

Несмотря на то что опухолевый процесс продолжает развиваться, возрастает интоксикация организма, проведение лазерной реканализации бронхов неоперабельным больным способствует улучшению проходимости бронхов, что в свою очередь ведет к улучшению у них функции внешнего дыхания и качества жизни.

# ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Левашов Ю. Н., Двораковская И. В., Герасим В. А. // Вестн. хир. — 1984. — № 11. — С. 14—18.
2. Шафировский Б. Б., Двораковская И. В., Вибаши Г. Т. // Отдаленные результаты неспецифических заболеваний легких. — Л., 1986. — С. 111—114.
3. Шик Л. Л., Кацаев Н. Н. Руководство по клинической физиологии дыхания. — Л., 1980.
4. Leonardi H. K., Yungia J. L., Legg M. A., Neptune W. B. // J. thorac. cardiovasc. Surg. — 1978. — Vol. 76, N 4. — P. 431—438.
5. Oho K., Ohtani T., Atemva R. et al. Congress Intern. Society for Laser Surg., 4-th. — Tokyo, 1981. — P. 412—417.

Поступила 29.02.96 / Submitted 29.02.96

© Коллектив авторов, 1997  
УДК 618.19-006.6-085.277.3

М. Б. Стенина, А. Ю. Торопов, Н. Ю. Сидорова,  
А. Е. Стеценко, Д. З. Купчан, С. М. Портной,  
А. М. Гарин, С. А. Тюляндин

## ТАКСОЛ В СОЧЕТАНИИ С ДОКСОРУБИЦИНОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

Открытие новых противоопухолевых препаратов вселяет надежды, что результаты лечения рака молочной железы, достигнутые в 70-е годы после появления антрациклинов, с частотой объективного эффекта 60—70% и продолжительностью ремиссии 8—12 мес могут быть улучшены. Одним из таких препаратов является таксол (паклитаксел). Это антимитоген растительного происхождения, стимулирующий полимеризацию тубулина, что приводит к нарушению функции микротрубочкового аппарата и блокированию процесса деления опухолевой клетки, в результате чего наступает ее гибель [10]. Основные побочные эффекты при лечении таксолом связаны с гематологической токсичностью (в большей степени в отношении гранулоцитарного роста), нейро- и кардиотоксичностью [2, 9].

Эффективность таксола при использовании его в качестве монохимиотерапии первой линии у больных диссеминированным раком молочной железы, по данным немногочисленных исследований [6, 8], составила 56—62%; у ранее леченых больных объективные эффекты наблюдались в 16—53% случаев [1, 12]. Сравнительно высокая противоопухолевая активность таксола у больных раком молочной железы в монотерапии делает привлекательной идею о сочетании его с доксорубицином, который по-прежнему остается наиболее активным препаратом при лечении этой формы опухоли.

Целью нашего исследования было разработать амбулаторный режим комбинированного применения так-

in volumes and capacities characterizing lung elasticity. While the main evidence of the improvement in external respiration, i.e. partial oxygen pressure in capillary blood demonstrated a statistically significant rise from 67 to the normal 70 mmHg.

The patients undergoing study of external respiratory function at 6 months following treatment had bronchial lumen preserved as detected endoscopically and presented with stable characteristics of external respiratory function (good patency of large and medium bronchi, increase in minute ventilation due to a considerable increase in respiratory volume). Partial oxygen pressure in capillary blood remained within the normal limits.

Notwithstanding progression of the tumor disease and increasing body intoxication, the laser recanalization of bronchi in inoperable patients provides better bronchial patency which in its turn leads to improvement in external respiration and quality of life of these patients.

