



НИИ клинической
онкологии РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН, отделение
химиотерапии

Эффективность и токсичность комбинированного режима «доцетаксел + цисплатин + лейковорин + 5-фторурацил» при диссеминированном раке желудка

Е.В. Трусилова, Н.С. Бесова, С.В. Лимарева, С.Г. Багрова,
В.А. Горбунова, Ю.В. Бондаренко

Адрес для переписки: Елена Владимировна Трусилова, tev_86@mail.ru

Целью нашего исследования было изучение эффективности и токсичности комбинированного режима «доцетаксел 75 мг/м², цисплатин 75 мг/м² во 2-й день, лейковорин 50 мг внутривенно струйно, 5-фторурацил 500 мг/м² в 1–3-й дни» в качестве первой линии химиотерапии при диссеминированном раке желудка. В исследование было включено 42 пациента.

Частичная регрессия отмечена у 34,1%, стабилизация болезни – у 36,6% и прогрессирование болезни – у 29,3%. Медиана выживаемости без прогрессирования достигла 5,4 месяца, общая выживаемость – 11,7 месяца, 1-годовалая выживаемость составила 42,8%, 2-годовалая – 14,3%, 3-годовалая – 9,5%. У 2 пациентов на фоне лечения отмечена полная резорбция отдаленных метастазов, что позволило выполнить им радикальную операцию и значительно увеличить продолжительность жизни – до 43 месяцев и 53 месяцев.

Токсичность режима была умеренной. Нейтропения 3–4-й степени наблюдалась у 59,5% больных и только у 1 больного сопровождалась фебрильной лихорадкой. Негематологическая токсичность 3-й степени отмечена у 5 пациентов (11,9%): в виде диареи – у 7,2%, стоматита – у 2,4%, астении – у 2,4% больных.

Данный режим продемонстрировал сопоставимую эффективность с режимом DCF в исследовании V-325, но более благоприятный токсический профиль, что позволяло чаще проводить химиотерапию амбулаторно.

Ключевые слова: диссеминированный рак желудка, химиотерапия, доцетаксел

Введение

Несмотря на наблюдаемую в последние десятилетия стойкую тенденцию к снижению заболеваемости, по данным мировой статистики, рак желудка занимает второе место в структуре смертности от онкологических заболеваний [1].

Коварность этого заболевания заключается в том, что в связи с ранним лимфогенным и гематогенным распространением, длительным бессимптомным периодом и отсутствием специфических признаков на ранних стадиях очень часто диагноз ставится уже на поздних стадиях, когда единственным методом лечения может быть только лекарственная терапия.

Целесообразность и эффективность лекарственной терапии при диссеминированном раке желудка была доказана в нескольких рандомизированных исследованиях II и III фазы, показавших увеличение продолжительности жизни больных на фоне химиотерапии по сравнению с адекватным симптоматическим лечением с 3–5 месяцев до 10–12 месяцев, и в настоящее время не вызывает сомнений [2, 3, 4, 5, 6]. Дальнейшее повышение эффективности лекарственной терапии связано с разработкой комбиниро-



ванных режимов, показавших по сравнению с монотерапией статистически достоверное увеличение продолжительности жизни больных [4, 7].

Стандартными комбинациями химиопрепаратов, используемыми при диссеминированном раке желудка в разных странах, являются CF (цисплатин, 5-фторурацил), «цисплатин/оксалиплатин + капецитабин» и ECF (эпирубин, цисплатин, 5-фторурацил). Но преимуществ в выживаемости на фоне терапии какой-либо из вышеперечисленных комбинаций отмечено не было, что и послужило поводом для продолжения поиска новых препаратов и их комбинаций.

Доцетаксел – полусинтетический противоопухолевый препарат растительного происхождения, получаемый путем химического синтеза из природного сырья – иглы тиса европейского (*Taxus baccata*). Доцетаксел продемонстрировал активность при раке желудка как в монорежиме (по данным ряда исследований, объективный эффект составляет 20%) [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14], так и в составе противоопухолевых комбинаций.

Эффективность двухкомпонентных режимов, включающих доцетаксел, послужила основанием для создания трехкомпонентной комбинации.

