

**Ключевые слова:** рак яичника, химиотерапия, комплексное лечение, Паклитаксел, эффективность, токсичность.

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПАКЛИТАКСЕЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКА

**Резюме.** Представлены результаты кооперативных клинических испытаний, в которых изучали эффективность и безопасность разных режимов применения Паклитаксела в моно- и комбинированной химиотерапии (ХТ) больных раком яичника (РЯ). Продемонстрирована высокая эффективность паклитаксел–платиносодержащих режимов в 1-й линии ХТ, особенно при наличии у больной нескольких прогностических неблагоприятных факторов; монотерапии Паклитакселом — во 2-й линии лечения при резистентности к производным платины; комбинаций (в том числе трехкомпонентных) Паклитаксела с другими химиопрепаратами — во 2-й линии при прогрессирующей РЯ как у платиночувствительных, так и у платинорезистентных больных. Комбинация Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC 5–7 (1 раз в 3 нед, всего 6 циклов) включена в международные стандарты лечения, в том числе и в Украине.

Паклитаксел — антимитоген растительного происхождения, действующий на микротрубочковый аппарат клетки. Он стимулирует синтез микротрубочек из димеров тубулина и стабилизирует их, предотвращая деполимеризацию. Эффектами Паклитаксела являются нарушение нормального процесса динамической реорганизации микротрубочковых сетей в интерфазе и при митозе; образование аномальных структур на протяжении клеточного цикла, а также множественных звездчатых структур из микротрубочек во время митоза. За 10 лет применения Паклитаксела у пациентов со злокачественными новообразованиями разработаны основные показания и схемы при лечении больных раком молочной железы, легкого, яичника, слизистой полости рта, рото- и носоглотки, гортани, саркомы Капоши у больных СПИДом. Такой широкий спектр противоопухолевой активности позволяет искать новые возможности применения Паклитаксела при резистентности опухолей к химиопрепаратам (ХП) иных групп, исследовать его эффективность при новых локализациях и редких гистологических вариантах злокачественных опухолей, а также разрабатывать новые режимы и комбинации введения.

**Теоретические и практические аспекты выбора режима введения Паклитаксела.** При изучении фармакокинетики препарата установлено, что 89–98% Паклитаксела связывается с белками плазмы крови. Его метаболизм у человека изучен еще не полностью. С мочой в неизменном виде выводится 1,3–12,6% введенной дозы, что свидетельствует о значительном непочечном клиренсе. Паклитаксел метаболизируется преимущественно в печени и выводится в основном с желчью. Вероятно, метаболизм препарата происходит при участии изоферментов цитохрома P450, в частности CYP 2C8 и CYP 3A4.

Клинические исследования продемонстрировали, что основной метаболической трансформацией у человека является CYP 2C8-опосредованное преобразование Паклитаксела в 6 $\alpha$ -гидроксипаклитаксел. Гидроксилированные метаболиты Паклитаксела — 3'-р-дигидроксипаклитаксел и 6 $\alpha$ -3'-р-гидроксипаклитаксел, образование которых катализируется соответственно изоферментами CYP 3A4, CYP 2C8 и CYP 3A4, образуются в значительно меньшем количестве. Влияние нарушений функции почек и печени на метаболизм Паклитаксела при наиболее распространенном временном режиме — 3-часовой инфузии — формально не изучали.\*

Интересно вспомнить, что клинические исследования Паклитаксела чуть было не завершились на этапе I фазы вследствие высокой частоты случаев угрожающей жизни реакции повышенной чувствительности [1]. Однако включение в терапию профилактических медикаментозных средств и увеличение длительности инфузии до 24 ч снизило риск таких реакций и позволило завершить начальный этап клинических исследований этого одного из наиболее действенных современных противоопухолевых ХП [2]. В дальнейшем проведены многочисленные исследования различных режимов введения Паклитаксела. Было показано, что медикаментозная подготовка одинаково эффективна и достаточна для предотвращения реакций повышенной чувствительности при введении препарата в форме инфузий разной длительности (1, 3 или 24 ч) [3, 4]. Были исследованы также режимы более длительного введения (96 и 120 ч) [5, 6]. Проведен анализ осуществимости и профилей токсичности при дробном введении на протяжении 3

\* Публикация подготовлена по материалам, предоставленным компанией «Тева Украина».