M. B. Stenina, A. Yu. Toropov, N. Yu. Sidorova,  
A. E. Stetsenko, D. Z. Kupchyan, S. M. Portnoy,  
A. M. Garin, S. A. Tjulandin

## TAXOL IN COMBINATION WITH DOXORUBICIN IN BREAST CANCER TREATMENT

Research Institute of Clinical Oncology

The clinical application of new anticancer drugs inspires the hope that the progress in breast cancer treatment made in the seventies and associated with anthracycline therapy which increased the objective response to 60-70% and the response duration to 8-12 months may still be developed. Taxol (paclitaxel) is one of these new drugs. It is a vegetable antimitogenic agent which stimulates tubulin polymerization leading to microtubular system dysfunction and tumor cell division inhibition resulting in cell death [10]. Main side effects of taxol therapy are hematotoxicity (mainly concerning granulocytes), neuro- and cardiotoxicity [2, 9].

Efficacy of taxol as the first line monochemotherapy in patients with advanced breast cancer is 56-62% [6, 8]; objective response in previously treated patients is 16-53% [1, 12]. The relatively high antitumor activity of taxol monotherapy in breast cancer makes attractive the idea of its combination with doxorubicin as the most efficient drug in breast cancer.

The purpose of this study was to develop an outpatient schedule of combination therapy with taxol and doxorubicin, to evaluate its antitumor efficacy, its effect on patients' life time and disease-free survival as well as to study the combination toxicity in the treatment of patients with advanced breast cancer.

**Materials and Methods.** Patients were eligible to be entered into our study if they complied with the following criteria: locally advanced

сола и доксорубицина, оценив его эффективность, продолжительность жизни и длительность безрецидивного периода, а также токсичность при лечении больных распространенным раком молочной железы.

**Материал и методы.** В исследование включались больные местно-распространенным (T4N1—2M0) и метастатическим раком молочной железы, не получавшие ранее химиотерапию по поводу прогрессирования процесса (допускалось наличие в анамнезе адъювантной или неoadъювантной химиотерапии без включения доксорубицина), в возрасте от 18 до 67 лет (средний возраст 47 лет), общем удовлетворительном состоянии (по ECOG, меньше 2), имеющие морфологическое подтверждение диагноза, измеряемые или оцениваемые проявления болезни, нормальную функцию печени (общий билирубин меньше 20 мкмоль/л), почек (креатинин меньше 115 мкмоль/л), сердечно-сосудистой системы (фракция выброса левого желудочка больше 65%), нормальные гематологические показатели (абсолютное число нейтрофилов — АЧН — больше  $2 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоциты больше  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Больные в менопаузе с положительными рецепторами к эстрогенам и/или прогестерону включались в исследование в случае прогрессирования на фоне гормонотерапии.

Противопоказаниями к включению в исследование были общее плохое состояние (по ECOG, 3—4), предполагаемая продолжительность жизни менее 3 мес, метастазы в головной мозг, наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (острый инфаркт миокарда, недостаточность кровообращения, аритмии, некупируемая гипертония).

Всем больным амбулаторно проводили химиотерапию по схеме: таксол 125 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно, 3-часовая инфузия в 1-й день, доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1-й день сразу после окончания инфузии таксола. Перед введением таксола больные получали премедикацию: преднизолон по 125 мг *per os* за 12 и 6 ч, циметидин 300 мг и 5 мл 1% димедрола внутривенно за 30 мин до инфузии. В течение всего периода инфузии таксола контролировали артериальное давление, частоту пульса и дыхания. Повторные курсы лечения проводили на 22-й день при нормальных показателях крови (АЧН больше  $2 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоциты больше  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ ) или в случае нейтро-, тромбоцитопении откладывали до восстановления гемопоэза, но не более чем на 1 нед.

Была предусмотрена эскалация дозы таксола со 125 до 150 и 175 мг/м<sup>2</sup> на последующих курсах при отсутствии проявлений гематологической (нейтропения III степени и/или тромбоцитопения I степени) и/или нейтротоксичности II степени. Планировалось проведение 6 курсов химиотерапии, после чего больные получали весь необходимый в каждом конкретном случае комплекс лечебных мероприятий (лучевая терапия, выключение функции яичников, гормонотерапия, оперативное лечение).

