

Коллектив авторов, 2000
УДК 616.33.-006.6-085.2773.036

*М. Н. Нариманов, И. С. Базин, А. А. Трякин, О. Н. Ефимов,
А. М. Гарин, С. А. Тюляндин*

**НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
ПРИМЕНЕНИЯ ТАКСОТЕРА В КОМБИНАЦИИ
С ЦИСПЛАТИНОМ И 5-ФТОРУРАЦИЛОМ ПРИ
ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА
(ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)**

НИИ клинической онкологии

Рак желудка занимает одно из ведущих мест в мире в структуре онкологической заболеваемости. Сохраняется высокий показатель смертности от этой формы рака [2, 4, 6]. В программах лечения рака желудка особое место придается химиотерапии. Это объясняется, во-первых, высоким процентом диссеминации во время первичной диагностики, во-вторых, неудовлетворительными результатами хирургического лечения рака желудка и развитием метастазов болезни у 60% оперированных больных. Лечение диссеминированного рака желудка представляет собой одну из важных проблем клинической онкологии. Рак желудка относится к малочувствительным к химиотерапии опухолям. В то же время среди всех опухолей желудочно-кишечного тракта рак желудка по чувствительности к химиотерапии является вторым после рака толстой кишки. До недавнего времени результаты химиотерапии диссеминированного рака желудка оставались неудовлетворительными.

В 70-х годах больные с IV стадией рака желудка выживали в среднем 6—7 мес, 10% жили 1 год, 5% — 2 года, полный эффект от химиотерапии регистрировался в 1—2% случаев [10]. Однако в последнее время имеется некоторый прогресс в данном направлении. Благодаря применению системной химиотерапии удалось повысить продолжительность и качество жизни этих больных, снизить токсичность проводимой терапии. Так, в 1990-е годы по сравнению с 1970-ми повысилась эффективность лечения с 20 до 40%, полный эффект регистрируется у 10% больных. Выживаемость увеличилась с 6 до 11—12 мес. Основные достижения при терапии распространенного рака желудка достигнуты за счет комбинации химиопрепаратов. Внедрение в клиническую практику новых противоопухолевых препаратов открывает дополнительные перспективы для улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения больных диссеминированным раком желудка. В настоящее время активно изучается роль современных препаратов, показавших активность в отношении многих злокачественных опухолей. Из этих препаратов активность в отношении диссеминированного рака желудка показали доцетаксел, паклитаксел, кампто, UFT. Особый интерес представляет изучение роли таксанов, в частности таксотера (доцетаксела), в химиотерапии диссеминированного рака желудка.

Таксотер впервые был синтезирован в 1986 г. из биомассы игл европейского тиса в лаборатории компании «Рон-Пуленк Рорер» в содружестве с Национальным научно-исследовательским центром Франции (CNRS). В основе противоопухолевого действия таксотера, как и всех других таксанов, лежит способность

*M.N.Narimanov, I.S.Bazin, A.A.Tryakin, O.N.Efimov,
A.M.Garin, S.A.Tjulandin*

**IMMEDIATE AND FOLLOW-UP RESULTS OF
THERAPY WITH TAXOTERE IN COMBINATION WITH
CISPLATIN AND 5-FLUOROURACIL IN ADVANCED
GASTRIC CANCER (INTERIM RESULTS)**

Institute of Clinical Oncology

Introduction. Gastric cancer is one of the commonest malignancies world-wide and accounts for a high percentage of mortality [2,4,6].

Chemotherapy plays an important role in treatment for gastric cancer. The reasons for this importance are high percentage of advanced disease at diagnosis, poor results of surgery and development of metastases in 60% of cases undergoing surgery. Treatment for advanced gastric cancer is a significant problem of clinical oncology. Gastric cancer is low responsive to chemotherapy though is the second most sensitive gastrointestinal tumor after colonic cancer.

Results of chemotherapy for advanced gastric cancer remained poor until recently. In the seventies patients with stage IV gastric cancer survived 6 to 7 months on the average, 10% survived 1 year, 5% survived 2 years and complete response to chemotherapy was achieved in 1-2 % [10]. However, there was a certain progress in this field over the last years. Systemic chemotherapy increased life time and quality of life of these patients with the toxicity reducing. For instance, response to treatment in the nineties as compared to the seventies increased from 20% to 40%, complete response was achieved in 10% of the patients. Survival time increased from 6 to 11-12 months. The progress in therapy for advanced gastric cancer was mainly due to combination chemotherapy.

