Лекарственное лечение злокачественных опухолей брюшной полости и молочной железы

Доктор медицинских наук, профессор
Топузов Эльдар Эскендерович

Ежегодно в мире выявляют около 1 миллиона новых случаев, прогнозируя рост числа заболевших к 2010 году до 1,45 миллиона.

На протяжении жизни 1 из 8 женщин в США и 1 из 10 в Канаде страдает этим заболеванием.

Вероятность заболеть раком молочной железы в России на протяжении предстоящей жизни для новорожденной девочки составляет 3,5%, умереть от него - 1,8%

Основные методы лечения РМЖ

- Хирургический
- Лучевой
- Медикаментозный – химиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия

Основные факторы, которые определяют выбор метода медикаментозного лечения

- При ранних стадиях применяется адъювантная терапия, метод которой зависит от величины опухоли, количества поражённых лимфоузлов, рецепторного статуса, возраста больной;
- при местно-распространенном раке применяется неоадъювантная терапия;
- при поздних стадиях применяется паллиативная терапия, метод которой зависит от возраста, общего состояния больной, рецепторного статуса, предыдущего лечения, типа отдалённых метастазов

Основные факторы, которые определяют выбор метода адъювантного лечения

- Количество поражённых лимфоузлов
- Размер опухоли
- Рецепторный статус
- Возраст больной

Определение эндокринной чувствительности

(I) <u>Гормоночувствительные опухоли</u>

Клетки экспрессируют рецепторы к стероидным гормонам (гистологические и биохимические методы). Высокая вероятность того, что эндокринотерапия окажется эффективной в улучшение безрецидивной и общей выживаемости

(II) <u>Гормоночувствительность неясная</u>

Имеется экспрессия рецепторов стероидных гормонов, низкая при применении количественных или качественных методов определения. Уровень экспрессии недостаточный, чтобы показать существенный шанс ответа опухоли на одну эндокринотерапию (необходима и химиотерапия)

Точные границы между “гормоночувствительными” опухолями и ” относительно гормоночувствительными” не определены (!). Они могут быть различными в различных клинических ситуациях (в зависимости от числа пораженных лимфатических узлов и менопаузального статуса)

(III) <u>Гормоно-нечувствительные опухоли</u>

Клетки не экспрессируют рецепторы к стероидным гормонам

Режимы адъювантной системной терапии

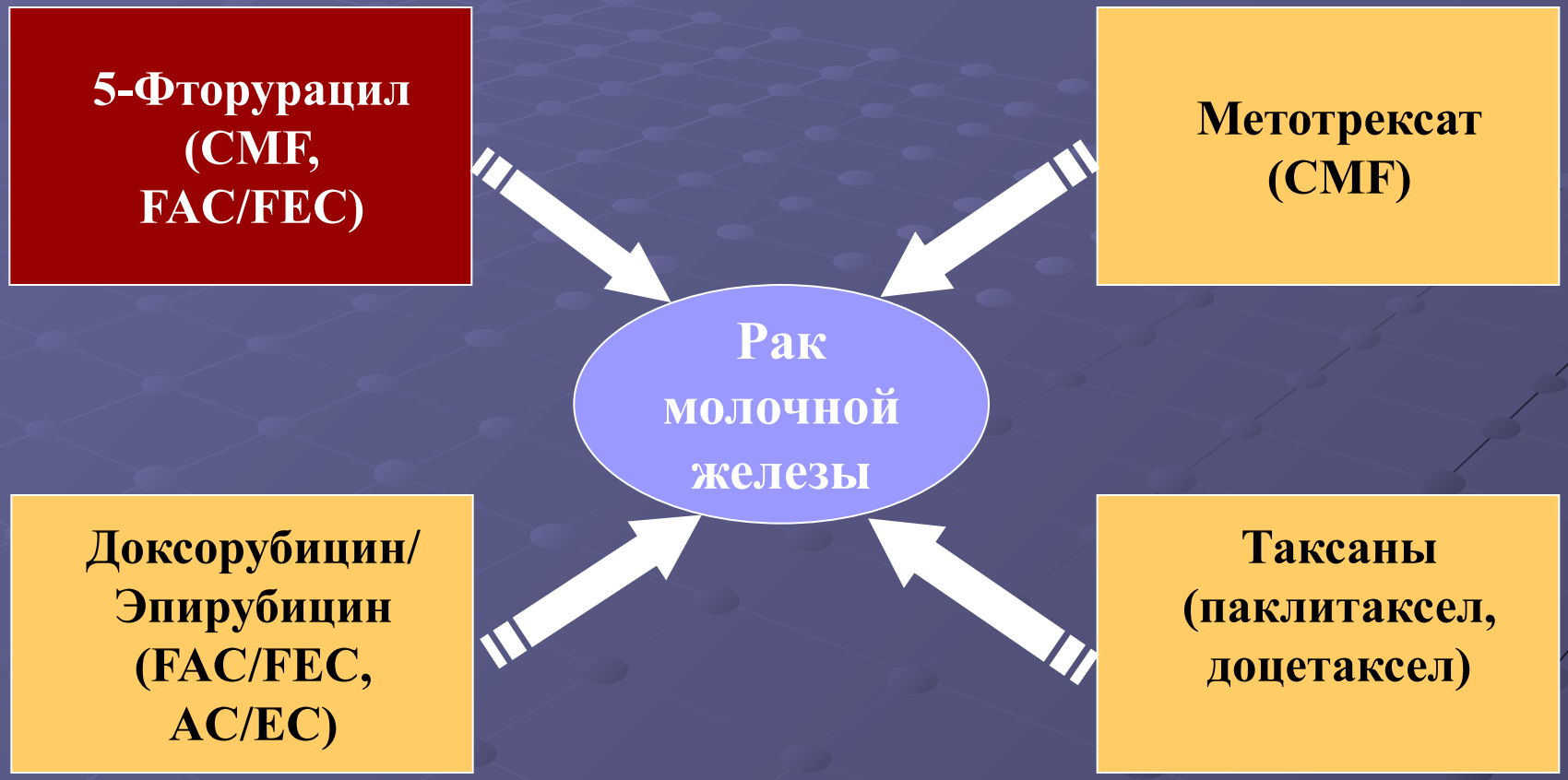
Группа риска	Лечение в зависимости от гормональной чувствительности		
	Гормоно-чувствительные постменопаузальные	**Относительно гормоно-чувствительные** (неясная гормональная зависимость) постменопаузальные	**Гормоно-нечувствительные** постменопаузальные
Низкий риск	Тамоксифен или Ингибиторы ароматазы (ИА) или Ничего	Тамоксифен или Ингибиторы ароматазы (ИА) или Ничего	Наблюдение
Промежу-точный риск	Тамоксифен или ИА или ХТ →Там или ХТ → (ИА) или Возможно «переключение» на ИА после Тамоксифена (Экземестан или Анастрозол после 2-3 лет ТАМ или Летрозол после 5 лет)	ХТ → ИА или ХТ → Там Возможно переключение на ИА после Тамоксифена: Экземестан или Анастрозол После 2-3 лет ТАМ или Летрозол после 5 лет ТАМ)	ХТ: Режимы АС, CMF АС или А → CMF; FEC (1-й день каждые 21 день) Таксаны содержащие режимы АС или А → паклитаксел FEC → доцетаксел ТАС
Высокий риск	ХТ →Там или ХТ → ИА имеются показания для «переключения» на ИА после Тамоксифена (Экземестан или Анастрозол после 2-3 лет ТАМ или Летрозол после 5 лет)	ХТ → ИА или ХТ → Там Возможно переключение на ИА после Тамоксифена (Экземестан или Анастрозол После 2-3 лет ТАМ или Летрозол после 5 лет ТАМ)	ХТ: Режимы АС, или А → CMF; CEF или CAF(дни 1-й и 8-й, каждые 28 день) FEC (1-й день каждые 21 день) Таксаны содержащие режимы АС или А → паклитаксел FEC → доцетаксел ТАС (дозо-плотные) режимы

