

В.А. Горбунова

Н.Ф. Орел

Т.А. Борисова

Н.С. Бесова

А.Ф. Маренич

М.Б. Бычков

С.В. Хохлова

Д.Р. Насхлеташвили

РОНЦ им. Н.Н. Блохина

РАМН, Москва, Россия

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТАКСОТЕРА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ

**Резюме.** Представлены результаты клинических испытаний, в которых определяли эффективность доцетаксела (Таксотера) в режимах моно- и комбинированной химиотерапии больных с различными солидными опухолями.

**Ключевые слова:** доцетаксел (Таксотер), монотерапия, комбинированная химиотерапия, рак молочной железы, рак яичника, рак легкого, рак желудка, карциноид, возраст, эффективность, токсичность.

Доцетаксел (Таксотер) является представителем группы новых лекарственных средств — таксанов, обладающих оригинальным механизмом действия и оказавшихся высокоэффективными при многих злокачественных опухолях. Таксотер, наиболее хорошо изученный при лечении больных раком молочной железы (РМЖ), обладает широким спектром противоопухолевой активности. Его также с успехом используют у больных раком яичника (РЯ), легкого (РЛ), желудка (РЖ) и изучают при раке мочевого пузыря, головы и шеи и других опухолях.

В данной работе представлены результаты применения Таксотера у больных с различными солидными опухолями, которые находились на лечении в отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1995 по 2001 г. За этот период Таксотер (монотерапия и комбинированные схемы) назначали 216 больным с различными солидными опухолями, которым проведено 2110 курсов химиотерапии (ХТ). При РМЖ монотерапию Таксотером получили 39 больных, всего 250 курсов лечения. Таксотер вводили в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед. Расчетную дозу препарата разводили в 250–400 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. В

качестве премедикации использовали метилпреднизолон, назначаемый внутрь по 32 мг за 13, 7 и 1 ч до инфузии, по окончании инфузии, вечером в день лечения; в последующие 3 сут — по 32 мг 2 раза в день.

У большинства больных были выявлены метастазы в печени, периферических лимфатических узлах, легких, костях. У 18 (46,2%) женщин одновременно зарегистрировано 3 локализации метастатических очагов и более. Ранее 18 пациенткам из 39 проведена ХТ по поводу диссеминированного РМЖ (у 17 больных в режиме лечебной ХТ были включены антрациклины).

Результаты применения Таксотера в зависимости от линии ХТ представлены в табл. 1.

Анализируя эффективность Таксотера в зависимости от локализации метастатических очагов, мы установили, что наиболее чувствительными к терапии оказались метастазы в мягких тканях, периферических лимфатических узлах и печени. Особенно высокая эффективность Таксотера отмечена при таком неблагоприятном факторе прогноза, как метастатическое поражение печени. Данные об эффективности Таксотера в группе больных с метастазами в печени представлены в табл. 2. Необычным было наблюдавшееся нами повышение положитель-

Таблица 1

Результаты лечения Таксотером больных РМЖ в зависимости от линии ХТ<sup>1</sup>

Линия терапии	Количество больных	Полная регрессия	Частичная регрессия	Общий эффект	Стабилизация	Прогрессирование
1-я	21	2 (9,5 ± 6,56)	12 (57,2 ± 11,07)	14 (66,7 ± 10,54)	Не набл.	7 (33,3 ± 10,54)
2-я	18	1 (5,5 ± 5,56)	5 (27,8 ± 10,86)	6 (33,3 ± 11,43)	7 (38,9 ± 11,82)	5 (27,8 ± 10,86)

<sup>1</sup> В скобках приведена частота эффекта в %.

Таблица 2

Эффективность Таксотера у больных РМЖ с метастатическим поражением печени в зависимости от линии ХТ<sup>1</sup>

Линия терапии	Количество больных	Полный эффект	Частичный эффект	Общий эффект	Стабилизация	Прогрессирование
1-я	8	1 (12,5)	6 (75,0)	7 (87,5)	Не набл.	1 (12,5)
2-я	11	Не набл.	3 (27,3)	3 (27,3)	5 (45,4)	3 (27,2)
Всего	19	1 (5,3)	9 (47,5)	10 (52,8)	5 (26,2)	4 (21,0)

<sup>1</sup> В скобках приведена частота эффекта в %.

ного эффекта у 6 больных через 3–6 мес после окончания ХТ с использованием Таксотера [1].

Средняя длительность ремиссии у больных, у которых в результате проведенного лечения был достигнут эффект, составила 9,1 мес (5–14+), стабилизации — 5,4 мес (4–14+). Медиана продолжительности жизни для всей группы составила 19,7 мес, у больных с метастатическим поражением печени — 18,7 мес; 1-летняя выживаемость отмечена у 82%, 2-летняя — у 51%, 3-летняя — у 33%, 4-летняя — у 13% больных.