Согласно результатам исследования V-325, опубликованным в 2006 г. [15], комбинация DCF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил) оказалась эффективнее стандартного режима CF по всем параметрам. Медиана выживаемости больных без прогрессирования болезни и медиана общей выживаемости были существенно выше в группе DCF по сравнению с CF: 5,6 месяца против 3,7 месяца ($p=0,01$) и 9,2 месяца против 8,6 месяца ($p=0,02$), как и частота объективного эффекта – 37% против 25% ($p=0,01$) соответственно. Дополнительно были оценены 1-годовалая и 2-годовалая выживаемость, которые при режиме DCF по сравнению с CF составили 40% против 32% и 18% против 9% соответственно. Но, как и предпола-

галось, трехкомпонентный режим оказался более токсичным. Так, нейтропения 3–4-й степени была зарегистрирована у 82% больных в группе DCF и у 57% пациентов, получающих химиотерапию по схеме CF, лейкопения – у 65% и 31%, фебрильная нейтропения – у 29% и 12% больных соответственно. Проведение вторичной профилактики гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) при режиме DCF способствовало снижению частоты фебрильной нейтропении до 12%. Негематологическая токсичность также была выше в группе DCF: диарея 3–4-й степени отмечалась у 20,4% и 8% больных, нейропатия – у 17% и 6% соответственно.

В настоящее время режим DCF рекомендован для применения в первой линии химиотерапии диссеминированного рака желудка, однако его широкому применению препятствует высокая токсичность. В связи с большей токсичностью назначение данного режима должно быть избирательным, с тщательной оценкой соматического статуса больного. Следует иметь в виду и необходимость назначения сопроводительной терапии колониестимулирующими факторами.

Таким образом, дальнейшее изучение доцетаксела в различных комбинированных режимах при диссеминированном раке желудка является актуальным и перспективным. С целью снижения токсичности режима DCF при сохранении эффективности нами было организовано исследование эффективности и токсичности модифицированного режима DCF.

Материалы и методы

Критериями включения в исследование являлись:

- 1) морфологически подтвержденный неоперабельный рак желудка или пищеводно-желудочного перехода (стадия IV);
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) общее состояние больного ≤ 2 баллов по четырехбалльной шкале оценки общего состояния онкологического больного Восточной объединенной группы

онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG);

- 4) адекватная функция костного мозга (гемоглобин ≥ 9 г/дл, нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$ /л), печени (уровень общего билирубина $\leq 1,5$ норм, аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) $\leq 2,5$ норм (при наличии метастазов печени ≤ 5 норм, щелочная фосфатаза ≤ 5 норм)), почек (креатинин < 115 мкмоль/л, клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин);
- 5) предполагаемая продолжительность жизни более 3 месяцев;
- 6) отсутствие в анамнезе химиотерапии с лечебной целью по поводу рака желудка.

Адьювантная химиотерапия, если таковая проводилась, не должна была включать цисплатин или таксаны и должна была быть завершена по крайней мере за 6 месяцев до начала паллиативной химиотерапии. Критериями исключения были следующие:

- 1) признаки кишечной непроходимости, активного желудочно-кишечного кровотечения;
- 2) метастатическое поражение центральной нервной системы;
- 3) активный неконтролируемый инфекционный процесс;
- 4) хроническая диарея;
- 5) периферическая полинейропатия ≥ 2 степени по критериям оценочной шкалы общих критериев токсичности Национального института исследования рака версии 3.0 (NCI-CTC, National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria);
- 6) сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сахарный диабет, сердечно-сосудистые, легочные заболевания, болезни печени и почек), психические расстройства, включая деменцию, шизофрению, алкоголизм.

Характеристика и план лечения

Доцетаксел (препарат Таксотер®) вводили в дозе 75 мг/м² в виде 1-часовой внутривенной инфузии во 2-й день цикла на фоне премедикации дексаметазоном по 8 мг за 13,



3 и 1 час до инфузии доцетаксела, затем по 8 мг каждые 12 часов на протяжении 3 суток.

Цисплатин вводили в дозе 75 мг/м² после инфузии доцетаксела на фоне гипергидратации и анти-эметической защиты, включающей блокаторы 5-HT₃-рецепторов и дексаметазон (блокатор NK-рецепторов апрепитант назначали по показаниям).