До начала лечения всем больным проводили обследование, необходимое для оценки локализации и размеров всех проявлений болезни (пальпация, маммография, УЗИ органов брюшной полости, Р-логическое исследование органов грудной клетки, сканирование скелета). При наличии первичного очага (неудаленная молочная железа) выполняли трепанобиопсию с обязательным гистологическим исследованием и определением уровня рецепторов к гормонам. Лечебный эффект оценивали каждые 2 курса. Всем больным до начала лечения и далее после каждых 2 курсов проводили электрокардиографическое и эхокардиографическое исследования с определением фракции выброса левого желудочка. гематологические и биохимические показатели крови контролировали перед каждым курсом; гематологические показатели определяли, кроме того, на 8-й и 15-й дни каждого курса. После завершения полного объема химиотерапии проводили обследование, аналогичное таковому до лечения (за исключением трепанобиопсии молочной железы).

Эффективность лечения и токсичности оценивали согласно классификации ВОЗ.

Препарат таксол был предоставлен для исследования фирмой «Бристол—Майерс—Сквибб».

**Результаты.** С октября 1994 г. по апрель 1995 г. в исследование было включено 17 больных метастатическим и местно-распространенным раком молочной железы. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Большая часть (16 из 17) больных, включенных в

(T4N1-2M0) or metastatic breast cancer, no prior chemotherapy for progressive disease (except adjuvant or neoadjuvant chemotherapy without doxorubicin), age 18-67 years (mean 47 years), satisfactory performance status (ECOG less than 2), morphologically verified breast carcinoma, measurable or evaluable disease, normal hepatic (total bilirubin level less than 20  $\mu\text{mol/l}$ ), renal (creatinine level less than 115  $\mu\text{mol/l}$ ), cardiovascular (left ventricular ejection fraction more than 65%) functions, normal hematological tests (absolute neutrophil count, ANC, more than  $2 \cdot 10^9/\text{l}$ , platelet count more than  $100 \cdot 10^9/\text{l}$ ). Menopausal patients with positive tests for estrogen and/or progesterone receptors were included in the study if they presented with disease progression when on hormonal therapy.

Exclusion criteria were poor performance status (ECOG 3-4), expected life time less than 3 months, brain metastases, a history of cardiovascular diseases (acute myocardial infarction, circulation failure, arrhythmia, uncontrollable hypertension).

All the patients received chemotherapy on an out-patient basis by the following schedule: taxol 125  $\text{mg/m}^2$  by 3-hour intravenous drip infusion on day 1, doxorubicin 50  $\text{mg/m}^2$  by intravenous bolus immediately after taxol infusion on day 1. Before taxol administration the patients received premedication consisting of prednisolone 125  $\text{mg per os}$  at 12 and 6 h, cimetidine 300  $\text{mg}$  and 1% dimedrol 5  $\text{ml}$  intravenously at 30 min before the infusion. Arterial pressure, pulse and respiration rates were monitored during taxol infusion. The cycles were repeated every 21 days in patients with normal blood tests (ANC more than  $2 \cdot 10^9/\text{l}$ , platelets more than  $100 \cdot 10^9/\text{l}$ ) or postponed till hemopoiesis recovery (but for not more than 1 week) in patients with neutrothrombopenia.

Taxol dose escalation from 125 to 150 and 175  $\text{mg/m}^2$  was designed at further cycles in patients with no evidence of hematotoxicity (grade III neutropenia and/or grade I thrombopenia) and/or grade II neurotoxicity. The chemotherapy consisted of 6 cycles after which the patients received other treatment (radiotherapy, suppression of ovarian function, hormonal therapy, surgery).