Химиотерапия
Адъювантная / Неоадъювантная

Системный характер патогенеза РМЖ (B.Fisher, 1993)

- 30% больных ко времени выявления первичной опухоли имеют клинически определяемые отдаленные метастазы
- Из оставшихся 70%, около половины могут быть излечены успешно только локальными методами
- Остальные больные (30-35%) имеют уже оккультные микрометастазы, которые в дальнейшем манифестируют клинически
- Таким образом, более 60% больных имеют либо клинически определяемые, либо скрытые микрометастазы уже к моменту выявления

Основные цитостатики в лечении РМЖ



Цели назначения неоадъювантной химиотерапии

- Проведение системной терапии у условно неоперабельных больных с целью достижения регрессии опухоли для проведения оперативного лечения, а также системного воздействия, направленного и на возможные микрометастазы
- Проведение системной терапии у операбельных больных с целью уменьшения величины опухоли для более благоприятных условий проведения органосохраняющих операций

Рак молочной железы до начала неоадъювантной ХТ

Та же больная после неоадъювантной ХТ

Рак молочной железы до начала неоадъювантной ХТ

Та же больная после неоадъювантной ХТ

Степени ответа опухоли на проводимое предоперационное лечение

- полный ответ - 100% исчезновения всех проявлений опухолевого процесса (первичной опухоли и регионарных метастазов)
- частичный ответ – уменьшение опухоли на 50% и более
- стабилизация - уменьшение опухоли менее чем на 50%
- прогрессирование – увеличение опухоли на 25% и более

Показатели 10-летней общей выживаемости больных местно-распространенным РМЖ в зависимости от величины клинического регресса опухоли после неоадъювантного лечения ($p < 0,05$)

Частота местных рецидивов у больных, достигших полной клинической ремиссии (cCR) на неоадъювантной химиотерапии, с последующим хирургическим вмешательством или одной лучевой терапией (без операции)

Authors	Local recurrence rate		
	Radiotherapy	Surgery	p value
Scholl, 1994	30%	-	
Touboul et al., 1992	25%	8.8%	0.05
Topuzov et al., 1992	33.3%	4.1%	<0.05
Mauriac et al., 1999	34%	22.5%	>0.05
Mauriac et al., 1994	22.7%	2.5%	
Webb et al., 2002	36%	15%	0.09
Ring et al., 2003	21%	10%	0.09
Hery et al., 1986	27%	-	-
Avril et al., 1998	45.4%	22.5%	0.068

Безметастатическая и общая выживаемость у больных, достигших полной клинической ремиссии в результате неоадъювантной химиотерапии, в группах с одной лучевой терапией (без операции) или хирургическим вмешательством

Authors		5 years DDFS %	5 years OS %
Scholl, 1994	Radiotherapy	69	72
	Surgery	-	
Touboul et al., 1992	Radiotherapy	66	
	Surgery	77	
Topuzov et al., 1992	Radiotherapy	57	64
	Surgery	72	79
Mauriac et al., 1999	Radiotherapy	61	70
	Surgery	67	71
Webb et al., 2002	Radiotherapy	61	
	Surgery	67	
Ring et al., 2003	Radiotherapy	75	76
	Surgery	70	74
Hery et al., 1986	Radiotherapy	36	56
	Surgery	-	
Avril et al., 1998	Radiotherapy	61	70
	Surgery	67	71

Дизайн исследования: «Неоадъювантная химиотерапия FAC» против «Адъювантная химиотерапия FAC»

Больные РМЖ $T_{1-2}N_{0-1}M_0$

Неоадъювантная химиотерапия 4 курса FAC

Мастэктомия по Patey

Мастэктомия по Patey

Адъювантная химиотерапия 4 курса FAC

Общая выживаемость первично-операбельных больных РМЖ в зависимости от проведения адъювантной или неоадъювантной химиотерапии ($p > 0,5$)

Таргетная терапия

Значение гиперэкспрессии HER-2/neu

- В 20-30% случаев рака молочной железы выявляется гиперэкспрессия HER-2/neu
- HER-2/neu^{+} коррелирует с плохим клиническим прогнозом: уменьшение общей и безрецидивной выживаемости
- HER-2/neu – важный предсказательный фактор эффективности химиотерапии и эндокринотерапии при раке молочной железы

Гиперэкспрессия HER-2 neu предсказывает плохой прогноз при раке молочной железы II - III стадии

	HER-2 neu +	HER-2 neu -
5 - летняя выживаемость	43%	90%
10-летняя выживаемость	21,5%	75%

Отбор больных для лечения Трастузумабом

Иммуногистохимия

HER-2/neu 3^+

FISH

HER-2/neu амплификация

HER-2/neu положительные

Определение HER-2/neu должно быть частью рутинного клинического обследования больных раком молочной железы

Трастузумаб в адъювантной терапии рака молочной железы

NSABP B-31 N=2700	АЦ х 4 → Паклитаксел х 4 или х 12 АЦ х 4 → Паклитаксел х 4 или х 12 + Трастузумаб, 1 раз/неделю
N9831 N=3300	АЦ х 4 → Паклитаксел х 12 АЦ х 4 → Паклитаксел х 12 → Трастузумаб АЦ х 4 → Паклитаксел х 12 + Трастузумаб
BCRIG 006 N=3150	→ АЦ х 4 → Доцетаксел х 4 → АЦ х4 → Доцетаксел х 4 + Г → Г → К+Д х 6+ Г → Г
HERA Trial N=4482	Любая х/т → Наблюдение Любая х/т → Трастузумаб 1 год Любая х/т → Трастузумаб 2 года

Выводы:

- Использование комбинации Трастузумаба и таксанов при МРМЖ с гиперэкспрессией HER-2 значительно улучшает эффективность и общую выживаемость
- Сегодня Трастузумаб в комбинации с таксанами рекомендован в качестве стандарта I линии лечения МРМЖ

HER-2 +, рецепторы эстрогенов (РЭ) и результаты эндокринотерапии

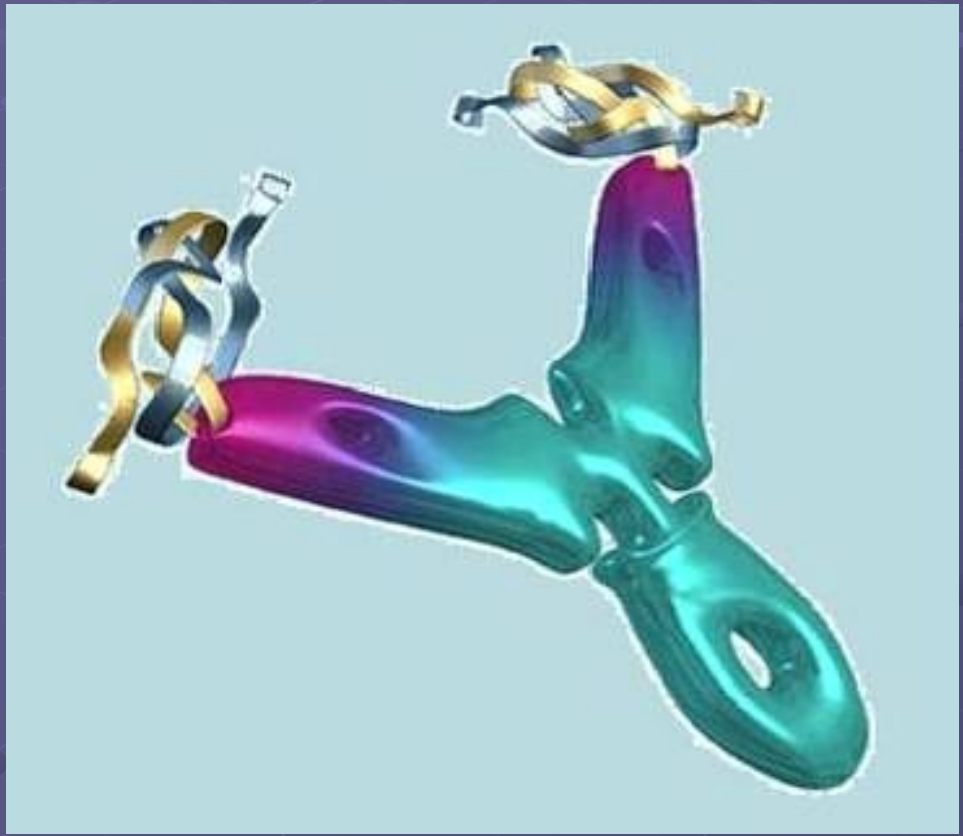
- Гиперэкспрессия HER-2 neu предсказывает низкий результат применения Тамоксифена при метастазах рака молочной железы