Лейковорин вводился по 50 мг внутривенно струйно перед инфузией 5-фторурацила (5-ФУ), далее следовала 3-часовая инфузия 5-ФУ в дозе 500 мг/м² в 1, 2, 3-й дни цикла. Повтор курсов химиотерапии проводили каждые 3 недели.

В отсутствие прогрессирования болезни или непереносимой токсичности пациентам проводили 6 курсов химиотерапии, однако при нарастании эффекта после 6-го курса дополнительно назначали еще 2 курса химиотерапии по прежней схеме, затем пациентам продолжали поддерживающее лечение по схеме «лейковорин по 50 мг внутривенно струйно + 5-ФУ в дозе 500 мг/м² в 1, 2, 3-й дни каждые 3 недели» до прогрессирования процесса или непереносимой токсичности.

При выявлении прогрессирования болезни пациенту возобновляли химиотерапию по прежней схеме, если поддерживающая терапия длилась более 4 месяцев, или начинали химиотерапию второй линии по схеме XELIRI (иринотекан 250 мг/м² в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м² в сутки в 2 приема в течение 14 дней каждые 3 недели), если период без активного лечения был менее 4 месяцев.

Результаты

В исследовании приняли участие 42 больных, характеристика которых представлена в таблице 1, среди них 19 мужчин и 23 женщины. Средний возраст пациентов составил 55,6 лет, медиана – 57 лет (от 26 до 72).

На момент включения в исследование у большинства больных (78,6%) был диагностирован исходно диссеминированный неоперабельный процесс, причем у 9 из 33 – после

Таблица 1. Характеристика больных

Параметры	Число больных, абс. (%)
Возраст: ■ медиана (диапазон), лет ■ средний, лет	57 (26–72) 55,6
Пол: ■ мужской ■ женский	19 (45,2%) 23 (54,8%)
Предшествующее лечение: ■ хирургическое лечение (радикальное/паллиативное) ■ адъювантная химиотерапия ■ не проводилось	9/3 (21,4%/7,1%) 4 (9,5%) 30 (71,5%)
Стадия: ■ диссеминация после радикального лечения ■ IV	9 (21,4%) 33 (78,6%)
Общее состояние по шкале ECOG: ■ 0 баллов ■ 1 балл ■ 2 балла	4 (9,5%) 35 (83,3%) 3 (7,2%)
Число пораженных органов: ■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 3 и более	4 (9,5%) 10 (23,8%) 14 (33,4%) 28 (66,7%)
Поражение по органам: ■ первичная опухоль ■ брюшина ■ лимфатические узлы забрюшинные ■ асцит ■ лимфатические узлы периферические ■ печень ■ лимфатические узлы парагастральные ■ легкие, яичники ■ плеврит, кости	30 (71,4%) 24 (57,1%) 23 (54,7%) 20 (47,6%) 16 (38%) 15 (35,7%) 15 (35,7%) 4 (9,5%) 3 (7,2%)
Локализация опухоли в желудке (n = 30): ■ кардиоэзофагеальный переход ■ тело желудка ■ антральный и пилорический отделы ■ тотальное поражение	8 (26,7%) 8 (26,7%) 3 (10%) 11 (36,6%)
Морфологический тип по P. Lauren (n = 25): ■ кишечный тип ■ диффузный тип ■ смешанный тип	4 (16%) 17 (68%) 4 (16%)
Гистология: ■ низкодифференцированная аденокарцинома ■ перстневидноклеточный рак ■ умереннодифференцированная аденокарцинома ■ аденокарцинома разной степени дифференцировки	14 (33,3%) 16 (38%) 4 (9,5%) 2 (4,7%)

лапароскопии, во время которой было выявлено метастатическое поражение брюшины. Трем пациентам из 33 была выполнена паллиативная гастрэктомия: одному в связи с угрозой желудочного кровотечения и двум – в связи с декомпенсированным стенозом выходного отдела желудка.

У 9 больных (21,4%) генерализация опухолевого процесса была выявлена после радикального лечения, из них адъювантная химиотерапия после радикальной операции была проведена 4 пациентам.