Before treatment all the patients underwent examination to locate and measure all disease (palpation, mammography, abdominal ultrasound, chest x-ray, bone scan). Patients with the primary (affected breast) underwent punch biopsy for histological study and determination of hormone receptors. Therapeutic effect was evaluated every 2 cycles. At baseline and after every 2 cycles the patients underwent ECG and echocardiography to evaluate left ventricular ejection fraction. Blood tests were performed before and on days 8 and 15 of every chemotherapy cycle. After chemotherapy completion the patients underwent the same examination as at baseline (except punch biopsy of the breast).

Treatment efficacy and toxicity were evaluated according to WHO recommendations.

Taxol was supplied for the trial by the Bristol-Myers-Squibb.

**Results.** During October 1994 to April 1995 17 patients with metastatic and locally advanced breast cancer were entered into the study. The patients' characteristics are summarized in table 1.

Of the 17 patients 16 completed treatment (6 cycles), in 1 case treatment was discontinued after cycle 2 due to brain metastases not-clinically detectable at baseline. Data for this patient were not considered in analysis of treatment efficacy. Thus, toxicity was evaluated in 17 and efficacy in 16 patients.

A total of 96 cycles was performed. Maximal (175  $\text{mg/m}^2$ ) dose escalation of taxol was achieved in 13 of the 16 patients, mean cycle dose being 153  $\text{mg/m}^2$ .

After 6 cycles of chemotherapy objective response was achieved in 14 (87.5%) patients (1 complete and 13 partial responses), 1 patient presented with progressive disease on therapy.

Three patients with partial tumor response as a result of chemotherapy underwent radical mastectomy after radiotherapy to the breast and regional lymph nodes. Histological study of operative specimens discovered

исследование, получили запланированный объем лечения (6 курсов); у 1 больной химиотерапия была прекращена после 2-го курса из-за обнаружения метастазов в головной мозг, которые клинически не проявлялись на момент начала терапии. Результаты лечения этой пациентки при анализе эффективности не учитывали. Таким образом, токсичность оценена у 17 больных, эффективность лечения — у 16. Всего проведено 98 курсов химиотерапии. Дозу таксола удалось повысить до максимальной (175 мг/м<sup>2</sup>) у 13 из 16 пациенток, при этом средняя курсовая доза препарата составила 153 мг/м<sup>2</sup>.

После проведения 6 курсов лечения объективный эффект получен у 14 (87,5%) больных (1 полная и 13 частичных регрессий), у 1 пациентки достигнута стабилизация процесса и у 1 отмечено прогрессирование болезни на фоне химиотерапии. Следует отметить, что у 9 больных максимальный лечебный эффект зафиксирован после 4 курсов.

Трем больным, у которых в результате химиотерапии была достигнута частичная регрессия опухоли, после проведения лучевой терапии на молочную железу и регионарные зоны была выполнена радикальная мастэктомия. При гистологическом исследовании удаленных тканей у 2 больных отмечен умеренный и выраженный лечебный патоморфоз, у 1 больной — полная резорбция опухоли.

В настоящее время при среднем сроке наблюдения 10 мес (7—13 мес) у 7 больных, в том числе у одной пациентки после радикальной мастэктомии, наступило прогрессирование болезни; средняя продолжительность безрецидивного периода составила у этих больных 4,5 мес (3—7 мес). Состояние остальных 8 больных стабильное, в том числе 2 пациентки после радикальной мастэктомии живут без проявлений болезни. Комбинация таксол + доксорубин хорошо переносилась больными. Ни в одном случае развитие осложнений не потребовало экстренной госпитализации для проведения симптоматической терапии.

Частота нейтропении III—IV степени составила 37,6% (в том числе IV степени 11,8%), ни в одном случае длительность ее не достигала 7 дней. В 5,1% случаев имела место асептическая лихорадка. Развития глубокой тромбоцитопении не наблюдалось, лишь в 1 случае зафиксировано падение уровня тромбоцитов до 96·10<sup>9</sup>/л.

Явления токсической полинейропатии (парестезии, онемение пальцев рук и ног) наблюдались у 15 больных, возникали чаще на последних курсах лечения и были выражены умеренно (I степень). Лишь в одном случае доза таксола была редуцирована со 150 до 125 мг/м<sup>2</sup> в связи с нейротоксичностью.

