



А.П. Колесник

## ХИМИОТЕРАПИЯ В СТРУКТУРЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЗАПУЩЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** *немелкоклеточный рак лёгкого, химиотерапия, выживаемость*

Более 50% больных с немелкоклеточным раком лёгкого (НМКРЛ) имеют запущенные стадии заболевания. Основными видами лечения у таких пациентов является химио- или химиолучевое. Несмотря на достигнутые успехи в области химиотерапии распространённого НМКРЛ, многие вопросы остаются спорными. В данном обзоре проанализирована эффективность различных режимов химиотерапии распространённого НМКРЛ, освещены новые направления в лечении данного заболевания, представлены стандарты лечения. Рассмотрены перспективные направления улучшения результатов лечения пациентов с распространённым НМКРЛ.

Важной проблемой в онкологии остаётся лечение больных с немелкоклеточным раком лёгкого (НМКРЛ) III-IV стадии [29]. Это связано с тем, что более половины больных НМКРЛ имеют ШБ (22%) и IV стадию заболевания (32%) [5]. Медиана выживаемости больных с метастатическим НМКРЛ получающих симптоматическую терапию составляет 4-5 месяцев, одногодичная выживаемость составляет 10% [16]. До 90-х годов целесообразность назначения паллиативной химиотерапии (ХТ) имело дискуссионный характер и рекомендовалась только при проведении клинических исследований. В 1993 и 1995 году опубликовано несколько мета-анализов, которые показали, что платиносодержащая ХТ улучшает выживаемость в сравнении с симптоматической терапией [12,22,6]. Отмечено, что при применении монорежима ХТ одногодичная выживаемость составляет – 20%, при использовании двух агентов – 35% [16]. Медиана выживаемости пациентов с запущенным НМКРЛ получивших лечение платиносодержащей ХТ сохраняется в пределах 8-10 месяцев [9]. Важной целью лечения больных с запущенным НМКРЛ, кроме увеличения выживаемости, является также улучшение качества жизни [32].

Таким образом, химиотерапия должна быть предложена пациентам III/IV стадии НМКРЛ с хорошим соматическим статусом (ECOG 0,1 балл), для улучшения выживаемости, контроля болезни и повышения качества жизни [20]. У больных с IV-й стадией НМКРЛ количество курсов ХТ не должно превышать 4-6, у пожилых пациентов не более 4 циклов [25,27]. Начало лечения у данной группы больных должно соответствовать удовлетворительному общему состоянию пациента. Первая линия у больных с распространённым НМКРЛ должна быть двухкомпонентной.

Многие вопросы лечения пожилых пациентов с запущенным НМКРЛ дискуссионны. Однако, платиносодержащие схемы остаются стандартом лечения у этих пациентов [1,10]. У больных пожилого возраста с общим функциональным статусом "2" по ECOG допустимо использование монорежимов ХТ [25].

Разработка новых химиопрепаратов, таких как пак-

литаксел, доцетаксел, винорельбин, гемцитабин, иринотекан, улучшают результаты лечения больных раком лёгкого и позволяют надеяться на улучшения прогноза при этом заболевании. Доказано, что использование цисплатина или карбоплатин с препаратами третьего поколения улучшает общую выживаемость [5,32].

Несмотря на достигнутые успехи в области лечения распространённого НМКРЛ, многие вопросы остаются спорными [9,30].

В таблице 1 представлены данные об исследовании эффективности различных схем химиотерапии у больных с распространённым НМКРЛ.

Как видно из представленной таблицы, при применении цисплатина в качестве монотерапии, эффективность его у больных раком лёгкого составляет 10-20% [33]. Применение цисплатина с алкилирующими агентами и антиметаболитами способно повышать процент ответов на ХТ, но не улучшает выживаемость пациентов. В рандомизированных исследованиях показано улучшение качества жизни при применении платиносодержащей химиотерапии в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией у больных с III и IV стадией НМКРЛ. Кроме того, 66% больных с IV стадией и 78% больных с III стадией НМКРЛ испытывают облегчение симптомов после проведения платиносодержащей ХТ [5].

При комбинации цисплатина с этопозидом, частота объективных ответов повысилась до 22%, так же улучшилась и выживаемость больных [7]. При использовании новых агентов (винорельбин, гемцитабин, иринотекан, доцетаксел) в монорежиме отмечается эффективность подобная комбинации цисплатина с этопозидом [5].

