

THE MODERN PROGRESS IN THE CLINICAL CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT TUMORS

*V.A. Gorbunova, N.F. Orel, N.S. Besova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*

ABSTRACT

The article reviews the fundamental changes in the field of antineoplastic chemotherapy during the fall of the 20th century. Many new agents for the treatment of malignant tumors emerged, including the drugs forgetting molecular and genetic mechanisms at neoplastic growth. New types of biotherapeutic agents are developing, such as immunotherapeutics, monoclonal antibodies, angiogenesis inhibitors etc. Substantial changes affected the design of clinical trials and the methods of tumor response measurement, the testing for the molecular targets of chemotherapeutic drugs is being developed. This new approaches to the drugs treatment in oncology are considered here in the context of solid tumors management, such as breast cancer, small cell and non-small cell lung cancer, colon cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, ovarian cancer, pleural mesothelioma, hormone-resistant prostate cancer, head and neck cancer, bladder cancer and malignant melanoma.

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

*В.А. Горбунова, Н.Ф. Орел, Н.С. Бесова
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН*

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются существенные изменения в химиотерапии злокачественных опухолей, которые произошли в последнее десятилетие XX века. Появилось много новых противоопухолевых агентов и препаратов, направленных на молекулярные и генетические мишени опухолевого роста. Развиваются различные варианты биотерапии – новые виды иммунотерапии, моноклональные антитела, ингибиторы ангиогенеза и т.д. Изменились методики клинических испытаний и оценки противоопухолевого эффекта, разрабатываются возможности определения мишеней для воздействия противоопухолевых препаратов. Все эти новые подходы к лекарственному лечению рассматриваются на примере терапии отдельных солидных опухолей: рака молочной железы, мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легкого, рака толстой кишки, желудка и поджелудочной железы, яичников, мезотелиом плевры, гормонорезистентного рака предстательной железы, плоскоклеточного рака головы / шеи, рака мочевого пузыря, меланомы.

В последнее десятилетие XX века в химиотерапии злокачественных опухолей произошли существенные изменения. Появилось много новых препаратов с оригинальным механизмом действия, развивается биотерапия опухолей, создаются новые препараты, направленные на молекулярные и генетические мишени опухолевого роста (табл. 1). Химиотерапия все более широко используется при ранних стадиях заболевания – адьювантная, неоадьювантная химиотерапия.

Основные тенденции в развитии лекарственного лечения злокачественных опухолей в конце XX века: 1) значительное расширение классификации противоопухолевых агентов; 2) нарастание каскада новых противоопухолевых агентов, направленных на молекулярные и генетические мишени опухолевого роста; 3) внедрение средств биологической терапии - новые виды иммунотерапии, моноклональные антитела, ингибиторы металлопротеиназ, киназ, ангиогенеза, диф-

ференцирующие агенты и др.; 4) изменение традиционной методики испытаний новых противоопухолевых препаратов (I-III фаза.) и оценки их клинической эффективности (оценка длительности стабилизации); 5) расширение исследований и расширение показаний по неоадьювантной химиотерапии, совершенствование режимов адьювантной химиотерапии; 6) предварительное определение наличия или активности мишеней опухолевого роста (ферментов, рецепторов, онкогенов, антигенов и др.) с целью определения чувствительности к конкретному препарату; 7) комбинации биологических и цитотоксических агентов.

Новые противоопухолевые препараты представлены в табл. 1.

В комбинированной химиотерапии солидных опухолей все большее значение приобретают таксаны (паклитаксел и доцетаксел).

При раке молочной железы проводились исследова-

Таблица 1.

Новые противоопухолевые агенты 1990-2002 гг.

Годы	Агенты	Злокачественные заболевания
1990-1999	Флюдарабин	Хронический лимфоцитарный лейкоз, острый лейкоз, лимфомы
	Пентостатин	Волосатоклеточный лейкоз
	Кладрибин	Волосатоклеточный лейкоз
	Паклитаксел (таксол)	Рефрактерный рак яичников, рак молочной железы, легкого, другие опухоли
	Доцетаксел (таксотер)	Рак молочной железы, яичников, легкого, другие опухоли
	Навельбин	Рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого
	Иринотекан	Рак толстой кишки, легкого, шейки матки
	Топотекан	Рак легкого, яичников
	Гемзар	Рак поджелудочной железы, молочной железы, мочевого пузыря, яичников, немелкоклеточный рак легкого
	Оксалиплатин	Рак толстой кишки, яичников
	Циклоплатам	Рак яичников, простаты, мезотелиома
	АСNU (нидран)	Рак легкого, опухоли мозга
	Араноза	Меланома
	Фотемустиг	Опухоли головного мозга, лимфомы, меланома
	Темозоломид	Опухоли головного мозга, меланома
	Эдатрексат	Немелкоклеточный рак легкого, опухоли головы и шеи, мезотелиома, саркомы мягких тканей
	Триметрексат	Саркомы мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, мезотелиома
	UFT	Рак желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, молочной железы
	Капецитабин	Рак толстой кишки, молочной железы
	Томудекс	Рак толстой кишки, поджелудочной железы, молочной железы
1997-2002	Аримидекс	Рак молочной железы
	Летрозол	Рак молочной железы
	Герцептин	Рак молочной железы
	Мабтера	Лейкозы, лимфомы
	Алемгузумаб	Хронический лимфолейкоз
	Оварекс	Рак яичников
	Гливек	Хронический миелобластный лейкоз, гастроинтестинальные стромальные опухоли
	Ретиноиды	Острый промиелоцитарный лейкоз
	Абереликс	Рак простаты
	Аредия	Рак молочной железы
	Бондронат	Рак молочной железы, рак предстательной железы
	Зомета	Рак молочной железы, рак предстательной железы
	Аромазин	Рак молочной железы
	Децитабин	Острый миелолейкоз, миелодиспластический синдром
	Иресса, Тарсева	Немелкоклеточный рак легкого
	Зарнестра	Немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки
	90Y-Зевалин	Лимфомы

ния по сравнению эффективности комбинаций, содержащих таксаны и антрациклины, с комбинациями на основе антрациклинов. Сравнительные исследования с паклитакселом продемонстрировали в большинстве своем равноценную эффективность сравниваемых комбинаций, однако в одном из мультицентровых международных исследований была продемонстрирована более высокая эффективность комбинации АТ (адриамицин + таксол) по сравнению со стандартной комбинацией FAC (5-фторурацил, адриамицин, циклофосфан) (табл. 2).

Комбинации с доцетакселом в большинстве проведенных исследований показали более высокую эффективность по сравнению со схемами с антрациклинами без таксанов (АТ > АС; ТАС > FAC; ЕТ > FEC) [54; 55]. В табл. 3 приведены результаты одного из этих исследований.

Особого внимания заслуживает высокая эффективность таксотера у больных, имеющих метастазы в печени. Это показано и при лечении таксотером больных распространенным раком молочной железы в отделении химиотерапии, где эффективность таксотера при метастазах в печени составила 73,6% [2], и подтверждено результатами международных исследований (табл. 4).

Новый режим комбинированной химиотерапии – доцетаксел с капецитабином (кселодой) оказался более эффективным по сравнению с одним доцетакселом: 42% по сравнению с 30% ($p=0,006$) с медианой времени до прогрессирования 6,1 мес. и 4,2 мес., и 1-летней выживаемостью 57% и 47% соответственно [59]. Активно изучаются еженедельные режимы таксанов с капецитабином и последнего с навельбином и антрациклинами.

