

В.А. Ковтун
К.В. Гаевой
В.В. Севидов

Полтавский областной
клинический онкологический
диспансер, Полтава

Кременчугский областной
онкологический диспансер,
Кременчуг, Украина

ДЛИТЕЛЬНАЯ ИНФУЗИЯ ДОЦЕТАКСЕЛА (ТАКСОТЕРА) В ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ 2-й ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМИ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Ключевые слова: солидные опухоли, полихимиотерапия второй линии, Таксотер.

Резюме. Приведена методика и результаты (переносимость, объективный ответ) использования доцетаксела (Таксотер «Санофи-Авентис Групп») путем длительной инфузии во 2-й линии полихимиотерапии при лечении пациентов с прогрессирующими солидными опухолями.

ВВЕДЕНИЕ

Таксаны — группа препаратов растительного происхождения, оказавшихся высокоэффективными при лечении больных с различными злокачественными опухолями: молочной железы, яичника, желудка, легкого; неходжкинскими лимфомами, плоскоклеточным раком органов головы и шеи [1, 3, 5]. Противоопухолевая эффективность достигает 40–50% при удовлетворительной переносимости препаратов. Сравнительно новым препаратом является доцетаксел (Таксотер «Санофи-Авентис Групп»), синтезированный в 1986 г. из биомассы игл европейского тиса (*Taxus baccatus*), цитотоксический эффект которого обусловлен действием на микротрубочки, участвующие в формировании цитоскелета, образовании веретена деления при митозе. Особенно высокая эффективность препарата отмечена при метастатическом поражении печени, лимфатических узлов, легких; при этом реализация положительного эффекта описывается спустя несколько месяцев после окончания терапии таксанами [2].

Применение Таксотера как в качестве монотерапии, так и в схемах полихимиотерапии (ПХТ) в многочисленных публикациях рассматривается как стандарт адъювантной лекарственной терапии 1-й линии при раке молочной железы, яичника, мелкоклеточном раке легкого [2, 4], однако большинству пациентов ввиду высокой стоимости препарата такая терапия не доступна. Поэтому большинство практических онкологов в адъювантных, неоадъювантных режимах в 1-й линии ПХТ применяют платиносодержащие схемы, схемы, включающие антрациклин, при повторении которых зачастую исчерпывается лимит кумулятивной токсичности суммарной дозы препаратов. В случаях прогрессирования процесса возникает необходимость введения Таксотера во 2-ю линию лекарственной терапии. Преимуществом препарата является хорошая биодоступность; отсутствие перекрестной и прямой резистентности, ввиду различных точек приложения

в клеточном цикле; высокий уровень синергизма с алкилирующими препаратами, другими цитостатиками растительного происхождения, антиметаболитами; удобство и простота в применении.

Хорошая растворимость Таксотера, стабильность в растворе, линейная кривая фармакокинетики позволили предположить, что увеличение времени инфузии препарата с максимально возможной концентрацией в растворе создаст постоянную активную концентрацию, что способствует более длительному воздействию последнего на опухолевые клетки и соответственно улучшит ответ на лечение.

Цель работы — изучение эффективности лечения больных с прогрессирующими солидными опухолями разного генеза препаратом доцетаксел (Таксотер «Санофи-Авентис Групп») путем длительной его инфузии в различных режимах ПХТ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 15 пациентов с прогрессирующим раком различной локализации, которым ранее (в 1-й линии) в неоадъювантном или адъювантном режиме применяли ПХТ «нетаксановыми» препаратами. Возраст пациентов колебался от 21 года до 66 лет. Из них больные раком яичника — 4; раком молочной железы — 3; раком желудка — 3; немелкоклеточным раком легкого — 2; злокачественной тимомой — 3. Лечение проводили соответственно локализации опухоли с использованием разных химиотерапевтических режимов (таблица).

Таблица

Схемы ПХТ, использованные во 2-й линии лечения больных

ТАС	Доцетаксел 75 мг/м ² 1-й день, эпирубицин 70–90 мг/м ² 1-й и 8-й дни, циклофосфамид 650 мг/м ² 1-й и 8-й дни
ТР	Доцетаксел 75 мг/м ² 1-й день, цисплатин 75 мг/м ² 1-й день
ТСР	Доцетаксел 75 мг/м ² 1-й день, цисплатин 75 мг/м ² 1-й день, циклофосфамид 650 мг/м ² 1-й день
ТФР	Доцетаксел 75 мг/м ² 1-й день, флуороурацил 500 мг/м ² 1–5-й дни, цисплатин 75 мг/м ² 2-й день
ТЕВ	Доцетаксел 75 мг/м ² 1-й день, этопозид 160 мг/м ² 1–3-й дни, блеомицин 15 мг 1-й и 8-й дни