Application of new antitumor drugs opens good prospects for improvement of immediate and follow-up results of treatment in advanced gastric cancer.

There is a vast clinical study of drugs demonstrating activity against many malignant tumors world-wide. The drugs with activity against advanced gastric cancer include docetaxel, paclitaxel, campto, UFT. Taxanes in particular taxotere (docetaxel) are of much interest for the treatment of advanced gastric cancer among other new drugs.

Taxotere was first synthesized in 1986 from European yew at Rhone Poulenc Rorer laboratories jointly with the National Scientific Research Center of France. Antitumor activity of taxotere like that of other taxanes is based on stimulation of tubulin polymerization. Phase I clinical study of taxotere was started in 1990. It included 5 studies aimed to establish optimal single and cycle dosage, administration schedules, to determine limiting toxicities and pharmacokinetic properties. Previous clinical trials demonstrated high efficacy of taxotere in the treatment for breast and ovarian cancer, non-small cell lung cancer, head-and-neck and pancreas tumors [1,3,4].

Таблица 1

Table 1

Клиническая характеристика больных, получавших лечение по схеме таксотер+5-фторурацил+цисплатин

Clinical characteristics of patients receiving therapy with taxotere + 5-fluorouracil + cisplatin

Проявления болезни	Число больных
Симптомы желудочно-кишечного дискомфорта Gastrointestinal discomfort	7
Боль / Pain	10
Лихорадка / Fever	2
Снижение массы тела / Weight loss	9
Дисфагия / Dysphagia	5
Слабость, недомогание / Weakness, malaise	13
Отечность ног / Lower limb edema	1
Disease manifestations	No. of patients

стимулировать полимеризацию тубулина. I фаза клинического изучения таксотера была начата в 1990 г. Было проведено 5 исследований по установлению оптимальных разовых и курсовых доз, схем введения препарата, определению лимитирующей токсичности и особенностей фармакокинетики. Проведенные клинические испытания показали высокую эффективность таксотера при лечении рака молочной железы, яичников, немелкоклеточном раке легкого, опухолях головы и шеи, поджелудочной железы [1, 3, 4].

Показано, что таксотер обладает выраженной противоопухолевой активностью при лечении рака желудка. Впервые эффективность таксотера *in vivo* на клеточных линиях рака желудка была продемонстрирована в работе М. Tonako [9].

Противоопухолевый эффект был исследован на мышах, активность была сравнена с таковой паклитаксела. Доцетаксел был более эффективным, чем паклитаксел, (56 и 6% соответственно). Эффективность таксотера при лечении больных диссеминированным раком желудка была показана в исследовании А. J. Einzing [5].

Таксотер был назначен в разовой дозе 100 мг/м² — 1-часовая инфузия каждые 3 нед. В исследование был включен 41 пациент. Объективный эффект — 17% при умеренной токсичности. Лимитирующей токсичностью были задержка жидкости, нейтропения, стоматиты, диарея.

А. Sulkes и соавт. [7] были приведены результаты II фазы клинического изучения таксотера при раке желудка. Объективный эффект — 24% при средней выживаемости 7,5 мес. Эффективность таксотера в лечении диссеминированного рака желудка была доказана также в работе Т. Taguchi [8].

В исследование было включено 15 пациентов диссеминированным раком желудка, у 20% из них была получена частичная регрессия.