Учитывая высокую эффективность комбинаций с

Таблица 2.

Таксол + доксорубицин по сравнению с комбинацией FAC как 1-я линия химиотерапии распространенного рака молочной железы [38]

Результаты лечения	Число оцениваемых больных (%) и схема лечения	
	АТ (n=128)	FAC (n=131)
Полная ремиссия	24 (19)	11 (8)
Частичная ремиссия	63 (49)	61 (47)
Стабилизация	34 (27)	45 (34)
Прогрессирование	6 (5)	14 (11)
Смерть в ранние сроки, токсичность	1 * (1)	0 (0)
Медиана до прогрессирования	8,3 мес.	6,2 мес.
Медиана выживаемости	23 мес.	18,3 мес.

* Больная погибла от инфаркта миокарда + септический шок.

Таблица 3.

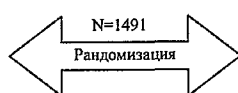
Сравнительная эффективность схем таксотер + доксорубицин (АТ) и доксорубицин + циклофосфамид (АС) у больных РМЖ [54]

Характеристика больных и результаты лечения	Схема лечения	
	АТ 50 / 75 мг/м ²	АС 60 / 600 мг/м ²
Количество больных	213	210
Средний возраст	52	54
Общая эффективность терапии (p=0,012)	60%	47%
Полная ремиссия	11%	8%
Частичная ремиссия	49%	39%
Без прогрессирования к 1 году	28%	19%

таксанами при диссеминированном процессе, достигающую 60-80%, таксаны начали активно изучаться в адъювантном лечении рака молочной железы. Дизайн и предварительные результаты проводимых в настоящее время исследований по применению таксанов как в адъювантной, так и в неоадъювантной терапии представлены в табл.5, рис. 1, 2.

Таким образом, первые результаты анализа, доложенные на ASCO 2002, показали преимущество комбинации ТАС в адъювантном режиме при медиа-

Фторурацил-
Адриамицин-
Циклофосфан
(FAC 500/50/500)
6 курсов



Таксотер-
Адриамицин-
Циклофосфан
(ТАС 75/50/500)
6 курсов

Рис. 1. Дизайн исследования BCIRG 001 (адъювантная химиотерапия рака молочной железы N+) [3]

Таблица 4.

Сравнительная эффективность схем таксотер + доксорубицин (АТ) и доксорубицин + циклофосфамид (АС) у больных РМЖ при метастатическом поражении внутренних органов

	АТ 50/75 мг/м ²	АС 60/600 мг/м ²
При висцеральных метастазах	59%	42%
При метастазах в лёгкие	59%	36%
При метастазах в печень	62%	43%
При метастатическом поражении ≥ 3 органов	60%	41%

не наблюдения 33 мес. Доля выживших без прогрессирования составила 82% для комбинации ТАС и 74% — для получавших комбинацию FAC. Рецидивы заболевания возникли у 119 из 745 больных, получавших ТАС, и у 179 из 746, леченных по схеме FAC (относительный риск 0,68; p=0,011).

В порядке неоадъювантной (предоперационной) химиотерапии сравнительно изучали 4 курса комбинации АС (адриамицин + циклофосфан) и 4 курса этой же комбинации АС + 4 курса доцетаксела. По результатам предварительного анализа видно преимущество использования схемы лечения с таксотером (табл. 5).

Таким образом, добавление таксотера к предоперационной химиотерапии АС статистически достоверно удваивает число морфологических полных эффектов с 13% до 25% (87%↑); увеличивает частоту клинических полных эффектов с 40% до 65% (63%↑); снижает частоту выявления метастазов в л/у с 48,5% до 40,5% (20%↑) (EBCC-2002, ASCO-2002). Необходимо более длительное время наблюдения для окончательной оценки роли таксотера в этом исследовании.

В клинической практике при лечении больных раком молочной железы начал использоваться препарат XXI века: гуманизированное моноклональное антитело к HER-2/неу рецепторам – ГЕРЦЕПТИН (транстузумаб) – первый препарат, действие которого направлено на онкоген. В настоящее время четко установлено прогностическое значение гиперэкспрессии гена HER-2/неу при раке молочной железы: 1)Пред-

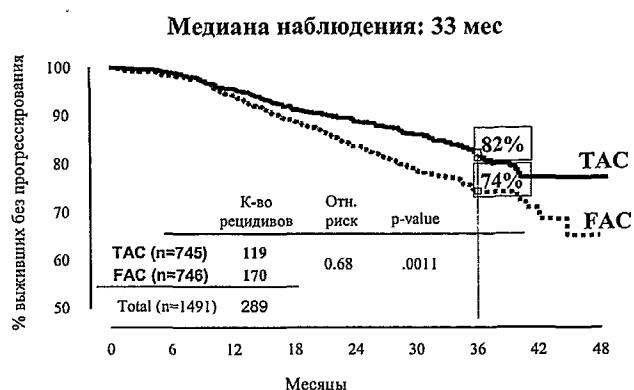


Рис. 2. BCIRG 001. Безрецидивная выживаемость (ITT) [55]

Таблица 5.

Неoadьювантная химиотерапия. Исследование NSABP B-27 [49]

Результаты лечения	Схема лечения	
	АС x 4 ↓ операция n=1502	АС x 4 ↓ доцетаксел x 4 ↓ операция n=687
Клинический эффект (частичный + полный) ($p < 0,001$)	85%	91,1%
В т.ч. полный клинический эффект ($p < 0,001$)	40%	64,8%
Полный морфологический эффект (pCR) ($p < 0,001$)	13,2%	25,4%
Метастазы в лимфатических узлах: pN(+) ($p < 0,01$)	48,5%	40,5%
Органосохраняющая операция ($p = 0,7$)	61,4%	63,1%

сказание неудовлетворительного результата применения химиотерапии, тамоксифена и другой эндокринной терапии при метастазах рака молочной железы; 2) улучшение 5-летних результатов при применении тамоксифена в адьювантной эндокринной терапии имеет место только при отсутствии гиперэкспрессии HER-2/neu; 3) Определение возможности применения герцептина как самостоятельно (эффективность 26%), так и в сочетании с химиотерапией (эффективность 60%), при этом препарат должен быть назначен уже в начале лечения. Результаты клинического применения герцептина представлены в табл. 6.

Добавление Герцептина (Г) к таксолу (Т) увеличивает медиану выживаемости больных с 18 до 25 мес., а время до прогрессирования процесса с 3 до 7 мес.

Принимая во внимание, что гиперэкспрессия HER2/neu выявлена при различных злокачественных опухолях, можно ожидать в ближайшее время улучшения результатов химиотерапии при HER-2/neu + у этих больных за счет добавления герцептина (табл. 7).

В химиотерапии рака легкого все большее значение приобретают таксаны, гемзар, топотекан и ирино-текан, навельбин, которые интенсивно изучаются в комбинации с производными платины в качестве 1-й линии химиотерапии как мелкоклеточного, так и немелкоклеточного рака легкого. Изучаются также препараты нового, "направленного на мишени", механизма действия, т.н. "таргетная" терапия. Это ингибиторы металлопротеиназ, рецепторы эпидермального и васкулярно-эндотелиального факторов роста, ингибиторы фанезил-трансферазы и циклин-киназы, антиангиогенные препараты.