У всех пациентов перед проведением лечения оценивали общее состояние (ECOG = 0–1), показатели периферической крови, результаты печеноч-

ных проб. Премедикация включала: димедрол — 20 мг, дексаметазон — 20 мг за 8 час до инфузии, дексаметазон — 12 мг непосредственно перед инфузией и еще в течение 3 суток, гистодил — 300 мг ежедневно. Выполняли катетеризацию периферической вены и после краткой гидратации для адекватного наполнения вены проводили 8-часовую инфузию препарата Таксотер шприцевым насосом ДШ-07 (Беларусь). Курсовая доза препарата составляла 75 мг/м², концентрация в вводимом растворе колебалась в пределах 0,8–1,2 мг в 1 мл. Объем раствора определяли по общему для таксанов соотношению: расчетная доза/1,2 (1,2 мг — предельная концентрация таксола в 1 мл [5], для доцетаксела она составляет 1,6 мг). Проводили от 2 до 6 курсов ПХТ в зависимости от клинической ситуации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценку результатов терапии проводили по двум критериям: переносимость терапии и развитие осложнений; непосредственные результаты лечения. Гематологическую токсичность в виде лейкопений I–III степени отмечали у 6 (40,0%) пациентов, она носила кратковременный характер без эпизодов гипертермии и корректировалась без применения колониестимулирующих факторов. Нейротоксических, гастроинтестинальных осложнений, реакций гиперчувствительности не отмечали. В результате ни у одного пациента не было удлинения интервала между курсами ПХТ, не требовалась серьезная корригирующая терапия. Как указывалось, концентрация препарата в вводимом растворе колебалась в пределах 0,8–1,2 мг/мл, превышение концентрации препарата более 1,2 мг/мл приводило к развитию асептических флебитов, зарегистрированных у 2 пациенток и представлявших собой в отдаленные сроки наблюдения, после окончания лечения (через 3–6 мес), ограниченные болезненные кожные инфильтраты.

Общий эффект лечения (ЧР, ПР, СП) отмечали у 12 (80,0%) больных. 9 (60,0%) больных пережили год и наблюдаются в настоящее время.

Медиана времени до прогрессирования процесса составляла 48 нед, медиана выживаемости — 70 нед, что в целом согласуется с литературными данными.

Ввиду неоднородности выборки пациентов, полученные данные не могут быть отнесены к определенному типу опухоли, однако на наш взгляд, до-

статочно убедительно свидетельствуют об эффективности методики в целом.

ВЫВОДЫ

1. Применение Таксотера при прогрессирующем раке во 2-й линии ПХТ достаточно эффективно при большинстве солидных опухолей и позволяет значительно улучшить непосредственные результаты лечения.

2. Длительная инфузия Таксотера повышает частоту позитивных ответов на проводимую терапию, обладает более благоприятным токсическим профилем в сравнении с рекомендуемым режимом введения препарата и может проводиться в различных комбинациях с другими цитостатиками.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Переводчикова НИ.** Таксол в клинической практике / Под ред. НИ Переводчиковой/ Москва: Полина, 2001. 239.
2. **Горбунова ВА, Орел НФ, Борисова ТА и др.** Возможность использования таксотера при различных солидных опухолях. Онкология 2003; 5 (1): 36–42.
3. **Орел НФ.** Таксаны и ингибиторы топоизомеразы I в химиотерапии рака желудка. Онкология 2003; 5 (2): 111–5.
4. **Свінціцький ВС.** Поширений рак яєчника: ад'ювантна хіміотерапія з використанням доцетакселу. Онкологія 2005; 7 (1): 71–4.
5. **Возный ЭК.** Паклитаксел (таксол): новые возможности. Еженедельный режим введения. Современ онкология 2001; 3 (4)

LONG-TERM INFUSION OF DOCETAXEL (TAXOTERE) DURING 2ND LINE POLYCHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE SOLID TUMORS

V.A. Kovtun, K.V. Gayevoy, V.V. Sevidov

Summary. *Methodology and results (acceptability, unbiased response) of docetaxel application (Taxotere «Sanofi-Aventis Group») by long-term infusion during 2nd line polychemotherapy in patients with progressive solid tumors were introduced.*

Key Words: solid tumors, 2nd line polychemotherapy, Taxotere.

Адрес для переписки:

Ковтун В.А.
36000, Полтава, ул. Володарского, 7А
Полтавский областной клинический онкологический диспансер