

МАТЕРИАЛЫ IV РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

8—12 апреля 1997 г. в Москве состоялся IV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», в рамках которого впервые был проведен конкурс молодых онкологов. В конкурсе приняли участие 18 молодых специалистов в возрасте до 35 лет из разных городов России. Для многих участников это были первые публичные выступления, и работы, представленные на конкурс, являются их первыми публикациями в журналах. Первое место присуждено А. Ю. Громовой (НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН) за работу «Противоопухолевая активность и иммунный ответ, индуцированные вакцинным штаммом вируса венесуэльского энцефаломиелита», второе место — Б. Я. Алексееву (МНИОИ им. П. А. Герцена) за работу «Внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря препаратом рекомбинантного интерлейкина-2», третье место — Т. А. Борисовой (ОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН) за работу «Роль таксотера в лечении больных диссеминированным раком молочной железы».

Победители конкурса получили поддержку для участия в международных конференциях, еще 5 участников награждены ценными призами.

Председатель конкурса,
руководитель отделения химиотерапии
ОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН,
доктор мед. наук профессор В. А. Горбунова

© Т. А. Борисова, 1998
УДК 618.19-006.6-085.28

Т. А. Борисова
(Третье место на конкурсе)

РОЛЬ ТАКСОТЕРА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

Рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему занимает ведущее место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями у женщин. По данным ВОЗ [3], ежегодно в мире регистрируется более 700 000 новых случаев заболевания и более 300 000 случаев смерти от РМЖ. Более чем у половины больных возникают отдаленные метастазы. Большинство пациенток с распространенным РМЖ могут надеяться на улучшение только от эффективной химиотерапии. Гормонотерапия как самостоятельный вид лечения используется преимущественно у больных с положительными рецепторами к стероидным гормонам и благоприятным прогнозом [4, 5].

К сожалению, современная химиотерапия позволяет получить лишь паллиативный эффект. Так, при применении монотерапии удается добиться ремиссий длительностью от 3 до 9 мес у 30—50% больных. Комбинированная химиотерапия более эффективна (40—75%), а длительность ремиссий увеличивается от 18 до 24 мес [6, 7].

PROCEEDINGS OF THE 4TH RUSSIAN NATIONAL CONGRESS “MAN AND DRUG”

The 4th Russian National Congress “Man and Drug” was conducted during April 8-12, 1997 in Moscow. A competition of young oncologists was for the first time held within this congress. Eighteen young cancer research scientists under 35 years of age from different Russian cities joined the competition and their contributions were their first publications in scientific journals. A.Yu.Gromova from the Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, SD RAMS, won the first prize for the study of ‘Antitumor Activity and Immune Response Induced by Vaccine Strain of Venezuela Encephalomyelitis Virus’. B.Ya.Alekseyev (P.A.Hertzen Oncology Institute, Moscow) with his study of “Intravesicular Immunotherapy with Recombinant Interleukin-2 for Superficial Bladder Cancer” was the second and T.A.Borisova (N.N.Blokhin CRC RAMS, Moscow) with “The Role of Taxotere in Treatment for Advanced Breast Cancer” was the third in this competition.

The competition prize winners were provided support to attend international conferences, another 5 competitors received valuable presents.

V.A.Gorbunova, M.D., Professor
Competition Chairperson
Head, Chemotherapy Department
N.N.Blokhin CRC RAMS

T.A.Borisova
(Competition participant)

THE ROLE OF TAXOTERE IN TREATMENT FOR ADVANCED BREAST CANCER

Research Institute of Clinical Oncology

Introduction. Breast cancer (BC) is the most common female malignancy. The WHO reports of annual BC incidence of 700,000 and death rate of 300,000 [3]. More than half the cases develop distant metastases. Most patients with advanced BC may only hope in efficient chemotherapy for improvement. Hormone therapy alone may be used mainly in steroid-positive cases with good prognosis [4,5].