Таблица 7.

Гиперэкспрессия HER-2/neu при других злокачественных опухолях

Локализация	Частота HER-2neu
Рак мочевого пузыря	27-63%
Рак поджелудочной железы	31-80%
Немелкоклеточный рак легкого	13-55%
Рак яичников	18-43%
Рак эндометрия	10-52%
Рак толстой кишки	33-85%
Рак почки	22-36%
Рак желудка	21-64%
Рак пищевода	10-26%
Рак предстательной железы	5-46%
Опухоль Вилмса	51%
Остеогенная саркома	43%

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) и раньше относился к "терапевтическим ракам", при которых активно и с эффектом используется химиотерапия. В настоящее время многие новые лекарственные препараты оказались высокоэффективными при МРЛ (табл. 8) [20].

Комбинации на основе паклитаксела и производных платины оказались высокоэффективными при лечении локализованного мелкоклеточного рака легкого (табл. 9).

Таблица 6.

Результаты лечения рака молочной железы при HER2/NEU 3+ [58]

Результаты лечения	Г+АЦ* (n=143)	АЦ* (n=138)	Г+Т (n=92)	Т (n=96)
Частота ПР + ЧР, %	60	42	49	17
Среднее время до прогрессирования, мес.	8,1	6,0	7,1	3,0
Выживаемость, мес.	31	21	25	18

* Доксорубин + циклофосфан; Г – Герцептин; Т – таксол

Другой препарат – иринотекан (кампто) – в комбинации с цисплатином продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению со стандартным лечением этопозидом и цисплатином. Режим оказался высокоэффективным как при локализованном (ЛМРЛ), так и при распространенном (РМРЛ) МРЛ. Результаты представлены на рис. 3.

Современные схемы лечения позволяют получить эффект у 35-47% больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), при однолетней выживаемости 35-61%. Пока не доказано преимущество какого-либо одного режима ни по эффективности, ни по выживаемости. В табл. 10 представлены наиболее популярные схемы лечения НМРЛ.

Сравнительные международные исследования различных кооперативных групп лишь в одном случае показали преимущество по эффективности комбинации таксотера с цисплатином (ТАХ-326) [33]: таксотер + цисплатин – 32% эффекта по сравнению с комбинацией навельбина с цисплатином – 24% ($p=0,03$); медиана выживаемости (МВ) – 11,3 мес. и 10,1 мес. ($p=0,04$), 1-летняя выживаемость 46% и 41%; 2-летняя – 21% и 14% соответственно ($p=0,04$). Таксотер + карбоплатин – 24% по сравнению с навельбином + цисплатином – 24%; МВ – 9,4 мес. и 9,9 мес. соответственно.

Другие сравнительные исследования продемонстрировали одинаковые результаты: SWOG-9509 [42] – паклитаксел + карбоплатин – 25% по сравнению (vs) с навельбином и цисплатином – 28%, МВ – 8,1 мес. и 8,6

МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

Иринотекан 60-80 мг/м² 1, 8, 15 д.

+ Цисплатин 60-80 мг/м² в 1-й д.

ЛМРЛ – ОЭ-83%, ПР-30%

РМРЛ – ОЭ-86%, ПР-29%

R		N 6-х	ОЭ	ПР	МВ (мес.)	1 / 2-лет. выж-ть
R	EP (100, 80)	77	68%	9%	9,6	38 / 7
	IP (60, 60)	77	83%	3%	13	58 / 19

ВЫВОД: комбинация иринотекана и цисплатина может использоваться как рутинная химиотерапия у больных распространенным мелкоклеточным раком легкого.

Закрывает набор при 154 набранных 6-ых в результате явного преимущества схемы с иринотеканом.

ОЭ-объективный эффект. ПР-полная регрессия опухоли. МВ-медиана выживаемости.

Рис. 3. Сравнительное исследование комбинаций иринотекан + цисплатин и этопозид + цисплатин

мес.; ECOG-1594 [72]: паклитаксел + карбоплатин – 17% vs паклитаксел + цисплатин – 21%, МВ – 8,1 мес. и 7,8 мес., соответственно; гемзар + цисплатин – 22% vs паклитаксел + цисплатин – 21%, МВ – 8,1 мес. и 7,8 мес.; таксотер + цисплатин – 17% vs паклитаксел + цисплатин – 21%, МВ – 7,4 мес. и 7,8 мес. ILCР [70]: паклитаксел + карбоплатин – 32% vs навельбин + цисплатин – 30%, МВ – 9,9 мес. и 9,5 мес.; гемзар + цисплатин – 30% vs навельбин + цисплатин – 30%, МВ – 9,8 мес. и 9,5 мес., соответственно.

Таблица 8.

Новые лекарственные препараты в химиотерапии распространенного МРЛ

Препарат	Исследование	Количество больных (оценены)	Эффективность, %	Медиана выж-ти, мес.	Основная токсичность
Паклитаксел	Ettinger e.a. [19]	36 (32)	34	9,9	лейкопения
Паклитаксел	Jett e.a. [39]	43 (37)	41 (68%)*	6,6	лейкопения
Доцетаксел	Hesketh e.a. [31]	47 (43)	23	9	лейкопения
Топотекан	Schiller e.a. [72]	48 (48)	39	9	лейкопения, тромбоцитопения
Иринотекан	Masuda e.a. [50]	16 (15)	47	6,8	лейкопения, диарея
Иринотекан	Negoro e.a. [56]	8 (8)	50	нет данных	лейкопения, диарея
Винорельбин	Depierre e.a. [17]	30 (27)	27	нет данных	лейкопения
Гемцитабин	Cormier e.a. [14]	29 (26)	27	12	лейкопения
Амрубицин	Negoro e.a. [57]	35 (33)	79	11	лейкопения, тромбоцитопения

* С учетом 10 минимальных регрессий общий эффект составил 68%.

Таблица 9.

Эффективность лечения локализованного мелкоклеточного рака легкого на основе паклитаксела

Схема ХТ	№ больных	Эффект	Выживаемость		
			Медиана, мес.	2-летняя	4-летняя
РСЕ (низкие дозы) [28]	15	93%	16	34%	20%
РСЕ (высокие дозы) [28]	41	98%	20	17%	24%
РСТ [27]	43	93%	15	нет данных	нет данных

Р – Паклитаксел; С – Карбоплатин; Т – Топотекан; Е – этопозид

Таблица 10.

II фаза клинических испытаний новых цитостатиков в комбинации с цисплатином при НМРЛ [24]

Схема лечения	Число исследований	Число б-ных	ОЭ, %	Выживаемость	
				медиана	1-летняя
Навельбин + цисплатин	7	328	41	38 нед.	35-40%
Таксол + цисплатин	8	286	42	42 нед.	36%
Таксол + карбоплатин	8	333	46	38 нед.	40%
Таксотер + цисплатин	5	255	35	35 нед.	58%
Гемцитабин + цисплатин	6	245	47	57 нед.	61%
Иринотекан + цисплатин	7	185	44	34 нед.	-
	41	1632			

1-летняя выживаемость была порядка 31-43%, 2-летняя – 10-16%.

Препараты, воздействующие на новые мишени, особенно активно изучаются при НМРЛ (табл. 11), что позволяет надеяться на улучшение эффективности лечения этих больных в ближайшее время. Обычно данные препараты используются со стандартными режимами химиотерапии.