Первичная опухоль присутствовала у 30 больных, при этом тотальный рак желудка был выявлен



в 36,7% случаев, рак кардиоэзофагеального перехода – в 26,7%, тела желудка – в 26,7%, поражение антрального и пилорического отделов желудка – в 10% случаев. У 24 больных выявлен канцероматоз брюшины, из них у 20 – адит различной степени выраженности. Достаточно частой локализацией метастазов были забрюшинные лимфоузлы – у 23 пациентов; метастазы в периферические лимфоузлы выявлены у 16, в печень – у 15, в яичники и легкие – у 4, в кости и плевру – у 3 пациентов.

Таким образом, контингент включенных в исследование больных характеризуется обширным распространением опухолевого процесса (вовлечение в опухолевый процесс 3 органов наблюдалось у 33,3% больных, 3 и более органов – у 66,7% больных).

Все больные находились в общем удовлетворительном состоянии, оцененном по шкале ECOG как 0, 1 и 2 соответственно у 4 (9,5%), 35 (83,3%) и 3 (7,2%) пациентов.

Морфологический тип опухоли по классификации P. Lauren определен у 25 пациентов, преобладал диффузный тип, выявленный у 68% больных, кишечный и смешанный типы опухоли встречались с одинаковой частотой – у 16% больных каждый.

Характеристика лечения

Всего 42 больным проведено 224 курса химиотерапии, медиана количества циклов, проведенных 1 больному, составила 6 (от 1 до 9). Один курс химиотерапии был проведен только одному больному, по 2 курса получили 2 пациента, 3 курса – 10, 4 курса – 3, 5 курсов – 4, 6 курсов – 18 больных. Более 7 курсов химиотерапии получили 4 больных (табл. 2).

Причинами прекращения лечения стали прогрессирование процесса – у 32 пациентов (80%), токсичность лечения – у 2 больных (5%) (аллергическая реакция на доцетаксел, повторные эпизоды потери сознания), отказ больного – 1 пациент (2,5%), обострение сопутствующих заболеваний – у 4 больных (острое нарушение мозгового кровообращения, неконтролируемая арте-

Таблица 2. Характеристика лечения

Параметры	Абс. количество
Общее количество проведенных курсов лечения	224
Число больных по количеству проведенных курсов одному больному:	
■ 1 курс	1
■ 2 курса	2
■ 3 курса	10
■ 4 курса	3
■ 5 курсов	4
■ 6 курсов	18
■ >7 курсов	4

Таблица 3. Эффективность химиотерапии по схеме TPFL в зависимости от морфологического типа опухоли

Эффект терапии	Кишечный тип (n = 4), абс. (%)	Диффузный тип (n = 17), абс. (%)	Смешанный тип (n = 4), абс. (%)
Частичная регрессия	2 (50%)	2 (11,7%)	2 (50%)
Стабилизация болезни	1 (25%)	9 (53%)	1 (25%)
Прогрессирование болезни	1 (25%)	5 (35,3%)	1 (25%)

риальная гипертония, рецидивирующие пневмонии, реактивация туберкулеза), плановое решение – 1 пациент (в результате комбинированного лечения была достигнута полная регрессия опухоли, пациент не получает специфического лечения и наблюдается без признаков прогрессирования болезни уже в течение 32 месяцев).

Интенсивность дозы доцетаксела была в пределах 52,5–100%, в среднем составила 21,5 мг/м² в неделю, что соответствовало 86% от запланированной дозы, интенсивность дозы цисплатина колебалась от 58,7 до 100%, в среднем составила 21,7 мг/м² в неделю (86,8%), и 5-ФУ – 40,9–100%, в среднем – 452,4 мг/м² в неделю (90,5%). В полной дозе доцетаксел получили 9 (21,5%) пациентов, цисплатин – 14 (33,3%) пациентов, 5-ФУ – 16 (38%) пациентов.

Впоследствии химиотерапия второй линии проведена 22 больным (52,4%), из которых 5 затем получили химиотерапию третьей линии.

Эффективность терапии

Оценка эффективности лечения производилась у больных, получивших 2 и более курсов химиотерапии. Одна пациентка получила только 1 курс лечения, после чего в связи с декомпенсацией стеноза

выходного отдела желудка ей была выполнена паллиативная гастрэктомия, и дальнейшее лечение не проводилось из-за длительной выраженной астении. Таким образом, объективный эффект был оценен у 41 пациента из 42.