или 5 дней, в форме часовой инфузии, без медикаментозной подготовки [7].

С середины 90-х годов XX ст. существенно возрос интерес к коротким инфузиям Паклитаксела, проводимым 1 раз в нед. Паклитаксел является фазоспецифичным цитостатиком, действующим на клетки опухоли в фазе G2|M клеточного цикла, поэтому его повторное введение 1 раз в нед приводит к увеличению числа делящихся клеток, попадающих под воздействие именно в этой фазе, и, соответственно, к увеличению их гибели [8]. Более длительная экспозиция ХП, возникающая вследствие его ежедневного введения, может усилить эффект и за счет повышения антиангиогенного воздействия, и увеличения апоптоза клеток опухоли [9]. В рандомизированном исследовании было показано, что при раке яичника (РЯ) короткие еженедельные инфузии невысоких доз (60–90 мг/м<sup>2</sup>) так же эффективны, как и стандартные режимы. В исследование было включено 208 больных РЯ, ранее получавших терапию с препаратами платины: I группа получала Паклитаксел 1 раз в 3 нед (200 мг/м<sup>2</sup>, 3 час); II — еженедельно (67 мг/м<sup>2</sup>, 3 ч; при этом курсовая доза за 3 нед составила почти 210 мг/м<sup>2</sup>). Эффективность лечения была приблизительно одинаковой (37 и 35% соответственно) при медиане общей выживаемости 14,7 и 13,6 мес. Токсичность стандартного режима оказалась существенно выше: нейтропения 3–4 ст. 45 против 18%, нейропатия 3 ст. 29 против 11%, алоpecia 79 против 46% [10]. В другом исследовании применяли еженедельные введения Паклитаксела по 80 мг/м<sup>2</sup>, 1 ч: общая эффективность у пациенток с прогрессирующим платинорезистентным РЯ — 55%, стабилизация достигнута еще у 20% [11]. На 14-м Международном конгрессе по противораковой терапии [12] отмечалось, что Паклитаксел в режиме еженедельных введений является самым активным препаратом для моноХТ 2-й линии у платинорезистентных больных (общая эффективность — 33–47%), значительно превосходит гемцитабин (19%), оральные этопозид (27%), липосомальный доксорубин (10%) и топотекан (10%).

Таким образом, существует возможность выбора из не менее 6 различных режимов введения Паклитаксела. Какой из них является «терапевтически» оптимальным? Однозначный ответ на этот вопрос пока отсутствует, хотя наибольшее распространение в разных клинических ситуациях и режимах полихимиотерапии (ПХТ) получили 3-часовая инфузия 175 мг/м<sup>2</sup> и 24-часовая инфузия 135 мг/м<sup>2</sup>. Оптимальный выбор основывается на балансе эффективности и токсичности каждого из рассматриваемых режимов с учетом клинических характеристик пациента.

Для лучшего понимания, что именно стоит за различными режимами введения Паклитаксела в клинической практике, проанализированы практические и теоретические аспекты вопроса [13]. С технической точки зрения, безусловно, более удобным является кратковременное введение. Однако дли-

тельные режимы теоретически более благоприятны при использовании циклоспецифических и фазоспецифических ХП. Данные исследований *in vitro* свидетельствуют, что при увеличении времени воздействия на различные опухолевые клетки Паклитаксел характеризуется более высокой цитотоксичностью, чем при воздействии более высокой дозой на протяжении более короткого периода [14]. Увеличение продолжительности воздействия повышает эффективность в случае резистентности клеток ко многим лекарственным препаратам [15]. При проведении инфузии продолжительностью > 72 ч не требуется медикаментозной подготовки.