- Улучшение 5-летних результатов при применении Тамоксифена в адъювантной эндокринотерапии имеет место только при отсутствии гиперэкспрессии HER-2 neu

1989 - Napoleone Ferrara выделяет сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) как главный ангиогенный фактор

2004 – **Бевацизумаб** - первый антиангиогенный препарат, разрешенный FDA к использованию в качестве первой линии терапии в комбинации с химиотерапией

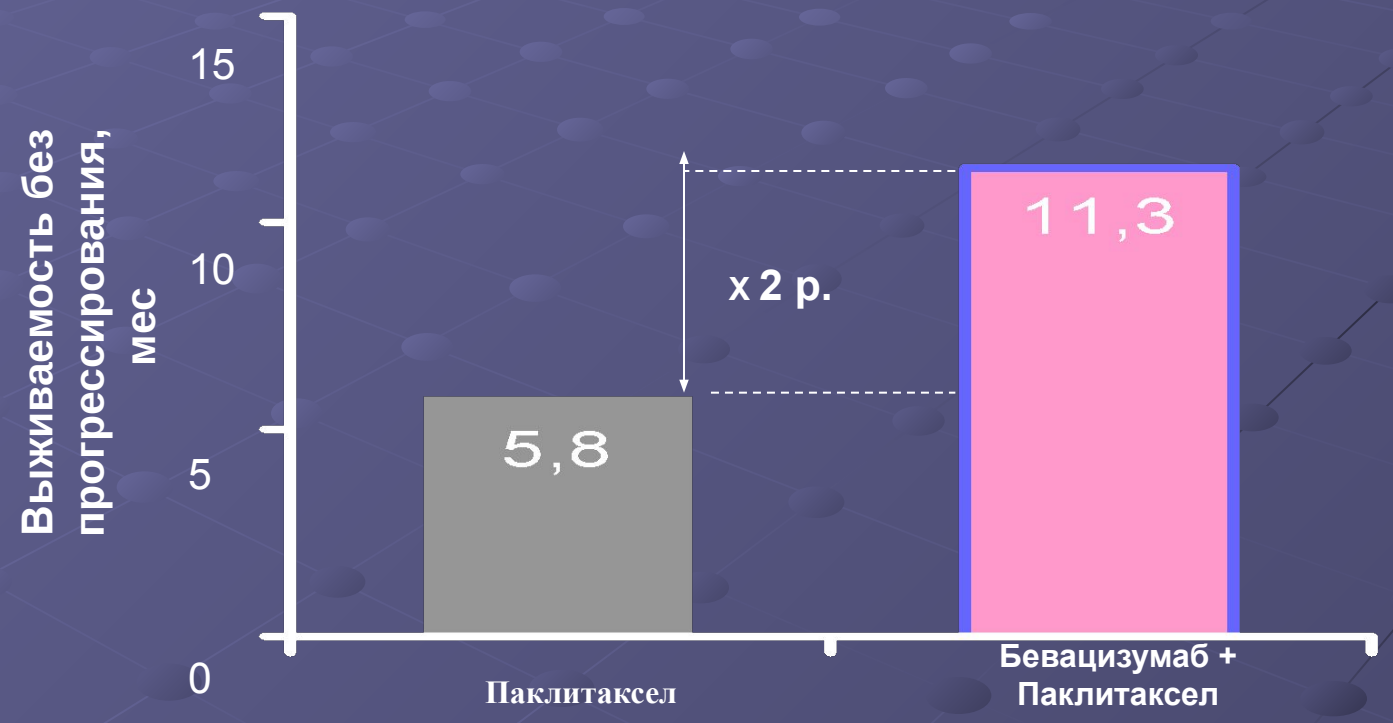
Бевацизумаб - первый антиангиогенный таргетный препарат - одобрен в 1 линии метастатического рака молочной железы