Unfortunately chemotherapy may currently provide only palliation. Monotherapy results in a response of 3-9 months in 30-50% of the cases. Combination chemotherapy is more efficient (40-75%) with response duration 18 to 24 months [6,7].

Clinical application of new efficient antitumor drugs is promising as to improvement of immediate and follow-up results of treatment for advanced cancer.

Taxoids typified by taxotere hold most promise as active BC chemotherapy. Taxotere mechanism of action involves stimulation of

Внедрение в клиническую практику новых эффективных противоопухолевых препаратов открывает дополнительные перспективы для улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения больных диссеминированным РМЖ.

Среди множества новых противоопухолевых средств, активных при РМЖ, наибольший интерес представляет группа лекарств — таксотер, одним из представителей которой является таксотер.

Механизм его действия заключается в стимуляции сборки аномальных микротрубочек клетки и стабилизации строительного белка микротрубочек — тубулина. Это приводит к нарушению деполимеризации последнего во время митоза, что делает невозможным расхождение хромосом к полюсам. Такой механизм принципиально отличается от действия на микротрубочки колхицина, вызывающего их разрушение, а также винкаалкалоидов, подавляющих полимеризацию микротрубочек [1].

Таксотер был синтезирован в 1986 г. При изучении на экспериментальных опухолевых моделях была показана его высокая активность на мышинных опухолях и человеческих клеточных линиях. Активность получена на 15 из 16 человеческих ксенографтных клеточных линий с полными регрессиями на опухолевых линиях РМЖ и меланомы [1].

В результате I фазы клинических испытаний была рекомендована доза препарата — 100 мг/м² в режиме монотерапии, пре- и постмедикация глюкокортикоидами в течение 5 сут для предотвращения реакций гиперчувствительности.

Дозолимитирующим видом токсичности была нейтропения. Среди негематологических побочных эффектов отмечались стоматит, нейротоксичность, диарея, кожные реакции, изменения ногтей, которые в большинстве случаев соответствовали I—II степени и не препятствовали проведению лечения. Еще одним видом токсичности был синдром задержки жидкости, появление которого связывали с нарушением капиллярной проницаемости. При этом стероиды, назначаемые в качестве премедикации, уменьшали степень выраженности этого синдрома [1, 9].

Исследования в рамках II фазы клинических испытаний таксотера, начатые в 1992 г., показали высокую эффективность монотерапии при раке яичников, немелкоклеточном раке, саркомах мягких тканей и особенно при диссеминированном РМЖ (50—70%) [9]. Вызывает интерес факт высокой активности таксотера, применяемого в качестве второй линии химиотерапии в случаях резистентности РМЖ к антрациклинам (35—50%) [10], так же, как и его эффективность при метастазах РМЖ в печень (60—75%) [2, 8].

С апреля 1995 г. в отделении химиотерапии проводится клиническое изучение таксотера у больных диссеминированным РМЖ в рамках международного мультицентрового исследования.

Материалы и методы. Всего в исследование включено 39 больных в возрасте 32—67 лет (средний возраст 49,4 года) с морфологически подтвержденным диссеминированным РМЖ. Общее состояние, по шкале ВОЗ, соответствует 0—II степени. 29 больных были в менопаузе (из них у 14 искусственная), в пременопаузе — 10. Предшествующее лечение больных: операционное — у 27, лучевая терапия — у 22 (не включая лучевую кастрацию), гормонотерапия — у 18, химиотерапия неoadъювантная — у 5, адъювантная — у 23 (у 7 с антрациклинами), лечебная — у 18 (у 17 с антрациклинами). Прогрессирование после 6 мес адъювантного лечения отмечалось у 8 больных, после 12 мес — у 7, после 24 мес и более — у 8 больных.

В качестве первой линии лечения 17 больным проводили химиотерапию с включением в режимы антрациклинов, 1 — по схеме CMF. Интервал между первой линией химиотерапии и таксотером составил: прогрессирование в течение 6 мес — 13 больных, после 6 мес — 5 больных.

