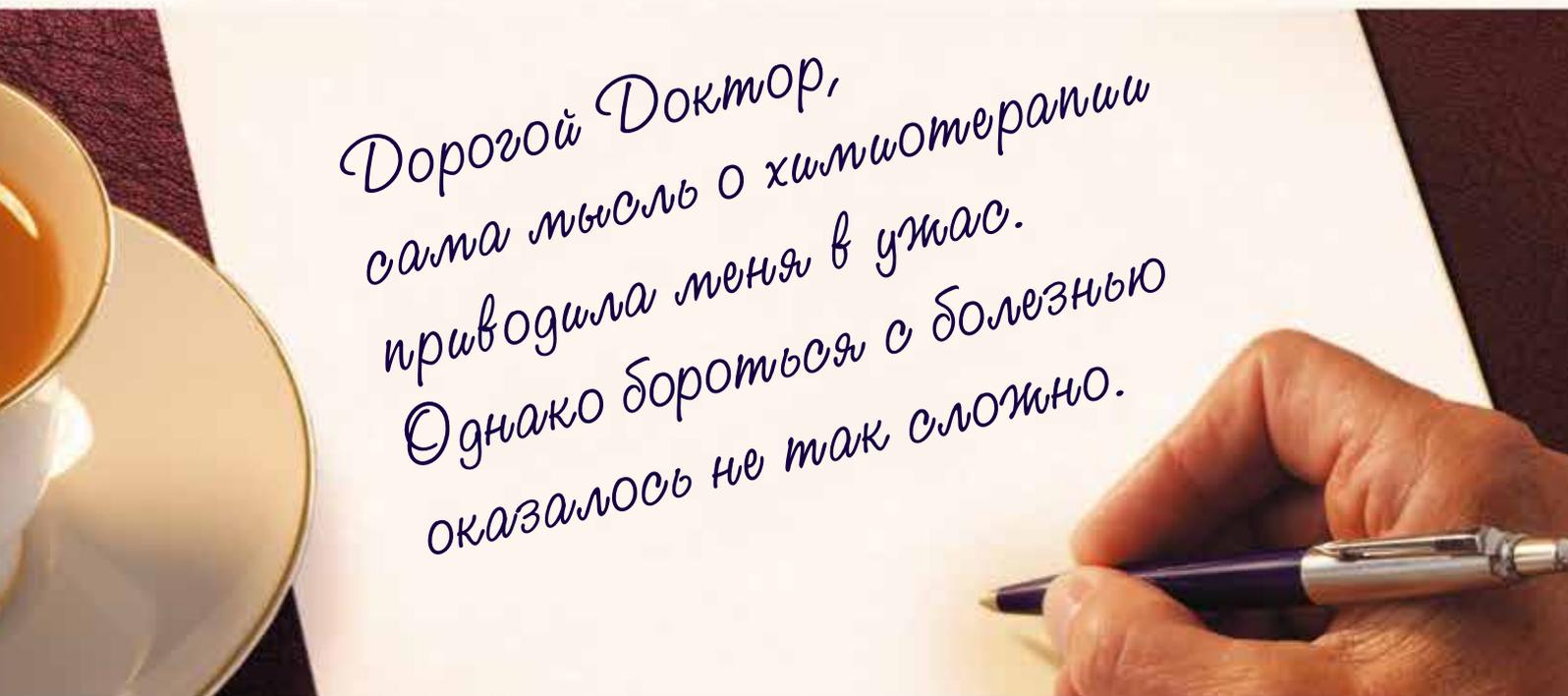


ТАКСОТЕР®

доцетаксел

Каждое мгновение жизни бесценно...



- Стандарт современной терапии рака молочной железы¹
- Препарат I линии химиотерапии гормоно-резистентного метастатического рака предстательной железы¹



¹ Инструкция для медицинского застосування препарату Таксотер®, Р.С. № UA/5488/01/02. Наказ МОЗ України №887 від 01.08.2017.

Клинические характеристики.
Состав. Действующее вещество: доцетаксел; 1 мл концентрата содержит: доцетаксела тригидрата, в перерасчете на доцетаксел безводный 20 мг; вспомогательные вещества: полисорбат 80, этанол безводный.
Антинеопластическое средство. Код АТС L01C D02. **Показания.** Рак молочной железы, немелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, аденокарцинома желудка, рак головы и шеи. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или к каким-либо вспомогательным веществам. Исходный уровень нейтрофилов <1500 клеток/мм³. Беременность или период кормления грудью. Тяжелые нарушения функции печени. **Побочные реакции.** Возможны побочные реакции со стороны крови и лимфатической системы, иммунной и пищеварительной системы, метаболические нарушения, инфекционные и паразитарные заболевания, общие и местные реакции. Информация представлена в сокращенном виде. С полной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции для медицинского применения препарата Таксотер®.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников предназначена для распространения на научно-практических конференциях и для размещения в специализированных изданиях. Информация представлена в сокращенном виде. С полной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции для медицинского применения препарата.