Однако специфичность воздействия так называемых «таргетных», т.е. направленных на мишени опухолевого роста препаратов, предполагает более обоснованное их применение с предварительным анализом гиперэкспрессии таргетных белков, антигенов, онкогенов и т.д. Так, например, Иресса (Gefitinab) является высокоспецифичным ингибитором тирозинкиназы в рецепторах эпидермального фактора роста. Он должен быть эффективен лишь при наличии активации EGFR, что наблюдается при большинстве солидных опухолей. В то же время он является ингибитором пролиферации, инвазии, экспрессии ангиогенного фактора роста, усиливает апоптоз. Все механизмы действия могут меняться при сочетании с химиотерапией, усиливая или ослабляя эффект. Перспективы этой новой группы лекарств состоят в предварительных исследованиях активности и экспрессии таргетных мишеней.

Два новых препарата в целом изменили возможности лечения рака толстой и прямой кишки как при диссеминированном процессе, так и в качестве адъювант-

ной химиотерапии. Это кампто (иринотекан) и оксалиплатин. Оба эти препарата должны быть использованы в лечении в качестве 1-й либо 2-й линии химиотерапии при диссеминированном процессе.

При раке толстой и прямой кишки в качестве первой линии химиотерапии применяются иринотекан (кампто) и оксалиплатин (элоксатин) в комбинации с фторпиримидиновыми производными (табл. 12), в том числе и с капецитабином (кселодой), который, кроме того, показал хорошие результаты и при лечении больных раком молочной железы. Томудекс используется как в 1-й, так и во 2-й линии химиотерапии, если ранее больные не получали фторпиримидин.

Для более точного суждения об эффективности фторпиримидинпроизводных существуют базовые определения ферментов тимидинфосфорилазы (ТФ), тимидилатсинтазы (ТС) и безусловный интерес представляет новый препарат кселода. Избирательная активация в опухоли нового перорального фторпиримидинпроизводного кселоды, имитирующего длительные инфузии 5-фторурацила, происходит благодаря наличию в опухоли высокой концентрации ТФ по сравнению с нормальными тканями. Кроме того, еще 2 фермента – цитидиндезаминаза и карбоксилэстераза – участвуют в конверсии кселоды в 5-фторурацил.

Сравнительное изучение кселоды и 5-фторурацила с лейковорином у больных с диссеминированным колоректальным раком продемонстрировало преимущество

Таблица 11.

Новые мишени современной химиотерапии при немелкоклеточном раке легкого

Мишени	Препараты
Ингибиторы металлопротеиназ (ММП)	Маримастат, AG 3340, CGS 27023A
Рецептор эпидермально-ростового фактора (EGFR)	ZD 1839 (Иресса), C225Ab
Рецептор васкулярно-эндотелиального ростового фактора (VEGFR)	SU5416, rhMabVEGF
HER2/neu	Транстузумаб
Ингибитор фарнезил-трансферазы (RAS)	FTI, R115777 (Зарнестра)
Ингибитор циклин-киназы (CDK)	Флавопиридол, UCN-01
p53	ONYX, Adp53

Таблица 12.

Сравнительная оценка комбинаций FOLFIRI @ FOLFOX и FOLFOX @ FOLFIRI при метастатическом раке толстой кишки (n=226) [6]

FOLFIRI Кампто 180 мг/м² 1 д. + ЛВ 200 мг/м² 1 д. + 5-ФУ 400 мг/м² 1 д., затем 2,4-3 г/м² 46-час. инфузия.

Каждые 2 нед.

FOLFOX OXA 100 мг/м² 1 д. + ЛВ/5-ФУ тот же режим

Режим	1 линия		2 линия		Общая выживаемость, мес.
	Эффект %	Медиана времени до прогрессирования, мес.	Эффект %	Медиана времени до прогрессирования, мес.	
FOLFIRI → FOLFOX	57,5	8,4	21	14,5	20,4
FOLFOX → FOLFIRI	56	8,9	7	11,9	21,5

кселоды: 25,7% по сравнению с 16,7% для 5-фторурацила с лейковорином ($p < 0,0002$) [32] при равном времени до прогрессирования и одинаковой выживаемости.

Разрабатываются новые режимы – кселода + оксалиплатин и кселода + иринотекан, которые представляются чрезвычайно перспективными.

Кампто и доцетаксел показали хорошие результаты при раке желудка [4; 12; 13; 21; 26; 28; 41; 43; 64; 65; 77; 84] и стали основой создания комбинированных режимов (табл. 13, 14).

При раке поджелудочной железы представляются достаточно интересными комбинации гемзара с таксотером, кселодой, кампто, оксалиплатином (табл. 15).

У больных раком яичников основной комбинацией 1-й линии химиотерапии остается комбинация паклитаксела с платиновыми производными.

Однако сравнительное исследование 2-х лекарственных комбинаций – паклитаксела с карбоплатином и доцетаксела с карбоплатином продемонстрировало их совершенную идентичность по эффективности (табл. 16) при преимущественной гематологической токсичности от схемы с доцетакселом и более высокой нейротоксичности при использовании комбинации с паклитакселом. Это показывает на возможную альтернативу при выборе 1-й линии химиотерапии с учетом преимущественной токсичности с оценкой данных обследования и с учетом сопутствующих заболеваний.

Таблица 13.

Эффективность новых противоопухолевых препаратов при диссеминированном раке желудка (Модифицировано по Karphe M., et al, 2001 [41])

Препараты	Число больных	Объективный эффект, %
УФТ	188	28
Гемцитабин	15	0
Паклитаксел	98	17
Доцетаксел	123	21
Иринотекан	66	23
Топотекан	33	6
Циклоплатам	20	15

В качестве 2-й линии химиотерапии появилось много новых препаратов. Во-первых, это те же таксаны, если они не были использованы в 1-й линии, а также топотекан, гемзар, оксалиплатин, гексален, этопозид, доксил или келикс (липосомальный доксорубин), и отечественный циклоплатам. Перспективны комбинации из этих препаратов, в частности гемзар + цисплатин. Изучается интенсивно оксалиплатин (элоксатин) в новых режимах комбинированной химиотерапии.

Новые международные программы оценивают значение длительности лечения, значение поддерживающего лечения и внутрибрюшинной химиотерапии.

Таблица 14.

Эффективность новых комбинаций при раке желудка

Комбинация	Общий эффект	Авторы
Доцетаксел+ цисплатин	35-37% прод. жизни 10,4 мес. время до прогр. 5 мес.	Ridwelski K, e.a. 2001
Доцетаксел+цисплатин+ 5-фторурацил	56% время до прогр. 5,9 мес.	Van Custem E, e.a. 2000
Иринотекан+цисплатин	28%	Pozzo C, e.a. 2001
Иринотекан+5-фторурацил+ лейковорин	39%	
Капецитабин+цисплатин+ эпирубицин	39%	Evans T, e.a. 2001
УФТ+цисплатин+ эпирубицин+лейковорин	54,3% прод. жизни 10 мес.	Kim S, e.a. 2000
Паклитаксел+цисплатин+ 5-фторурацил+лейковорин	до 70% мед. выж-ти 11-14 мес.	ASCO, 2000
Кампто+митомин+цисплатин+ 5-фторурацил + лейковорин	50% мед. выж. 8 мес.	ASCO, 2001
Оксалиплатин+5-фторурацил+ лейковорин (ранее леченные)	46% мед. выж. 11 мес.	ASCO, 2001
УФТ+цисплатин	51,2% мед. выж. 8,3 мес.	Гарин А.М., 2001

Таблица 15.