У всех пациенток отмечалось значительное распространение опухолевого процесса. У большинства из них определялись метастазы в печень, периферические лимфоузлы, легкие, кости (табл. 1).

У 18 больных одновременно зарегистрировано 3 локализации метастатических очагов и более.

Всего 39 больным проведено 250 курсов лечения, в среднем 6,4 (1—12).

Лечение проводили до регистрации прогрессирования процесса, при достижении ремиссии максимальное число курсов составило 9, однако 2 пациентки получили по 12 курсов в связи с нарастающим положительным эффектом и отсутствием серьезной токсичности.

Эффективность лечения оценивали каждые 3 курса только у тех больных, которым было проведено не менее 2 курсов химиотерапии таксотером. Токсичность оценивали каждый курс.

Результаты. Эффективность лечения оценивали у всех 39 больных. Результаты лечения в зависимости от линии терапии представлены в табл. 2.

abnormal cellular microtubular assembly and stabilization of the microtubular building protein tubulin. This leads to disorder of tubulin depolymerization during mitosis which makes impossible chromosomal movement towards poles. This mechanism is basically different from colchicine action resulting in destruction of the microtubules and vincoalkaloids that inhibit microtubule polymerization [1].

Taxotere was synthesized in 1986. Experimental study in tumor models demonstrated its activity in murine tumors and human tumor cell lines. Taxotere produced effect on 15 of 16 human xenograft cell lines with complete regression of BC and melanoma cell lines [1].

As a result of phase I clinical trial taxotere was recommended to be administered at 100 mg/m² as monotherapy with 5-day glucocorticoid pre- and postmedication to prevent hypersensitivity reactions.

Neutropenia was a limiting toxicity. Non-hematology toxicity included stomatitis, neurotoxicity, diarrhea, skin reactions, nail changes. These symptoms were mainly assessed as grade I-II and did not require therapy discontinuation. Liquid retention syndrome (LRS) occurred in some cases which was related to decrease in capillary permeability. Steroid premedication reduced severity of this adverse reaction [1,9].

Phase II clinical trial started in 1992 demonstrated taxotere monotherapy to be highly efficient in ovarian cancer, non-small cell carcinoma, soft tissue sarcoma and especially in advanced BC (50-70%) [9]. Interestingly, taxotere was very active as second-line chemotherapy in anthracycline-resistant BC (35-50%) [10] as well as in liver metastasis of BC (60-70%) [2,8].

Since 1995 the Chemotherapy Department has been carrying out clinical study of taxotere in patients with advanced BC within an international multicentric study.

Materials and Methods. A total of 39 patients aged 32-67 years (mean 49.4 years) with morphologically verified BC were entered in this study. The patients had WHO performance status 0-II, 29 patients were in menopause (including 14 artificial) and 10 in premenopause.

Таблица 1
Характеристика метастатического процесса у больных, получавших таксотер
Characteristics of metastatic BC in patients receiving taxotere

Локализация метастазов	Число больных
Первичная опухоль Primary	12
Периферические лимфоузлы Peripheral lymph nodes	24
Мягкие ткани Soft tissues	7
Печень Liver	19
Легкие Lungs	19
Кости Bones	17
Metastasis site	No. of patients

Previous treatment consisted of surgery (27), radiation therapy (22 (radiation castration excluded), hormone therapy (18), chemotherapy: neoadjuvant (5), adjuvant (23, including 7 cases having anthracycline-containing therapy), main treatment (18, including 17 cases having anthracycline-containing therapy). Disease progression was detected in 8 patients at 6 months, in 7 patients at 12 months and in more than 8 patients at 24 months following adjuvant chemotherapy.

Seventeen patients received first-line anthracycline chemotherapy, 1 patient received first-line chemotherapy by the CMF schedule. Taxotere was started within 6 months of progression following adjuvant chemotherapy in 13 and after 6 months in 5 cases.

All the patients presented with a considerable disease advance, most cases having liver, peripheral lymph node and bone metastases.

Eighteen patients had 3 or more sites involved.

