4 ст., однако на фоне применения режима ТСН + Р (группа С) было отмечено повышение частоты тромбоцитопении 3–4 ст. до 11,8% (в сравнении с 0% для групп В и С), а также диареи 3–4 ст. до 11,8% (в сравнении

с 4,2% в группе С и 5,3% — в группе В). Значимых различий в частоте симптомов кардиотоксичности между исследуемыми группами получено не было [11].

Сравнение эффективности и токсичности двух режимов адьювантной терапии АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м², 4 курса каждые 3 нед.) и ТС (доцетаксел 75 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м², 4 курса каждые 3 нед.) было проведено в исследовании III фазы US Oncology Research Trial 9735. В данном исследовании приняли участие 1016 пациенток в возрасте от 18 до 75 лет, при этом в каждой группе терапии менее 20% имели поражение более ≥ 4 подмышечных лимфатических узлов. При медиане длительности наблюдения 7 лет были получены статистически значимые преимущества режима ТС в отношении показателей безрецидивной (81% против 75%, $p = 0,033$) и общей (87% против 81%, $p = 0,032$) выживаемости. В группе пациенток старше 65 лет на фоне режима АС отмечена более высокая частота анемии 3–4 ст. (5% против 1%), а терапия ТС в данной возрастной группе характеризовалась возрастанием частоты фебрильной нейтропении (8% против 4%) [12].

В 2017 г. были опубликованы результаты крупного метаанализа группы ABC и NSABP B-49, в котором проведено сравнение эффективности антрациклиновых и безантрациклиновых режимов в адьювантной терапии. В рамках данного анализа были оценены результаты лечения 2094 пациенток, получивших в каче-



Рис. 1. Дизайн исследования TRYRNAENA [11]

стве адьювантной терапии безантрациклиновый режим ТС (6 курсов 75/600 мг/м²+Г-КСФ), а также 2065 пациенток, получивших режим ТАС (6 курсов, доцетаксел 75 мг/м²+доксорубин 50 мг/м²+циклофосфамид 500 мг/м² каждые 3 нед). Стратификация пациенток осуществлялась в зависимости от рецепторного статуса опухоли и количества пораженных лимфатических узлов. Важно отметить, что более 70% пациенток в данных исследованиях имели менее 3-х пораженных лимфатических узлов, а в 40% случаев поражения лимфатических узлов не наблюдалось, что в целом характеризует популяцию больных как прогностически благоприятную. Во всей популяции больных отмечено небольшое, но статистически значимое преимущество в показателе 4-летней безрецидивной выживаемости при использовании антрациклинового режима (90,7% против 88,2%, $p = 0,04$). Однако при подгрупповом анализе оказалось, что в подгруппе благоприятного прогноза (гормонозависимый РМЖ T1–2, N0) имелась тенденция к более высоким показателям безрецидивной выживаемости при использовании безантрациклинового режима по сравнению с антрациклиновым, хотя различия не достигли статистической значимости (94,2% против 91,5%, $p = 0,026$) [12]. Таким образом, при гормоноза-

висимых опухолях с низким риском рецидива возможен безболезненный с точки зрения эффективности отказ от антрациклинов, что делает лечение менее токсичным.

Таким образом, наш 20-летний опыт клинического применения доцетаксела показывает высокую эффективность и управляемую токсичность этого препарата. Режимы с включением доцетаксела и паклитаксела являются сегодня неотъемлемой составной частью нео- и адьювантной лекарственной терапии РМЖ. Возможность одновременного назначения доцетаксела и трастузумаба позволяет достичь высокой эффективности и минимизировать токсичность, в первую очередь — кардиологическую. У отдельных категорий больных, имеющих в силу разных причин высокий риск кардиотоксичности, использование комбинаций на основе доцетаксела позволяет отказаться от антрациклинов без ущерба эффективности. Несмотря на бурное развитие фармакологической отрасли и появление большого количества разнообразных противоопухолевых препаратов, доцетаксел не только не ушел на второй план, но даже укрепил свои позиции в режимах нео- и адьювантной химиотерапии и используется при всех молекулярно-биологических подтипах РМЖ при наличии соответствующих показаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Nabholtz J.M., Thuerlimann B., Bezwoda W.R., et al.* Docetaxel vs mitomycin plus vinblastine in anthracycline-resistant metastatic breast cancer // *Oncology (Williston Park)*. — 1997. — Vol. 11 (8 Suppl 8). — P. 25–30.
2. *Pawlicki M., Guastalla J.P., Weaver C., et al.* Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer // *N Engl J Med*. — 2005. — Vol. 352(22). — P. 2302–13.
3. *Swain S.M., Jeong J., Geyer C.E., et al.* NSABP B-30: definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer // *Cancer Res*. — 2009. — Vol. 69(2 Suppl). Abstract № 75.
4. *Shao N., Wang S., Yao C., et al.* Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials // *Breast*. — 2012. Vol. 21(3). — P. 389–93.
5. <https://www.nccn.org>
6. <https://rosoncoweб.ru/standarts/RUSSCO/2017>
7. *Sparano J.A., Zhao F., Martino S., et al.* Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer // *J Clin Oncol*. — 2015. Vol. 33(21). — P. 2353–60/
8. *Seidman A., Hudis C., Pieri M.K., et al.* Cardiac Dysfunction in the Trastuzumab Clinical Trials Experience // *J Clin Oncol*. — 2002. — Vol. 20 (5). — P. 1215–1221.
9. *Nishimura R., Okumura Y., Arima N.* Trastuzumab monotherapy versus combination therapy for treating recurrent breast cancer: time to progression and survival // *Breast Cancer*. — 2008. — Vol. 15(1). — P. 57–64.
10. *Slamon D., Eiermann W., Robert N., et al.* Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer // *N Engl J Med*. — 2011. — Vol. 365. — P. 1273–1283.

11. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) // *Ann Oncol.* — 2013. — Vol. 24(9). — P. 2278–84.
12. Jones S., Holmes F.A., O'Shaughnessy J., et al. 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. — Vol. 27(8). — P. 1177–83.
13. Blum J.L., Flynn P.J., Yothers G., et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials—USOR 06–090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology) // *J Clin Oncol.* — 2017. — Vol. 35(23). — P. 2647–2655.

АВТОРЫ

Глазкова Елена Владимировна, аспирант, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; email: mdglazkova@gmail.com

Glazkova Elena Vladimirovna, Ph.D. student, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of Scientific Research Institute of Clinical Oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: mdglazkova@gmail.com

Стенина Марина Борисовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: mstenina@mail.ru

Stenina Marina Borisovna, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Leading Research Associate, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of Scientific Research Institute of Clinical Oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 14, e-mail: mstenina@mail.ru

Фролова Мона Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; email: drfrolova@yandex.ru

Frolova Mona Aleksandrovna, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of Scientific Research Institute of Clinical Oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 14, e-mail: drfrolova@yandex.ru