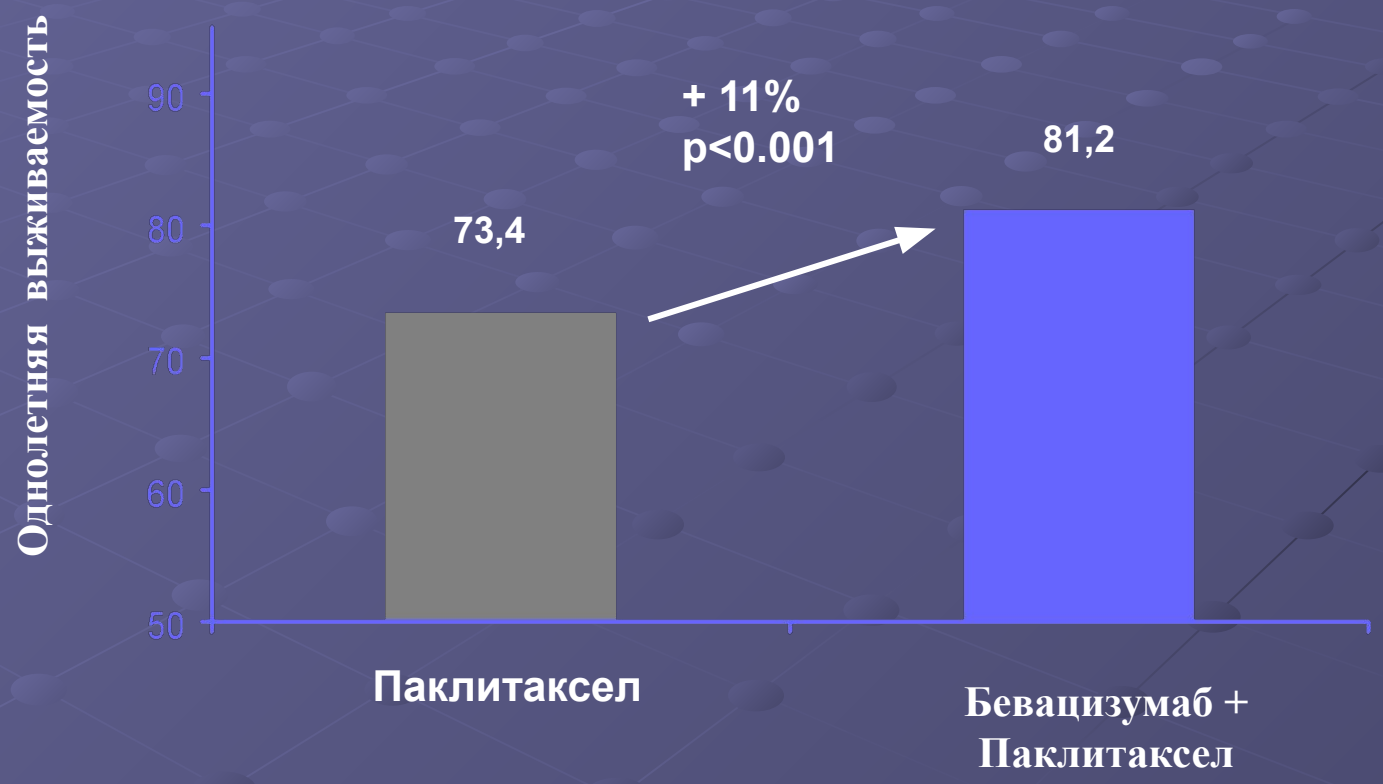
E2100: Рандомизация

В исследование было включено в общей сложности 722 пациентки

E2100: Бевацизумаб увеличивает выживаемость без прогрессирования в 2 раза



Бевацизумаб: увеличение однолетней выживаемости на 11%

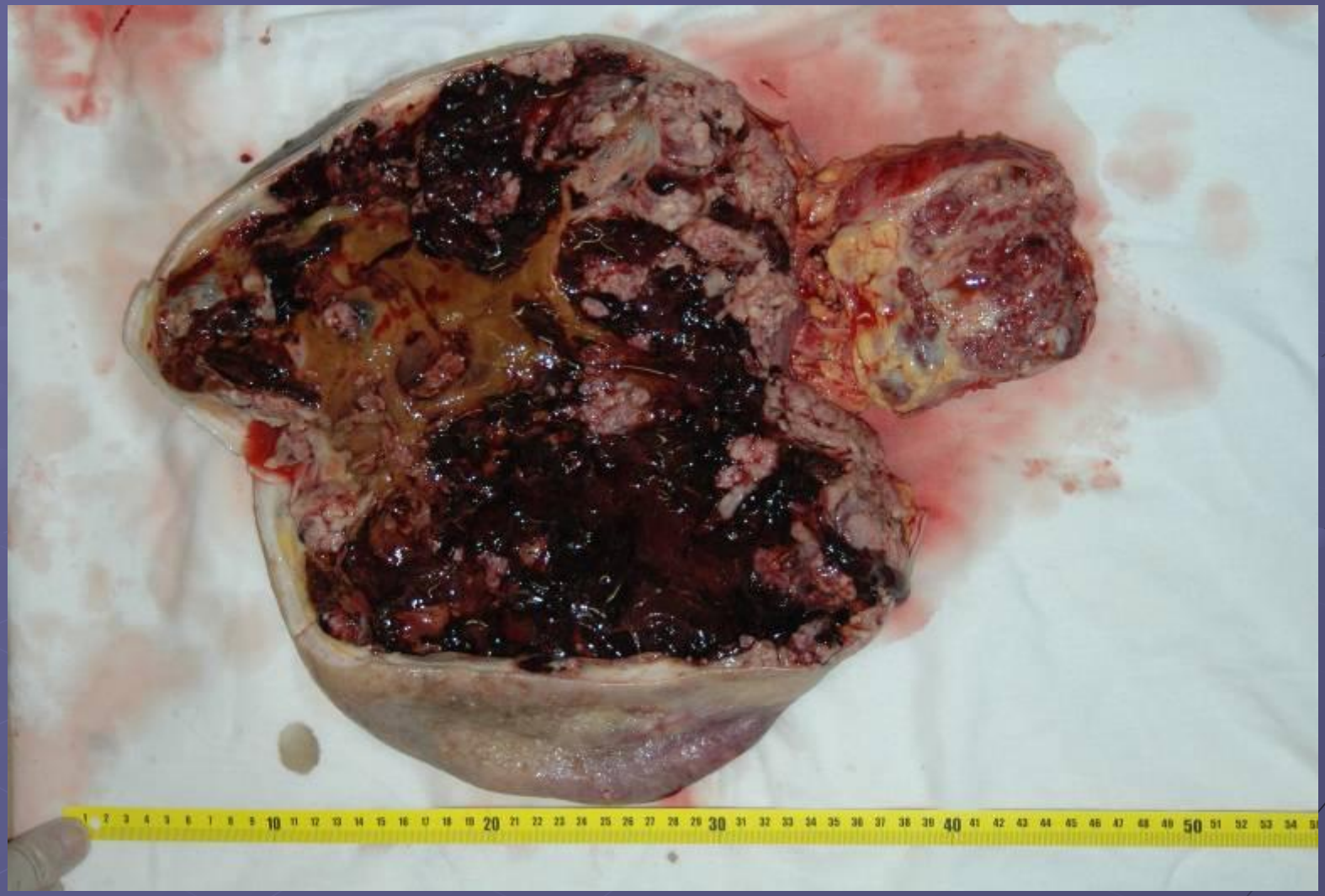


Распадающийся рак молочной железы

Распадающаяся опухоль на разрезе

Та же больная после операции

Гигантская опухоль молочной железы



Опухоль той же больной, замещающая всю ткань молочной железы

Колоректальный рак

В большинстве современных исследований патогенез, клиника, диагностика и лечение рака толстой кишки трактуются совместно - для ободочной и прямой кишки, и чаще всего применяется термин - **колоректальный рак**

Классификация колоректального рака (Dukes)

- A - опухоль не выходит за пределы слизистой оболочки,
- B1 - опухоль прорастает мышечную оболочку, но не серозу, и нет регионарных лимфометастазов,
- B2 - прорастание всей стенки кишки, но без регионарных метастазов,
- C1 - поражение регионарных лимфоузлов,
- C2 - прорастание серозной оболочки и регионарное метастазирование,
- D - отдаленные метастазы (в печень)

Операции при раке ободочной кишки

- Правосторонняя гемиколэктомия
- Резекция поперечной ободочной кишки
- Левосторонняя гемиколэктомия
- Операция по типу Гартмана

Адъювантная ХТ рака ободочной кишки

- 5ФУ – 425 мг/м кв. в/в 5 дней + Кальциумфолинат - 20 мг/м кв. в/в 5 дней. Повторные курсы каждые 4-5 недель. Лечение в течение 6 месяцев.
- Кальциумфолинат – 500 мг/м кв. 2-часовая в/в инфузия.
- 5ФУ – 500 мг/м кв. в 1, 8, 15, 22, 29, 36 день в/в струйно через час после начала инфузии Кальциумфолината. Повторные курсы через 2 недели. Всего 4 курса.
- FOLFOX Оксалиплатин – 85 мг/м кв. 2-часовая в/в инфузия в 1-й день.
- Кальциумфолинат – 200 мг/м кв. 2-часовая в/в инфузия в 1, 2 день.
- 5ФУ 400мг/ м кв. в/в струйно, затем 600 мг/ м кв. в/в 22-часовая инфузия в 1, 2 день. Повторные курсы каждые 2 недели в течение 6 месяцев.

Радикальные операции при раке прямой кишки

- Внутрибрюшная резекция прямой кишки
- Внутрибрюшная резекция прямой кишки с наложением искусственного ануса (операция Гартмана)
- Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки
- Брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением сигмовидной через сфинктер

Преимущества неоадъювантной ХЛТ при раке прямой кишки

- Значительное уменьшение размеров опухоли и повышение ее резектабельности за счет элиминации перитуморозного воспалительного вала (downsizing, pCR or cCR)
- Угнетение биологической активности опухолевых клеток, и, как результат, снижение частоты местных рецидивов заболевания и уменьшение частоты имплантационного метастазирования

Капецитабин + Оксалиплатин + лучевая терапия в лечении рака прямой кишки

День 1 38 21 31 32 33 34 35

Оксалиплатин
130 мг/м^2
в виде 2-часовой инфузии
(1, 21 дни)

Крупнофракционная предоперационная ЛТ (СД-25 Гр за 5 дней)