The 39 patients received a total of 250 therapy cycles, mean 6.4 (1-12). Treatment was continued till disease progression, maximal number of therapy cycles in responsive cases was 9 though 2 patients received

Таблица 2

Table 2

Результаты лечения таксотером в зависимости от линии лечения
Results of taxotere therapy with respect to therapy line

Линия терапии	Число больных	Полная регрессия	Частичная регрессия	Общий эффект	Стабилизация	Прогрессирование
Первая First	21	2 (9,5)	12 (57,2)	14 (66,7)	—	7 (33,3)
Вторая Second	18	1 (5,5)	5 (27,8)	6 (33,3)	7 (38,9)	5 (27,8)
Всего ... Total	39	3 (7,7)	17 (43,6)	20 (51,3)	7 (17,9)	12 (30,8)
Therapy line	No. of patients	Complete response	Partial response	Objective response	Stable disease	Progressive disease

Примечание. Здесь и в табл. 3—5 в скобках указано процентное соотношение.

Note. Here and in tables 3-5: numbers in parentheses show percentage.

Таблица 3

Table 3

Эффективность таксотера у больных с метастатическим поражением печени в зависимости от линии лечения
Taxotere efficacy in patients with liver metastases with respect to therapy line

Линия терапии	Число больных	Полная регрессия	Частичная регрессия	Общий эффект	Стабилизация	Прогрессирование
Первая First	8	1 (12,5)	6 (75)	7	—	1 (12,5)
Вторая Second	11	—	3	3	5 (45,4)	3 (27,3)
Всего ... Total	19	1 (5,3)	9 (47,4)	10 (52,8)	5 (26,2)	4 (21)
Therapy line	No. of patients	Complete response	Partial response	Objective response	Stable disease	Progressive disease

У 11 пациенток наблюдалась резистентность РМЖ к антрациклинам, у 4 из них отмечен объективный эффект, у 4 — стабилизация процесса, у 3 — прогрессирование.

При анализе эффективности таксотера в зависимости от локализации метастатических очагов обнаружено, что наиболее чувствительными к лечению оказались метастазы в периферические лимфоузлы, печень. Метастазы в кости оказались наиболее резистентными к терапии.

Обращает на себя внимание эффективность препарата при метастазах в печень (табл. 3).

Необычным было наблюдавшееся нами нарастание положительного эффекта у 6 больных через 3 мес после окончания химиотерапии таксотером. У одной из них после 12-го курса химиотерапии наблюдалась частичная регрессия метастазов в кости, которые через 3 мес после окончания терапии перестали определяться. Длительность полной ремиссии у нее составила 5 мес. Остальные больные имели ремиссии длительностью от 9 до 22 мес. Трое больных были в менопаузе, у трех отмечено прекращение менструации на фоне химиотерапии таксотером. Интересно, что прогрессирование процесса развивалось на фоне возобновления менструальной функции у всех трех женщин. В последующем трем больным при развитии прогрессирования процесса было возобновлено лечение таксотером. У одной выявлено прогрессирование болезни после 2 курсов, у двух вновь зарегистрировали частичные регрессии опухолей, но меньшей длительности по сравнению с первоначальными (5 и 6 мес против 11 и 22 мес).

Выживаемость. Медиана выживаемости для всех больных составила 19,7 мес. Анализ продолжительности жизни больных с метастатическим поражением печени показал, что медиана выживаемости у этих пациенток равна 18,7 мес.

В группе больных, у которых в ходе лечения был отмечен объективный эффект, медиана выживаемости к настоящему времени не достигнута.

1 год и более прожили 82% больных.

12 cycles each due to increasing response and no serious toxicity.

Response to therapy was evaluated after every 3 cycles. Only patients receiving not less than 2 taxotere cycles were evaluable. Toxicity assessment was made after every cycle.

Results. All the 39 patients were evaluable. Table 2 summarizes treatment results with respect to therapy line.

Analysis of taxotere therapy with respect to tumor site discovered peripheral lymph node and bone metastases to be most resistant to therapy.

Of note is the taxotere effect in liver metastases (table 3).