Казалось бы, короткие инфузии — не лучший терапевтический выбор. Однако исследования результатов применения таких режимов выявили неожиданные свойства фармакологического действия Паклитаксела. Изменение фармакокинетических параметров нелинейно и характеризуется насыщаемым распределением, насыщаемым метаболическим преобразованием и насыщаемым выведением. Это означает, что увеличение или уменьшение дозы препарата приводят к увеличению или уменьшению его максимальной концентрации и воздействия, не пропорциональным изменению введенной дозы. Отсутствие прямой зависимости, в свою очередь, подразумевает риск повышения токсичного воздействия при повышении дозы или непредсказуемого снижения противоопухолевой активности при ее снижении. Важным является факт, что размах нелинейного изменения действия ХП, обусловленный изменением фармакокинетических параметров, возрастает при сокращении продолжительности инфузии. Предполагалось, что клинические риски, обусловленные нелинейностью параметров, при сокращении длительности инфузии также возрастают. Однако во многих исследованиях показано, что нейтропения при введении препарата в форме 3-часовой инфузии развивается достоверно реже, и тяжесть ее ниже, чем при использовании 24-часового режима [3]. Снижение уровня токсичности при коротких инфузиях противоречило тому, что при использовании таких режимов повышается концентрация ХП в плазме крови и общий показатель его воздействия. Оказалось, что тяжесть нейтропении нелинейно зависит от продолжительности периода, в течение которого концентрация Паклитаксела в плазме крови превышает определенное пороговое значение. При коротких инфузиях такой период значительно сокращается. Следует также учитывать, что проявления токсического и противоопухолевого действия определяют различные пороговые концентрации. Как следствие, взаимозависимость показателей концентрации в плазме крови, продолжительности воздействия и ответа опухоли может быть различной при различных типах опухолей, а также зависеть от индивидуальной переносимости препарата пациентом, от сопутствующих заболеваний, функционального состояния печени и почек.

Сторонники длительных инфузий указывают, что 3- и 24-часовые режимы слишком близки, и клинически достоверные различия при их использовании выявить трудно. Имеется достаточно давняя информация о развитии при 96-часовой инфузии Паклитаксела объективного ответа у 48% пациенток с устойчивым к антрациклинам раком молочной железы (РМЖ). Подтверждена активность такого же режима в терапии больных РМЖ, прогрессирующим на фоне введения Паклитаксела в форме 3-часовой инфузии [16]. Однако использование 96-часового режима не стало стандартом.

При обсуждении режимов введения Паклитаксела нельзя не упомянуть еще два важных аспекта: наличие в составе препарата кремофора EL; роль режима введения при комбинации Паклитаксела с другими лекарственными препаратами. Наполнитель Паклитаксела не является инертным веществом, не участвующим во взаимоотношениях между организмом хозяина, опухолью и препаратом. Весьма вероятно, что именно он выполняет роль пускового механизма реакций гиперчувствительности. В концентрациях, достигаемых при 3-часовой инфузии Паклитаксела, кремофор способствует появлению клеток-ревертантов, обладающих резистентностью ко многим лекарственным препаратам; в высокой концентрации он может также противодействовать цитотоксическому действию Паклитаксела [14, 17]. Учитывая изложенное, важно помнить, что при изменении режима введения Паклитаксела изменяются и концентрации других активных компонентов препарата, отдельное действие которых не удается отличить от действия Паклитаксела.

При комбинированной терапии уже достаточно давно отмечена различная переносимость Паклитаксела в случаях применения разных схем (различной последовательности) введения препаратов. В качестве примера можно привести комбинацию «паклитаксел, антрациклины». Клинические различия, обусловленные порядком введения, наблюдали при 24-часовой (но не 3-часовой) инфузии Паклитаксела. При 3-часовых инфузиях отмечено изменение фармакокинетики доксорубина, не зависящее от порядка введения препаратов [18]. Вероятно, что при применении различных режимов введения Паклитаксела в различной мере активируются и механизмы синергического взаимодействия препаратов. Сказанное может быть справедливо и для иных комбинаций Паклитаксела с противоопухолевыми средствами.

**Паклитаксел в химиотерапии при раке яичника (РЯ).** Актуальность проблемы лекарственного лечения при этой патологии определяется неуклонным ростом заболеваемости и высокой частотой диссеминированных форм РЯ. Применение только хирургического метода лечения возможно при IAB стадии у пациенток с низким риском рецидивирования. Во всех остальных случаях ХТ (неoadъювантная и/или адъювантная) обязательно входит в комплекс лечебных мероприятий, а при IV стадии заболевания или прогрессировании процесса стано-