Данные о проявлениях токсичности у больных при проведении 250 курсов лечения Таксотером представлены в табл. 3–5. Как видно из приведенных данных, токсичность была переносимой и не привела к отмене лечения [2, 3]. Следует обратить внимание, что препарат не связывается с белками плазмы крови и метаболизируется в печени. Около 75% введенной дозы выделяется с калом в течение 48 ч, с мочой — не более 5% Таксотера и его метаболитов. Поэтому при наличии обширных метастазов в печени или нарушении ее функции дозу Таксотера необходимо снизить до 75 мг/м<sup>2</sup> или ниже.

Таблица 3

Гематологическая токсичность при лечении больных РМЖ Таксотером

Проявление токсичности	Число курсов	Степень токсичности (по ВОЗ)					
		I-II		III-IV		Всего	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Анемия	250	105	42,8	1	0,4	106	43,2
Нейтропения*	250	48	19,2	88	35,2	136	54,5
Тромбоцитопения	250	1	0,4	0	0	1	0,4

\* У 6 больных проведена редукция дозы в связи с фебрильной нейтропенией.

Таблица 4

Негематологическая токсичность при лечении больных РМЖ Таксотером

Проявление токсичности	Частота, % от числа курсов
Стоматит I-II степени	36
Диарея I-II степени	17,2
Нейротоксичность I-II степени	33,2
III-IV степени	0,4
Синдром задержки жидкости I-II степени	24,8
Кожные проявления токсичности I-II степени	11,2
III-IV степени	0,4
Изменение ногтей	20,8
Миалгия/артралгия	10,0

Таблица 5

Зависимость синдрома задержки жидкости у больных РМЖ от числа проведенных курсов Таксотера

Число курсов	Количество больных	Частота синдрома задержки жидкости		Синдром задержки жидкости II степени	
		Абс. число	%	Абс. число	%
1	39	0	0,0	0	0,0
3	38	2	5,3	0	0,0
6	25	9	39,0	0	0,0
9	15	9	60,0	2	13,3

В процессе дальнейшего наблюдения за больными РМЖ, получавшими Таксотер, у 10 пациенток, леченных с эффектом, отмечено прогрессирование опухолевого процесса в период от 9 до 22 мес. Всем этим больным повторно назначали Таксотер в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед (проведено 78 циклов лечения). Лечение Таксотером оказалось вновь эффективным у

8 больных (2 полных и 6 частичных эффектов), у 2 — отмечено прогрессирование опухолевого процесса. Длительность эффекта была меньше, чем при первом лечении (4–16 мес). При повторном назначении Таксотера была более выражена гематологическая и гастроинтестинальная токсичность. Нейтропения III–IV степени отмечена в 54% случаев (против 35,2%), мукозиты — в 36% (против 15,4%). Кроме того, у всех больных, получивших более 3 курсов повторного лечения, отмечена нейротоксичность I–II степени, в связи с этим у 3 проведена редукция дозы Таксотера.

В многочисленных международных исследованиях также установлена высокая активность Таксотера у больных РМЖ: при монотерапии 1-й линии — у 43–68%, 2-й линии — у 34–41%, в составе комбинаций — у 61–89%. Таксотер эффективен при прогрессировании заболевания на фоне лечения антрациклинами и при метастазах в печени и является одним из важнейших препаратов в лечении РМЖ [4–7].

Данные ASCO 1999 подтвердили высокую эффективность комбинации Таксотера с доксорубицином в неoadьювантном режиме лечения [8]. Отделение химиотерапии принимало участие в международном исследовании методов лечения диссеминированного РМЖ с использованием антрациклинов, в котором сравнивали 2 режима: Таксотер в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> — 1 день + капецитабин — 1,25 мг/м<sup>2</sup> — 1–14-й день 2 раза в день внутрь и монотерапия Таксотером в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> 1 день. Всего в рамках международного исследования лечение получили 511 больных. В отделении химиотерапии РОНЦ АМН находились на лечении 15 больных, которым проведено 78 курсов. По результатам международного исследования, представленным на конференции в Сан-Антонио в 2000 г., при проведении монотерапии Таксотером общий эффект отмечен в 30% случаев, стабилизация — в 44%, время до прогрессирования заболевания составило 4,2 мес, медиана выживаемости — 11,1 мес, медиана длительности эффекта — 6,9 мес, выживаемость в течение 12 мес отмечена у 46% пациенток, 18 мес — у 28%. Комбинация Таксотера с капецитабином (кселодой) оказалась эффективной в 42% случаев, позволила достичь стабилизации процесса — в 38%, время до прогрессирования заболевания составило 6,1 мес, медиана выживаемости — 13,7 мес, медиана длительности эффекта — 7,2 мес, выживаемость в течение 12 мес отмечена у 56% пациенток, 18 мес — у 35% [9].