Unusual was the observed increase in response of 6 patients at 3 months after taxotere chemotherapy completion. One of these patients presented with partial regression of bone metastases which disappeared at 3 months following therapy completion. Complete response duration in this case was 5 months. The remaining patients had remissions of 9 to 22 months. Three of the patients were menopausal, another three patients had menopause against the background of taxotere chemotherapy. Interestingly, disease progression occurred together with recovery of menstrual function in all the three cases. Three patients continued taxotere therapy after disease progression. One patient showed progressive disease after 2 cycles, two cases presented with partial response though shorter than the first one (5 and 6 months versus 11 and 22 months).

Survival. Median survival of all the cases was 19.7 months. Median survival of patients with liver metastases was 18.7 months. Median survival is not reached so far in objective responders. 82% of the cases survived 1 year or more.

Toxicity. All the 39 patients were evaluable for toxicity. Table 4 shows hematology toxicity.

Neutropenia was a dose-limiting toxicity and occurred in 33 of the 39 cases. Grade III-IV neutropenia was observed in 74.3% and depended upon the number of cycles given. Neutropenia duration was not more than 7 days,

Таблица 4

Table 4

Гематологическая токсичность (250 курсов)
Hematology toxicity (250 cycles)

Вид токсичности	Степень токсичности				Всего
	I	II	III	IV	
Анемия/Anemia	75 (30)	31 (12,4)	2 (0,8)	0	108 (43,2)
Лейкопения/Leukopenia	40 (16)	70 (28)	34 (13,6)	8 (3,2)	152 (60,8)
Нейтропения/Neutropenia	28 (11,2)	20 (8,0)	40 (16,0)	48 (19,2)	136 (54,4)
Тромбоцитопения/Thrombocytopenia	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,4)
Toxicity	I	II	III	IV	Total
	Toxicity grade				

Таблица 5

Table 5

Негематологическая токсичность (250 курсов)
Non-hematology toxicity (250 cycles)

Вид токсичности	Число больных	Число курсов
Стоматит I—II степени/Stomatitis, grade I-II	35 (89,7)	90 (36)
Диарея I—II степени/Diarrhea, grade I-II	23 (58,9)	43 (17,2)
Нейротоксичность/Neurotoxicity: I—II степень/grade I-II III—IV степень/grade III-IV	19 (48,7) 1 (2,6)	83 (33,2) 1 (0,4)
Миалгия, артралгия/Myalgia, arthralgia	11 (28,2)	25 (10)
Кожная токсичность/Skin reactions: I—II степень/grade I-II III—IV степень/grade III-IV	6 (15,4) 1 (2,6)	28 (11,2) 1 (0,4)
Синдром задержки жидкости I—II степени Liquid retention syndrome, grade I-II	16 (41)	62 (24,8)
Изменения ногтей/Nail changes	13 (33,3)	50 (20)
Toxicity	No. of cases	No. of cycles

Токсичность. Оценка токсичности произведена у всех 39 больных. Изменения показателей крови в процессе лечения приведены в табл. 4.

Дозолимитирующей токсичностью была нейтропения, которая имела место у 33 из 39 пациенток; III—IV степень нейтропении наблюдалась у 74,3% больных в зависимости от числа курсов. Длительность нейтропении не превышала 7 дней, однако фебрильная нейтропения послужила причиной редукции дозы таксотера у 6 больных.

Анемия III степени зарегистрирована только у одной больной при проведении двух курсов лечения. Возможной причиной анемии у этой больной могло быть не только угнетение красного ростка под действием препарата, но и выявленное перед началом лечения метастатическое поражение костного мозга. Негематологическая токсичность таксотера отражена в табл. 5.

Алопеция развилась у всех больных, начиная с 14-го по 21-й день после первого курса, и продолжалась в течение всего периода лечения. У 11 человек (28,2%) отмечены реакции гиперчувствительности в виде гиперемии кожи лица на следующий день после химиотерапии. Еще у одной больной на 3—4-й минуте инфузии таксотера наблюдались затруднение дыхания и дискомфорт в грудной клетке, которые регрессировали самостоятельно при замедлении скорости инфузии.