ООО «Санofi Аветис Украина», Киев, 01033, ул. Жилинская, 48–50, тел.: +38 (044) 354–20–00, факс: +38 (044) 354–20–01. www.sanofi.ua
SAUA.DOC.17.09.0654

SANOFI 

Таксаны в химиотерапии рака МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Таксаны (доцетаксел и паклитаксел), как и винкаалкалоиды, относятся к цитостатикам растительного происхождения. Эти препараты являются митотическими ядами и влияют на пролиферацию раковой клетки путем блокирования внутриклеточного белка тубулина.

Оба препарата были введены в клиническую онкологию в 90-х гг. прошлого столетия и прочно утвердились в протоколах лечения рака молочной железы (РМЖ). Вслед за оригинальными препаратами на рынке появились их многочисленные генерические формы, что создало известные проблемы в оценке результатов клинических исследований, а также породило вопрос, все ли таксаны одинаковы.

В настоящем обзоре проводится анализ эффективности, безопасности и экономической целесообразности использования двух препаратов из группы таксанов – доцетаксела и паклитаксела.

История открытия цитостатиков естественного происхождения

История появления таксанов связана с так называемой инициативой Гордона Зуброды, который в течение двух десятилетий руководил отделом терапии опухолей Национального института рака США. Он проявлял особый интерес к натуральным продуктам и создал широкую программу по сбору различных растений и проверке противоопухолевого эффекта, обеспечиваемого их применением. Одним из результатов этой программы стало открытие паклитаксела (1964). Вначале паклитаксел добывали из коры тихоокеанского тиса (*Taxus brevifolia*), для чего приходилось уничтожать целые леса из этого растения. В 1990-х гг. возник конфликт между экологами и медицинской промышленностью, и производство паклитаксела пришлось остановить. В целом от открытия противоопухолевого эффекта паклитаксела до его клинического применения прошло 24 года.

Почти одновременно с американскими исследованиями в лаборатории французской компании «Рон Пуленк» из биомассы игл европейского тиса *Taxus baccata* был получен алкалоид бакатин – основа для химического синтеза таксанового производного доцетаксела (препарат Таксотер).

Для производства таксанов сегодня используются современные биотехнологии.

Фармакологические открытия конца XX века повторили уже известные эмпирические наблюдения о токсичности ягод тисового дерева. *Taxus baccata* (от греч. *Toxin* – яд) считался деревом смерти во всех европейских странах. В Центральном Гималаях растение издавна используется в народной медицине для лечения женщин с РМЖ и раком яичника.

Химические различия и механизм действия

Молекулы доцетаксела и паклитаксела имеют разную структуру, и даже ранние исследования выявили значительные различия между этими препаратами. По механизму действия таксаны представляют собой митотические яды: они обратимо связываются с b-субъединицей тубулина, димеры которого образуют микротрубочки. По сравнению с паклитакселом, доцетаксел демонстрирует большую афинность к β -тубулин связывающему участку и другой механизм полимеризации микротрубочек (накапливает

тубулин в микротрубочках, препятствуя их распаду). Доцетаксел также отличается высокой активностью на ключевых этапах клеточного цикла, воздействуя на клетки в трех фазах (S/G2/M), тогда как паклитаксел действует только в фазах G2 и M. Все эти эффекты сопровождаются более мощной индукцией фосфорилирования Bcl-2 и апоптоза, и в результате приводят к более выраженной противоопухолевой активности в моделях *in vitro* и *in vivo*.

Исследователи предполагают, что более выраженный противоопухолевый эффект доцетаксела может быть связан с фармакокинетическими/фармакодинамическими характеристиками. На доклинических моделях показано, что доцетаксел активно поглощается опухолевыми клетками и скорость его выведения из клетки ниже, чем паклитаксела. В результате доцетаксел накапливается в клетке в более высокой концентрации.

Генерические формы доцетаксела

В ходе исследования, проведенного независимой лабораторией (Vial J. et al., 2008) и посвященного сравнению оригинального препарата Таксотер и 31 его генерической формы производства Азии, Африки, стран Ближнего Востока и Латинской Америки, было изучено содержание активного доцетаксела и его примесей в лекарственной форме. Использовали метод хроматографии.