В 3 случаях (по одному эпизоду у 3 больных) мы наблюдали развитие умеренно выраженных реакций гиперчувствительности в период инфузии таксола. Клинически это проявлялось ощущением жжения и покраснением кожи лица, затруднением дыхания (без аускультативных признаков бронхоспазма); гемодинамические показатели оставались при этом стабильными. Во всех случаях приступы были купированы дополнительным введением димедрола и не послужили причиной прекращения инфузии.

Сравнительно часто (41,8%) больные жаловались

Таблица 1

Table 1

Характеристика больных раком молочной железы  
Characteristics of patients with advanced breast cancer

| Характеристика                                                                       | Число больных   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Форма болезни / Disease type:                                                        |                 |
| метастатическая / metastatic                                                         | 12              |
| местно-распространенная / locally advanced                                           | 5               |
| Предшествующее лечение:<br>Previous treatment:                                       |                 |
| оперативное ± лучевая терапия<br>surgery ± radiotherapy                              | 7               |
| CMF ± гормонотерапия<br>CMF ± hormonotherapy                                         | 5               |
| гормонотерапия / hormonotherapy                                                      | 2               |
| не проводилось / none                                                                | 8               |
| Состояние менструальной функции:<br>Menstrual status:                                |                 |
| сохранена / positive                                                                 | 8               |
| менопауза более 1 года<br>menopause more than 1 year                                 | 9               |
| Рецепторы к эстрогенам и прогестерону:<br>Estrogen and progesterone receptor status: |                 |
| положительные / positive                                                             | 6               |
| отрицательные / negative                                                             | 2               |
| неизвестны / unknown                                                                 | 9               |
| Состояние, по ECOG:<br>ECOG performance status:                                      |                 |
| 0                                                                                    | 8               |
| 1                                                                                    | 8               |
| 2                                                                                    | 1               |
| Characteristic                                                                       | No. of patients |

moderate and marked therapeutic pathomorphosis in 2 and complete tumor resorption in 1 cases.

Now, after a mean follow-up of 10 (7 to 13) months 7 patients including 1 undergoing radical mastectomy have progressive disease, mean disease-free survival in these patients being 4.5 (3 to 7) months. The remaining 8 patients including 2 after radical mastectomy are alive with no evidence of disease.

The taxol + doxorubicin combination was well tolerated. None of the cases with complications required emergency hospitalization and symptomatic therapy.

Grade III-IV neutropenia frequency was 37.6% (grade IV 11.8%), duration less than 7 days in all the cases. Aseptic fever was detected in 5.1% of the cases. There were no patients with deep thrombopenia, a thrombocyte fall upto 96 · 10<sup>9</sup>/l was observed in 1 case.

Toxic polyneuropathic events (paresthesia, finger and toe numbness) were mild (grade I) and detected in 15 patients, mainly during final treatment cycles. Taxol dose was reduced from 150 to 125 mg/m<sup>2</sup> in one case only due to neurotoxicity.

There were three cases (three patients with one episode each) of moderate hypersensitivity reactions as burning and flashes, difficult respiration (without auscultative signs of bronchial spasm) during taxol infusion, hemodynamic parameters remaining stable. The reactions were

на умеренно выраженные (I степени) тошноту и рвоту, возникавшие в различные сроки после проведенного лечения и не требовавшие назначения мощных антиэметиков. В 12,2% случаев наблюдалось развитие стоматита I—II степени.

Биохимические показатели оставались стабильными на протяжении всего периода лечения, и лишь у одной больной после 5-го курса зафиксировано 5-кратное проходящее повышение уровня трансаминаз.

Ни у одной пациентки мы не наблюдали существенного снижения сократительной способности миокарда вследствие проведенного лечения: средние показатели фракции выброса левого желудочка до начала химиотерапии и по окончании ее достоверно не различались ( $p = 0,1$ ) и составили соответственно  $66,6 \pm 3,8$  и  $63,4 \pm 5,5$ .