Таким образом, показана эффективность доцетаксела в режиме монотерапии при лечении диссеминированного рака желудка. Дальнейшее изучение таксотера связано с созданием эффективных комбинаций и лекарственных режимов на его

Таблица 2

Table 2

Характеристика метастатического процесса у больных, получавших лечение по схеме таксотер +5-фторурацил+цисплатин

Metastatic disease in patients receiving therapy with taxotere + 5-fluorouracil + cisplatin

Характер распространения болезни	Число больных	
	абс.	%
Поражение забрюшинных лимфоузлов Retroperitoneal lymph node involvement	8	53,3
Врастание в поджелудочную железу Pancreas involvement	6	40
Инфильтрация поперечной ободочной кишки Transverse colon infiltration	2	13
Инфильтрация тонкой кишки Small intestine infiltration	4	26,6
Метастазы в печени / Liver metastases	9	60
Диссеминация по брюшине, асцит Peritoneal dissemination, ascites	4	26,6
Метастазы в легкие / Lung metastases	2	13
Метастазы Шницлера / Schnitzler metastases	5	33,3
Метастазы в яичники / Ovarian metastases	1	6,6
Поражение шейно-надключичных лимфоузлов Cervical and supraclavicular lymph node involvement	2	13
Disease advance	No.	%
	No. of patients	

Taxotere was shown to produce marked antitumor effect in gastric cancer. Taxotere *in vivo* activity was demonstrated for the first time by M. Tonako [9] on gastric cancer cell lines. The antitumor effect was studied on mice and compared with that of paclitaxel. Docetaxel was more effective than paclitaxel, the respective response rates being 56% vs 6%.

Taxotere efficacy in advanced gastric cancer was demonstrated by A.I. Einzing [5]. Taxotere was given at a single dose 100 mg/m² by 1-hour infusion every 3 weeks. A total of 41 patients were enrolled in this study. Objective response rate was 17% with moderate toxicity. Limiting toxicities were liquid retention, neutropenia, stomatitis, diarrhea.

A. Sulkes et al. [7] reported results of phase II clinical study of taxotere in the treatment of gastric cancer. Objective response was 24%, mean survival time was 7.5 months. Taxotere efficacy in the treatment for advanced gastric cancer was also demonstrated by T. Taguchi [8]. His study was performed in 15 patients with advanced gastric cancer and resulted in a 20% partial response.

Docetaxel monotherapy was thus shown effective in advanced gastric cancer. Further study of taxotere aimed to find effective combinations and regimens of taxotere-based chemotherapy. Of much interest are combinations of taxotere

основе. Большой интерес представляют комбинации таксотера с цисплатином и 5-фторурацилом, показавшие высокую эффективность в лечении диссеминированного рака желудка. Цель исследования — изучение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных, страдающих диссеминированным раком желудка, с помощью комбинации таксотера, 5-фторурацила и цисплатина.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов диссеминированным раком желудка, имеющих гистологическую верификацию диагноза, наличие измеряемых и/или оцениваемых проявлений болезни, относительно удовлетворительную жизнедеятельность жизненно важных функций и систем организма. Первичный статус больных по ECOG меньше 3, возраст моложе 75 лет. В исследование не включали пациентов с выраженной почечной и печеночной недостаточностью, низкими гематологическими показателями, тяжелой сопутствующей патологией, метастазами в головной мозг и кости (когда это являлось единственным проявлением болезни).

Всем больным перед началом лечения выполняли обязательное обследование, включающее: а) общий анализ крови, в котором количество нейтрофилов было не менее 2000 мл³, тромбоцитов — не менее 100 000 мл³, гемоглобин не менее 8,0 г/л; б) биохимический анализ крови, в котором показатели креатинина, мочевины, билирубина, трансаминаз превышали норму не более чем в 2,5 раза; в) gastroscopию; г) рентгенологическое исследование желудка и грудной клетки; д) ультразвуковую и/или компьютерную томографию органов брюшной полости и малого таза.

Режим: 1-й день — 80 мг/м² таксотера внутривенно капельно, 2—4-й день — 300 мг/м² 5-фторурацила внутривенно струйно, 5-й день — 60 мг/м² цисплатина внутривенно капельно. Лечение проводили каждые 3 нед. Эффект оценивали каждые 2 курса с использованием gastroscopии, ультразвуковой или компьютерной томографии, рентгенографии органов грудной клетки и желудка, определения уровня опухолевых маркеров. Токсичность оценивали при проведении каждого курса.