вится основным методом лечения. Роль ХТ у больных РЯ хорошо изучена и имеет свои стандарты, что во многом объясняется высокой химиочувствительностью этой опухоли. Повышение эффективности лечения таких больных связано с поисками новых противоопухолевых ХП. В 80-х годах XX ст. появились препараты платины, которые сохраняют прочные позиции в комбинированной ХТ при РЯ до настоящего времени. Их применение позволило достичь общей эффективности 64%, а число полных регрессий (ПР) составило 35%. Длительное время наиболее активной схемой считалась СР (цисплатин + циклофосфамид). Внедрение в 90-х годах в клиническую практику принципиально новых ХП, характеризующихся уникальным механизмом действия, — таксанов (в первую очередь Паклитаксела) позволило достичь еще более значительных результатов: повысить объективный ответ до 79, а частоту ПР — до 46% [8, 19].

Паклитаксел — первый препарат из группы таксанов, продемонстрировавший высокую активность (16–50%) при лечении пациенток с РЯ, резистентным к препаратам платины [20]. Его широкое применение в США у больных РЯ началось с декабря 1992 г., а в апреле 1998 г. в комбинации с карбоплатином он был одобрен FDA (Управлением по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США) для 1-й линии ХТ РЯ и прочно вошел в стандарты лечения. За это время был проведен ряд рандомизированных клинических испытаний Паклитаксела (как в монорежиме, так и в комбинации с цис- или карбоплатином) в различных дозировках, отработывались оптимальные режимы. Клинические испытания (II фаза) начались с доз препарата > 200 мг/м<sup>2</sup> [21, 22], однако в связи с высокой гематологической токсичностью, в последующих исследованиях II [26] и III [3, 23] фазы проведено сравнительное изучение более низких доз (175 и 135 мг/м<sup>2</sup>) и двух режимов введения (3 и 24 ч).

Первоначально Паклитаксел исследовали в монорежиме как препарат 2-й линии лечения платино-резистентных больных РЯ [8]. Эффективность лечения в различных исследованиях колебалась от 13 до 38%, медиана выживаемости — от 9,6 до 13,2 мес; оптимальным в моноХТ был признан режим 175 мг/м<sup>2</sup>, 3-часовая инфузия 1 раз в 3 нед. Этот режим в настоящее время считается стандартным и широко применяется на практике. При нарушении функции печени дозу рекомендовано уменьшать до 135 мг/м<sup>2</sup> и ниже.

Следующим этапом клинических исследований стало изучение Паклитаксела в комбинированной ХТ 1-й линии у больных диссеминированным РЯ [23]. Экспериментально было установлено, что очень важной является последовательность введения ХП: Паклитаксел следует вводить перед цисплатином, так как производные платины увеличивают число клеток в S-фазе и последующее введение Паклитаксела оказывается неэффективным. Кроме того, введение цисплатина перед Паклитаксе-

лом увеличивает токсичность последнего, возможно, за счет модулирующего действия цисплатина на ферменты цитохрома P450. Результаты рандомизированных международных исследований GOG-111 [24], OV-10 [25], сравнивающих схему ТР (Паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> 24 ч + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>) со стандартной в то время схемой СР, показали преимущества первой (по объективному ответу, частоте ПР и медиане выживаемости (МВ)). Попытка дополнительно повысить эффективность ТР за счет интенсификации режима (GOG-114) не дала ожидаемых результатов [27].

С целью предотвращения повышения нейротоксичности Паклитаксела при переходе на режим введения 175 мг/м<sup>2</sup> 3 ч, а также учитывая нефро-, ото- и нейротоксичность цисплатина, последующие исследования (GOG-158, Немецко-Австрийской группы (AGO) и Датско-Голландской группы) были посвящены выяснению возможности замены последнего на карбоплатин в 1-й линии ХТ больных РЯ [30, 28, 29]. Как непосредственные, так и отдаленные результаты показали равную эффективность лечения, а также значительное снижение токсичности при замене цисплатина карбоплатином. В настоящее время в странах Европы и США комбинация Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> 3 ч + карбоплатин АUC 5–7 (1 раз в 3 нед 6 циклов) признана «золотым стандартом» 1-й линии ХТ при диссеминированном РЯ. Особенно велико преимущество этой схемы у пациенток с неблагоприятным прогнозом, с остаточной опухолью > 1 см [19].

