

Л.М. Вайнер, США

Паклитаксел в лечении рака пищевода

Ежегодно рак пищевода выявляется более чем у 10 тыс. жителей США. Выживаемость таких больных в значительной степени зависит от стадии заболевания на момент установления диагноза. Так, пациенты с I патологической стадией (T1N0M0) живут около 5 лет. Патологические стадии II и III ассоциируются с показателями 5-летней выживаемости 34 и 15% соответственно; у больных с IV стадией (метастатической) излечение невозможно. В последние годы относительно чаще диагностируются аденокарциномы пищевода и реже – плоскоклеточный рак; причины этой трансформации не ясны. В целом рак пищевода представляет трудную задачу в плане как ранней диагностики, так и эффективного лечения. Важные ключи к разгадке биологии заболевания были получены в исследовании с участием пациентов с пищеводом Барретта – доказанным предшественником аденокарциномы пищевода [1].

Паллиативный локальный контроль может быть осуществлен с помощью лучевой терапии как единственного метода или в комбинации с химиотерапией, установки пищевода стентов, брахитерапии, фотодинамической терапии. У некоторых больных с метастатическим заболеванием паллиативный эффект могут оказать 5-фторурацил, химиотерапия на основе цисплатина или комбинация 5-фторурацила и химиотерапии.

Ведение локализованного рака пищевода, направленное на излечение

Потенциально излечивающий локальный контроль может быть эффективно достигнут с помощью хирургического лечения или проведения комбинированной химиолучевой терапии. Стандартом считается хирургический метод, обеспечивающий 5-летнюю выживаемость на уровне 12-22% [2]. Комбинация химио- и лучевой терапии изучена не так хорошо, однако в исследованиях II и III фазы она ассоциировалась с 2-летней выживаемостью от 17 до 58% [3]. В то же время рандомизированные контролируемые исследования, в которых бы осуществлялось прямое сравнение эффективности хирургического лечения и химиолучевой терапии, не проводились.

Значительные перспективы имеет применение предоперационной химиотерапии с целью увеличения количества пациентов с локализованным раком пищевода, у которых можно осуществить потенциально излечивающую резекцию. Эффективность этого подхода была продемонстрирована в многочисленных исследованиях II фазы. Тем не менее ценность этих исследований в определенной мере ограничена известными недостатками, присущими нерандомизированным клиническим испытаниям. Целесообразность предоперационной лучевой терапии изучалась в небольшом количестве рандомизированных клинических исследований. В целом предоперационные химио- и лучевая терапия не увеличивали частоту хирургического излечения. Однако Walsh и соавт. [4] опубликовали обнадеживающие результаты применения предоперационной комбинированной химиолучевой терапии. В данном рандомизированном клиническом исследовании III фазы пациенты подвергались хирургическому лечению как единственному методу или с предшествующим облучением в дозе 40 Гр в сочетании с 5-фторурацилом 15 мг/кг/сут с 1-го по 5-й день и цисплатином 75 мг/м² в 7-й

день лучевой терапии. Во время операции метастазы в лимфатических узлах были обнаружены у 82% пациентов, подвергшихся только хирургическому лечению; медиана их выживаемости составила 1 мес, лишь 6% больных прожили более 3 лет. В группе, в которой проводилась предоперационная химиолучевая терапия, метастазы в лимфатических узлах во время операции были выявлены у 42% пациентов; медиана выживаемости составила 1 мес, 3-летняя выживаемость – 32%.

Паклитаксел в монотерапии при метастатическом раке пищевода

Первые доказательства эффективности паклитаксела в монотерапии были получены в исследовании Ajani и соавт. [5], в котором 50 пациентов с метастатическим раком пищевода (32 с аденокарциномой и 18 с плоскоклеточным раком) получали паклитаксел 250 мг/м² на протяжении 24 ч через 3-недельные интервалы с поддерживающим лечением гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Объективный ответ был достигнут у 16 (32%) больных; медиана выживаемости составила 13,2 мес. Вероятность ответа на лечение в этом исследовании не зависела от гистологической структуры опухоли. Полученные результаты позволили считать паклитаксел наиболее эффективным монотерапевтическим средством для лечения метастатического рака пищевода и создали фундамент для изучения комбинированных схем терапии, основанных на паклитакселе.

Комбинации на основе паклитаксела при метастатическом раке пищевода

Van der Gaast и соавт. [6] опубликовали предварительные результаты исследования I фазы паклитаксела 100-160 мг/м², назначаемого с цисплатином 60 мг/м² каждые 2 нед. Из 31 включенного пациента у 17 (55%) был получен объективный ответ. Kelsen и соавт. [7] использовали иную схему – паклитаксел 200 мг/м² в течение 24 ч, затем цисплатин 75 мг/м²; цикл повторяли каждые 3 нед. Из 20 больных у 10 (50%) был получен объективный ответ. Эти исследования свидетельствуют о том, что добавление цисплатина к паклитакселу у пациентов с метастатическим раком пищевода повышает частоту объективного ответа; тем не менее данный эффект должен быть подтвержден в рандомизированном исследовании III фазы. Роль карбоплатина в комбинации с паклитакселем при этом заболевании точно не определена.