Следующим шагом исследования режимов ХТ у больных с распространённым НМКРЛ стало использование комбинации цисплатина с винорельбином, гемцитабином, иринотекаином. При этом частота ответов находилась в пределах 13%-47% [5,14,17,24,26,28,33].

Одной из новых перспективных групп препаратов являются таксаны. Наиболее распространено приме-



Таблица 1

## Эффективность различных схем химиотерапии у больных с распространённым НМКРЛ

Схема ХТ	Авторы / год	Частота ответов, (%)	1-я выжив., (%)	Мед. Выжив., (мес)
Цисплатин	Wozniak / 1998	10.0	20.0	6.5
Цисплатин/Этопозид	Cardenal / 1999	21.9	26.0	7.2
Винорельбин	Bunn / 2000	20.0	24.0	8.3
Цисплатин/Винорельбин	Wozniak / 1998	25.0	36.0	8.8
Цисплатин/Винорельбин	Kelly / 2001	28.0	36.0	8.0
Цисплатин/Винорельбин	Scagliotti / 2002	30.0	НП*	9.5
Цисплатин/Винорельбин	Ohe / 2007	33.1	48.3	11.4
Цисплатин/Винорельбин	Bunn / 2000	41.0	35-40	9.5
Гемцитабин	Bunn / 2000	21.0	39.0	10.3
Гемцитабин/Цисплатин	Cardenal / 1999	40.6	32.0	6.9
Гемцитабин/Цисплатин	Smit / 2003	36.6	33.1	8.9
Гемцитабин/Цисплатин	Scagliotti / 2002	30.0	НП*	9.8
Гемцитабин/Цисплатин	Ohe / 2007	30.1	59.6	14.0
Гемцитабин/Цисплатин	Bunn / 2000	47.0	61.0	14.3
Гемцитабин/Винорельбин	Laack / 2004	13.0	33.6	8,9
Гемцитабин/Цисплатин/Винорельбин	Laack / 2004	28.3	27.5	8,1
Иринотекан	Bunn / 2000	27.0	НП*	8.8
Иринотекан/Цисплатин	Bunn / 2000	44.0	НП*	8.5
Иринотекан/Цисплатин	Ohe / 2007	31.0	59.2	13.9
Паклитаксел/Цисплатин	Smit / 2003	31.8	35.9	8.1
Паклитаксел/Карбоплатин	Kelly / 2001	25.0	38.0	8.0
Паклитаксел/Карбоплатин	Scagliotti / 2002	32.0	НП*	9.9
Паклитаксел/Карбоплатин	Ohe / 2007	32.4	51.0	12.3
Паклитаксел/Гемцитабин	Smit / 2003	27.7	26.7	6.7
Паметрексет/Карбоплатин	Scagliotti / 2005	31.6	43.9	10.5
Паметрексет/Оксалиплатин	Scagliotti / 2005	26.8	49.9	10.5
Доцетаксел 66 мг/м <sup>2</sup>	Lai / 2005	12.0	36.0	8.4
Доцетаксел 33 мг/м <sup>2</sup>	Lai / 2005	24.0	36.0	6.9

Примечание: НП - не представлено

нение паклитаксела. Паклитаксел является ингибитором сбора микротрубочек и активирует их полимеризацию. У больных с НМКРЛ получавших паклитаксел в 21-24% случаев отмечается ответ на лечение. Одногодичная выживаемость составляет 40%. Кроме того, ответ на лечение отмечается у 23% больных получавших лечение 1-й линии [2]. Применение таксанов сопровождается различными побочными эффектами с целью их предупреждения необходимо проведение премедикации. Однако, стандартной премедикации в настоящее время не существует. По данным Huang и соавт. (2007г.) рекомендуется применение дексаметазона 2,25 мг-7,5 мг per os за 12 и 2 часа до введения химиопрепаратов, прометазина 25 мг внутримышечно и циметидина 600 мг за 30 мин до введения. Дексаметазон вводят по 4,5 мг-7,5 мг дважды в день три дня подряд [12].

Зачастую у пациентов с распространённым НМКРЛ при проведении ХТ наступает прогрессирование заболевания. При этом им необходимо начать проведе-

ние 2-й линии ХТ. В качестве второй линии ХТ у больных запущенным НМКРЛ с удовлетворительным общим статусом стандартом лечения, признанным FDA, является трёхнедельный режим доцетаксела в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> [20,21,25,27,29]. Доцетаксел в дозе 33,3-40 мг/м<sup>2</sup> может использоваться у больных с высоким риском гематологической токсичности или с фибрильной нейтропенией [21].