Полной регрессии опухоли на фоне химиотерапии достигнуто не было. Частичная регрессия отмечена у 14 (34,1%) больных, стабилизация болезни – у 15 (36,6%). Таким образом, контроль роста опухоли достигнут в 70,7% случаев. Прогрессирование болезни зарегистрировано у 12 (29,3%) больных. Медиана длительности частичной регрессии составила 5,13 месяца (от 1,63 до 18,2 месяца, в среднем 6,88 месяца). Медиана длительности стабилизации болезни составила 5,5 месяца (от 2,73 до 19,8 месяца, в среднем 6,63 месяца).

Эффективность комбинации доцетаксела с цисплатином и 5-ФУ/лейковорином (TPFL) в зависимости от морфологического типа опухоли представлена в таблице 3. Однако в связи с небольшим числом пациентов судить об истинной эффективности химиотерапии в зависимости от морфологического типа опухоли у данной популяции больных затруднительно.

Анализируя частоту достижения объективного эффекта в зависи-



Таблица 4. Эффективность химиотерапии первой линии по схеме TPFL в зависимости от локализации опухолевых очагов

Локализация опухолевого очага	Количество больных / оценено	Полная регрессия, абс. (%)	Частичная регрессия, абс. (%)	Стабилизация болезни, абс. (%)	Прогрессирование болезни, абс. (%)
Первичная опухоль	30/29	0	9 (31%)	12 (41,3%)	8 (27,7%)
Печень	15/11	1 (9%)	6 (54,5%)	2 (18,25%)	2 (18,25%)
Лимфоузлы:					
■ надключичные	16/13	2 (15,4%)	5 (38,4%)	4 (30,8%)	2 (15,4%)
■ забрюшинные	18/12	1 (8,3%)	7 (58,3%)	3 (25,1%)	1 (8,3%)
Брюшина	16/14	0	0	13 (92,8%)	1 (7,2%)
Асцит	20/14	4 (28,6%)	0	10 (71,4%)	0

Таблица 5. Частота гематологической токсичности по числу больных, абс. (%)

Вид токсичности	0-я степень	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Лейкопения	18 (42,8%)	5 (12%)	9 (21,4%)	8 (19%)	2 (4,8%)
Нейтропения	16 (38%)	0	5 (12%)	8 (19%)	13 (31%)
Тромбоцитопения	32 (76,2%)	9 (21,4%)	0	1 (2,4%)	0

Таблица 6. Частота гематологической токсичности по числу курсов химиотерапии, абс. (%)

Вид токсичности	0-я степень	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Лейкопения	138 (61,6%)	36 (16%)	35 (15,6%)	13 (5,8%)	2 (1%)
Нейтропения	121 (54%)	17 (7,6%)	28 (12,4%)	29 (13%)	29 (13%)
Тромбоцитопения	193 (86,2%)	30 (13,3%)	0	1 (0,5%)	0

мости от локализации опухолевых очагов (табл. 4), мы обнаружили, что наиболее чувствительными являются метастазы в печень (46,7%, в том числе 1 полная регрессия), забрюшинные лимфоузлы (44,4%, в том числе 1 полная регрессия), надключичные лимфоузлы (43,7%, в том числе 12,5% полных регрессий). Выраженная положительная динамика со стороны первичной опухоли отмечена у 31% больных. Асцит исходно был выявлен у 20 больных, в том числе требующий эвакуации – у 2 (10%), определяемый клинически, но не требующий эвакуации жидкости – у 1 (5%), определяемый только при ультразвуковом исследовании – у 17 (85%) больных. На фоне лечения у 10 (71,4%) пациентов количество жидкости в брюшной полости оставалось прежним, то есть наблюдалась стабилизация процесса, у 4 пациентов отмечена резорбция асцита (28,6%). Лапароцентез выполняли 2 больным с исходно напряженным асцитом, повторная

эвакуация жидкости из брюшной полости не потребовалась.

Медиана выживаемости больных без прогрессирования болезни составила 5,4 месяца (1,8–40,2+ месяцев), 6-месячная выживаемость без прогрессирования болезни отмечена у 42%, 1-годовалая – у 11,9% больных.