Таксотер оказался эффективным препаратом при РЯ. По данным литературы, комбинация Таксотер + цисплатин в 1-й линии лечения эффективна в 50–80% случаев [10, 11]. У больных РЯ, получавших ранее цисплатин и/или карбоплатин, общий эффект при лечении Таксотером зарегистрирован в 31,5% случаев [12]. В отделении химиотерапии РОНЦ АМН у 69 больных с распространенным РЯ в качестве 1-й линии ХТ изучена комбинация Таксотер в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> 1 день + цисплатин — 75 мг/м<sup>2</sup> 1 день с использованием стандартной премедикации, интервал между курсами лечения составил 3 нед. Всего прове-

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

дено 419 курсов ХТ, в среднем по 6–7 курсов каждой больной. Общий эффект отмечен у 72,5% больных: полный эффект — у 55,1% (у 9 из 38 подтвержденный морфологически), частичный — у 17,4%; стабилизация — у 18,8%. Таким образом, контроля роста опухоли удалось достичь у 91,3% больных. Данные об эффективности ХТ на первом этапе лечения (до хирургического вмешательства) у 24 больных представлены в табл. 6, данные о токсичности изученно-го режима — в табл. 7.

Эффективность ХТ на первом этапе комбинированного лечения (до операции) больных РЯ

Таблица 6

Срок проведения операции	Количество больных	Полный эффект		Частичный эффект		Стабилизация		Прогрессирование		Общий эффект	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
После 3 курсов ХТ	8	Не набл.	0,0	8	100,0	Не набл.	0,0	Не набл.	0,0	8	100,0
После 4 курсов ХТ	8	2	25,0	2	25,0	3	37,5	1	12,5	4	50,0
После 6 курсов ХТ	8	Не набл.	0,0	4	50,0	4	50	Не набл.	0,0	4	50,0

Таблица 7

Частота проявлений токсичности (%) комбинации Таксотера + цисплатин у больных РЯ (419 курсов)

Проявление токсичности	Степень токсичности (по ВОЗ)			
	I–II	III	IV	Общая
Нейтропения	23,4	14,5	10,6	48,4
Тромбоцитопения	11,2	0,5	Не набл.	11,7
Анемия	41,0	1,4	Не набл.	42,4
Нейротоксичность	29,8	0,3	Не набл.	30,1
Нефротоксичность	10,0	0,2	Не набл.	10,2
Рвота	12,0	0,5	0,2	12,7
Диарея	15,1	0,2	0,2	15,5
Стоматит	15,8	Не набл.	Не набл.	15,8
Кожные проявления	3,1	Не набл.	Не набл.	3,1
Синдром задержки жидкости	25,4	Не набл.	Не набл.	25,4
Артралгия, миалгия	1,7	Не набл.	Не набл.	1,7

Эффективность ХТ у 34 больных, которым хирургическое лечение было проведено на первом этапе, составила 79,4%, а у 16 больных, которым хирургическое вмешательство произведено после 3-го и 4-го курсов, общий эффект неoadъювантной ХТ составил 87,5%. Разница статистически недостоверна. Однако дальнейшая оценка неoadъювантной ХТ с использованием комбинации Таксотера с цисплатином на первом этапе комбинированного лечения представляется перспективной, и данный подход, возможно, имеет преимущество у больных РЯ III–IV стадии с неблагоприятным прогнозом. Среди 7 больных с метастазами в печени общий эффект был зарегистрирован у 3 (42,9%): полный эффект — у 1 (14,3%) больной длительностью 4 мес; частичный — у 2 (28,6%) длительностью 8 и 6 мес; стабилизация отмечена у 3 (42,9%) больных.

Лимитирующей токсичностью данной комбинации является гематологическая [13]. Как видно из данных табл. 7, наиболее частыми проявлениями гематологической токсичности комбинации Таксотера с цисплатином были нейтропения и анемия. Фебрильная нейтропения наблюдалась в 8,7% случаев, что явилось причиной редукции доз Таксотера. Инфекционных осложнений не было. Различные колониестимулирующие факторы получали 17,4% больных, а эритропоэтины — 26,1%. Прекращения лечения в связи с гематологическими осложнениями не потребовалось. Основными проявлениями

токсичности со стороны пищеварительного тракта были тошнота, рвота, стоматит. Тошноту и рвоту удалось купировать или заметно уменьшить их интенсивность благодаря применению антиэметиков и кортикостероидов. Длительность стоматита в среднем составляла 3–5 дней; стоматита III и IV степени не отмечено. Повышение уровня креатинина было незначительным и колебалось в пределах I–II степени. Нейротоксичность имела кумулятивный характер. Средняя кумулятивная доза