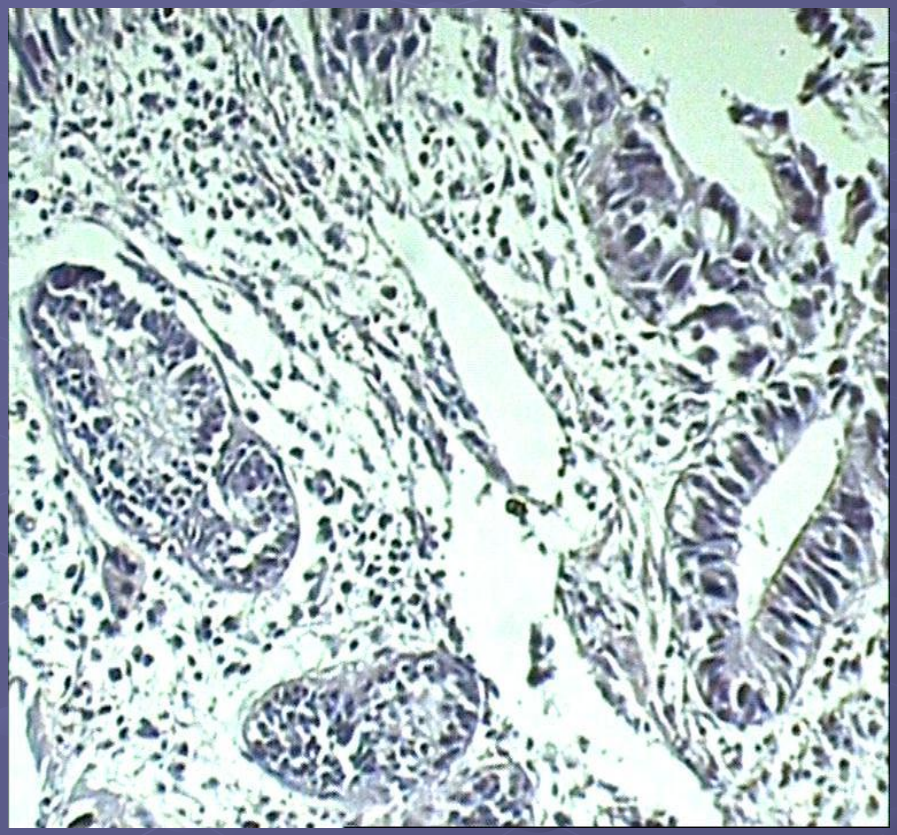
Капецитобин
1,250мг/м^2 два раза в день

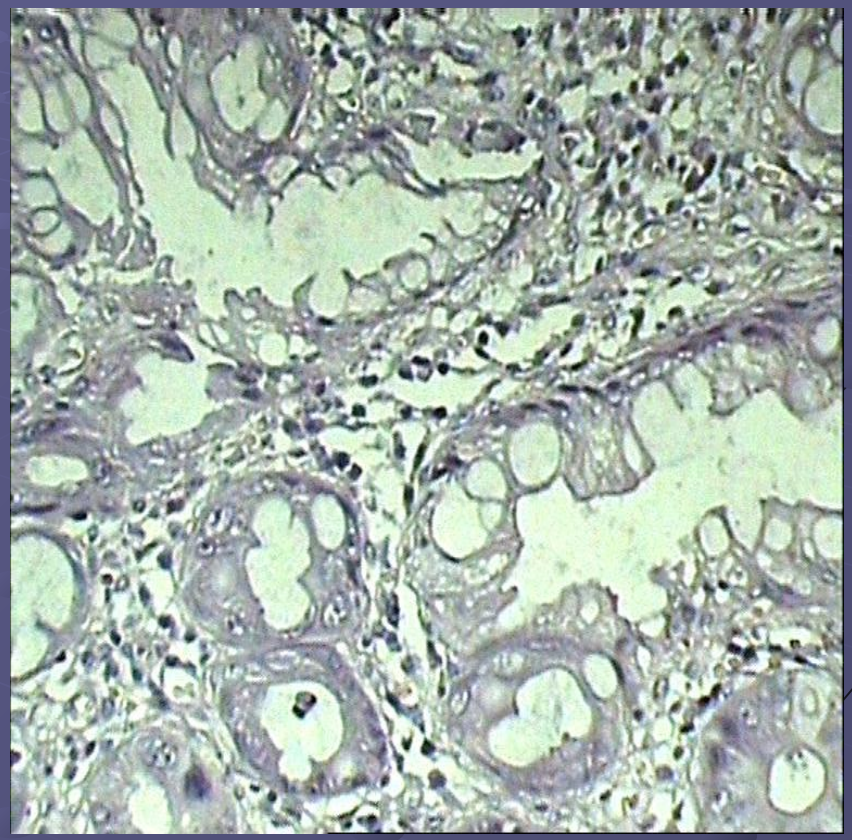
Дни 1–14 | **Перерыв** | **Дни 22–35**

2 цикла

Операция

Лечебный патоморфоз





Адъювантная ХТ при раке прямой кишки

5ФУ – 500 мг/м кв в/в ежедневно в 1 по 5 день и с 36 по 40 день

+

ЛТ – 45 Гр (по 1,8 Гр) в течение 5 недель с дополнительным локальным облучением ложа опухоли в дозе от 5,4 до 9 Гр начиная с 64 дня

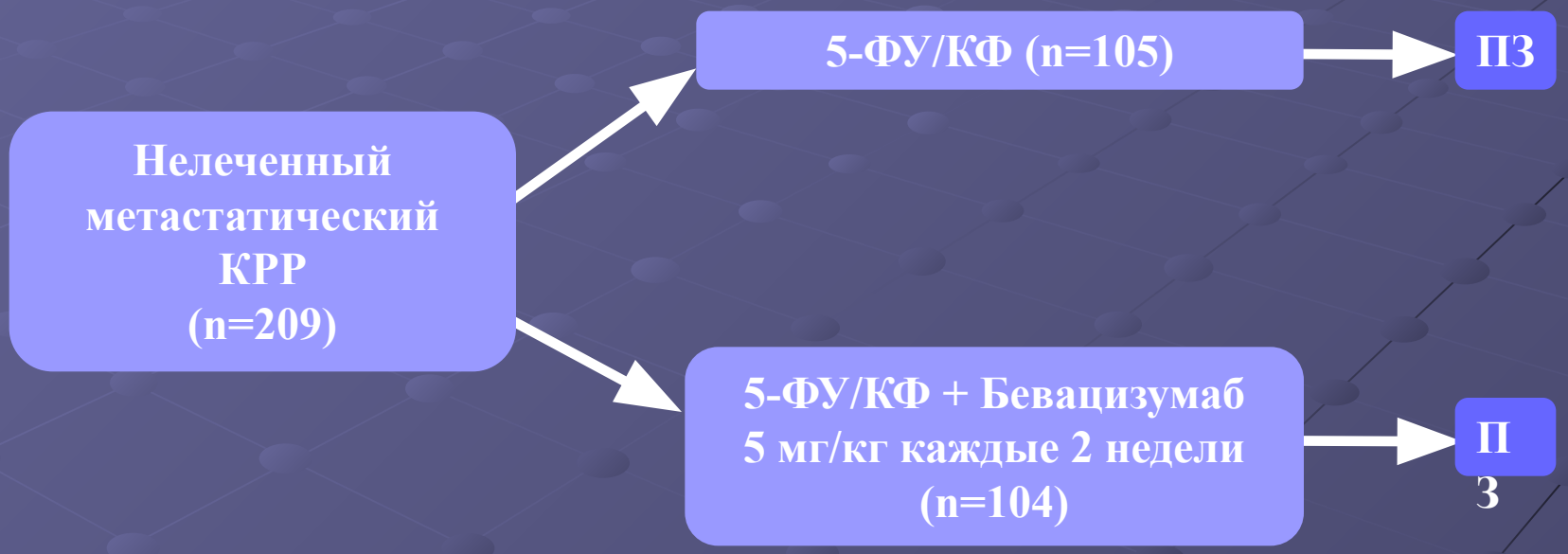
+

5ФУ - 225 гр/м кв в день длительная в/в инфузия одновременно с ЛТ в 64 по 105 день