Паклитаксел/цисплатин/5-фторурацил

Ajani и соавт. [8] изучали комбинацию паклитаксела 175 мг/м² в течение 3 ч в 1-й день с цисплатином 20 мг/м²/сут с 1-го по 5-й день и 5-фторурацилом 750 мг/м² в виде длительной внутривенной инфузии с 1-го по 5-й день циклами каждые 4 нед. Объективный ответ наблюдался у 15 больных из 39, причем у одного пациента он был полным; общая частота ответа составила 39%. Используемая схема характеризовалась высокой токсичностью; 7 пациентов были госпитализированы по причине фебрильной нейтропении. Повышение токсичности без улучшения объективного ответа указывает, по-видимому, на бесперспективность дальнейших исследований данной комбинации при метастатическом раке пищевода.

Предоперационная химиотерапия на основе паклитаксела

Kelsen и соавт. [7] наблюдали 17 пациентов, которым перед операцией был назначен паклитаксел 200 мг/м² в течение 24 ч, затем цисплатин 75 мг/м² (не менее двух циклов). Лечение хорошо переносилось, из 9 прооперированных больных у 1 пациента получена полная патологическая ремиссия. Belani и соавт. [9] опубликовали предварительные результаты исследования, в котором применялась предоперационная химиотерапия, состоящая из паклитаксела 175 мг/м² в течение 3 ч в 1-й день, цисплатина 20 мг/м² с 1-го по 4-й день и 5-фторурацила 1000 мг/м²/сут в виде длительной внутривенной инфузии с 1-го по 4-й день. После двух циклов (интервал – 21 день) следовало хирургическое лечение, после чего проводили еще два цикла (также с 21-дневным интервалом). Из 18 больных 17 пациентам была выполнена резекция и в последующем 15 больным назначена послеоперационная химиотерапия. Показатель 1-летней выживаемости составил 82%. Полученные результаты демонстрируют осуществимость предоперационной химиотерапии на основе паклитаксела и являются фундаментом для проведения соответствующих исследований III фазы.

Предоперационная химиолучевая терапия

В таблице приведены результаты пяти исследований [10-14], в которых паклитаксел использовался в комбинации с цисплатином (или карбоплатином) в исследовании Hainsworth и соавт. [14] и лучевой терапией в дозах от 30 до 60 Гр. В трех из этих исследований также применялся 5-фторурацил. Общая токсичность указанных схем варьировала от умеренной (относительная токсичность 2 степени) до тяжелой (относительная

токсичность 4 степени). Схемы с наиболее высокими дозами радиации были самыми токсичными. Частота патологического полного ответа составляла от 12,5 [12] до 69% [14].

Выводы

Исследования, представленные в настоящем обзоре, свидетельствуют о том, что паклитаксел при назначении в монотерапии является эффективным препаратом для лечения метастатического рака пищевода. При добавлении к паклитакселу цисплатина частота ответа увеличивается, однако дополнительное назначение 5-фторурацила как третьего препарата сопровождается неприемлемо высокой токсичностью, не улучшая исходы лечения. Роль химиотерапии на основе паклитаксела, а также предоперационной (неoadъювантной) химиолучевой терапии с паклитакселем нуждается в дальнейшем изучении. Значение паклитаксела в качестве послеоперационной (адъювантной) терапии также является областью для будущих исследований. Эффективность карбоплатина в монотерапии при раке пищевода не доказана, однако использование этого препарата в комбинации с паклитакселем требует дальнейшего изучения, так как в одном из исследований II фазы при злокачественных новообразованиях другой локализации [15] данная комбинация продемонстрировала сопоставимую эффективность и была более удобной в применении по сравнению с цисплатином/паклитакселем.

Seminars in Oncology 1999; 26 (1), Supp. 2: 106-108
Список литературы находится в редакции.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



Л.М. Вайнер

Паклітаксел-ТЕВА

паклітаксел • концентрат для приготування розчину для інфузій



Вироблено в Європі

Лікарська форма

Концентрат для приготування розчину для інфузій, 6 мг/мл у флаконах

Склад

5 мл (30 мг), 16,7 мл (100 мг), 50 мл (300 мг) у флаконі, 1 мл розчину містить 6 мг паклітакселу

Сучасна терапія

- раку яєчників
- раку молочної залози
- прогресуючого недрібноклітинного раку легень
- саркоми Капоші у хворих на СНІД

Паклітаксел-ТЕВА

- Після відкриття флакона концентрат для приготування розчину для інфузій є стабільним протягом 28 діб у разі зберігання при кімнатній температурі (25 °C).
- TevaGuard – прозоре захисне покриття, вживане на флаконах в онкологічній практиці препаратів Тева.



Онкологія

ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»
03080, м. Київ, вул. Фізкультури 30-В, БЦ «Фармпейс», 6-й поверх.
Тел.: (38044) 594 70 80, факс: (38044) 594 70 81
www.teva.ua

Количество пациентов	Доза радиации (Гр)	Паклитаксел (мг/м ²)	Цисплатин (мг/м ²)	5-Фторурацил (мг/м ²)	Относительная токсичность (0-4)	Пациенты с ППО/всего пациентов	Исследование
40	58,5	100*	20*	800 [†]	4	14/36	Wright et al. [10]
21	60	50*	25*	200 [‡]	4	2/15	Weiner et al. [11]
14	40	60*	25*	–	2	1/8	Safra et al. [12]
20	30	175 [§]	75 [§]	–	2	3/19	Blanke et al. [13]
25	45	200 [§]	AUC 6 [§]	225 [‡]	3	9/13	Hainsworth et al. [14]

Примечания: ППО – патологический полный ответ; * еженедельно; [†] 4-дневная непрерывная инфузия; [‡] непрерывная инфузия на протяжении лучевой терапии; [§] каждые 3 нед; площадь под кривой «концентрация–время» для карбоплатина.