Таксотера, приводящая к проявлению нейротоксичности, составила 333,7 мг/м<sup>2</sup>, цисплатина — 350,7 мг/м<sup>2</sup>. Нейротоксичность чаще проявлялась периферическими сенсорными нейропатиями I–II степени. Всем больным с полинейропатией II степени проводили редукцию доз обоих препаратов. Нейропатия III степени зарегистрирована только у 1 больной после 6-го курса лечения, в связи с чем проведен еще 1 курс лечения в редуцированных дозах, достигнут полный эффект длительностью 17 мес. Симптомы нейропатии регрессировали самостоятельно или на фоне симптоматического лечения после окончания ХТ. Ни у одной больной не было редукции дозы Таксотера или отмены лечения в связи с синдромом задержки жидкости. Средняя кумулятивная доза до возникновения синдрома задержки жидкости составила 439 мг/м<sup>2</sup>. Алоpecia развилась у всех больных. Проявление кожной токсичности I–II степени наблюдалось у 8 больных в виде папулезных высыпаний розового цвета с шелушением. Характерные при приеме Таксотера изменения ногтей появились у 5 больных после проведения 5–6 курсов лечения. Миалгии и артралгии отмечены на 6–7-е сутки после введения Таксотера в 1,7% курсов и были устранены после приема неспецифических противовоспалительных препаратов. Проявлений кардиотоксичности не отмечено.

У 4 из 29 больных с рецидивами после полного эффекта была возобновлена ХТ по схеме Таксотер с цисплатином. У 2 больных вновь отмечен полный эффект, у 1 больной — стабилизация процесса, у 1 — прогрессирование.

Таксотер является также активным препаратом для лечения больных РЛ. Среди пациентов с мелкоклеточным раком легкого (МРЛ) монотерапия Таксотером эффективна во 2-й линии лечения у 25–28%, в 1-й линии — у 26% [14–16]. Эффективность монотерапии Таксотером у больных с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) составляет, по данным различных авторов, 17–38%, в среднем 28–33% [17]. В отделении химиотерапии РОНЦ АМН проводится изучение эффективности схемы Таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> 1 день + цис-

платин 75 мг/м<sup>2</sup> 1 день у больных с МРЛ в качестве 1-й линии лечения. К настоящему времени лечение получили 23 больных. Эффект оценен у 21 больного; 2 больных не оценены, так как выбыли из наблюдения после 1-го курса. Всего проведено 84 курса лечения (в среднем по 4). Общий эффект достигнут у 62% больных, полный — у 9,5%, частичный — у 52,2%. Эффективность комбинации в зависимости от локализации опухолевых очагов следующая: первичная опухоль в легком — 57%, метастазы в легких — 86%, метастазы в печени — 55%, метастазы в надпочечниках — 43%, метастазы в отдаленных лимфатических узлах — 29%, метастазы по плевре — 66%. Медиана выживаемости для больных всей группы составила 10,2 мес, для больных с эффектом — 12,5 мес, в группе без эффекта — 6,7 мес; медиана длительности эффекта — 5,3 мес, 1-летняя выживаемость — 45,5%. Осложнения, отмеченные у этих больных, представлены в табл. 8. Таким образом, установлено, что переносимость комбинации является удовлетворительной [18].

Таблица 8

Частота осложнений (%) у больных МРЛ, получавших комбинацию Таксотер + цисплатин (84 курса)

Проявление токсичности	Степень токсичности (по ВОЗ)			
	I	II	III	IV
Нейтропения	17,9	28,6	19	3,5
Анемия	29,8	17,9	3,6	Не набл.
Тромбоцитопения	2,3	Не набл.	Не набл.	Не набл.
Нейротоксичность	19,0	2,4	1,2	Не набл.
Нефротоксичность	13,1	2,4	Не набл.	Не набл.
Тошнота/рвота	19,0	14,3	1,2	Не набл.
Стоматит	15,5	3,6	Не набл.	Не набл.
Задержка жидкости	3,6	1,2	Не набл.	Не набл.

В 1998–2001 гг. также изучено применение Таксотера в комбинации с производными платины при местно-распространенном и диссеминированном НМРЛ. В исследовании участвовали 25 больных НМРЛ III–IV стадии, ранее не получавших ХТ, с морфологически подтвержденным диагнозом, с измеряемыми проявлениями болезни, адекватной функцией внутренних органов и нормальными показателями крови. В 1-ю группу включены 16 больных, которые получали комбинацию Таксотер + цисплатин в следующем режиме: Таксотер в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно, 1-часовая инфузия на фоне стандартной премедикации дексаметазоном, в 1-й день; цисплатин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно (сразу после инфузии Таксотера) на фоне гипергидратации и адекватного применения антиэметиков. Интервал между курсами составил 21 день. Во 2-ю группу вошли 9 больных, получавших ХТ комбинацией Таксотер + карбоплатин в следующем режиме: Таксотер в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно, 1-часовая инфузия на фоне стандартной премедикации дексаметазоном, в 1-й день; карбоплатин АУС=6 — внутривенно капельно 1-часовая инфузия (сразу после введения Таксотера) на фоне адекватного применения антиэметиков. Интервал между курсами составил 21 день.