Результаты. В исследование включено 15 больных диссеминированным раком желудка. Средний возраст больных 53 года (35—66 лет); мужчин было 11 (73,3%), женщин — 4 (26,6%), ECOG 0—3. Все больные с морфологически подтвержденным диагнозом. Гистологическая форма: аденокарцинома высокодифференцированная — 2 (13%), умеренно дифференцированная — 7 (46%), низкодифференцированная — 2 (13%), перстневидноклеточный рак — 4 (26%). Предыдущее лечение: оперативное — 7 (46%), химиотерапия — 4 (26%), лучевая терапия никому не проводилась. У 5 (33%) из оперированных больных произведена радикальная операция, у 2 (13%) — паллиативная. У всех больных на момент лечения IV стадия болезни. У 11 больных до начала лечения были положительны опухолевые маркеры раково-эмбрионального антигена (РЭА) и СА-19-9. Всем 15 больным было проведено 55 курсов лечения. Лечение продолжено до регистрации прогрессирования процесса. Клиническая характеристика больных, получивших лечение по схеме таксотер+5-фторурацил, представлена в табл. 1, характеристика метастатического процесса — в табл. 2. Эффективность лечения оценена у всех 15 больных. Полной регрессии опухоли не отмечено, частичная регрессия — у 7 (46,6%), стабилизация — у 3 (20%), прогрессирование — у 5 (33,3%) больных. Средняя продолжительность регрессии 6 мес, стабилизации — 3,5 мес. Уменьшение уровня опухолевых маркеров РЭА и СА-19-9 наблюдалось у 5 (45,5%) больных. У 6 (40%) больных отмечено клиническое улучшение: уменьшение болевого синдрома — у 5 (30%), прибавка в массе тела — у 4 (26,6%), исчезновение дисфагии — у 2 (40%), уменьшение слабости — у 4 (30,7%), уменьшение отека нижних конечностей — у 1 (6,6%).

Медиана выживаемости для всех больных составила 9 мес. 1 год прожили 3 (20%) больных (см. рисунок).

Токсичность оценена у всех 15 больных (табл. 3).

Дозолимитирующей токсичностью была нейтропения, которая имела место у 9 из 15 больных; III—IV степень нейтропении

Таблица 3

Table 3

Токсичность лечения / Treatment toxicity

Вид токсичности	Число больных	
	абс.	%
Стоматит I—II степени Stomatitis grade I-II	3	20
Диарея: / Diarrhea:		
I—II степень / grade I-II	2	13,3
III—IV степень / grade III-IV	4	26,6
Нейротоксичность: / Neurotoxicity:		
I—II степень / grade I-II	5	33,3
Нейтропения: / Neutropenia:		
I—II степень / grade I-II	9	60
III—IV степень / grade III-IV	5	33,3
Анемия: / Anemia:		
I—II степень / grade I-II	4	26,6
III—IV степень / grade III-IV	3	20
Лихорадка: / Fever:		
I—II степень / grade I-II	2	13,3
III—IV степень / grade III-IV	4	26,6
Алопеция III степени Alopecia grade III	12	80
Синдром задержки жидкости: Liquid retention syndrome:		
I—II степени / grade I-II	2	13,3
Астения I—II степени Asthenia grade I-II	10	66,6
Тошнота, рвота I—II степени Nausea, vomiting grade I-II	9	60
Миалгия, артралгия Myalgia, Arthralgia	3	20
Toxicity	No.	%
	Patients	

with cisplatin and 5-fluorouracil demonstrating high efficacy in the treatment of advanced gastric cancer.

The purpose of this study was to analyze immediate and follow-up results of combination therapy with taxotere, 5-fluorouracil and cisplatin in the treatment of advanced gastric cancer.

Materials and Methods. Patients with advanced histologically verified gastric cancer, having measurable or evaluable disease, satisfactory status of vital body functions and systems. At baseline the patients' ECOG status was less than 3 and mean age less than 75 years.

Exclusion criteria were marked renal or hepatic failure, poor hematological tests, severe concurrent pathology, brain or bone metastases (as the only evidence of disease).

All the patients underwent baseline examination including (a) total blood count with neutrophils not less than 2000/ml, platelets not less than 100,000/ml, hemoglobin not less than 8.0 g/l; (b) blood biochemistry test with creatinine, urea, bilirubin, transaminase levels not more than 2.5 normal; (c) gastroscopy; (d) x-ray of stomach and chest; (e) ultrasound or computed tomography of abdomen and small pelvis.