Оказалось, что более 2/3 генерических препаратов имели недостаточное содержание доцетаксела, а 74% генериков – недопустимо высокое суммарное содержание примесей. Все генерические формы характеризовались температурной нестабильностью.

Результаты исследования показали, что генерические формы доцетаксела существенно отличаются от оригинала и могут оказаться непредсказуемыми по клиническому эффекту и осложнениям. В данном обзоре используется оригинальное название препарата – Таксотер.

Клинические исследования

По данным метаанализа, комбинации таксанов с антрациклинами значительно увеличивают общую эффективность лечения и время до прогрессирования у больных

РМЖ по сравнению с антрациклинсодержащими схемами без таксанов, но не влияют на продолжительность жизни. В монорежиме таксаны не превосходят антрациклины по эффективности. И доцетаксел и паклитаксел были одобрены для применения у пациенток с метастатическим РМЖ.

В 2005 г. опубликованы первые результаты прямого сравнения эффективности доцетаксела и паклитаксела. В рандомизированном исследовании III фазы TAx 311 проведено прямое сравнение доцетаксела (n=225) в дозе 100 мг/м² (инфузия в течение 1 ч каждые 3 недели) и паклитаксела (n=224) в дозе 175 мг/м² (инфузия 3 ч каждые 3 недели) у пациенток с метастатическим РМЖ, ранее получавших терапию антрациклинами. В этом исследовании была доказана более высокая эффективность доцетаксела: медиана общей выживаемости (ОВ) пациенток с метастатическим РМЖ увеличивалась до 15,4 мес по сравнению с 12,7 мес на фоне терапии паклитакселом, то есть достигнуто достоверное увеличение ОВ на 2,7 мес. Выживаемость в течение 1 года также была выше на фоне применения доцетаксела.

Общая частота ответа в группе доцетаксела была 37%, в группе паклитаксела – 26% (p<0,05). В пользу доцетаксела также свидетельствовала продолжительность регрессии опухоли на фоне лечения, которая в каждой из групп достигла 7,5 и 4,6 мес (p<0,01) соответственно; период времени до прогрессирования составил 5,7 и 3,6 мес.

Количество и степень тяжести побочных эффектов и осложнений при использовании доцетаксела (Таксотер) и паклитаксела различались.

Фебрильная нейтропения при лечении препаратом Таксотер развивалась чаще, чем при лечении паклитакселом (15 и 2%), однако важно отметить, что больным не назначалось профилактическое применение антибиотиков и granulocytarного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Несмотря на побочные явления, медиана числа циклов химиотерапии в группе доцетаксела превосходила паклитаксел (6 против 4), что свидетельствует о более раннем прекращении лечения в группе паклитаксела в связи с прогрессированием заболевания. Кроме того, при более высокой частоте нежелательных явлений в группе доцетаксела эта разница не сказывалась на измеряемых результатах оценки качества жизни больных. Многочисленные изменения в лечении, которые появились в течение 11 лет с момента рандомизации первых пациенток в исследовании TAx 311, возможно, уменьшили значимость достигнутого результата – в первую очередь относительно профиля побочных эффектов. Клиницисты с тех пор чаще вводили более низкие дозы доцетаксела, кроме того, был изменен режим применения паклитаксела: было показано, что еженедельный режим инфузии в течение 1 ч превосходит стандартную схему назначения паклитаксела (трехчасовая инфузия 1 раз в 3 недели) при местнораспространенном и метастатическом РМЖ. Новая схема позволила улучшить ответ, но отрицательно повлияла на стоимость лечения и качество жизни пациенток. Последним новшеством стало появление паклитаксела, связанного с наночастицами.

Непрямое сравнение эффективности паклитаксела (Slamon et al., 2001) и доцетаксела (Marty et al., 2005) в комбинации с таргетной терапией трастузумабом при HER2-позитивном РМЖ также показало преимущества доцетаксела. При сопоставлении результатов двух исследований II фазы было показано, что доцетаксел является предпочтительным для применения в комбинации с таргетной терапией.

В адьювантной терапии РМЖ с инвазией в лимфоузлы доцетаксел продемонстрировал превосходство над схемами на основе антрациклинов. В исследованиях BCIRG 001

и PACS01 адьювантная химиотерапия на основе доцетаксела у больных операбельным РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов показала значительное преимущество в общей и беспрогрессивной выживаемости.