**Обсуждение.** Опыт использования комбинации таксол + доксорубин при раке молочной железы пока невелик. В табл. 2 представлены результаты опубликованных в литературе исследований [3, 5, 7, 11]. Как и следовало ожидать, комбинация обладает высокой противоопухолевой активностью с частотой объективных эффектов от 50 до 94%, при этом полная регрессия опухоли наблюдается у 21—41% больных. Только в одном исследовании приводятся предварительные данные об отдаленных результатах, свидетельствующие о сравнительно большой продолжительности достигнутых противоопухолевых эффектов [5].

В ходе этих исследований было показано, что последовательность введения таксола и доксорубина существенно не влияет на противоопухолевую эффективность этой комбинации, но сказывается на токсичности проводимого лечения [5]. Так, при введении доксорубина после 24-часовой инфузии таксола отмечена более высокая частота мукозитов по сравнению с последовательностью доксорубин — таксол [7]. Этот феномен объясняется изменением фармакокинетики доксорубина под влиянием предшествующего введения таксола, что выражается в уменьшении клиренса препарата и более высокой концентрации доксорубина и его метаболитов в крови [6]. При 3-часовой инфузии таксола также отмечена более длительная циркуляция в крови метаболитов доксорубина, однако это не влияло на токсичность лечения [4].

Исследованиями [5] было установлено, что при введении доксорубина в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> максимально переносимая доза таксола при 3-часовой инфузии составляет 200 мг/м<sup>2</sup>. При таком режиме химиотерапии дозопонижающей токсичностью была гематологическая с частотой нейтропении III и IV степени 23 и 50% соответственно, а также кардиотоксичность: у 7 из 34 больных отмечено появление симптомов хронической сердечной недостаточности, у 4 больных признаки снижения сократительной функции миокарда отмечены после достижения суммарной дозы доксорубина 480 мг/м<sup>2</sup> и у двух больных после 360 и 120 мг/м<sup>2</sup> соответственно. Риск развития этого осложнения особенно высок у женщин, получавших ранее лучевую терапию с попаданием в зону облучения сердца. В связи с высокой частотой кардиотоксичности в этом исследовании суммарная доза доксорубина была снижена с запланированных 480 мг/м<sup>2</sup> (по 60 мг/м<sup>2</sup> каждые

Таблица 2

Table 2

**Результаты применения комбинации таксол (Tax) + доксорубин (Dox) у больных раком молочной железы**  
Results of administration of taxol (Tax) in combination with doxorubicin (Dox) to patients with breast cancer

| Режим и дозы, мг/м <sup>2</sup>                                                                                                                         | Число больных   | Полная + частичная регрессия, % | Продолжительность ремиссии | Источник литературы |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------|
| Tax 175—200 мг/м <sup>2</sup> , 24 ч<br>Tax 175-200 mg/m <sup>2</sup> 24 hr<br>Dox 60—75 мг/м <sup>2</sup> струйно<br>Dox 60-75 mg/m <sup>2</sup> bolus | 24              | 21+29                           | 11 мес<br>11 mo            | [11]                |
| Tax 125—150 мг/м <sup>2</sup> , 24 ч<br>Tax 125-150 mg/m <sup>2</sup> 24 hr<br>Dox 40—48 мг/м <sup>2</sup> 48 ч<br>Dox 40-48 mg/m <sup>2</sup> 48 hr    | 31              | 71                              | Нет данных<br>unknown      | [7]                 |
| Tax 155—200 мг/м <sup>2</sup> , 3 ч<br>Tax 155-200 mg/m <sup>2</sup> 3 hr<br>Dox 50—60 мг/м <sup>2</sup> струйно<br>Dox 50-60 mg/m <sup>2</sup> bolus   | 28              | 75                              | « »                        | [3]                 |
| Tax 125—200 мг/м <sup>2</sup> , 3 ч<br>Tax 125-200 mg/m <sup>2</sup> 3 hr<br>Dox 60 мг/м <sup>2</sup> струйно<br>Dox 60 mg/m <sup>2</sup> bolus         | 34              | 41+53                           | 8—11 мес<br>8-11 mo        | [5]                 |
| Schedule and dosage, mg/m <sup>2</sup>                                                                                                                  | No. of patients | Complete + partial response, %  | Response duration          | References          |

controlled by additional administration of dimedrol and did not require infusion cessation.