Медиана общей выживаемости всей группы больных составила 11,7 месяца (4,2–48,4+ месяцев). К моменту анализа 5 пациентов живы. Двум больным продолжают лечение по данной схеме в качестве повторной реиндукции в связи с длительной ремиссией (18 месяцев и 17 месяцев). У 2 (4,7%) пациентов достигнута полная резорбция отдаленных метастазов (у одного пациента – в печени, у второго – по брюшине), что позволило выполнить им операции и значительно увеличить продолжительность жизни.

Одногодичная выживаемость составила 42,8%, двухгодичная – 14,3%, трехгодичная – 9,5%, один пациент жив более 4 лет.

Анализ выживаемости больных в зависимости от интенсивности дозы дал неожиданные результаты. Беспрогрессивная выживаемость у пациентов, получивших дозу доцетаксела и цисплатина менее 100%, составила 5,5 месяца, а при лечении в полных дозах – 4,9 месяца ($p=0,026$). Редукция дозы 5-ФУ не привела к статистически значимому влиянию на выживаемость без прогрессирования болезни.

Токсичность

Оценена токсичность 227 курсов химиотерапии у 42 больных. Частота гематологической токсичности в зависимости от числа больных и числа курсов химиотерапии представлена в таблицах 5 и 6. Гематологическая токсичность, в частности нейтропения, была умеренно выраженной и обратимой. Нейтропенией 3-й + 4-й степени лечение осложнилось у 59,5% больных на 25,4% курсов. Фебрильная нейтропения отмечена у 1 больного на 1 курсе. Тромбоцитопения 3-й степени зарегистрирована однократно у одного больного, тромбоцитопения 1-й степени наблюдалась у 11 (26,2%) пациентов на 30 (13,4%) курсах.

На момент включения в исследование нормальный уровень гемоглобина был у 19 больных (45,3%), анемия 1-й степени выявлена у 16 (38%), анемия 2-й степени – у 7 пациентов (16,7%). Динамика изменения уровня гемоглобина у пациентов, исходно имеющих анемию 2-й степени, была следующей: у одной пациентки отмечено усугубление анемии до 3-й степени; у 5 пациентов за время лечения отмечено повышение уровня гемоглобина до 1-й степени, у 2 пациентов за время лечения сохранялась анемия 2-й степени. У 11 пациентов с анемией 1-й степени исходно за время лечения отмечено снижение уровня гемоглобина до 2-й степени, у одного пациента – до 3-й степени, у 3 пациентов сохранялся стабильный уровень гемоглобина. При исходно нормальном уровне гемоглобина развитие анемии 1-й степени наблюдалось у 9 пациентов, 2-й степени – у 6 пациентов, стабильно нормальным за время



лечения уровень гемоглобина сохранялся у 4 пациентов. Таким образом, снижение уровня гемоглобина за время лечения на одну степень зафиксировано у 21 (50%), на две – у 7 (16,7%), стабильным уровнем гемоглобина оставался у 9 (21,4%) пациентов, повышение на одну степень – у 5 (11,9%) больных.

Негематологическая токсичность была не частой и, как правило, не превышала 2-й степени. Побочные эффекты 3-й степени отмечены у 5 больных: диарея – у 3 (7,2%), стоматит – у 1 (2,4%), астения – у 1 пациента (2,4%). Два препарата в данной комбинации – доцетаксел и цисплатин – обладают таким побочным эффектом, как нейротоксичность. Однако нейропатия не привела к прекращению лечения ни у одного больного.

Нейротоксичность 1-й степени была зарегистрирована у 11,9% больных, 2-й степени – у 4,8%. Как правило, симптомы периферической полинейропатии дебютировали после 5–6-го курса.

Отмечались следующие виды токсичности 2-й степени: астения – у 14 (33,3%), диарея – у 9 (21,4%), тошнота – у 6 (14,3%), стоматит – у 2 (4,8%), рвота – у 2 (4,8%) пациентов.

Частота негематологической токсичности по больным и по курсам химиотерапии представлена в таблицах 7 и 8.