При гистологическом исследовании выявлены следующие морфологические варианты НМРЛ: плоско-

клеточный рак — у 12 больных, аденокарцинома — у 9, бронхиолоальвеолярный рак — у 1, крупноклеточный рак — у 1, недифференцированный рак — у 2. Всего проведено 117 курсов лечения, в 1-й группе — 78 курсов ХТ (от 2 до 6 курсов у одного больного). Причиной прекращения лечения 6 пациентов послужило прогрессирование болезни, 1 — нейротоксичность II степени. Во 2-й группе проведено 39 курсов ХТ (по 2–6 курсов). Причиной прекращения лечения 5 больных послужило прогрессирование опухолевого процесса. В 1-й группе объективный эффект отмечен у 6 (37,5%) больных, причем у 1 (6,3%) больного зарегистрирована полная регрессия опухоли. Средняя продолжительность жизни составила 12,4 мес, 1-летняя выживаемость — 36,3%. Во 2-й группе объективный эффект отмечен у 2 (22,2%) больных, средняя продолжительность жизни составила 10,1 мес, 1-летняя выживаемость — 42,8% (табл. 9). Таким образом, Таксотер в комбинации с производными платины оказался эффективным у 32% больных с различными морфологическими формами НМРЛ. Как видно из данных табл. 9, кроме объективного эффекта у значительной части больных (от 31,2% в 1-й группе до 33,3% во 2-й) отмечена длительная (4 мес и более) стабилизация опухолевого процесса, которая сопровождалась субъективным улучшением самочувствия, исчезновением тягостных симптомов болезни и улучшением качества жизни. Токсичность лекарственных комбинаций оценена у всех 25 больных, получивших 117 курсов лечения. Как видно из данных, представленных в табл. 10, основным проявлением гематологической токсичности была нейтропения, которая в 1-й и 2-й группах отмечена в 66,6 и 79,4% случаев соответственно, однако нейтропения III–IV степени чаще возникала во 2-й группе — в 53,8% случаев по сравнению с 34,6% в 1-й группе. Анемия у больных 1-й и 2-й групп отмечена в 47,5 и 20,4% случаев соответственно, в большинстве случаев — умеренная. Тромбоцитопению наблюдали крайне редко, и она

Таблица 9  
Эффективность применения схем ХТ, включающих Таксотер, при НМРЛ

Эффективность	Таксотер + цисплатин (n = 16)		Таксотер + карбоплатин (n = 9)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Общий эффект	6	37,5	2	22,2
Полный ответ	1	6,3	0	0
Частичный ответ	5	31,2	2	22,2
Стабилизация	5	31,2	3	33,0
Прогрессирование	5	31,2	4	44,5

Таблица 10  
Гематологическая токсичность при проведении комбинированной ХТ в сравниваемых режимах у больных НМРЛ III–IV стадии

Проявление токсичности	Количество курсов			
	Таксотер + цисплатин		Таксотер + карбоплатин	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Нейтропения I–II степени	25	32	10	25,6
III–IV степени	27	34,6	21	53,8
Анемия I–II степени	35	44,9	7	17,9
III–IV степени	2	2,6	1	2,5
Тромбоцитопения III степени	0	0,0	0,0	0,0

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

практически не влияла на возможность проведения ХТ. Основными серьезными проявлениями негематологической токсичности в 1-й группе были нейротоксичность I–II степени — у 21,7% больных; нефротоксичность I–II степени — в 14% случаев; лихорадка в 1-й и 2-й группах — в 10,2 и 7,6% случаев, артралгия/миалгия — в 29,4 и 46,2% соответственно. Выраженная астения возникала гораздо чаще в 1-й группе — 28,2% по сравнению с 7,6% во 2-й группе — (табл. 11). Такие осложнения, как тошнота и рвота, на фоне адекватного применения антиэметиков наблюдали редко, они были весьма умеренными.

Таблица 11

Негематологическая токсичность сравниваемых режимов при проведении комбинированной ХТ у больных НМРЛ III–IV стадии				
Проявление токсичности	Количество курсов			
	Таксотер + цисплатин (n = 78)		Таксотер + карбоплатин (n = 39)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Нейротоксичность I степени	13	16,6	0	0,0
II степени	4	5,1	0	0,0
Нефротоксичность I степени	7	8,9	0	0,0
II степени	4	5,1	0	0,0
Лихорадка	8	10,2	3	7,6
Артралгия	23	29,4	18	46,2