Schedule: day 1: taxotere, 80 mg/m², by intravenous drip; days 2 through 4: 5-fluorouracil, 300 mg/m², by intravenous bolus; day 5: cisplatin, 60 mg/m² by intravenous drip. This therapy was given every three weeks. Response was evaluated after every 2 cycles using gastroscopy, ultrasound or computed tomography, chest and stomach x-ray, tumor marker measurement. Toxicity was assessed at every cycle.

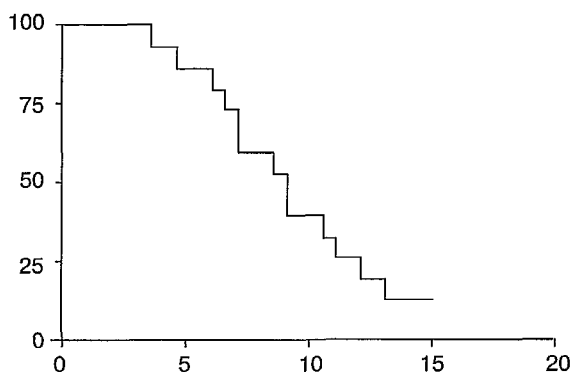


Рисунок. Выживаемость больных, получавших лечение таксотером+5-фторурацилом.

По оси абсцисс — выживаемость больных, мес; по оси ординат — общая выживаемость, %.

Figure. Survival of patients receiving therapy with taxotere + 5-fluorouracil + cisplatin

Numbers on the x axis are months of survival; numbers on the y axis show overall survival.

наблюдалась у 5 (33,3%) пациентов. Длительность нейтропении не превышала 8 дней, однако фебрильная нейтропения у 2 больных послужила причиной редукции дозы таксотера.

Дозолимитирующей токсичностью была также диарея III степени, которая была причиной редукции дозы 5-фторурацила у 4 (26,6%) больных.

Алопеция развивалась у 12 больных, начиная с 14-го по 21-й день после первого курса, и продолжалась в течение всего периода лечения. У 2 (13,3%) больных отмечены реакции гиперчувствительности в виде гиперемии кожи лица в 1-й день лечения после введения таксотера.

Обсуждение. Полученные данные убедительно свидетельствуют о высокой эффективности применяемого режима в лечении диссеминированного рака желудка. При этом было зарегистрировано 7 (46,6%) частичных регрессий опухоли. Средняя продолжительность регрессий была 6 мес. Таким образом, применяемый режим позволил добиться эффективности почти у половины леченых больных. Подобные результаты сопоставимы (и даже несколько выше их) с результатами лечения больных диссеминированным раком желудка стандартными схемами химиотерапии. Таким образом, учитывая высокую эффективность режима, большой интерес представляет изучение данной комбинации в качестве неoadъювантного лечения при местнораспространенном раке желудка. У 6 (40%) больных отмечалось клиническое улучшение, которое выражалось в уменьшении болевого синдрома — у 5 (30%), прибавке в массе тела — у 4 (26,6%), исчезновении дисфагии — у 2 (13,3%), уменьшении слабости — у 4 (26,6%), уменьшении отечности нижних конечностей — у 1 (6,6%). Следует подчеркнуть высокую значимость клинического улучшения для этой тяжелой категории пациентов, наблюдавшегося у 40% больных. В то же время следует отметить, что высокие показатели, полученные при оценке непосредственных результатов лечения, не подтверждаются хорошими отдаленными результатами. Медиана выживаемости для всей группы составила 9 мес. 3 (20%) больных прожили 1 год. Однако, учитывая эффективность и умеренную токсичность режима, мы считаем, что изучение таксотера и комбинаций на его основе представляет большой интерес в химиотерапии диссеминированного рака желудка. Лимитирующей

Results. 15 patients with advanced gastric cancer were entered in this study. Mean age was 53 years (range 35–66 years); 11 (73.3%) patients were males and 4 (26.6%) were females; ECOG status was 0 to 3. Diagnosis was verified morphologically in all cases. Histological types were well differentiated adenocarcinoma (2, 13%), moderately differentiated adenocarcinoma (7, 46%), poorly differentiated adenocarcinoma (2, 13%), signet-ring cell carcinoma (4, 26%). Previous treatment consisted of surgery (7, 46%), chemotherapy (4, 26%), radiotherapy was not given. Radical surgery was performed in 5 (33%) and palliation in 2 (13%) cases.