Исходно в редуцированных дозах лечение начинали 5 больным, двум из которых в процессе химиотерапии дозы препаратов были эскалированы до стандартных. Причинами исходной редукции доз препаратов стали гипербилирубинемия – у 1, ECOG 2 – у 3, множественная сопутствующая патология – у 1 пациента. В процессе лечения у 13 больных дозы препаратов были редуцированы в связи с токсическими явлениями: 9 пациентам редукция дозы потребовалась после 1-го курса, двоим пациентам – после 2-го и после 3-го курсов. Причинами редукции доз препаратов являлись диарея 2-й и 3-й степени, стоматит 2-й и 3-й степени, рвота

Таблица 7. Частота негематологической токсичности по числу больных (n = 42), абс. (%)

Вид токсичности	0-я степень	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Астения	16 (38%)	11 (26,3%)	14 (33,3%)	1 (2,4%)	0
Тошнота	26 (61,9%)	10 (23,8%)	6 (14,3%)	0	0
Рвота	37 (88%)	3 (7,2%)	2 (4,8%)	0	0
Диарея	24 (57,1%)	6 (14,3%)	9 (21,4%)	3 (7,2%)	0
Стоматит	38 (90,4%)	1 (2,4%)	2 (4,8%)	1 (2,4%)	0
Гепатотоксичность	40 (95,2%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	0	0
Нефротоксичность	40 (95,2%)	2 (4,8%)	0	0	0
Нейротоксичность	36 (85,6%)	4 (9,6%)	2 (4,8%)		0

Таблица 8. Частота негематологической токсичности по числу курсов химиотерапии (n = 227), абс. (%)

Вид токсичности	0-я степень	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Астения	73 (32,1%)	119 (52,4%)	34 (15%)	1 (0,5%)	0
Тошнота	129 (56,9%)	85 (37,4%)	13 (5,7%)	0	0
Рвота	215 (94,7%)	8 (3,5%)	4 (1,8%)		0
Диарея	185 (81,1%)	16 (7,5%)	20 (8,8%)	6 (2,6%)	0
Стоматит	221 (97,3%)	3 (1,33%)	2 (0,9%)	1 (0,5%)	0
Гепатотоксичность	225 (99%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0	0
Нефротоксичность	225 (99,1%)	2 (0,9%)	0	0	0
Нейротоксичность	216 (95,2%)	5 (2,2%)	6 (2,6%)	0	0

4-й степени, длительная нейтропения 4-й степени, гипербилирубинемия 2-й степени.

Обсуждение

Согласно полученным данным, эффективность режима TPFL составила 34,1% при медиане выживаемости без прогрессирования процесса 5,4 месяца и медиане общей выживаемости 11,7 месяца, что сопоставимо с результатами исследования V-325.

Комбинация DCF позволила получить объективный эффект у 38,7% больных, медиана выживаемости без прогрессирования болезни составила 5,2 месяца, медиана выживаемости больных – 10,2 месяца. При сопоставимой эффективности двух режимов токсичность комбинации DCF оказалась значительно выше. Побочные эффекты 3-й + 4-й степени наблюдались у 68% больных: нейтропения – у 82% (фебрильная нейтропения – у 16%), нейротоксичность – у 8%, тошнота – у 14%, рвота – у 15%, диарея – у 20%, стоматит – у 23% пациентов. Токсич-

ность исследуемого нами режима была более приемлемой.

Нейтропенией 3-й + 4-й степени лечение осложнилось у 59,5% пациентов, только у одного больного (2,4%) 1 курс лечения осложнился нейтропенией. Ни у одного пациента лечение не осложнилось нейротоксичностью 3-й степени, 2-я степень нейротоксичности наблюдалась у 4,8%, 1-я степень – у 9,6% больных. Отмечались следующие виды токсичности 2-й степени: стоматит – у 2,4%, диарея – у 33,3%, тошнота – у 19%, рвота – у 7,2%, астения – у 40,5% пациентов.

У двух больных удалось достичь полной регрессии отдаленных метастазов, после чего им была выполнена радикальная операция, продолжительность жизни этих больных составила 43 месяца и 53 месяца.