Рандомизированные исследования лечения при рецидивах РЯ у платиночувствительных больных (ICON4/OVAR2.2 [31], испанской группы [32]) также однозначно продемонстрировали преимущества комбинаций с Паклитакселом по сравнению с одними производными платины как по непосредственным, так и по отдаленным результатам.

Изучение более агрессивных режимов, включающих Паклитаксел, в сравнении с режимом паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC6 не продемонстрировало достоверного повышения эффективности лечения при повышении токсичности [33, 34].

В эксперименте был обнаружен терапевтический синергизм Паклитаксела с гемцитабином, топотеканом, флуороурацилом, циклофосфамидом, этопозидом, винкристином [35]. Это послужило основанием для изучения новых схем лечения РЯ. Перспективны результаты применения режимов, включающих Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> 3 ч [36, 37, 38] или 110 мг/м<sup>2</sup> 24 ч [39] + препараты платины + топотекан; Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> 3 ч + препараты платины + гемцитабин [40]; Паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> 3 ч + цисплатин + ифосфамид [41]; Паклитаксел 120–135 мг/м<sup>2</sup> 2/3 ч + карбоплатин АUC5 + алтретамин [19]. Следует, однако, отметить, что данные исследования не рандомизированы.

Проводятся исследования, преследующие конкретные узкие цели, например: GOG 157 и GOG 175 — роль Паклитаксела при ранних стадиях РЯ (I–II ст.) у больных с высоким риском развития рецидива заболевания; SWOG, GOG 178 и протокол итальянской груп-

пы — роль консолидирующей терапии Паклитакселом в стандартном и еженедельном режимах при достижении полной ремиссии у больных с диссеминированным РЯ; EORTC–GCG — эффективность нового режима Паклитаксела с топотеканом, а также роль и место циторедуктивной операции при лечении Паклитакселом и цисплатином.

При наличии неблагоприятных факторов для проведения первичной циторедукции лечение начинают с неoadъювантной химиотерапии (НАХТ), используя режимы, включающие Паклитаксел. Проведение комбинированной НАХТ существенно снижает скорость накопления асцита и плеврита, увеличивает резектабельность РЯ за счет объективного ответа, дает возможность чаще выполнять оптимальные хирургические вмешательства. В настоящее время в онкогинекологической литературе идет активная дискуссия о преимуществах и недостатках при лечении пациенток с запущенным РЯ эндоабдоминального способа введения химиотерапевтических препаратов по сравнению с внутривенным. Основным преимуществом эндоабдоминального введения является снижение общего токсического эффекта и существенное повышение (в 10 раз) концентрации ХП в брюшной полости [42]. В Национальном институте рака М3 Украины внедрена методика комбинированной НАХТ (одновременное внутривенное и эндоабдоминальное введение ХП в стандартных дозах), эффективность которой подтверждена морфометрическими исследованиями. Выраженный лечебный патоморфоз с девитализацией и уменьшением объема паренхимы достоверно чаще (p < 0,05) наблюдали после комбинированной НАХТ (с использованием таксан-платиносодержащих режимов — в 38,1%, платиносодержащих режимов — 32,3%) по сравнению с иными способами введения (внутривенным или эндоабдоминальным). При использовании таксан-содержащих режимов НАХТ оптимальные циторедуктивные операции были проведены у 46% пациенток, платиносодержащих режимов — у 35,5%, иных режимов — у 18,6% (p < 0,05). Отдаленные результаты лечения (показатели общей и безрецидивной выживаемости) в большей мере зависели от объема оперативной циторедукции (оптимальный, субоптимальный, неоптимальный), чем от режима адъювантной химиотерапии (АХТ). Однако отмечено, что наиболее высокие показатели (p < 0,05) выживаемости, медианы выживаемости и длительности безрецидивного периода были у пациенток, которым в комбинированной АХТ применяли таксан-содержащие режимы и режим СР/САР [43].

Важным направлением является разработка режимов последовательного применения различных комбинаций [44, 45, 46, 47, 48].