В ходе исследования BCIRG 001 выяснилось, что режим TAC (доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид) превосходит режим FAC (фторурацил, доксорубин, циклофосфамид) при использовании в адьювантной терапии (6 курсов) у больных РМЖ с вовлечением лимфоузлов и наличием минимум одного фактора высокого риска рецидива. Первичной конечной точкой была длительная безрецидивная выживаемость. При медиане наблюдения 77 мес доля пациенток без рецидива была выше в группе TAC (n=539, 87,8%), чем в группе FAC (n=521, 81,8%), что свидетельствует о снижении риска прогрессирования на 32% при применении режима, содержащего доцетаксел. Немаловажно, что преимущество доцетаксела сохранялось независимо от статуса гормональных рецепторов, наличия менопаузы, количества факторов высокого риска. Токсичность, связанная с TAC, уменьшалась при первичной профилактике с применением Г-КСФ.

В исследовании PACS01 в адьювантной терапии раннего РМЖ с вовлечением лимфоузлов сравнивались два режима: FEC (фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид) 6 курсов, а также 3 курса FEC с последующими 3 курсами монотерапии доцетакселом (FEC-D). Медиана наблюдения составила 60 мес. Пятилетние показатели выживаемости до прогрессирования составили 73,2 и 78,4% на фоне FEC и FEC-D соответственно. Многовариантный анализ, скорректированный с учетом прогностических факторов, показал снижение относительного риска рецидива на 18% при применении режима FEC-D. Пятилетняя ОВ составила 86,7 и 90,7% при FEC и FEC-D соответственно, что говорит о снижении относительного риска смерти на 27%. Режим FEC-D также продемонстрировал преимущество с точки зрения нейтропении и побочных эффектов со стороны сердца.

C. Fria и соавт. провели исследование, посвященное изучению экономической эффективности терапии паклитакселом и доцетакселом при метастатическом РМЖ. Это исследование показало, что доцетаксел обеспечивает более высокую пользу для здоровья (QALY), чем препарат сравнения. Авторы исследования утверждают: несмотря на разницу в стоимости препаратов, если принимать во внимание необходимость еженедельного введения паклитаксела и другие обстоятельства лечения, терапия доцетакселом экономически более эффективна.

В течение более 10 лет активных исследований доцетаксел изучен и одобрен для применения по 8 показаниям, проведено 19 клинических испытаний, показывающих улучшение выживаемости пациенток при опухолях молочной железы разной степени распространенности в разных линиях терапии. Помимо РМЖ, эффективность доцетаксела продемонстрирована в отношении широкого спектра различных опухолей, в том числе при немелкоклеточном раке легкого, раке предстательной железы, желудка, яичника, опухолях головы и шеи.

Сравнительные преимущества и недостатки каждого препарата (доцетаксел/паклитаксел) приведены в таблице.

Таким образом, доцетаксел (Таксотер) является эффективным средством терапии при различных анатомических локализациях опухоли и особенно при РМЖ. Таксотер входит в стандарты терапии метастатического РМЖ в адьювантном и неадьювантном режимах как в комбинации с другими цитостатиками, так и при сочетании с анти-HER/2 агентами. Препарат не требует дополнительных

Таблиця. Таксотер/паклитаксел

	Таксотер®	Паклитаксел	Дизайн
Ефективність при мРМЖ	Общая выживаемость 32%	Общая выживаемость 25%	Прямое сравнение (TAX 311)
Ефективність при HER2 мРМЖ	Общая выживаемость 61-73%	Общая выживаемость 36-52%	Непрямое сравнение
Системы для в/в инфузий	Не требуются	Нужны специальные системы	
Продолжительность инфузии	1 час	3 часа	
Нейротоксичность	Нет	Да	
Терапия рака желудка, предстательной железы, опухолей головы и шеи	Есть регистрация	Нет регистрации	
Кардиотоксичность доксорубина	Не усиливает	Усиливает	

систем для инфузии, не повышает кардиотоксичность доксорубина и не проявляет кумулятивной нейротоксичности.

Повышение частоты нейтропений во время терапии препаратом Таксотер легко предотвращается профилактическим использованием колониестимулирующих факторов (ленограстим).

Экономическое преимущество препарата Таксотер перед паклитакселем проявляется в достижении его клинической эффективности не при еженедельном применении (паклитаксел), а при трехнедельном режиме терапии.