+

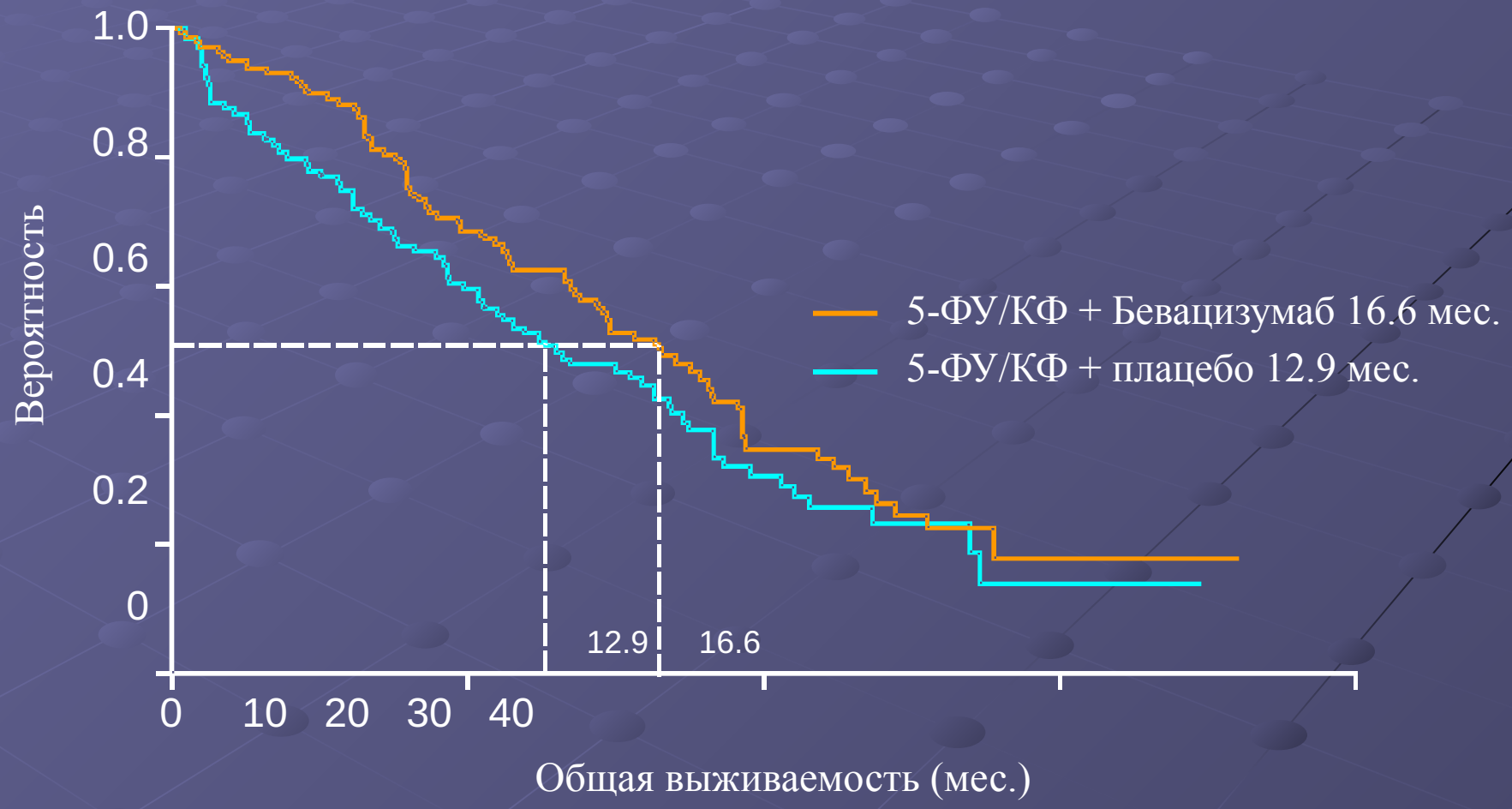
5ФУ – 500 мг/м кв в/в ежедневно в 134 по 138 день и с 169 по 173 день

Дизайн исследования Бевацизумаб ± 5-ФУ/Кальциумфолинат (КФ) при метастатическом КРР



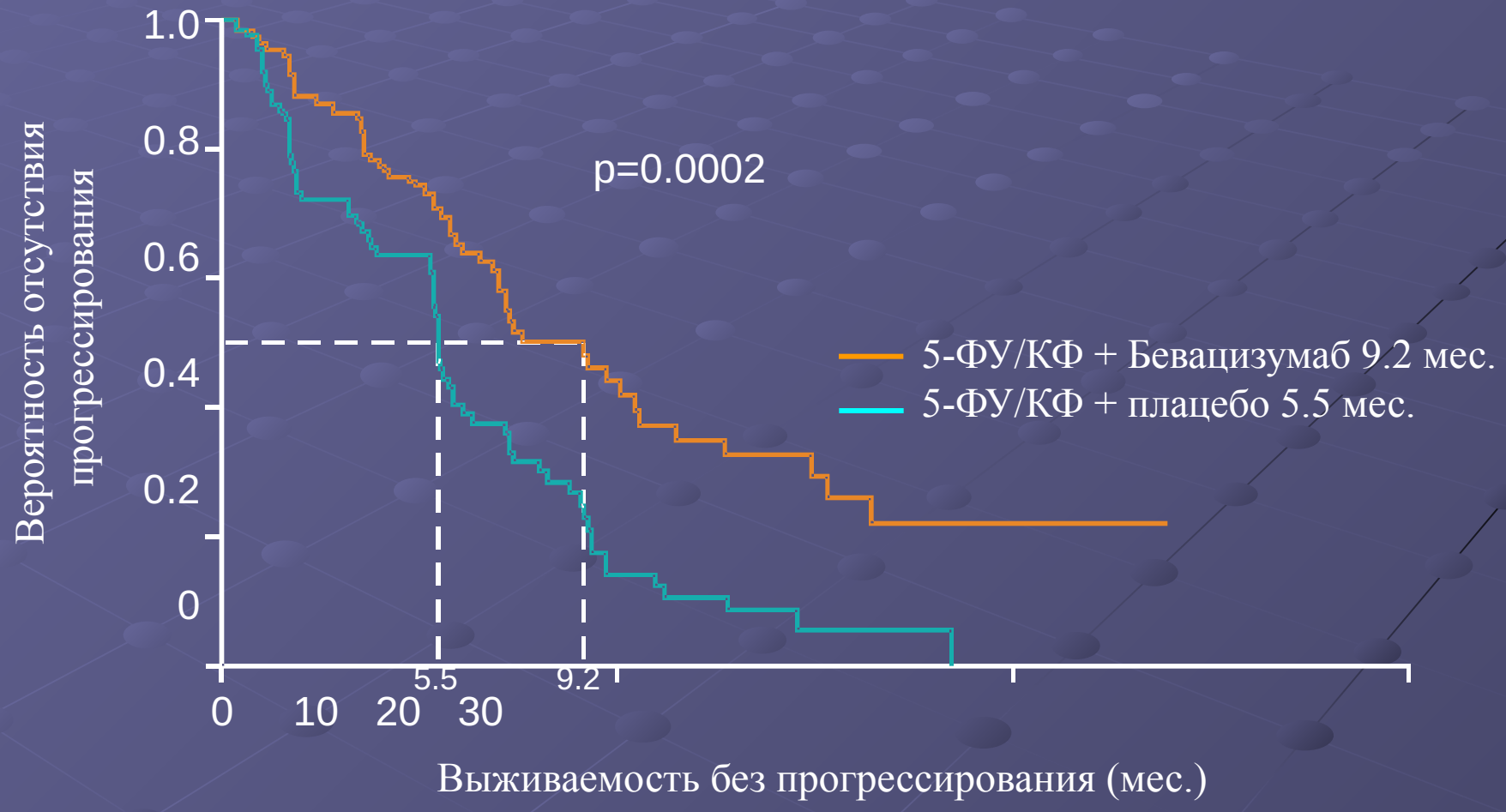
Kabbinavar FF, et al. J Clin Oncol 2005;23:

Общая выживаемость Бевацизумаб ± 5-ФУ/ Кальциумфолинат при метастатическом КРР



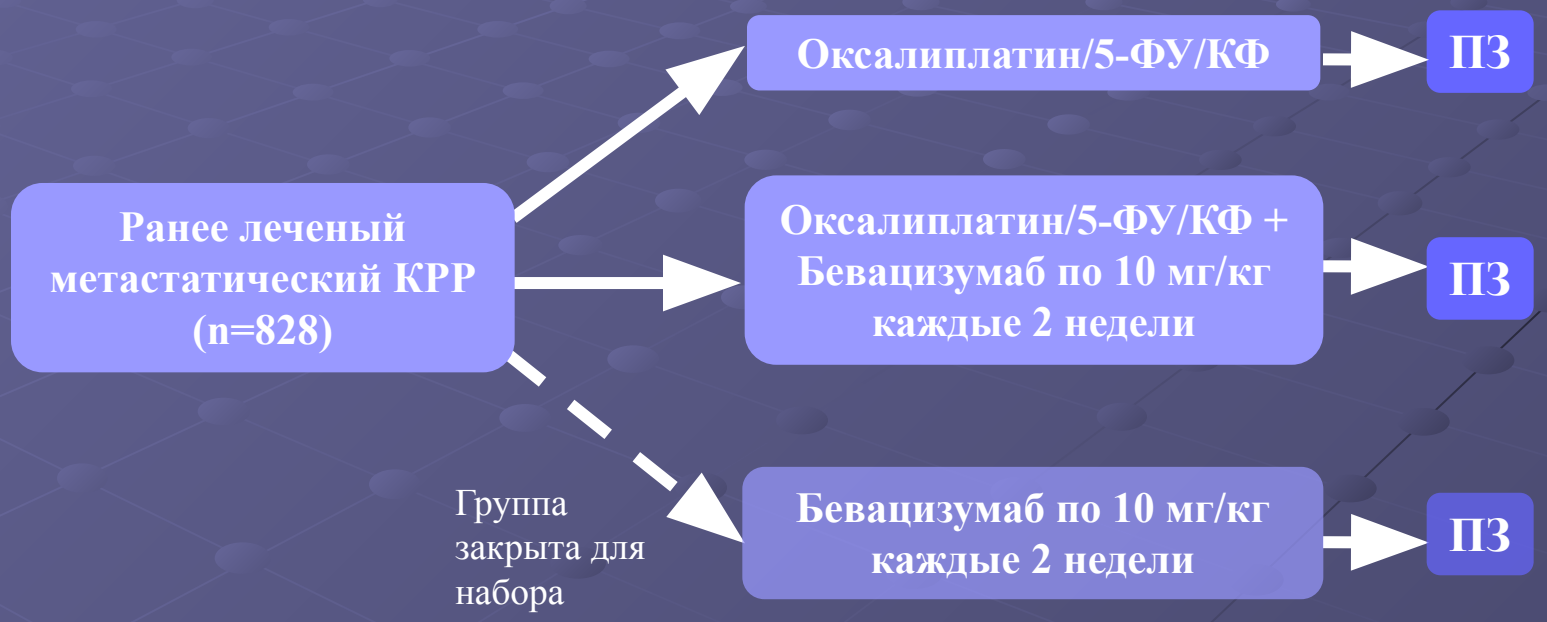
Kabbinavar FF, et al. J Clin Oncol 2005;23

Выживаемость без прогрессирования Бевацизумаб ± 5-ФУ/ Кальциумфолинат при метастатическом КРР



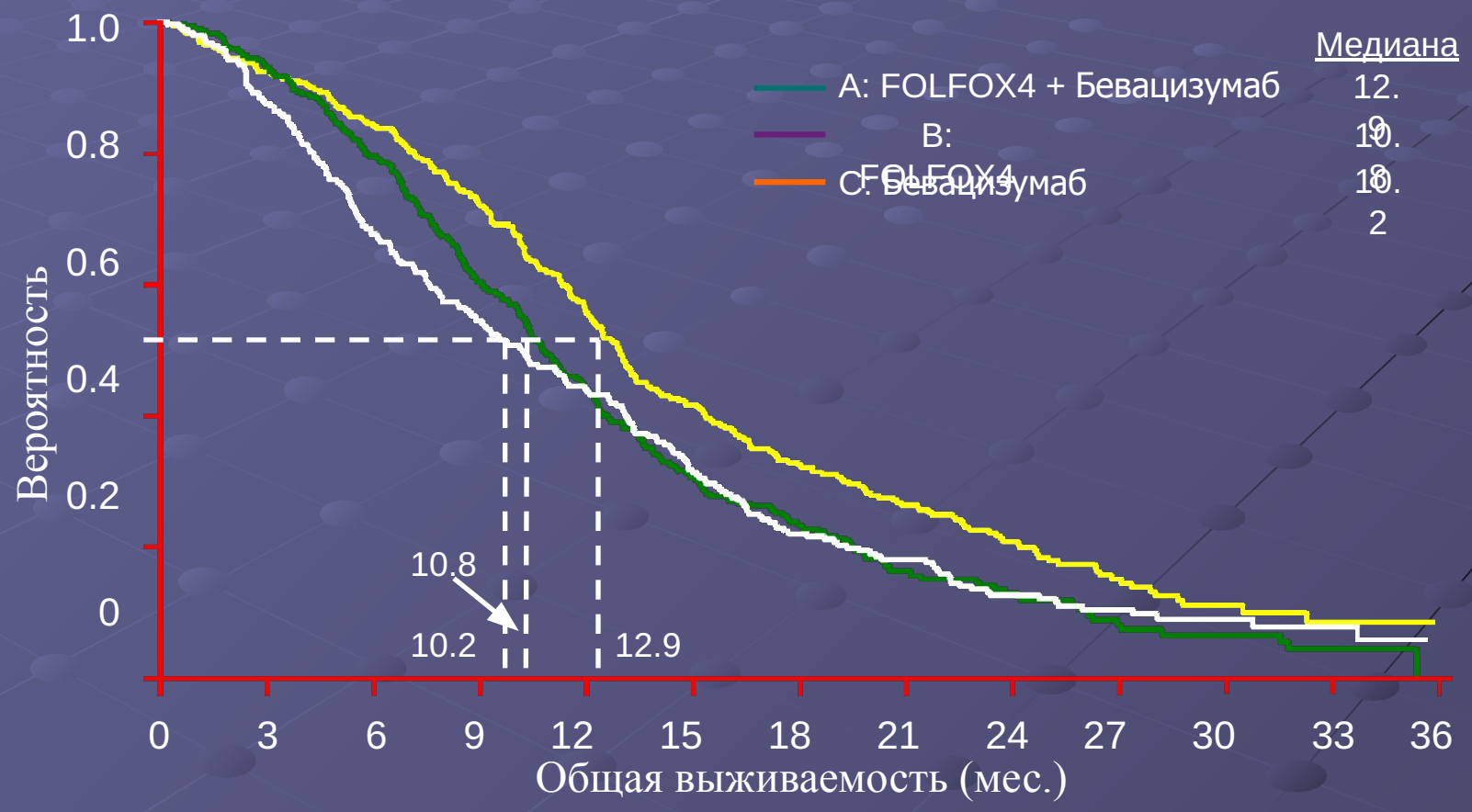
Kabbinavar FF, et al. J Clin Oncol 2005;23

Дизайн исследования FOLFOX4 ± Бевацизумаб при метастатическом КРР (II линия)



Giantonio BJ, et al. Presented at: 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium; 27–29 January 2005; Hollywood, Fl. Abstract 169a.

Общая выживаемость FOLFOX-4 ± Бевацизумаб (II линия)



Giantonio BJ, et al. J Clin Oncol 2005;23(June 1 Suppl.):1s (Abstract 2)

Опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны

- Рак поджелудочной железы (РПЖ)
- Первичный гепатоцеллюлярный рак печени (ГЦР)
- Рак желчных протоков (холангиоцеллюлярный рак, ХЦР) и рак желчного пузыря (РЖП)
- Рак печеночно-поджелудочной ампулы (Фатерова сосочка)

РПЖ: химиотерапия vs поддерживающая терапия

Режим	Количество больных	Медиана продолжительности жизни (мес.)	1-летняя выживаемость (%)
5-ФУ + циклофосфан + винкристин + метотрексат + митомицин	21	11	35
vs			
Без химиотерапии	19	2,25	5
5-ФУ + доксорубицин + митомицин	23	8,25	25
vs			
Без химиотерапии	20	3,25	2
5-ФУ + Кальциумфолинат ± этопозид	29	6,0	25
vs			
Без химиотерапии	24	2,5	15

РПЖ: эффективность некоторых цитостатиков

- 5-фторурацил: 0-67% (15%);
- Митомицин С: 27%;
- Доксорубицин: 13%;
- Эпирубицин: 13-37%;
- Стрептозотоцин: 8-10%;
- Метилнитрозомочевина: 13%.