Учитывая данные литературы об эффективности Таксотера при РЖ (в монотерапии препарат эффективен в 19–26% случаев, а в комбинации с цисплатином — в 53% [14, 19–22]), мы разработали и начали изучать у больных с диссеминированным РЖ комбинацию: Таксотер в дозе 50–75 мг/м<sup>2</sup> 1 день + флуороурацил — 300–500 мг/м<sup>2</sup> инфузия в течение 3–6 ч 1, 2, 3-й дни + цисплатин — 50–75 мг/м<sup>2</sup> во 2-й день. Лечение провели 27 больным; 2 — без применения флуороурацила; 3 — ранее уже была проведена ХТ. У 10 больных были метастазы в печени. Всего проведен 101 курс лечения: 10 курсов — у 1, 9 — у 1, 8 — у 1, 7 — у 1, 6 — у 4, 5 — у 2, 4 — у 2, 3 — у 1, 2 — у 8, 1 курс — у 6 больных. Эффект оценен у 26 больных: у 7 (26,9%) достигнута частичная ремиссия длительностью 4–11 мес, у 5 (19,2%) — стабилизация опухолевого процесса длительностью 4–11 мес. У 1 больной со стабилизацией процесса и клиническим улучшением после 6 курсов лечения выполнены гастрэктомия и гистерэктомия, радикальная операция. В течение 3 мес признаков прогрессирования заболевания не отмечено. В дальнейшем больная выбыла из наблюдения. Контроля роста опухоли удалось достичь у 12 (44,4%) больных. Данные о токсичности, наблюдавшейся у больных РЖ, представлены в табл. 12 и 13. Редукция дозы была произведена у 7 больных: в связи с фебрильной нейтропенией — у 1, нейротоксичностью I–II степени — у 2; исходно доза снижена у 4 больных: в связи с общим состоянием по шкале ВОЗ 3 балла — у 2, с повышением уровня АЛТ — у 1, с учетом пожилого возраста — у 1 больной. По предварительным данным, комбинация представляется эффективной у больных РЖ [23].

Выбор химиопрепаратов для лечения больных со злокачественным карциноидом очень небольшой,

Таблица 12

Частота проявлений гематологической токсичности (%) комбинации Таксотер + цисплатин + флуороурацил у больных РЖ (85 курсов)

Проявление токсичности	Степень (по ВОЗ)		
	I–II	III–IV	Общая
Анемия	44,7	4,7	49,4
Лейкопения	33	8,2	41,2
Нейтропения*	22,3	21,2	43,5
Тромбоцитопения**	0,0	1,2	1,2

\* Фебрильная нейтропения отмечена у 1 больного во время 1-го курса лечения;

\*\* тромбоцитопения IV степени отмечена у 1 больного во время 1-го курса лечения.

Таблица 13

Частота проявлений негематологической токсичности (%) комбинации Таксотер + цисплатин + флуороурацил у больных РЖ (101 курс)

Проявление токсичности	Степень (по ВОЗ)
	I–II
Тошнота	23,8
Рвота	10,9
Диарея	8,2
Стоматит	4,7
Нейротоксичность	18,8
Нефротоксичность	2,0
Повышение активности трансаминаз	1,0

и их эффективность недостаточно высока. В связи с этим нам представлялось интересным изучить эффективность Таксотера у больных со злокачественными карциноидами. К настоящему времени лечение получили 18 больных: 12 — монотерапию, 6 — различные комбинации с цисплатином, доксорубицином, флуороурацилом. Оценены результаты лечения 17 больных. У 3 больных карциноид локализовался в поджелудочной железе, у 5 — в толстой кишке, у 4 — в легком, у 1 — в гортани, трахее, у 5 — первичный очаг не выявлен. У 12 больных были метастазы в печени. Монотерапию во всех случаях проводили в режиме: Таксотер 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед. Комбинацию Таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> получали 4 больных; Таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> + доксорубицин 40 мг/м<sup>2</sup> — 1 больная; Таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> + флуороурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й дни — 1. Всего проведен 61 курс лечения (по 2–8 курсов): монотерапия — 40 курсов, комбинации — 21 курс. В 3 (17,6%) случаях достигнут частичный эффект, в 8 (47%) — стабилизация процесса, контроль роста опухоли — у 64,6% больных; длительность частичного эффекта составила 7, 10, 11 мес, стабилизации процесса — 2–12 мес. У 1 больной со стабилизацией процесса проведено 8 курсов лечения, она оставлена под наблюдение, длительность стабилизации — 12+ мес. У 1 больного до лечения отмечали карциноидный синдром, который был полностью устранен после 1-го курса лечения. Токсичность при монотерапии была характерной для Таксотера. Данные о токсичности комбинаций представлены в табл. 14. Предварительные результаты являются обнадеживающими, исследование продолжено [24].

Таксотер можно использовать у пациентов любого возраста, в том числе и пожилого. В наших исследованиях 29 пациентам с различными злокачественными опухолями, средний возраст которых составил

Таблица 14

Частота проявлений токсичности (%) комбинаций с Таксотером у больных с карциноидами (21 курс)

Проявление токсичности	Степень (по ВОЗ)	
	I-II	III-IV
Анемия	52,3	4,8
Лейкопения	23,8	0,0
Нейтропения	42,8	4,8
Тошнота	19	0,0
Рвота	19	0,0
Стоматит	14,3	0,0
Диарея	14,3	0,0
Нейротоксичность	14,3	0,0
Гепатотоксичность	4,8	4,8