Эффективность гемзара при раке поджелудочной железы

Схема лечения	N больных	ОЭ, %	Симптом. эффект., стаб.	Время до прогр.	Автор
Гемзар+таксотер	27 12	- 33	40,7% -	мед.7мес. 6 мес.	Kakolyris, et.all.,1999 [40] Jacobs e.a.,1999 [35]
Гемзар+Митомицин С	16	28,5	50	-	Гарин А.М. и др., 2000 [3]
Гемзар + кампто	57	23	35	6,3 мес. мед.8 мес.	Stathopoulos et.all. ,2002[81]
GEMOX: гемзар + оксалиплатин	62	30,6	37	1-лет.выж-ть 35,8%	Louvet C. et.all., 2001 [48]
Гемзар + капецитабин	20	50	25	-	Herrmann R. et.all., 2001 [30]
Гемзар + Алимта	39	15	59	-	Kindler H.L. et.all., 2001[45]

Последние активные разработки касаются моноклональных антител и противоопухолевых вакцин. Поддерживающая терапия включает гормоны, ретиноиды, ингибиторы СОХ-2.

Новые активные препараты появились и при лечении мезотелиомы плевры: гемзар, оксалиплатин, томудекс, циклоплатам. Замечательные результаты получены при использовании мультифокусного антифолата алимты для лечения таких больных (табл. 17).

Эти препараты заслуживают дальнейшего изучения на больших группах больных.

К сожалению, до сих пор гормонорезистентный рак простаты не считается химиочувствительной опухолью. Стандартным режимом симптоматического лечения остается новантрон с преднизолоном, эффективный у 30-40% больных, вызывающий снижение ПСА у

18-34% без влияния на выживаемость, составляющую 10-12 мес. Новое направление – это внедрение таксанов. Доцетаксел в монотерапии дает снижение ПСА i 50% у 41-46%; в комбинации с эстрамустином этот процент увеличивается до 80% с одновременным улучшением общего статуса и уменьшением болей более чем у 50% больных. Паклитаксел один оказывает подобный же ПСА – эффект у 39-75% и в комбинации с эстрамустином – у 60 – 75% больных. Много новых лекарственных комбинаций изучаются в последние годы (табл. 18). Рандомизированное сравнительное изучение доцетаксела с эстрамустином и преднизолоном (ДЕР – 2 режима) и митоксантрона с преднизолоном (МР) показало значительное преимущество ДЕР-режима: снижение ПСА на 50% было 67% и 62% в двух режимах ДЕР и 17% - в режиме МР; снижением на 75% - 28-21%

Таблица 16.

Рак яичников. Исследование SCOTROC: эффективность [86], %

Эффективность	РС (паклитаксел, карбоплатин) N=289	ДС (доцетаксел, карбоплатин) N=297
Полный эффект	29	29
Частичный эффект	33	36
Объективный эффект	62	65
Стабилизация	24	24
Прогрессирование	9	6
Выбывшие из оценки	5	5

Разница в объективном эффекте (DC – PC) = 3%
(p=0,50, 95% CI – 5% до 11%)

Таблица 17.

Новые препараты при мезотелиоме плевры

Схема лечения	Автор	N больныхных	ОЭ	МЭ или стаб.	МВ
Алимта (мультифокусный антифолат) + карбоплатин	Calvert H., Bunn P.A., 2002 [11]	29 оцен. 25	10 (40%)	14 (56%)	13,5 мес.
Оксалиплатин + томудекс	Сводные лит.данные	111	29 (26,1%)	44 (40%)	
Циклоплатам + томудекс	Багрова С.Г., 2002 [1]	8	3 (37,5%)	2 (25%)	
Циклоплатам + гемзар	Багрова С.Г., 2002 [1]	5	2	2	

МЭ – минимальный эффект; МВ - медиана выживаемости.

Таблица 18.

Новые препараты при гормонорезистентном раке предстательной железы

Автор	Лечение	N больных	> 50% ПСА эффект, %	Общий объективный Эффект, %
Hudes, 1997 [34]	Эстрацит + таксол	34	53	44
Savarese, 1999 [69]	Эстрацит + таксотер	40	69	23
Petrylak, 1999 [62]	Эстрацит + таксотер	33	63	28
Kelly, 2001 [43]	Эстрацит + таксол + CBDCA	56	67	45
Smith, 1999 [79]	Эстрацит+VP-16+таксол	37	65	45
Kreis, 1999 [46]	Эстрацит + таксотер	17	82	17
Sinibaldi, 2000 [77]	Эстрацит + таксотер	29	45	23
Picus, 1999 [63]	Таксотер	35	46	28
Friedland, 1999 [23]	Таксотер	21	38	-
Roth, 1993 [67]	Таксол	23	0	4
Trivedi, 2000 [83]	Таксол еженедельно	18	39	50
Горбунова и др., 2002 [5]	Циклоплатам + навельбин	24	50	33,4

на 5%; медиана времени до прогрессирования составила 9,1 и 9,5 мес. – для ДЕР и 1,7 мес. – для МР; клиническое значение (полные, частичные ремиссии и длительные стабилизации) составило 70% и 50% (2 режима ДЕР) по сравнению с 32% (МР); медиана выживаемости – 18,6 мес. и 11,6 мес. соответственно. Таким образом, впервые было получено значительное улучшение выживаемости в данном исследовании благодаря использованию доцетаксела [60].

Из новых препаратов наибольшую активность при раке мочевого пузыря проявили таксаны и гемзар. Именно эти препараты, в основном изучаются в клинических исследованиях в 1-й и 2-й линиях лечения рака мочевого пузыря (табл. 19).

Таксаны (паклитаксел, доцетаксел) и комбинации на их основе активно входят в практику химиотерапии распространенного плоскоклеточного рака головы/шеи. По данным различных авторов, эффект удается получить более чем у 50% больных (табл. 20).

Для лечения диссеминированной меланомы появился новый препарат из группы нитрозопроизводных – фотемустин (мюстофоран) [8; 10; 18; 36; 71]. Препарат активен при метастазах в печень и (особенно в сочетании с лучевой терапией) в головной мозг (табл. 21).

При метастазах в головной мозг меланомы: мюстофоран + лучевая терапия – 47% (37 б-ных) контроль роста опухоли [52].

Другим активно изучаемым препаратом не только при лечении опухолей ЦНС, но и при метастатическом поражении как вещества головного мозга, и оболочек является темозоломид или темодал, который используется как в монорежиме в дозе 200 мг/м² рег ос ежедневно 5 дней с повторением циклов каждые 28 дней, так и в комбинации с лучевой терапией в уменьшенной дозе – 75 мг/м² x 5 дней.

Представленные данные подчеркивают важность включения новых цитостатиков в комбинированную химиотерапию с целью улучшения ее эффективности. Ис-

Таблица 19.