Комбинация доцетаксела с цисплатином и 5-ФУ/лейковорином в представленной модификации обладает сопоставимой с режимом DCF противоопухолевой активностью при существенно меньшей токсичности. Приемлемый профиль



безопасности позволяет использовать данный режим в амбулаторных условиях. Диапазон эффективных разовых доз доцетаксела и цисплатина от 60 до 75 мг/м² поз-

воляет адаптировать режим для соматически ослабленных больных без потери эффективности лечения. Возможность достижения полной регрессии отдаленных метаста-

зов позволяет в единичных случаях выполнить адекватное оперативное пособие и тем самым существенно увеличить продолжительность жизни больных. ☺

Литература

1. Garcia M., Jemal A., Ward E.M. et al. Global cancer facts and figures 2007. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007.
2. Glimelius B., Ekström K., Hoffman K. et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer // Ann. Oncol. 1997. Vol. 8. № 2. P. 163–168.
3. Pyrhönen S., Kuitunen T., Nyandoto P. et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer // Br. J. Cancer. 1995. Vol. 71. № 3. P. 587–591.
4. Murad A.M., Santiago F.F., Petroianu A. et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer // Cancer. 1993. Vol. 72. № 1. P. 37–41.
5. Scheithauer W., Kornek G., Hejna M. et al. Palliative chemotherapy versus best supportive care in patients with metastatic gastric cancer: a randomized trial // Ann. Hematol. 1994. Vol. 73. Suppl. 2. Abstract A181.
6. Power D.G., Kelsen D.P., Shah M.A. Advanced gastric cancer – slow but steady progress // Cancer Treat. Rev. 2010. Vol. 36. № 5. P. 384–392.
7. Wagner A.D., Grothe W., Haerting J. et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 18. P. 2903–2909.
8. Sulkes A., Smyth J., Sessa C. et al. Docetaxel (Taxotere) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. EORTC Early Clinical Trials Group // Br. J. Cancer. 1994. Vol. 70. № 2. P. 380–383.
9. Einzig A.I., Neuberg D., Remick S.C. et al. Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol E1293 // Med. Oncol. 1996. Vol. 13. № 2. P. 87–93.
10. Graziano F., Catalano V., Baldelli A.M. et al. A phase II study of weekly docetaxel as salvage chemotherapy for advanced gastric cancer // Ann. Oncol. 2000. Vol. 11. № 10. P. 1263–1266.
11. Ajani J.A. Docetaxel for gastric and esophageal carcinomas // Oncology (Williston Park). 2002. Vol. 16. Suppl. 6. P. 89–96.
12. Deeks E.D., Scott L.J. Docetaxel: in gastric cancer // Drugs. 2007. Vol. 67. № 13. P. 1893–1901.
13. Mavroudis D., Kakolyris S., Kouroussis C. et al. First line treatment of advanced gastric cancer with docetaxel monotherapy and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1999. Vol. 18. P. 254a (Abstr. 977).
14. Bang Y.J., Kang W.K., Kang Y.K. et al. Docetaxel 75 mg/m² is active and well tolerated in patients with metastatic or recurrent gastric cancer: a phase II trial // Jpn. J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 32. № 7. P. 248–254.
15. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 31. P. 4991–4997.

Efficacy and toxicity of docetaxel, cisplatin and leucovorin combination in disseminated gastric cancer

Ye.V. Trusilova, N.S. Besova, S.V. Limareva, S.G. Bagrova, V.A. Gorbunova, Yu.V. Bondarenko

Research Institute of Clinical Oncology of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Chemotherapy Department

Contact person: Yelena Vladimirovna Trusilova, tev_86@mail.ru

We studied efficacy and toxicity of docetaxel (75 mg/m²), cisplatin (75 mg/m²) on the day 2, leucovorin (50 mg intravenous bolus) and 5-fluorouracil (500 mg/m²) on the days 1–3 combination regimen as a first-line therapy for disseminated gastric cancer in 42 patients. Partial regression was recorded in 34.1% of patients, stable disease in 36.6%, and disease progression in 29.3% of patients. Median progression-free survival was 5.4 months, overall survival was 11.7 months; the 1-, 2- and 3-year overall survival rate was 42.8%, 14.3% and 9.5%, respectively. The treatment was associated with complete resorption of distant metastases in 2 patients which enabled radical surgery resulting in improved survival (43 months and 53 months). Toxicity was moderate. Grade 3–4 neutropenia was registered in 59.5% of patients; only one of them had febrile neutropenia. Grade 3 non-hematologic toxicities were found in 5 patients (11.9%) and included diarrhea (7.2%), stomatitis (2.4%) and asthenia (2.4%). The studied regimen demonstrated comparable efficacy but better toxicity profile compared with DCF regimen (V-325 study) and was successfully used for outpatient chemotherapy.

Key words: disseminated gastric cancer, chemotherapy, docetaxel