71,2 года (65–77 лет), назначали Таксотер. У 10 больных РМЖ в возрасте 65–72 лет применен Таксотер в виде монотерапии и в различных комбинациях в составе ХТ 1-й и 2-й линии: 1-я линия ХТ — у 4 больных, 2-я линия — у 6 (табл. 15). Общий эффект получен у 7 (70%) больных: полный — у 1, частичный — у 6; стабилизация — у 3. Продолжительность полного эффекта составила 16,2 мес, частичного — 7,5 мес, стабилизации — 5,2 мес. Всего больным РМЖ проведено 58 курсов лечения (по 3–10 курсов). Токсичность Таксотера оценена у всех 10 больных, у 5 из которых препарат применяли в качестве монокимиотерапии 2-й линии. Данные о побочных эффектах лечения представлены в табл. 16. Фебрильная нейтропения послужила причиной редукции доз препарата у 6 больных. Вследствие гепатотоксичности дозы Таксотера снижены у 1 больной. В целом токсичность послужила причиной прекращения лечения у 2 больных: стойкая нейротоксичность II степени — у 1, рецидивирующий стоматит II степени — у 1.

Таблица 15  
Режимы лечения при РМЖ у больных пожилого возраста

Режим лечения	Количество больных
Монотерапия: Таксотер 80–100 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 нед	6
Таксотер 75 мг/м <sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 нед	1
Таксотер 75 мг/м <sup>2</sup> + кселода 2500 мг/м <sup>2</sup> — 1–14-й день, каждые 3 нед	1
Таксотер 80 мг/м <sup>2</sup> + доксорубин 40 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 нед	2

Таблица 16  
Токсичность Таксотера и комбинаций с Таксотером у больных РМЖ в возрасте 65 лет и старше (58 курсов)

Проявление токсичности	Степень (по ВОЗ)			
	I	II	III	IV
Анемия	12,0	8,6	3,4	0,0
Лейкопения	25,9	3,4	8,6	0,0
Нейтропения	8,6	6,9	15,5	25,9*
Стоматит	17,3	10,3	1,7	0,0
Диарея	2	0,0	0,0	0,0
Гепатотоксичность	3,4	5,2	0,0	0,0
Нейротоксичность	3,6	1,8	0,0	0,0
Миалгия/артралгия	6,8	0,0	0,0	0,0
Кожная	10,3	0,0	0,0	0,0

\* Фебрильная нейтропения — 10,3% случаев.

Таблица 17  
Эффективность комбинаций с Таксотером у больных РЛ, РЖ, РЯ в возрасте 65 лет и старше

Локализация опухоли	Число больных	Эффект			Длительность эффекта
		полный	частичный	стабилизация	
НМРЛ	4	0	2	1	Частичный — 18 и 38 нед, стабилизация — 20 нед
МРЛ	3	1	2	0	Полный — 20 нед, частичный — 39 и 21 нед
РЖ	9	0	3	2	Частичный — 4,8 и 8+ мес, стабилизация 11 и 8+ мес
РЯ	3	0	1	2	Частичный — 42 нед, стабилизация — 27 и 35 нед

Еще 19 больных в возрасте 66–77 лет с различными солидными опухолями получали комбинацию Таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед (РЛ, РЯ); Таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>, вводимые во 2-й день, в сочетании с флуороурацилом по 350–500 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й день, инфузия 6 ч (РЖ). РЛ был диагностирован у 7 (3 — МРЛ, 4 — НМРЛ), РЯ — у 3, РЖ — у 9 больных. Всего проведено 104 курса лечения (по 2–10 курсов). Полученные эффекты представлены в табл. 17. Редукция доз вводимых препаратов (Таксотера до 65 мг/м<sup>2</sup>, цисплатина — до 60–65 мг/м<sup>2</sup>) была проведена исходно у 3 больных (из-за тяжести состояния или выраженности сопутствующих заболеваний) и у 1 — после 1-го курса лечения вследствие возникновения нейтропении IV степени, сопровождавшейся диарей III степени. Начало очередного курса ХТ было отложено у 1 больной по причине анемии IV степени. Данные о токсичности проведенных режимов представлены в табл. 18. Начатое нами изучение переносимости ХТ больными в возрасте старше 65 лет будет продолжено, но уже предварительный анализ полученных данных свидетельствует о возможности проведения ХТ с использованием Таксотера у лиц пожилого возраста без существенного ухудшения качества их жизни и снижения эффективности лечения по сравнению с таковыми у больных более молодого возраста [25].

Таблица 18  
Частота токсичности (%) комбинаций с Таксотером у больных в возрасте 65 лет и старше

Проявление токсичности	Степень (по ВОЗ)			
	Т + ФУ + ДДП <sup>1</sup> (43 курса)		Т + ДДП (61 курс)	
	I-II	III-IV	I-II	III-IV
Анемия	51,4	0,0	31,1	6,6
Лейкопения	38,2	8,8	29,5	18,0
Нейтропения	20,6	29,4	8,2	29,5
Тромбоцитопения	0,0	0,0	1,6	0,0
Нейротоксичность	30,2	0,0	9,9	1,6
Тошнота	18,6	0,0	3,3	3,3
Рвота	23,2	0,0	4,9	0,0
Диарея	9,3	0,0	3,3	4,9
Стоматит	2,3	0,0	6,6	0,0
Нефротоксичность	—	0,0	4,9	0,0
Миалгия/артралгия	—	0,0	4,9	0,0
Кожная	—	0,0	3,3	0,0

<sup>1</sup> Т — Таксотер, ФУ — флуороурацил, ДДП — цисплатин.