Moderate (grade I) nausea and vomiting were encountered rather frequently (41.8%) at various terms following treatment but did not require antiemetic therapy. Grade I-II stomatitis was found in 12.2% of the cases.

Biochemical tests were stable during the entire treatment, one patient only presented with a transient 5-fold rise in transaminase activity.

None of the patients demonstrated considerable decrease in myocardial contractility as a result of treatment: mean respective values of left ventricular ejection fraction before and after chemotherapy were  $66.6 \pm 3.8$  and  $63.4 \pm 5.5$ , the difference being not statistically significant ( $p = 0.1$ ).

**Discussion.** The experience of taxol + doxorubicin therapy is not large so far. Table 2 summarizes the published data [3, 5, 7, 11]. The combination demonstrated high antitumor activity with an objective response

3 нед — 8 курсов) до 360 мг/м<sup>2</sup> (60 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед — 6 курсов). Остается пока неясным, чем объясняется такая высокая частота кардиотоксичности именно в этом исследовании. Возможно, это обусловлено слишком интенсивным введением доксорубина, но нельзя исключить и потенцирование кардиотоксичности доксорубина таксолом.

Наша работа подтвердила высокую частоту объективных эффектов при совместном использовании таксола и доксорубина у больных распространенным раком молочной железы. Комбинация обладает умеренной токсичностью и хорошо переносится больными, что позволяет проводить лечение в амбулаторном режиме. У наших пациенток не было отмечено признаков кардиотоксичности в результате проведенного лечения, так как мы использовали более низкие дозы препаратов по сравнению с принятыми [5]. Это было сделано сознательно с учетом данных о высокой кардиотоксичности доксорубина в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с таксолом и обусловлено также стремлением разработать амбулаторный режим химиотерапии. Была выбрана стандартная для применения в комбинации доза доксорубина 50 мг/м<sup>2</sup>, в сочетании с которой у подавляющего большинства больных удалось достичь дозу таксола 175 мг/м<sup>2</sup> без серьезных побочных эффектов. В связи с этим считаем оправданным сразу начинать лечение с дозы таксола 175 мг/м<sup>2</sup>. Возможно, недостаточная интенсивность использованной нами комбинации является причиной небольшой частоты полных регрессий и короткой продолжительности ремиссии у части наших пациенток.

Таким образом, использованная нами комбинация таксол + доксорубин является малотоксичной и высокоэффективной с точки зрения непосредственных результатов лечения. Дальнейшее наблюдение за больными позволит сказать, обладает ли этот вариант индукционной химиотерапии преимуществами в отношении длительности безрецидивного периода и продолжительности жизни.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Горбунова В. А., Гарин А. М., Тюляндин С. А. и др. // *Вопр. онкол.* — 1994. — Т. 40. — С. 259—266.
2. Тюляндин С. А., Гарин А. М., Горбунова В. А. // *Вестн. ОНЦ.* — 1993. — Приложение 1. — С. 96—101.
3. Dombernovsky P. Personal communication. — 1995.
4. Gianni L., Locatelli A., Vigano L. et al. // *Proc. ASCO.* — 1995. — Vol. 14. — Abstr. 362.
5. Gianni L., Munzone E., Capri G. et al. // *J. clin. Oncol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 2688—2699.
6. Holmes F. A., Walters R. S., Theriault R. L. et al. // *J. natl. Cancer Inst.* — 1991. — Vol. 83. — P. 1797—1805.
7. Holmes A. F. // *Semin. Oncol.* — 1995. — Vol. 22, suppl. 8. — P. 9—15.
8. Reichman B. S., Seidman A. D., Crown J. P. et al. // *J. clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 11. — P. 1943—1951.
9. Rowinsky E. K., Donehower R. C. // *New Engl. J. Med.* — Vol. 332. — P. 1004—1014.
10. Schiff P. B., Fant J., Horwitz S. B. // *Nature.* — 1979. — Vol. 227. — P. 665—667.
11. Sledge G. W., Robert N., Sparano N. R. et al. // *Semin. Oncol.* — 1994. — Vol. 21, suppl. 8. — P. 15—18.
12. Verweij J., Clavel M., Chevalier B. // *Ann. Oncol.* — 1994. — Vol. 5. — P. 495—505.