At baseline all the patients had stage IV disease. 11 patients had baseline positive tests for tumor markers carcino-embryonic antigen (CEA) and Ca-19-9. The 15 patients received a total of 55 treatment cycles.

The treatment was continued till disease progression. Table 1 summarizes clinical characteristics of patients receiving therapy with taxotere, 5-fluorouracil and cisplatin. Table 2 presents characteristics of metastatic disease.

Response to treatment was evaluated in 15 patients. Complete response was not achieved in any of the cases, partial response was detected in 7 (46.6%), stable disease in 3 (20%) and progressive disease in 5 (33.3%) patients.

Mean time of response was 6 months, mean time of stabilization was 3.5 months. Reduction in tumor markers CEA and CA-19-9 was found in 5 (45.5%) patients.

Clinical amelioration was detected in 6 (40%) patients including pain relief (5, 30%), weight gain (4, 26.6%), dysphagia disappearance (2, 40%), weakness reduction (4, 30.7%), lower limb edema reduction (1, 6.6%).

Median survival for all cases was 9 months. 3 (20%) patients survived 1 year.

Toxicity was evaluated in all the 15 cases (table 3).

Dose limiting toxicity was neutropenia which was found in 9 of the 15 cases including 5 (33.3%) patients with grade III-IV neutropenia. Neutropenia duration was not longer than 8 days, however febrile neutropenia in 2 patients required taxotere dose reduction.

Grade III diarrhea was also a dose limiting toxicity which required 5-fluorouracil dose reduction in 4 (26.6%) cases.

Alopecia developed in 12 patients starting from day 14 through day 21 after cycle 1 and lasted throughout the treatment course. 2 (13.3%) patients presented with hypersensitivity reactions as skin hyperemia on day 1 after taxotere administration.

Discussion. Our findings are a compelling evidence of high efficacy of the treatment schedule in advanced gastric cancer. The treatment resulted in 7 (46.6%) partial responses. Mean response duration was 6 months. The regimen thus appeared efficient in about half the cases. These results are compatible or even superior to results of standard chemotherapy schedules in advanced gastric cancer.

Our data suggest that the combination in question may be studied as neoadjuvant therapy for locally advanced gastric cancer. Clinical amelioration was detected in 6 (40%) patients and included pain relief in 5 (30%), weight gain in 4 (26.6%), dysphagia disappearance in 2 (13.3%), weakness reduction in 4 (26.6%), reduction in lower limb edema in 1 (6.6%) cases. It should be emphasized that clinical amelioration was achieved in 40% of this serious category of patients.

гематологической токсичностью была нейтропения, составляющая 60% у 9 из 15 больных), у 2 больных была фебрильная нейтропения. Негематологическая токсичность была разнообразной, однако преимущественно I—II степени, что не препятствовало проведению лечения каждые 3 нед. Лимитирующей негематологической токсичностью была диарея III степени, которая была причиной редукции дозы у 4 (26,6%) больных. Нейротоксичность, развившаяся у 5 (33,3%) больных, была I—II степени, не требовала редукции дозы препаратов и носила кумулятивный характер. Свообразным побочным действием таксотера был синдром задержки жидкости (СЗЖ), проявившийся у 1 больного в виде отеков нижних конечностей и у 1 больного скоплением жидкости в полости перикарда. Применение дексаметазона в качестве премедикации в нашем исследовании позволило сохранить наименьший процент (13,3) СЗЖ в сравнении с данными литературы. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о эффективности режима и позволяют рекомендовать его для лечения диссеминированного рака желудка.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гарин А. М. О таксотере, кампто и граноците. — М., 1997.
2. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Состояние онкологической помощи населению стран СНГ в 1999 году. — М., 1999.
3. Тюлядин С. А., Степина М. Б. Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей / Под ред. Проф. В. А. Горбуновой. — М., 1998.
4. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство / Под ред. проф. Н. И. Переводчиковой. — М., 2000.
5. Einzig A. I., Neuberger D., Remick S. C. et al. Phase II trial of docetaxel in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol E1293. — New York, 1996.
6. Stanley K., Stjernsward J., Korolchuk V. // *Wld Hlth Statist. Quart.* — 1988. — Vol. 41, N 3—4. — P. 107—114.
7. Sulkes A., Smyth J., Blanc C. et al. // *Br. J. Cancer.* — 1994. — Vol. 79. — P. 380—383.
8. Taguchi T. // *Int. Cong. «Anti — cancer Treatment», 7-th.* — Kagaku Ryoho, 1994. — Abstr. 88.
9. Tanaka M., Obata T., Sasaki T. Evaluation of antitumour effects of docetaxel (taxotere) on human gastric cancers in vitro and in vivo. — Kagaku Ryoho, 1996.
10. Wils J. et al. *The Treatment of Advanced Gastric Cancer*, European School of Oncology. — Moscow, 1998. — P. 1—24.