Таким образом, все кооперированные исследования продемонстрировали высокую эффективность паклитаксел–платиносодержащих режимов, а также трехкомпонентных схем. С учетом высокой эф-

фективности Паклитаксела при РЯ его необходимо включать в схемы 1-й линии ХТ, особенно при наличии у больной нескольких прогностических неблагоприятных факторов. Комбинация Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АУС 5–7 (1 раз в 3 нед, всего 6 циклов) — это «золотой стандарт» 1-й линии ХТ при РЯ. Паклитаксел в режиме еженедельных введений на сегодняшний день является самым активным препаратом для монотерапии 2-й линии при резистентности к производным платины. Включение Паклитаксела в комбинации (в том числе трехкомпонентные) 2-й линии при прогрессировании РЯ должно быть обязательным как для платиночувствительных, так и для платинорезистентных больных. Применение таких комбинаций может быть ограничено появлением миело- и нейротоксичности [44].

Целесообразны исследования и других режимов Паклитаксела, особенно при разработке новых клинических показаний к его применению. При этом следует помнить, что при различных заболеваниях и клинических ситуациях оптимальными могут быть различные режимы.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Weiss RB, Donchowc RC, Wicrnik PH, *et al.* Hypersensitivity reactions mm taxol. J Clin Oncol 1990; **8**: 1263–8.
- Arbuck SG, Blaylock BA. Dose und schedule issues. /Eds: WP McGuire, EK Rowinsky / In: Paclitaxel in Cancer Treatment. New York: Marcel Dekker Inc, 1995: 151–73.
- Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, *et al.* European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. J Clin Oncol 1994; **12** (12): 2654–66.
- Hainsworth JD, Greco FA. Paclitaxel administered by 1-hour infusion. Preliminary results of a phase I/II trial comparing two schedules. Cancer 1994; **74**: 1377–82.
- Spriggs DR, Tondini C. Taxol administered as a 120-hour infusion. Inv New Drugs 1992; **10**: 275–8.
- Wilson WH, Berg SL, Bryant G, *et al.* Paclitaxel in doxorubicin-refractory or mitoxantrone-refractory breast cancer: A phase I/II trial of 96-hour infusion. J Clin Oncol 1994; **12**: 1621–9.
- Lokich J, Anderson N, Bern M, *et al.* Multi-day fractionated administration schedule for paclitaxel. Ann Oncol 1995; **6** (9): 883–5.
- Манзюк ЛВ. Дозы и режимы введения таксола. // Под ред: НИ Переводчикова / Таксол в клинической практике. Москва: Полина, 2001: 25–54.
- Milross CG, Mason KA, Hunter NR, *et al.* Relationship of mitotic arrest and apoptosis to antitumor effect of paclitaxel. J Nat Cancer Inst 1996; **88**: 1308–14.
- Anderson H, Boman K, Ridderhein N, *et al.* An updated analysis of randomized study of single agent paclitaxel (P) given weekly versus every 3 weeks to patients with ovarian cancer treated with prior platinum therapy. Proc ASCO 2000; **19**: 380a (abs 1505).
- Kern J, Trope C, Baekelandt M, *et al.* A study weekly Taxol in patients with recurrent platinum resistant ovarian cancer. 25th ESMO Congress, 2000. Hamburg, Germany. Ann Oncol 2000; **11** (Suppl 4): 379 (abs 83).
- Ozols RF. Management of recurrent ovarian cancer. 14th Int Congr on Anti-Cancer treatment, 2003. Proc Book: 124–30.
- Gianni L. Theoretical and practical aspects of paclitaxel scheduling. Ann Oncol 1995; **6** (9): 861–3.
- Liebmann JE, Cook JA, Lipschultz C, *et al.* Cytotoxic studies of paclitaxel (Taxol) in human tumor cell lines. Br J Cancer 1993; **68**: 1104–9.

15. Zhan Z, Kang YK, Regis J, *et al.* Taxol resistance: *in vitro* and *in vivo* studies in breast cancer and lymphoma. Proc Ann Meet Am Assoc Cancer Res 1993; **34**: 215 (abs).

16. Scidman AD, Hochhauser D, Yao T-J, *et al.* 96 hour paclitaxel after prior short taxane infusion: Phase II pharmacokinetic and pharmacodynamic study in metastatic breast cancer. Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 1995; **14**: 113 (abs 151).

17. Chervinsky DS, Brecher ML, Hoelele MI. Cremophor-EL enhances taxol efficacy in a multi-drug-resistant C1300 neuroblastoma cell line. Anticancer Res 1993; **13**: 93–6.