Не было зарегистрировано случаев тошноты, рвоты, кардиотоксичности.

though febrile neutropenia required taxotere dose reduction in 6 patients.

Grade III anemia was found in 1 case only after two chemotherapy cycles. Anemia was thought to be caused by both inhibition of red blood cells by taxotere and bone marrow metastasis detected before treatment.

Non-hematology toxicity is presented in table 5.

Alopecia was found in all the patients; it started from days 14-21 after cycle 1 and continued through treatment. 11 (28/2%) patients presented with hypersensitivity reactions as face hyperemia on the day following chemotherapy. Another patient had breathing difficulty and chest discomfort at 3-4 minutes after taxotere infusion start which regressed after infusion rate was reduced.

There were no nausea or vomiting episodes, nor cardiotoxicity events.

Discussion. Our findings suggest that taxotere is highly efficient in treatment for advanced BC (51.35). We achieved 3 (7.7%) complete and 17 (43%) partial responses. Taxotere as first-line chemotherapy was efficient in 66.7% of cases. These results are compatible with the effect of FAC which is considered the most active and common chemotherapy schedule administered in BC [5].

Unusual and very interesting was the increasing response at 3 months after taxotere chemotherapy completion in 6 patients. There was no mention of similar cases in the literature. Mechanism of this action may involve apoptosis or effect on endocrine system. This phe-

Обсуждение. Полученные данные убедительно свидетельствуют о высокой эффективности таксотера при лечении больных диссеминированным РМЖ (51,3%). При этом зарегистрировано 3 полные (7,7%) и 17 (43%) частичных регрессий. Таксотер, применяемый в качестве первой линии терапии, позволил добиться успеха при лечении 66,7% больных. Подобные результаты сопоставимы с эффективностью комбинации ФАС — наиболее активной и часто применяемой схемы химиотерапии при лечении РМЖ [5].

Необычным и очень интересным было наблюдавшееся нами нарастание положительного эффекта через 3 мес после окончания лечения таксотером, развившееся у 6 пациенток. Подобных случаев в доступной нам литературе мы не обнаружили. Механизм этого явления может быть предположительно объяснен либо апоптозом, либо влиянием на эндокринную систему. Данный феномен заслуживает дальнейшего углубленного исследования.

Особенно хочется отметить, что высокие показатели, полученные при оценке непосредственных результатов лечения, подтверждаются хорошими отдаленными результатами (медиана выживаемости для всей группы 19,7 мес).

Лимитирующей токсичностью таксотера была нейтропения, составляющая 54,4% курсов (III—IV степень — 35, 25%). Фебрильная нейтропения послужила причиной редукции дозы таксотера у 6 пациенток.

Негематологическая токсичность была достаточно разнообразной, однако преимущественно I—II степени, что не препятствовало проведению лечения каждые 3 нед. Нейротоксичность, развившаяся у 53% больных при проведении 32,8% курсов, носила кумулятивный характер. Средняя кумулятивная доза до появления нейротоксичности составила 375 мг/м². При дозе 450—500 мг/м² симптомы токсической полинейропатии наблюдались у половины больных. Редукция дозы в связи с этим видом токсичности II степени производилась 4 больным.

Своеобразным побочным действием таксотера был синдром задержки жидкости (СЗЖ), проявлявшийся в виде отеков нижних конечностей, однако у 2 больных отмечалось накопление небольшого количества жидкости в синусах плевральных полостей и еще у 2 — в полости перикарда. Минимальная кумулятивная доза до его возникновения оказалась равной 325 мг/м², а средняя кумулятивная доза — 550 мг/м². Всего СЗЖ зарегистрирован у 16 (41%) человек. Применение метилпреднизолона в качестве премедикации в нашем исследовании позволило сохранить наименьший процент СЗЖ при сравнении с данными литературы.