Поступила 14.04.2000 / Submitted 14.04.2000

© Коллектив авторов, 2000
УДК 618.146-006.6-085.849.2

М. В. Киселева, Л. А. Марьина, М. И. Нечушкин

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСТОЧНИКОВ КАЛИФОРНИЯ-252 ДЛЯ ВНУТРИПОЛОСТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

НИИ клинической онкологии, Москва, Медицинский радиологический научный центр, Обнинск

Первые исследования по использованию источников калифорния-252 (^{252}Cf) в медицине были датированы началом 60-х годов. На этапе теоретических и экспериментальных разработок был накоплен определенный уровень физических, дозиметрических и радиобиологических знаний, позволяющих обосновать преимущества применения излучения ^{252}Cf для терапии злокачественных опухолей [8].

However, these good immediate results were not supported by follow-up results. Median survival was 9 months and 3 (20%) patients survived 1 year. But taking into account the high response to and moderate toxicity of this therapy we believe that taxotere and combinations with this agent are very promising for the treatment of advanced gastric cancer.

Neutropenia was a limiting toxicity encountered in 60% (9/15) of the patients including 2 with febrile neutropenia.

Non-hematological toxicity was diverse but as a rule not greater than grade I-II and did not interfere in regular treatment every 3 weeks. Grade III diarrhea was a non-hematological limiting toxicity and required dose reduction in 4 (26.6%) patients. Neurotoxicity grade I-II was detected in 5 (33.3%) cases; it was cumulative and did not require dose reduction.

Taxotere had a specific side effect, i.e. liquid retention, that was discovered in 1 case as lower limb edema and in another case as liquid accumulation in pericardium. Premedication with dexamethasone allowed this side effect to be retained at the lowest level (13.3%) as compared to published data.

Our findings are evidence of high efficacy of the schedule studied and suggest that the therapy can be recommended for the treatment of advanced gastric cancer.

7. Sulkes A., Smyth J., Blanc C. et al. // *Br. J. Cancer.* — 1994. — Vol. 79. — P. 380—383.
8. Taguchi T. // *Int. Cong. «Anti — cancer Treatment», 7-th.* — Kagaku Ryoho, 1994. — Abstr. 88.
9. Tanaka M., Obata T., Sasaki T. Evaluation of antitumour effects of docetaxel (taxotere) on human gastric cancers in vitro and in vivo. — Kagaku Ryoho, 1996.
10. Wils J. et al. *The Treatment of Advanced Gastric Cancer*, European School of Oncology. — Moscow, 1998. — P. 1—24.

М. В. Киселева, Л. А. Марьина, М. И. Нечушкин

INTRACAVITARY RADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER USING CALIFORNIUM-252 SOURCES

Institute of Clinical Oncology, Moscow, Medical Radiology Research Center, Obninsk

Study of californium-252 (^{252}Cf) medical application was started in the early sixties. The theoretical and experimental research resulted in accumulation of certain knowledge in dosimetry and radiobiology that provided rationale for ^{252}Cf application in cancer therapy [8].

As known from publications on tumor radiosensitivity many cancers contain large fractions of hypoxic and anoxic cells. This