18. Gianni L, Locatelli A, Vigano L, *et al.* Order of administration and pharmacokinetics of paclitaxel by 3-h infusion and doxorubicin by i.v. bolus. Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 1995; **14**: 169 (abs 362).

19. Блюменберг АГ. Паклитаксел и его новые возможности при лечении больных раком яичников. Рус Мед Журн 2003; **11** (11): 648–51.

20. Canetta R. The development of new cytotoxic drugs for ovarian cancer: review of literature and methodological aspects. Forum 1994; **4**: 702–20.

21. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenheim NB, *et al.* Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasm. Ann Int Med 1989; **111**: 273–9.

22. Thigpen T, Blessing J, Ball H, *et al.* Phase II trial of taxol as a second-line therapy for ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Proc ASCO 1990; **9**: 604.

23. Neijt JP, du Bois A. Paclitaxel/carboplatin for the initial treatment of advanced ovarian cancer. Semin Oncol 1999; **26** (1 Suppl 2): 78–83.

24. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MP, *et al.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with III and IV ovarian cancer. N Engl J Med 1996; **334**: 1–6.

25. Stuart G, Bertelsen K, Mangioni C, *et al.* Updated analysis shows a highly significant improved overall survival (OS) for cisplatin-paclitaxel as a first line treatment of advanced ovarian cancer: mature results of the EORTC-GCCG, NOCOVA, NC 1C CTG and Scottish Intergroup Trial. Proc ASCO 1998; **17**: 361a (abs 1394).

26. Einzig AI, Wiernik P, Sasloff J, *et al.* Phase II study of taxol in patients with advanced ovarian cancer. Proc Am Assoc Cancer Res 1990; **31**: 1114.

27. Markman M, Bundy B, Benda J, *et al.* Randomized phase III study of intravenous cisplatin/paclitaxel versus moderately high dose carboplatin followed by i.v. paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in optimal residual cancer: an intergroup trial. Proc ASCO 1998; **17**: 361a.

28. Neijt JP, Engelholm SA, Witteveen PO, *et al.* Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> over 3 hours) with cisplatin or earhoplatin in previously untreated ovarian cancer: An interim analysis. Semin Oncol 1997; **24** (Suppl 15): S15–36–9.

29. du Bois A, Rjchter R, Warm M, *et al.* Cisplatin/paclitaxel vs. carboplatin/paclitaxel as 1st-line treatment in ovarian cancer. Proc ASCO 1998; **17**: 1395 (abs).

30. Ozols RF. Ovarian Cancer (Current Status and Future Directions). In: Progress in Anti-cancer Chemotherapy. / Ed: D Khayat, CN Hortobagye / France: Springer-Verlag, 2000: 135–44.

31. Ledermann JA. Randomized trial of paclitaxel in combination with platinum chemotherapy versus platinum-based chemotherapy in treatment of relapsed ovarian cancer. Proc ASCO 2003; **22**: 446 (abs 1794).

32. Gonzales Martin AA, Calvo E, Bover I, *et al.* Randomised phase II study of carboplatin (C) versus paclitaxel-carboplatin (PC) in platinum-sensitive (PS) recurrent ovarian carcinoma (AOC) with assessment of quality of life (QOL): a GEICO study (Spanish Group for investigation on ovarian carcinoma. Proc ASCO 2003; **22**: 451 (abs 1812).

33. Frickhofen N, Bunjes D, Berdel W, *et al.* Two years of the German multicenter phase II trial of high-dose chemotherapy

with stem cell support in advanced ovarian cancer. 25th ESMO Congress. Ann Oncol 2000; **11** (Suppl 4): 82 (abs 3630).

34. du Bois A, Weber B, Pfaisterer J, *et al.* Epirubicin/Paclitaxel/ Carboplatin vs Carboplatin /Paclitaxel in First-line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIb–IV. Intergroup phase III trial. Proc ASCO 2001; **20**: 805 (abs).

35. Verweij J, Clavel M, Chevalier B. Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): not simply two of a kind. Ann Oncol 1994; **5**: 495–505.

36. Bolis G, Scarfone G, Sciatta C, *et al.* Phase II study of topotecan, carboplatin (C) and paclitaxel as front line treatment in suboptimal advanced epithelial ovarian cancer (AEOC). Proc ASCO 2000; 1543 (abs).