Подавляющее большинство больных переносили лечение таксотером без серьезных жалоб, многие лечились амбулаторно и сохраняли трудоспособность на протяжении химиотерапии.

Выводы. Сочетание высокой активности, удовлетворительной переносимости, удобный режим применения позволяют рекомендовать таксотер для больных диссеминированным РМЖ в качестве как первой, так и второй линии лечения в случаях резистентности опухоли к антрациклинам. Нарастание эффекта после окончания лечения диктует необходимость дальнейшего изучения препарата в этом направлении.

nomenon should be further studied.

It should be mentioned that the good immediate results are confirmed by satisfactory follow-up findings (median survival of all the patients is 19.7 months).

Neutropenia was a dose-limiting toxicity and was detected in 54.4% of cycles (grade III-IV in 35.2%). Febrile neutropenia required dose reduction in 6 patients.

Non-hematology toxicity was variable but mainly limited to grade I-II which did not require therapy withdrawal. Neurotoxicity was cumulative and was found in 53% of cases after 32.8% of cycles. Mean cumulative dose till neurotoxicity onset was 375 mg/m². About half the patients presented with toxic polyneuropathy symptoms at a dose 450-500 mg/m². Dose reduction due to grade II neuropathy was required in 4 cases.

Taxotere produced an unexpected effect of LRS manifesting itself as lower limb edema, though two patients had a small liquid accumulation in pleural sinuses and another 2 patients in pericardium. Minimal cumulative dose till the LRS onset was 325 mg/m², mean cumulative dose was 550 mg/m². The LRS was found in 16 (41%) patients. Premedication with methylprednisolone reduced the LRS rate to minimum as compared to the published data.

Taxotere was well tolerated by overwhelming majority of the patients, many of them receiving the therapy on an out-patient basis and preserving their performance status.

Conclusions. Taxotere high activity in combination with good tolerability and patients' compliance allow the drug to be administered as first- and second-line chemotherapy for advanced anthracycline-resistant BC. The increasing response after therapy discontinuation suggests that further, more profound study of taxotere should be performed.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bissery M. C., Vrignaud P., Lavelle F. //Sem. Oncol. — 1995. — Vol. 22, Suppl. 13. — P. 3—16.
2. Burris H. A. III, Fields S., Peacock N. //Ibid. — P. 35—40.
3. Data of File. — Geneva, World Health Organization.
4. Hortobagyi G. N. //Cancer. — 1994. — Vol. 74. — P. 416—423.
5. Leonard R. C., Rodger A. D., Dixon J. M. //Brit. med. J. — 1994. — Vol. 309. — P. 1501—1504.
6. Mouridsen H. T. //Drug. — 1992. — Vol. 44. — P. 17—28.
7. Norton L., Abeloff M., Banadonna G., Wold W. Breast cancer overview. Biology, Diagnosis and Treatment. — Princeton, 1994.
8. Ravdin P. M. //Sem. Oncol. — 1995. — Vol. 22, Suppl. 13. — P. 29—34.
9. Trudeau M. E. //Ibid. — P. 17—21.
10. Van Oosterom A. T. //Ibid. — P. 22—28.

Поступила 24.04.97 / Submitted 24.04.97

© К. О. Думбрайс, 1998

УДК 616-006.04-053

К. О. Думбрайс

(Призер конкурса)

РЕЦЕПТОРЫ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В КЛЕТКАХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

НИИ детской онкологии

Современный набор противоопухолевых препаратов создается на основании данных об общих закономерностях опухолевого роста и метаболизма опухолевых клеток. Применение этих препаратов — комплексных

K.O. Dumbrays

(Competition prize winner)

EPIDERMAL GROWTH FACTOR AND STEROID HORMONE RECEPTORS IN CHILDHOOD TUMORS: NEW APPROACHES TO ANTITUMOR THERAPY

Research Institute for Pediatric Oncology

Development of new antitumor drugs is based on knowledge of basic regularities of tumor growth and tumor cell metabolism. Clinical application of antitumor drugs such as platinum complexes, antimetabolites,