Новые активные препараты при раке мочевого пузыря (модифицировано по De Wit, 2001 [15])

Препарат	Предшествующая ХТ	N больных	Общий эффект, %	Автор
Доцетаксел	Нет	30	38	De Wit et al, 1998 [16]
	Да	30	13	McCaffrey et al, 1997 [51]
Паклитаксел	Нет	26	42	Roth et al, 1994 [68]
	Да	14	7	Papamichael et al, 1997 [61]
	Да	30	7	Broome et al, 2000 [9]
Гемцитабин	Нет	38	29	Stadler et al, 1997 [80]
	Нет	31	29	Moore et al, 1997 [53]
	Да	15	27	Pollera et al, 1994 [64]
	Да	31	23	Lorusso et al, 1998 [47]
	Да	24	29	Gebbia et al, 1999 [26]
Циклоплатам ± гемзар	Да-10, нет-11	21	33,3, ПР-14,3	Горбунова В.А., Баргова С.Г., 2002 [5]
Цисплатин	Нет	> 3000	17	Различные авторы

Таблица 20.

Комбинации с таксанами при распространенном плоскоклеточном раке головы/шеи

Автор	Режим	N больных	Общий эффект
Schoffski, 1999 [74]	Доцетаксел + цисплатин	31	6 ПЭ; 16 ЧЭ
Janinis, 1997 [37]	Доцетаксел+цисплатин+5-ФУ+Г-	16	4 ПЭ; 8 ЧЭ
Forastiere, 1998[22]	Доцетаксел + цисплатин	12	0 ПЭ; 5 ЧЭ
Tubiana-Mathieu,	Доцетаксел + 5-ФУ	51	1 ПЭ; 13 ЧЭ
Schrijvers, 1999 [75]	Доцетаксел + цисплатин + 5-ФУ	48	1 0ПЭ; 24 ЧЭ
Всего		158	ПЭ-13,3%; ЧЭ-41,8%; ОЭ-55,1%
Benasso, 1997 [7]	Паклитаксел + цисплатин	18	1 ПЭ; 5 ЧЭ
Gadgeed, 1998 [25]	Паклитаксел + цисплатин + 5-	16	2 ПЭ; 10 ЧЭ
Hainsworth, 1997 [29]	Паклитаксел + карбоплатин 5-	8	1 ПЭ; 4 ЧЭ
Shin, 1998 [76]	Паклитаксел + ифосфамид + месна + цисплатин	52	9 ПЭ; 21 ЧЭ
Всего		94	ПЭ-13,8%; ЧЭ-42,6%; ОЭ-56,4%

Таблица 21.

Миастофоран – эффективность при лечении диссеминированной меланомы (монотерапия)

Исследования	Общий эффект / число б-ных, в скобках - %	Ответ на лечение церебральных метастазов (ЧР+ПР)	Средняя продолжительность объективных эффектов (нед.)
Jacquillar et al, 1990 [36]	37 / 153 (24)	9 / 36	22 (7-80)
Calabresi et al, 1991[10]	6 / 30 (20)	1 / 14	20 (12-60)
Boote et al, 1989 [8]	4 / 24 (17)	1 / 9	23 (16-35)
EORTC 1991 [18]	15 / 125 (12)	5 / 30	26 (17-70)
Schallreuter et al, 1991 [71]	9 / 19 (47)	2 / 4	18 (13-52)
Всего	71 / 351 (20)	18 / 83 = 21%	18-26

пользование достижений молекулярной биологии, внедрение в клиническую практику препаратов с новым механизмом действия, таких как ингибиторы неоплазии, ингибиторы клеточных сигналов и ингибиторы онкогенов, позволяет надеяться, что в течение первых 10 лет нового тысячелетия произойдет качественный прорыв в лекарственном лечении злокачественных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

- Багрова С.Г. Роль циклоплатам в лечении больных резистентными солидными опухолями. // Автореферат канд. дисс. – Москва, 2002. – с. 33.
- Борисова Т.А. Таксаны при лечении диссеминированного рака молочной железы. // Автореферат канд. дисс. – 1997.
- Гарин А.М., Базин И.С. Рак поджелудочной железы (значение проблемы, возможности лечения). – Москва, 2000. – с.103.
- Гарин А.М., Базин И.С., Нариманов М.Н. Обзор возможностей химиотерапии рака желудка. // Русский медицинский журнал. – 2001. – 9, № 22. – С. 989 – 991.
- Горбунова В.А., Багрова С.Г. Опыт применения отечественного оригинального производного платины-циклоплатам при резистентных солидных опухолях. // Российский биотерапевтический журнал. – 2002. – 1, №2. – С. 39 – 46.
- Achille E., Tournigand C., Andre T., et al. FOLFIRI then FOLFOX or FOLFOX then FOLFIRI in metastatic colorectal cancer (MCR): results of a phase III study. // Eur J Cancer. – 2001. – 37 (suppl 6). – P. 289 (abstr 1067).
- Benasso M., Nurnico G., Rosso, et al. Chemotherapy for relapsed head and neck cancer: paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in chemotherapy-naïve patients – A dose finding study. // Semin Oncol. – 1997. – 24. – P. 19 – 50.
- Boote D.J., Barnardo P., Sheikk N., et al. Evaluation of fotemustine in metastatic malignant melanoma: a phase II study. // ECCO-5. – London, 1989.
- Broome C.M., Hussain M., Gutheil J., et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2000. – 19. – P. 315a (abstr 1381).
- Calabresi E., Aapro M., Becquart D., et al. Multicenter phase II trial of the single agent fotemustine in patients with advanced malignant melanoma. // Ann Oncol. – 1991. – 2. – P. 377 – 378.
- Calvert H., Bunn P.A. Future directions in the development of premetrexed. // Semin Oncol. – 2002. – Apr. – 29 (2 suppl 5). – P. 54 – 61.
- Catalano V., Graziano F., Salvagni F., et al. Lack of resistance to oxaliplatin-based chemotherapy in patients with advanced gastric cancer previously treated with cisplatin-containing regimens: preliminary results of a phase II study. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2001. – 21 (part 2). – P. 97b (abstr 2200).
- Chun H., Puccio C., Olson C., et al. Cisplatin plus concurrent continuous infusion of 5-fluorouracil and paclitaxel is active regimen for adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2000. – 19. – abstr 1058.
- Cormier Y., Eisenhauer E., Muldai A., et al. Gemcitabine is an active new agent in previously untreated extensive small cell lung cancer (SCLC). // Ann Oncol. – 1994. – 5. – P. 283 – 285.
- De Wit R., Bocher B.N., Scher H.I. Treatment for metastatic urothelial cancer. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2001. – Educational Book. – P. 226 – 245.
- De Wit R., Kruit W.H., Stoter G., et al. Docetaxel (Taxotere): an active agent in metastatic urothelial cancer-Results of a phase II study in nonchemotherapy pretreated patients. // Br J Cancer. – 1998. – 78. – P. 1342 – 1345.