Опыт нашего отделения подтверждает многочисленные результаты исследований, проведенных в различных странах, о том, что Таксотер — препарат с широким спектром противоопухолевой активности, который может использоваться для лечения больных с различными солидными опухолями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gorbounova VA, Borisova TA, Orel NF. The increasing of effect after discontinuation of the treatment with Taxotere in patients

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

with breast cancer. Abstract. I Europ Breast Cancer Conference. Florence, 1998; 21.

2. Борисова ТА. Вестн. ОНЦ ПАМН, 1999; 2: 21–6.
3. Borisova TA, Orel NF, Pirogova NA, Gorbounova VA. Ann Oncol 1998; 9 (suppl 4): 28.
4. Smith G, Henderson C. Semin Oncol 1996; 23 (4): 506–28.
5. Trudeau ME. Anti-Cancer Drugs 1996; 7 (suppl 2): 9–12.
6. Горбунова ВА. Сб «Новое в терапии рака молочной железы». М, 1998: 85–91.
7. Гарин АМ. «О Таксотере, кампто и граноците». М, 1997: 3–25.
8. Chollet P, Bognoux P, Amat S. Proc ASCO 1999; 18: abstr. 297.
9. O'Shaughnessy J, Vukelja S, Moiseyenko SV, et al. Proc 23<sup>th</sup> San-Antonio Breast Cancer Symposium, 2000; 381.
10. Guastalla JP, Ferrero JM, Dieras V, et al. Proc ASCO 1999; 18: abstr. 1444.
11. Jakobsen E, Bertelsen K, Madsen, et al. Proc ASCO 1999; 18: abstr. 1453.
12. Kaye SB, et al. Eur J Cancer 1995; 31A (suppl 4): 814–7.
13. Gorbounova VA, Khokhlova SV, Orel NF, et al. Proc ASCO 2000; 19: abstr. 1536.
14. Verweij J, Clavel M, Chevalier B. Ann Oncol 1994; 5: 495–505.
15. Smyth JF, Smith IE, Sessa C, et al. Eur J Cancer 1994; 30A (80): 1058–60.
16. Bums HA, Crowley JJ, Williamson SK, et al. Proc ASCO 1998; 103: abstr. 1737.
17. Jahanzed M, Ihde DC. Chemotherapy of Lung Cancer. The Chemotherapy Source Book. Perry EM., 1997: 1103–23.
18. Gorbounova VA, Orel NF, Bychkov MB, et al. Proc 11 International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, 2001; Abstr. P111, 219.
19. Sulkes S, Smyth J, Sessa C, et al. Br J Cancer 1994; 79: 380–3.
20. Mayer RJ. Ann Oncol 1995; 5: 645–9.
21. Taguchi T. Proc ASCO 1997; 16: 263a, abstr. 934.
22. Roth AD, Maibach R, Marinelli G, et al. Proc ASCO 1998; 81: abstr. 1088.
23. Gorbounova VA, Orel NF, Besova N. Combined chemotherapy with docetaxel in extensive advanced gastric cancer (pilot

study). 10 International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, 2000; AB028, 270.

24. Besova NS, Gorbounova VA, Orel NF, et al. A pilot study of taxotere as a first line chemotherapy in neuroendocrine tumours. 10 International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, 2000; AB032, 271.

25. Besova NS, Orel NF, Gorbounova VA. Proc. ESMO Congress, 2000; AB030.

### POSSIBILITIES OF TAXOTERE APPLICATION IN DIFFERENT SOLID TUMORS

V.A. Gorbounova, N.F. Orel, T.A. Borisova,  
N.S. Besova, A.F. Marenich, M.B. Bychkov,  
S.V. Khokhlova, D.R. Naskhletashvily

**Summary.** We report results of clinical research into efficiency of docetaxelum (taxotere) in monotherapy or combined chemotherapy schedules in patients with different solid tumors.

**Key Words:** docetaxelum (Taxotere), monotherapy, combined chemotherapy schedules, breast cancer, ovarian cancer, lung cancer, gastric cancer, carcinoid, age, efficiency, toxicity.

Публикация подготовлена по материалам статьи В.А. Горбуновой и соавторов «Возможности использования Таксотера при различных солидных опухолях» («Современная онкология», том 4/№ 4/2002), предоставленной представительством компании «Авентис Фарма» в Украине

#### Адрес представительства:

01052, Киев, ул. Глубочицкая, 4  
Тел.: (044) 490-68-38, факс: 490-68-40