Литература

- Vial J. et al. Pharmaceutical quality of docetaxel generics versus originator drug product: a comparative analysis. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2019-33.
- Jones S., Erban J., Overmoyer B. et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*; 23: 5542, 2005-5551.
- Hudis C., More S. Testing chemotherapy for breast cancer: Timing is everything. *Journal of Clinical Oncology* 23, № 24 (August 2005); 5434-5436.
- Slamon D., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2.
- Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2 – positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M7701 study group. *Journal of Clinical Oncology* 23, № 19 (July 2005); 4265-4274.
- Sparano J.A., Wang M., Martino S. et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 2008.
- Martin M., Segui M., Anton A. et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2010 December 2; 363: 2200-2210.
- Roche H., Fumoleau P., Spielmann M. et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS01 trial. *Journal of Clinical Oncology* 24, № 36 (December 2006); 5664-5671.
- Frias C., Cortes J., Segui M.A., Oyaguez I., Casado M.A. Cost-effectiveness analyses of docetaxel versus paclitaxel once weekly in patients with metastatic breast cancer in progression following anthracycline chemotherapy, in Spain. *Clin Transl Oncol*, 2010 Oct; 12(10): 692-700.
- Brufsky A. Nab-Paclitaxel for the treatment of breast cancer: an update across treatment settings. *Experimental Hematology & Oncology*, 2017.

НОВИНИ

Ответ Т-лимфоцитов периферической крови на интерлейкин-6 и клинический результат при раке молочной железы

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) – плеiotропный цитокин, способствующий выживанию и пролиферации раковых клеток, который вырабатывается в основном раковыми клетками, опухолевой стромой и связанными с опухолью миелоидными клетками. Повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови отрицательно коррелирует с выживаемостью онкологических больных, что, как правило, связано с прямым воздействием ИЛ-6 на опухоль.

Несмотря на хорошо известную роль оси ИЛ-6-STAT3 в стимулировании роста опухоли, о роли ИЛ-6 в иммунной модуляции известно мало. Обнаружено, что при раке молочной железы (РМЖ) нарушалась способность Т-лимфоцитов фосфорилировать как STAT1, так и STAT3. Также обнаружены изменения, указывающие на нарушение регуляции ИЛ-6 в Т-лимфоцитах периферической крови. В Т-лимфоцитах больных РМЖ обнаружена более низкая индивидуальная и комбинированная экспрессия компонентов комплекса рецептора ИЛ-6 (ИЛ-6R), gp130 и ИЛ-6R α , по сравнению со здоровыми добровольцами. Таким образом, модуляция регуляторов пути ИЛ-6, в особенности более низкая экспрессия комплекса ИЛ-6R, может способствовать потере иммунными клетками чувствительности к ИЛ-6.

Ответ на ИЛ-6 является неполноценным у пациенток с РМЖ даже при нормальном уровне ИЛ-6 в плазме (<10 пг/мл). Хотя нарушение ответа на ИЛ-6 не зависит от уровня ИЛ-6 в сыворотке, возможно, миграция через область опухоли с высокими локальными уровнями ИЛ-6 может быть достаточной для угнетения рецептора ИЛ-6 на Т-клетках при РМЖ. Снижение уровня gp130 происходит через уменьшение транскрипции, ИЛ-6R α – посредством усиленного расщепления ADAM17. Подавление экспрессии gp130, вероятно, приводит к потере плеiotропного баланса цитокинового ответа gp130 в иммунных клетках. Потеря ответа на ИЛ-6 может привести к нарушению выживаемости Т-лимфоцитов, а также нарушению дифференцировки Т-хелперов при воспалительных состояниях.

В присутствии ИЛ-6 наивные Т-лимфоциты могут дифференцироваться в Т-хелперы 17 типа. При увеличении их количества уменьшается число регуляторных Т-лимфоцитов и увеличивается число эффекторных иммунных клеток, включая цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты и натуральные киллеры. Противоопухолевая роль Т-хелперов 17 типа частично объясняется их способностью рекрутировать эффекторные цитотоксические Т-лимфоциты. Установлено, что дифференцировка Т-хелперов 17 типа из наивных CD4+Т-лимфоцитов у больных РМЖ была нарушена и коррелировала с ответом на ИЛ-6. Это свидетельствует о том, что при РМЖ ответ на ИЛ-6 в периферическом Т-лимфоците может быть связан с подавлением дифференцировки Т-хелперов 17 типа / регуляторных Т-лимфоцитов.

В настоящее время риск развития РМЖ оценивается на основании клинических и патологических параметров, получаемых только после инвазивной биопсии или хирургического вмешательства и имеющих ограниченную предиктивную силу. Сигнальный ответ на ИЛ-6 может прогнозировать клинический результат и является многообещающим неинвазивным предиктором клинического исхода при РМЖ.

Wang L. et al., IL-6 Signaling in Peripheral Blood T Cells Predicts Clinical Outcome in Breast Cancer. *Cancer Research*, 2017.

Перевела с англ. Екатерина Марушко