37. Engelholm S, Hovarth G, *et al.* Reverse-schedule oral topotecan, paclitaxel and carboplatin in primary advanced OC: A phase I dose-ranging study. 25 ESMO Congress 2000. Ann Onc 2000; **11** (Suppl 4): 81 (abs 3610).

38. Scarfone G, Bolis F, Parazzini F, *et al.* A multicenter, randomized phase III study of paclitaxel/carboplatin (PC) versus topotecan/paclitaxel/carboplatin (TPC) in patients with stage III (residual tumor > 1 CM–RT) and IV ovarian cancer (OC). Proc ASCO 2003; **22**: 450 (abs 1807).

39. Herben VM, Panday VR. Phase I and pharmacologic study of the combination of paclitaxel, cisplatin and topotecan administered intravenously every 21 days as first-line therapy in patients with advanced OC. J Clin Oncol 1999; **17** (3): 747–55.

40. Hansen SW, Anderson H, Boman K, *et al.* Gemcitabine, Carboplatin and Paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer FIGO Stages IIB–IV. Proc ASCO 1999; **18**: a1379.

41. Papadimitriou Ch, Gergoulis V. First-line treatment of advanced, suboptimally debulked, epithelial OC with the combination of ifosfamide, paclitaxel and cisplatin: long-term results of a phase II study. 25 ESMO Congress 2000. Ann Oncol 2000; **11** (Suppl 4): 83 (abs 371p).

42. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, *et al.* Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2006; **354**: 34–43.

43. Свінціцький ВС, Воробйова ЛІ. Злоякісні пухлини яєчника: оптимізація комплексного лікування. Онкологія 2010; **1** (43): 93–7.

44. Артамонова ЕВ, Манзюк ЛВ. Паклитаксел в химиотерапии рака яичников. Онкологія 2003; **11** (26): [http://www.rmj.ru/articles\\_853.htm](http://www.rmj.ru/articles_853.htm)

45. Hoskins P, Eisenhauer E, Fisher B, *et al.* Sequential couplets of cisplatin/topotecan and cisplatin/paclitaxel as first-line

therapy for advanced epithelial ovarian cancer: an NCIC Clinical Trials Group Phase II study. Proc ASCO 1999; **18**: 357a (abs 1378).

46. Maenpaa J, Jalkanen J, Kuoppala T, *et al.* Sequential gemcitabine-carboplatin (GC) and paclitaxel-carboplatin in first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (OC). Proc ASCO 2003; **22**: 464 (abs 1865).

47. Harries M, Moss C, Perren T, *et al.* Carboplatin followed by sequential weekly paclitaxel and gemcitabine as first-line treatment for women with ovarian cancer. Proc ASCO 2003; **22**: 450 (abs 1808).

48. Potamianou P, Polyzos A, Andoulakis N, *et al.* Sequential combination of paclitaxel-carboplatin and paclitaxel-liposomal doxorubicin as a 1st line treatment in patients with ovarian cancer: a multicenter phase II trial. Proc ASCO 2003; **22**: 483 (abs 1941).

#### A MULTICENTRE STUDY OF PACLITAXEL AS TREATMENT OF OVARIAN CANCER

*Digest (according to relevant information of company «TEVA Ukraine»)*

**Summary.** The results of multicentre clinical trials of efficacy and safety of different regime administrations of Paclitaxel in mono- and combination chemotherapy (CT) in patients with ovarian cancer (OC) are presented. High efficacy of Paclitaxel-platinum-containing regimes in first line of CT, specially in patient with several unfavorable prognostic factors; monotherapy with Paclitaxel — in second line of treatment under platinum derivatives resistance; combinations (including three-component) of Paclitaxel with other antineoplastic drugs — in 2-nd line with the progression of OC as a platinum sensitive, so a platinum resistance patients are presented. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatin AUC 5–7 (1 every 3 weeks, a total of 6 cycles) was included in the international standards of treatment, including in Ukraine.

**Key Words:** ovarian cancer, chemotherapy, complex treatment, Paclitaxel, efficacy, toxicity.

**Адрес для переписки:**  
ООО «Тева Украина»

03680, Киев, ул. Физкультуры, 30В