17. Depierre A., Le Chevalier T., Quoix E., et al. Phase II study of navelbine (NVB) in small cell lung cancer (SCLC). // Proc Am Soc Clin Oncol. – 1995. – 14. – P. 348a (abstr 1050).
18. EORTC-MCG 18880. Kleeberg UR, Engel E, Israels P, et al. Phase II trial of fotemustine in patients with metastatic melanoma. // Oncologie. – 1991. – 14. – P. 81 – 83.
19. Ettinger D.S., Finkelstein D.M., Sarma R.P., et al. Phase II study of paclitaxel in patients with extensive-disease small cell lung cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. // J Clin Oncol. – 1995. – 13. – P. 1430 – 1435.
20. Ettinger D.S. New drugs for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small cell lung cancer. // Semin Oncol. – 2001. – 28 (suppl. 4). – P. 27 – 29.
21. Evans T.R., Paul J., McInnes A., et al. Final results of a phase I and PK study of capecitabine in combination with epirubicin and cisplatin in patients with advanced oesophagogastric adenocarcinoma. // Eur J Cancer. – 2001. – 37 (suppl 6). – P. S312 (abstr 1156).
22. Forastiere A., Glisson B., Murphy B., et al. A phase II study of docetaxel and cisplatin in patients with locally advanced, recurrent, and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck, not curable by standard therapy. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 1998. – 17. – P. 399a (abstr 1540).
23. Friedland D., Cohen J., Miller J.R., et al. A phase II trial of docetaxel (Taxotere) in hormone-refractory prostate cancer: correlation of antitumor effect to phosphorylation of Bcl-2. // Semin Oncol. – 1999. – 26 (5, suppl 17). – P. 19 – 23.
24. Fukuoka M. State of the art of non-small-cell lung cancer in the new millennium. // Oncology. – 2001. – Mar. – 15 (3 suppl 6), P. 9 – 11.
25. Gadgeel S., Kucuk O., Ensley J., et al. Combination of cisplatin, 5-fluorouracil and paclitaxel in the treatment of patients with advanced/recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Update results. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 1998. – 17. – P. 393a (abstr 1515).
26. Gellia V., Testa A., Borsellino N., et al. Single agent 2',2'-difluorodeoxycytidine in the treatment of metastatic urothelial carcinoma. A phase II stud. // Clin Ter. – 1999. – 150. – P. 11 – 15.
27. Gray J.R., Hainsworth J.D., Burris H.A., et al. Paclitaxel, carboplatin and topotecan in the treatment of small cell lung cancer: A phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2000. – 19. – P. 494a (abstr 1931).
28. Hainsworth J.D., Gray J.R., Stroup S.L., et al. Paclitaxel, carboplatin and extended-schedule etoposide in the treatment of small cell lung cancer: comparison of sequential phase II trial using different dose-intensities. // J Clin Oncol. – 1997. – 15. – P. 3464 – 3470.
29. Hainsworth J.D., Meluck A.A., Greco F.A.: Paclitaxel, carboplatin and long-term continuous 5-fluorouracil infusion in the treatment of upper aerodigestive malignancies: Preliminary results of phase II trial. // Semin Oncol. – 1997. – 24. – P. 19 – 42.
30. Herrmann R., Borner M., Morant R., et al. Combining gemcitabine and capecitabine in advanced pancreatic cancer. Results of a phase I trial. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2000. – 19. – P. 267a (abstr 1038).
31. Hesketh P.J., Crowley J.J., Burris H.A., et al. Evaluation of docetaxel in previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. A Southwest Oncology Group phase II trial. Cancer. // J Sci Am. – 1999. – 5. – P. 237 – 241.
32. Hoff P.M. Capecitabine as first-line treatment of colorectal cancer (CRC): integrated results of 1207 patients from 2 randomized, phase III studies. On behalf of the Capecitabine CRC study group. // Ann Oncol. – 2000. – 11 (suppl. 4). – P. 60, abstr. 263.
33. Huang C.H., Langer C.J., Minniti C., et al. Phase III toxicity trial of carboplatin (Cb) plus either docetaxel (D) or paclitaxel (P) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): preliminary findings of OPN-001. // Proc. Am Soc Clin Oncol. – 2002. – 21, part 1. – p. 337a, abstr. 1347.
34. Hudes G.R., Nathan F., Kharter C., et al. Phase II trial of 96 hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone refractory prostate carcinoma. // J Clin Oncol. – 1997. – 15. – P. 3156 – 3163.
35. Jacobs A.D., Otero H., Picozzi V., et al. Gemcitabine and Taxotere in patients with unresectable pancreatic carcinoma. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 1999. – 18, abstr 1103.
36. Jacquillat C., Khayar D., Banzet P., et al. Final report of the French multicentric phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. // Cancer. – 1990. – 66. – P. 1873 – 1878.
37. Janinis J., Papadakou M., Panagos G., et al. A phase II study of combined chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck and nasopharyngeal carcinoma. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 1997. – 16. – P. 402a (abstr 1436).
38. Jassem J., Pienkowski T., Pluzanska A., et al. For the Central and Eastern Europe and Israel Paclitaxel Breast Cancer Study Group. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. // J Clin Oncol. – 2001. – 19. – P. 1707 – 1715.
39. Jett J.R., Kirschling R.J., Jung S.H., et al. A phase II study of paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in previously untreated patients with extensive-stage small cell lung cancer. A study of North Central Cancer Treatment Group. // Semin Oncol. – 1995. – 22 (suppl 6). – P. 75 – 77.
40. Kakolyris S., Stathoulis G., Tsavaris N., et al. First-line Therapy with docetaxel and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer: a multicentre phase II study. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 1999. – 18. – abstr 960.
41. Karpeh M.S., Kelsen D.P., Tepper J.E. Cancer of stomach. // In: Cancer: Principles and Practice of Oncology. New-York: Lippincott, Williams and Wilkins. – 2001. – P. 1092 – 1126.
42. Kelly K., Crowley J., et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. // J. Clin. Oncol. – 2001. – 19(13):3210-8.
43. Kelly W.K., Curley T., Slovian S., et al. Paclitaxel, estramustine and carboplatin in patients with advanced prostate cancer. // J Clin Oncol. – 2001. – 19. – P. 44 – 53.
44. Kim S., Yeul H., Syn F., et al. Phase II trial of epirubicin, cisplatin, oral UFT and leucovorin in advanced gastric carcinoma patients. // Ann Oncol. – 2000. – 11 (suppl 4). – abstr 274.
45. Kindler H., Strickland D., Dugan W., et al. Phase II trial of Alimta plus Gemzar administered every 21 days in patients with advanced pancreatic cancer. // Eur J Cancer. – 2001. – 37 (suppl 6). – S311 (abstr 1152).
46. Kreis W., Budman D.R., Fettes J., et al. Phase I trial of the combination of daily estramustine phosphate and intermittent docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate carcinoma. // Ann Oncol. – 1999. – 10. – P. 33 – 38.
47. Lorusso V., Polerra C.F., Autimi M., et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional-cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. // Eur J Cancer. – 1998. – 34. – P. 1208 – 1212.
48. Louvet C., Hammel P., Andre T., et al. Multicenter phase II study in advanced pancreatic adenocarcinoma patients treatment with a combination of leucovorin, 5-FU bolus and infusion and gemcitabine (FOLFUGEM). // Proc Am Soc Clin Oncol. – 1999. – 18. – abstr 1054.
49. Mamounas E.P., Brown A., Smith R., et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: update results from NSABP B-27. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2002. – 21. – P. 36a (abstr 140).
50. Masuda N., Fukuoka M., Kusunoki Y., et al. CPT-11: A new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small cell lung cancer. // J Clin Oncol. – 1992. – 10. – P. 1225 – 1229.
51. McCaffrey J.A., Hilton S., Mazumdar M., et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. // J Clin Oncol. – 1997. –