Монотерапию паметрексетом (Alimta®) в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели так же возможно использовать как терапию 2-й линии ХТ распространённого НМКРЛ. Это лечение должно проводиться при поддержке витаминов (фоливая кислота 350-1000 микрограмм ежедневно, В<sub>12</sub> 1000 микрограмм каждые 9 недель) [21]. При этом объективные ответы наблюдаются у 8,9% больных. У пациентов, которые получали платиносодержащую ХТ первой линии уровень ответов составляет 4,5%, а у больных, которые получили не платиносодержащую ХТ, уровень ответов составляет 14,1%. Медиана продолжительности отве-



та составляет 6,8 месяца. Медиана выживаемости 5,7 месяца. Медиана времени до прогрессирования 2 месяца [28].

У больных с НМКРЛ после проведения ХТ первой линии возможно применение гефитиниба и эрлотиниба. Гефитиниб рекомендуется для лечения больных с локальным распространённым или метастатическим НМКРЛ после неэффективности лечения платино-содержащей ХТ или доцетакселом [25]. Гефитиниб или эрлотиниб может быть применён с доцетакселом как 2-я линия ХТ рецидивного или прогрессирующего НМКРЛ. Монотерапия гефитинибом может быть предложена как терапия 2-й линии или последующее лечение у больных с распространённым НМКРЛ которым невозможно проведение ХТ. Использование гефитиниба или эрлотиниба в качестве монотерапии должно быть проконтролировано радиологически через 1 месяц после начала лечения, и затем каждые два месяца. Необходимо продолжать лечение до прогрессирования заболевания. Возможно использование эрлотиниба в качестве 2-й линии терапии [8].

Гемцитабин так же активен у больных получавших лечение. У 20-25% больных отмечается ответ на лечение. Этот препарат после внутриклеточной фосфорилизации ингибирует синтез и восстановление ДНК. При использовании гемцитабина регистрируется до 18% объективных ответа опухоли. Одногодичная выживаемость составляет 37%. Нейтропения 3-4 степени отмечается у 12% больных. Нейротоксичность отмечается у 32% больных [2].

Ещё одним новым препаратом, который используется при лечении НМКРЛ является полусинтетическое производное камптотецина – Топотекан. При использовании топотекана в комбинации с различными химиотерапевтическими агентами медиана выживаемости составляла 9,5-9,9 месяцев. Общее количество ответов достигало 17,4%, а одногодичная выживаемость – 33-38,7%. Время до прогрессирования составило 3,0-4,7 месяца. При сравнении 2-й линии ХТ топотекана в дозе 2,3 мг/м<sup>2</sup> с доцетакселом в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> одногодичная выживаемость составила 25,1% против 28,7%. Медиана выживаемости составила 27,9 против 30,7 недель [3,4,7,23]. Пероральное использование топотекана в дозе 2,3 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 5 дни каждые три недели не рекомендуется как терапия 2-й линии [21].

Кроме 2-й линии ХТ, у больных с распространённым НМКРЛ возможно проведение терапии 3-й линии, при удовлетворительном общем статусе. В качестве ХТ 3-й линии рекомендуется использовать монотерапию эрлотинибом или гефитинибом. Рекомендуемая доза эрлотиниба составляет 150 мг в сутки, рекомендуемая доза гефитиниба в качестве третьей линии лечения НМКРЛ – 250 мг/сутки [8,21].

Помимо химиотерапевтического лечения больные с распространённым НМКРЛ часто нуждаются в назначении различной симптоматической терапии. Наиболее часто используются бисфосфонаты, так как у 80% больных с раком лёгкого отмечаются метастазы в кости [19]. У пациентов с цитологически подтверждённым злокачественным выпотом возможно использовать внутривнеплевральное введение гипотонического раствора цисплатина (50 µg/mL) в течение 15 минут [13].

В последние годы появляются сообщения о связи нестероидных противовоспалительных средств с развитием НМКРЛ. Так мета-анализ проведенный Khuder и соавт. (2005г.) подтверждает наличие обратной связи между приёмом нестероидных противовоспалительных средств и риском развития рака лёгкого, однако не предполагает наличие причинно-следственной связи [15]. Показано так же, что ибупрофен может ингибировать прогрессирование НМКРЛ [31].