5-фторурацил при РПЖ

- предпочтительны длительные инфузии
- использование модуляторов (Кальциумфолинат) не улучшает отдаленных результатов лечения

Комбинации на основе 5-фторурацила при РПЖ

Режим	ОЭ	Продолжительность жизни	Годичная выживаемость
FAM (5-ФУ + доксорубицин + митомицин)	13-37%	11,6-26,4 нед.	5-13%
SMF (стрептозотоцин + митомицин + 5-ФУ)	4-43%	13,3-26 нед.	11-17%
F-MVC (5-ФУ + метотрксат + винкристин +циклофосфан)	21%	18-44 нед.	47%
IFL (ифосфамид + 5-ФУ + Кальциумфолинат)	13%	16 нед.	-
FM (5-ФУ + митомицин)	8-22%	17-19 нед.	6-28,2%
EFLE (эпирубицин + 5-ФУ + Кальциумфолинат + этопозид)	15%	4 мес.	-
FAP (5-ФУ + доксорубицин + цисплатин)	15-21%	15-16 нед.	9,5%
FEP (5-ФУ + цисплатин + эпирубицин)	27%	8,5 мес.	30%
FP (5-ФУ + цисплатин)	12-26,5%	7-11 мес.	17%

Эффективность новых цитостатиков при РПЖ

Препараты	Объективные эффекты	Продолжительность жизни
Ипроплатин	9%	-
Триметрексат	0%	3,3 мес.
Эдатрексат	0%	3,0 мес.
Фазарабин	0%	-
Доцетаксел	0-29%	3,9 мес.
Паклитаксел	8%	5,0 мес.
Топотекан	0-10%	4,4-4,8 мес.
Иринотекан	9%	5,2 мес.
Гемцитабин	11%	5,6 мес.

Комбинации на основе гемцитабина (Г) при РПЖ

Режим	ОЭ	Продолжительность жизни (медиана)	Годичная выживаемость
Г + 5-ФУ	4-19%	7-7,4 мес.	-
Г + цисплатин	10-31%	8,3 мес.	-
Г + эпирубицин	21%	7,8 мес.	-
Г + капецитабин	17%	-	-
Г + оксалиплатин	30,6%	-	36%
Г + иринотекан	20%	-	27%
Г + доцетаксел	7,4-24,1%	5,4-8,1 мес.	29%

Гемцитабин vs гемцитабин + 5-фторурацил при РПЖ

	Гемцитабин (1000 мг/м^2/нед.)	**Гемцитабин (1000 мг/м^2/нед.) + 5-ФУ (600 мг/м^2/нед.)**
Продолжительность жизни (медиана) *p=0,09*	5,4 мес.	6,7 мес.
Продолжительность безрецидивного периода (медиана) *p=0,022*	2,2 мес.	3,4 мес.
Объективные эффекты	5,6%	6,9%

Гемцитабин в монотерапии vs комбинации на основе гемцитабина

	Цисплатин 40 мг/м^2 1 день Эпирубицин 40 мг/м^2 1 день Гемцитабин 600 мг/м^2 1, 8 дни 5-ФУ 200 мг/м^2 1-28 дни (инф.)	Гемцитабин 1 г/м^2 еженедельно N7, далее еженедельно по 3 введения в мес.
Объективные эффекты p<0,001	40%	8,5%
Годичная выживаемость p=0,06	38%	22%
4-месячная безрецидивная выживаемость p=0,003	60%	28%

Reni M, 2004

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)

- 10-25% больных являются операбельными;
- более чем у 80% больных, перенесших радикальную операцию, в дальнейшем развиваются рецидивы;
- продолжительность жизни диссеминированных больных исчисляется несколькими месяцами;
- особенности ведения больных определяются:
  - наличием злокачественной опухоли;
  - серьезными нарушениями функции печени;
- благоприятные прогностические факторы:
  - общее удовлетворительное состояние;
  - сохранная функция печени;
  - отсутствие портального тромбоза;
  - отсутствие цирроза печени;
  - возраст <60 лет.

Эффективность некоторых цитостатиков при ГЦР

Препараты	Объективные эффекты
Винбластин	8%
Доксорубицин	11-32%
Этопозид	13%
4-эпидоксорубицин	17%
Митоксантрон	27%
Цисплатин	17%
Ифосфамид	0%
Паклитаксел	0%
Липосомальный доксорубицин	0%
Капецитабин	13%

Холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) и рак желчного пузыря (РЖП)

Режимы	Частичные регрессии
5-ФУ	10-13%
Митомицин	10-47%
Цисплатин	8%
Паклитаксел	0%
Гемцитабин	0-16%
5-ФУ + стрептозотоцин	8%
5-ФУ + метил-CCNU	10%
5-ФУ + интерферон	34%
5-ФУ (высокие дозы) + Кальциумфолинат	33%
5-ФУ + гемцитабин	43%
5-ФУ + цисплатин	24%
5-ФУ + цисплатин + эпирубицин	33%
5-ФУ + митомицин + доксорубицин	31%
5-ФУ + Кальциумфолинат + карбоплатин	21%
5-ФУ + Кальциумфолинат + митомицин	25%

Цисплатин + иринотекан при раке билиарной системы

- Цисплатин 30 мг/м^2 } 1 и 14 дни
  иринотекан 150 мг/м^2 } 1 раз в 4 недели
- 16 больных;
- Объективные эффекты – 37% (1 полная и 5 частичных регрессий);
- Нейтропения III-IV ст. – 23%

Romano R, 2004

Рак Фатерова сосочка

- Митомицин С – 15%
- Митомицин С + ифосфамид – 25%
- 5-фторурацил + цисплатин – 31%

Неоадъювантная химиотерапия

- Позволяет «подготовить» опухоль к хирургической резекции
- ECF стандарт в Европе
- В Великобритании исследование MAGIC показало достоверное увеличение показатели выживаемости (без прогрессирования процесса) при применении режима ECF *(Эпирубицин, Цисплатин и 5-ФУ)*
- Клинические исследования продолжаются

Комбинация FAM

Фторурацил	600 мг/м^2	в/в	1-й, 8-й, 29-й, 36-й
Доксорубицин	30 мг/м^2	в/в	1-й и 29-й
Митомицин	10 мг/м^2	в/в	1-й
Каждых 8 нед			

Классическая модификация режима

Комбинация EAP

Этопозид	100—120 мг/м^2	в/в	от 4-го до 6-го
Доксорубицин	20 мг/м^2	в/в	1-й и 7-й
Цисплатин	40 мг/м^2	в/в	2-й и 8-й
Каждых 3-4 нед			

Одна из первых комбинаций, которая несколько повысила эффективность паллиативной ХТ по сравнению с режимом FAM или монотерапией 5-фторурацилом (эффективность — 40-60%, в т. ч. 10-20% полных регрессий, а медиана выживаемости— 7-12 мес.

Комбинация EFP

Этопозид	80 мг/м^2	в/в	1-й, 3-й и 5-й
Фторурацил	900 мг/м^2	в/в	от 1-го до 5-го
Цисплатин	20 мг/м^2	в/в	от 1-го до 5-го
Каждых 3-4 нед			

Предлагается в качестве неоадъювантной ХТ.
Улучшает показатели операбельности.

Комбинация FLEP

Фторурацил	500 мг/м^2	в/в	от 1-го до 3-го
Лейковорин	300 мг/м^2	в/в	
Этопозид	100 мг/м^2	в/в	
Цисплатин	30 мг/м^2	в/в	
Каждых 4 нед			

Эффективность — 35-40%, полных регрессий — до 10%

Комбинация ELF

Этопозид	120 мг/м^2	в/в	от 1-го до 3-го
Лейковорин	300 мг/м^2	в/в	
Фторурацил	500 мг/м^2	в/в	
Каждых 3-4 нед			

Предложена как комбинация для больных старшего возраста (>65 лет) и характеризуется более низкой токсичностью по сравнению с комбинациями на основе доксорубицина и цисплатина. Эффективность — 40-50%, полных регрессий — 10-15%, а медиана выживаемости — 10-12 мес.