15. – P. 3394 – 3398.
52. Mohr P., Mornex F., Thomas L., et al. Fotemistine Chemotherapy with or without Whole Brain Irradiation in Patients with Brain Metastasis of Malignant Melanoma (French – German Randomized Phase III trial). // Proc. Am Soc Clin Oncol. – 1999. – abstr. 2050. – P. 531a.
53. Moore M.J., Tannick I.F., Ernst D.S. et al. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. // J Clin Oncol. – 1997. – 15. – P. 3441 – 3445.
54. Nabholz J.M., Falkson G., Campos D., et al. A phase III trial comparing doxorubicin(A) and docetaxel (T) to doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as first line chemotherapy for MBC. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 1999. – 18. – P. 127a (abstr 485).
55. Nabholz J.M., Pienkowski T., Mackey J., et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2002. – 21. – P. 36a(abstr 141).
56. Negoro S., Fukuoka M., Niitani H., et al. A phase II study of CPT-11, a camptothecin derivative in patients with primary lung cancer. // Jpn J Cancer Chem. – 1991. – 18. – P. 1013 – 1019.
57. Negoro T., Takada Y., Yokota S., et al. Phase II study of amrubicin (SM-5887), a 9-amino-anthracycline in previously untreated patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). A West Japan Lung Cancer Group Trial. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 1998. – 17. – P. 450c (abstr 1734).
58. Norton L., Slamon D., Leyland-Jones B., et al. Overall survival advantage to Herceptin in HER2 overexpressing (HER2+) metastatic breast cancer. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 1999. – 18. – P. 127a (abstr 483).
59. O'Shaughnessy J., Vukelj S., Moiseyenko V., et al. Results of a large phase III trial of Xeloda / Taxotere combination therapy vs Taxotere monotherapy in metastatic breast cancer patients. // San Antonio Breast cancer Symposium. – San Antonio, USA, 2000. – abstr. 381.
60. Oudaïd S., Bann E., Andrieu J.M. Docetaxel compared to paclitaxel in hormone refractory prostate cancer (HRPC). // 14 ICACT, Paris – France, 2003; In "Taxane Differences: Molecular Rationale and Clinical implications", P. 14.
61. Paramichael D., Gallagher C.J., Oliver R.T., et al. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. // Br J Cancer. – 1997. – 75. – P. 606 – 607.
62. Petrilak D.P., MacArthur R.B., O'Connor J., et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. // J Clin Oncol. – 1999. – 17. – P. 958 – 967.
63. Picus J., Schultz M. Docetaxel (Taxotere) as a monotherapy in treatment of hormone-refractory prostate cancer: preliminary results. // Semin Oncol. – 1999. – 26 (5, suppl 17). – P. 14 – 18.
64. Pollera C.F., Ceribelli A., Crecco M., et al. Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from a phase I study. // Ann Oncol. – 1994. – 5. – P. 182 – 184.
65. Pozzo C., Bugat R., Peschel C., et al. Irinotecan in combination with DDP or 5-FU and folinic acid is active in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: final results of a randomized phase II study. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2001. – 20. – abstr 531.
66. Ridwelski K., Gebauer T., Fahlke J., et al. Combination chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced and metastatic gastric cancer. // Ann Oncol. – 2001. – 12. – P. 47 – 51.
67. Roth B., Yeap B., Wilding G., et al. Taxol in advanced hormone-refractory carcinoma of the prostate. A phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. // Cancer. – 1993. – 15. – 72. – P. 2457 – 2460.
68. Roth B.J., Dreicer R., Einhorn L.H., et al. Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of urothelium: A phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. // J Clin Oncol. – 1994. – 12. – P. 2264 – 2270.
69. Savarese D., Taplin M.E., Halabi S., et al. A phase II study of docetaxel (taxotere), estramustine, and low dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: preliminary results of cancer and leukemia group B Trial 9780. // Semin Oncol. – 1999. – 26 (5, suppl. 17). – P. 39 – 44.
70. Scagliotti G.V., De Marinis F., et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. // J. Clin. Oncol. – 2002. – 20(21): 4285 – 91.
71. Schallreuter K.U., Wenzel E., Brasso F.M., et al. Positive phase II study in the treatment of advanced malignant melanoma with fotemustine. // Cancer Chemother Pharmacol. – 1991. – 29, P. 167 – 171.
72. Schiller J.H., Harrington D., et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer [comment]. // New Engl. J. Med. – 2002. – 346(2):92 – 8.
73. Schiller J.H., Kim K., Hutson P., et al. Phase II study of topotecan in patients with extensive-stage small cell carcinoma of the lung: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. // J Clin Oncol. – 1996. – 14. – P. 2345 – 2352.
74. Schoffski P., Catimel G., Plauting A.S., et al. Docetaxel and cisplatin: an active regimen in patients with locally advanced, recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. – Results of a phase II study of the EORTC Early Clinical Studies Group. // Ann Oncol. – 1999. – 10. – P. 119 – 122.
75. Schrijvers D., Van Herpen C., Kerger J., et al. Phase I-II study with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. // Eur J Cancer. – 1999. – 35 (suppl 4). – P. 164 (abstr 614).
76. Shin D.M., Glisson B.S., Khuri F.R., et al. Phase II trial of paclitaxel, ifosfamide and cisplatin in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. // J Clin Oncol. – 1998. – 16. – P. 1325 – 1330.
77. Simibaldi V.J., Carducci M.A., Moore-Cooper S., et al. A phase II study evaluating docetaxel and one day of estramustine phosphate in patients with hormone refractory prostate cancer: update preliminary analysis. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2000. – 19. – P. 346a (abstr 1361).
78. Slater S., Shamash J., Gallagher C., et al. Irinotecan, cisplatin and mitomycin in untreated inoperable upper gastroesophageal and pancreatic cancer-a new active regimen. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2001. – 20 (part I). – abstr 643.
79. Smith D.C., Esper P., Strawderman M., et al. Phase II trial of oral estramustine, oral etoposide and intravenous paclitaxel in hormone-refractory prostate cancer. // J Clin Oncol. – 1999. – 17. – P. 1664 – 1671.
80. Stadler W.M., Kuzel T., Roth B., et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. // J Clin Oncol. – 1997. – 15. – P. 3394 – 3398.
81. Stathoulis G., Rigatos S., Androulakis N., et al. Multicentre phase II trial of first-line irinotecan and gemcitabine in patients with unresectable pancreatic cancer. // Abstr. book of 12th International Congress on anti-cancer treatment, Paris, 2002. – P. 160.
82. Trivedi C., Redman B., Flaherty L.E., et al. Weekly 1-hour infusion of clinical feasibility and efficacy in patients with hormone-refractory prostate carcinoma. // Cancer. – 2000. – 89. – P. 431 – 436.
83. Tubiana-Mathien N., Cuppissol D., Calais G., et al. Clinical results of docetaxel and 5-fluorouracil in metastatic/recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. // Eur J Cancer. – 1999. – 35 (suppl 4). – P. 162 (abstr 604).
84. Van Custem E.J.D., Ajani J., Tjulandin S., et al. Docetaxel in combination with cisplatin with or without 5-fluorouracil in patients with advanced gastric or GE junction adenocarcinoma: preliminary results. // Ann Oncol. – 2000. – 11 (suppl 4). – abstr 276.
85. Vasey P., on behalf of the Scottish Gynecologic Cancer Trials Group, CRC Clinical Trials Unit, Glasgow, UK. Preliminary Results of the SCOTROC Trial: a Phase III Comparison of Paclitaxel, Carboplatin and Docetaxel-Carboplatin as First-Line Chemotherapy for Stage IC-IV Epithelial Ovarian Cancer. // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2001. – 20. – P. 202a (abstr 804).