Таким образом, в настоящее время химиотерапия НМКРЛ активно развивается. Внедряются новые препараты, исследуются различные режимы химиотерапии. Появляются данные, что при проведении ХТ необходимо учитывать не только стадию, возраст, общее самочувствие, сопутствующую патологию, морфологический тип опухоли, но и молекулярные особенности каждой опухоли. Так повышение внутриклеточного содержания тимидилат синтазы приводит к резистентности к фторпиримидинам и другим ингибиторам тимидилат синтазы [18]. Следовательно, одним из направлений будущих исследований должно быть поиск прогностических и предсказательных маркеров эффективности ХТ [29].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Alam N., Shepherd F.A., Darling G. et al. Lung Cancer Disease Site Group. Postoperative adjuvant chemotherapy, with or without radiotherapy, in completely resected non-small cell lung cancer: a clinical practice guideline. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO).-2006.-17p.
2. Androulakis N., Kouroussis C., Kakolyris S. et al. Salvage treatment with paclitaxel and gemcitabine for patients with non-small-cell lung cancer after cisplatin-or docetaxel-based chemotherapy: A multicenter phase II study // Annals of oncology.-1998.-Vol.9.-P.1127-1130.
3. Ardizzoni A., Hansen H., Dombernowsky P. et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group // Journal of Clinical Oncology.-1997.-Vol.15.-P.2090-2096.
4. Ardizzoni A., Manegold C., Debruyne C. European Organization for research and treatment of cancer (EORTC) 08957 Phase II study of topotecan in combina-



- tion with cisplatin as second-line treatment of refractory and sensitive small cell lung cancer // *Clinical cancer research*.-2003.-Vol.9.-P.143-150.
5. Bunn P.A., Kelly K. New combinations in the treatment of lung cancer. A time for optimism // *Chest*.-2000. – №117.-P.138-143
  6. Cardenal F., Lopez-Cabrerizo M.P., Anton A. et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer // *Journal of Clinical Oncology*.-1999.-Vol.17, №1.-P.12-18.
  7. Choi H., Choi B., Shin S., et al. Topotecan and etoposide as salvage chemotherapy in patients with irinotecan- and platinum-failed small-cell lung cancer: A phase II study / *Journal of Clinical Oncology*.-2007.-Vol.25, № 18S.-P.18177.
  8. Feld R., Sridhar S.S., Shepherd F.A. et al. Lung Cancer Disease Site Group. Use of epidermal growth factor receptor inhibitors, gefitinib (Iressa®) and erlotinib (Tarceva®), in the treatment of non-small cell lung cancer: a clinical practice guideline. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO).-2006.-43 p.
  9. Gkiozos I., Charpidou A., Syrigos K. Developments in the treatment of non-small cell lung cancer. // *Anticancer Res*.-2007.-Vol.27.-P.2823-2827.
  10. Gridelli C., Aapro M., Ardizzoni A. et al. Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the Elderly: Results of an International Expert Panel // *Journal of Clinical Oncology*.-2005.- Vol 23, No 13.-P.3125-3137.
  11. Grilli R., Oxman A.D., Julian J.A. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: how much benefit is enough? // *J. Clin. Oncol*.-1993.-Vol.11.-P.1866-1872.
  12. Huang X., Ye Z., Lin Y. Pre-medications of weekly taxanes in advanced non-small cell lung cancer // *Journal of Clinical Oncology*.-2007.-Vol.25, № 18S.-P.18210.
  13. Ichinose Y., Tsuchiya R., Koike T. et al. A prematurely terminated phase III trial of intraoperative intrapleural hypotonic cisplatin treatment in patients with resected non-small cell lung cancer with positive pleural lavage cytology: The incidence of carcinomatous pleuritis after surgical intervention // *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:695-699
  14. Kelly K., Crowley J., Bunn P.A., 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.-Vol.19.-P.3210-3218.
  15. Khuder S.A., Herial N.A., Mutgi A.B. at al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use and Lung Cancer\* (A Metaanalysis) // *Chest*.2005;127:748-754.
  16. Kris M.G. How today's developments in the treatment of non-small cell lung cancer will change tomorrow's standarts of care // *Oncologist*.-2005.-Vol.10.-P.23-29.
  17. Laack E., Dickgreber N., Muller T., et al. Randomized phase III study of gemcitabine and vinorelbine versus gemcitabine, vinorelbine and cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: from the German and Swiss lung cancer study Group // *J of clinical oncology*.-2004.-Vol.22, №12.-P.2348-2356.
  18. Li Q., Boyer C., Lee J.Y. et al. A novel approach to thymidylate synthase as a target for cancer chemotherapy // *Mol. Pharmacol*.-2001.-Vol.59.-P.446-452.
  19. MacDonald C.D., Pickering L.M., Mansi J.L. and Colston K.W. Anti-cancer effects of bisphosphonates in lung cancer cell lines // *Journal of Clinical Oncology*.- 2004.-Vol.22.-No 14S
  20. National Collaborating Centre for Acute Care. The diagnosis and treatment of lung cancer. London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE).-2005.-350 p.
  21. Noble J., Ellis P., Mackay J.A. et al. Lung Cancer Disease Site Group. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: a clinical practice guideline.-Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO), 2006.-51 p.
  22. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials // *BMJ*.-1995.-Vol.311.-P.899-909.
  23. O'Brien M., Eckardt J., Ramlau R., et al. Recent advances with topotecan in the treatment of lung cancer // *The Oncologist*.-2007.-Vol.12.-P.1194-1204.
  24. Ohe Y., Ohashi Y., Kubota K., et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan // *Annals of Oncology*.-2007.-Vol.18, № 2.-P.317-323.
  25. Pfister D.G., Johnson D.H., Azzoli C.G. et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003 // *J Clin Oncol*.-2004.-Vol.22, №2.-P.330-353.
  26. Scagliotti G.V., Marinis F., Rinaldi M. et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // *J. Clin. Oncol*.-2002.-Vol.20.-P.4285-4291.
  27. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with lung cancer. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).-2005.-63 p.
  28. Smit E.F., Van Meerbeeck J.P.A.M., Lianes P., et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial of the European organization for research and treatment of cancer lung cancer group-EORTC 08975 // *J. Clin Oncol*.-2003.-Vol.21.-P.3909-3917.
  29. Socinski M.A. Cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A review of standart treatment paradigms // *Clinical cancer research*.-2004.-Vol.10.-P.4210-4214.
  30. Spiro S.G., Porter J.C. Lung cancer-where are we today? / *Am J Respir Crit Care Med*.-2002.-Vol.166.-P.1166-1196.