Поступила 16.01.96 / Submitted 16.01.96

50 to 90% and complete response 21 to 41%. There was only one publication presenting interim follow-up results with rather long duration of the antitumor effect [5].

This publication showed that sequence of taxol-doxorubicin administration was of no significance for antitumor activity, though had effect on treatment toxicity [5]. Administration of doxorubicin after a 24-hour taxol infusion led to increase in frequency of mucositis as compared to the doxorubicin-taxol sequence [7]. This was seemingly due to changes in doxorubicin pharmacokinetics under the effect of previous taxol administration as decreased clearance and, therefore, increased blood concentration of doxorubicin and its metabolites [6]. Long lasting circulation of doxorubicin metabolites was also observed when taxol was administered by 3-hour infusion, though treatment toxicity remained the same [4].

L. Gianni *et al.* [5] determined maximally tolerated dose of taxol by a 3-hour infusion as 200 mg/m<sup>2</sup> in combination with doxorubicin at 60 mg/m<sup>2</sup>. Dose limiting toxicities in this chemotherapy schedule were hematologic toxicity (grade III and IV neutropenia in 23 and 50% of cases, respectively) and cardiotoxicity: 7 of 34 patients presented with symptoms of chronic cardiac failure, in 4 patients signs of decreased myocardial contractility were detected after a cumulative doxorubicin dose 480 mg/m<sup>2</sup> and in 2 patients after 360 and 120 mg/m<sup>2</sup>, respectively. The risk of this complication was especially high in women with prior chest wall radiotherapy. In view of the high frequency of cardiotoxicity the cumulative dose of doxorubicin was reduced from the designed 480 mg/m<sup>2</sup> (60 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks × 8 cycles) to 360 mg/m<sup>2</sup> (60 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks × 6 cycles). Reasons of such high cardiotoxicity in this study are not clear yet. This may be explained by too intense doxorubicin administration or potentiation of doxorubicin cardiotoxicity by taxol.

The combined administration of taxol and doxorubicin in our study also resulted in high rate of objective response in patients with advanced breast cancer. The combination showed moderate toxicity and good tolerability and therefore might be recommended for out-patient treatment. Our patients had no evidence of cardiotoxicity because lower doses of the drugs were used as compared with [5]. We reduced the dosage in view of high cardiotoxicity of doxorubicin as administered at 60 mg/m<sup>2</sup> in combination with taxol and in order to develop an out-patient therapy schedule. We chose a doxorubicin dose 50 mg/m<sup>2</sup> which was standard for the combination with taxol and in our study allowed escalation of the taxol dose upto 175 mg/m<sup>2</sup> without serious side effects in most patients. Therefore, we find reasonable to start treatment with a taxol dose 175 mg/m<sup>2</sup>. It seems that insufficient intensity of the combination accounted for the low rate of complete response and short remission in a part of our patients.

Thus, the combination taxol + doxorubicin was proven low toxic and highly efficient as concerns immediate results. The patients' follow-up will show whether this variant of induction chemotherapy has advantages in respect of disease-free survival and life time.