31. Tammemagi C.M., Freedman M.T., Church T.R., et al. Factors Associated with Human Small Aggressive Non-Small Cell Lung Cancer // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*.-2007.-Vol.16.-P.2082-2089.
32. Waechter F., Passweg J., Tamm M. et al. Significant progress in palliative treatment of non-small cell lung cancer in the past decade // *Chest*.-2005.-Vol.127.-P.738-747.
33. Wozniak A.J., Crowley J.J., Balcerzak S.P. et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study // *Journal of Clinical Oncology*.-1998.- Vol.16.-P.2459-2465.

Поступила 14.04.2008г.

О.П.Колеснік

**Стандарти хіміотерапії у хворих із занедбаним недрібноклітинним раком легень (огляд літератури)**

Більш ніж 50% хворих із не дрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) мають занедбані стадії захворювання. Основними видами лікування таких хворих є хіміо та хіміопроменева терапія. Незважаючи на досягнуті успіхи в галузі хіміотерапії занедбаного НДКРЛ деякі питання залишаються неясними. У даному огляді літератури проаналізовано ефективність різних режимів хіміотерапії занедбаного НДКРЛ, висвітлені нові напрямлення у лікуванні даного захворювання, представлені стандарти лікування. Розглянуті перспективні напрямлення поліпшення результатів лікування хворих із занедбаним НДКРЛ.

**Ключові слова:** *недрібноклітинний рак легень, хіміотерапія, виживання*

Alexey P. Kolesnik

**Standards of chemotherapeutical treatment patients with advanced non small cell lung cancer (review)**

More then 50% patients with non small cell lung cancer (NSCLC) has advanced stage. Chemotherapy and chemoradioation are main type of treatment this patients. Despite of some success in chemotherapy advanced NSCLC, many question remain disputable. In this review was analyzing efficacy different regimes of chemotherapy advanced NSCLC, described new directions in treatment this disease, overview standards of treatment. Perspective direct improvement of treatment patients with advanced NSCLC are described.

**Key words:** *non small cell lung cancer, chemotherapy, survival.*

**Сведения об авторах:**

Колесник А.П., к.мед.н., ассистент кафедры факультетской хирургии и онкологии ЗГМУ.

**Адрес для переписки:**

Колесник Алексей Петрович, 69040, г.Запорожье, ул.Культурная, 177А, кафедра онкологии ЗГМУ.

Тел.: 8-0612-96-34-96. E-mail: kap\_kan@mail.ru.