

Национальный институт рака, Киев

РОЛЬ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО



И.А. Крячок, Е.М. Алексик,
А.А. Губарева, Е.С. Филоненко

Алексик Елена Михайловна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: (044) 257-21-56, (067) 777-36-35
E-mail: aleksik@bigmir.net

Ключевые слова: рак легкого, адъювантная химиотерапия, платиносодержащий режим.

Рак легкого является одним из самых распространенных онкологических заболеваний. Несмотря на все усилия по его профилактике, уровень заболеваемости постоянно повышается. Рак легкого во многих странах лидирует по причинам смертности от онкологических заболеваний среди мужчин. В данной статье представлен обзор основных рандомизированных исследований по применению адъювантной химиотерапии в лечении немелкоклеточного рака легкого.

Заболеваемость раком легкого (РЛ) занимает 1-е место среди злокачественных опухолей у мужчин. Более 75% всех случаев РЛ составляет немелкоклеточный РЛ (НМРЛ) [1]. Также РЛ занимает лидирующую позицию в мире по онкологической смертности. Ежегодно диагностируется 1,2 млн новых случаев РЛ, и около 1 млн пациентов погибает от этого заболевания [2, 3]. При этом в большинстве стран мира 5-летняя выживаемость при этом варианте РЛ не превышает 20–30% [4]. В Украине в структуре онкологической заболеваемости и смертности у мужчин РЛ занимает 1-е место, составляя 37,8 на 100 тыс. населения, а смертность — 29,69 на 100 тыс. [5]. Эпидемиологические и статистические данные свидетельствуют о том, что РЛ является острой медицинской и социальной проблемой [4, 6].

На протяжении многих лет лечение НМРЛ в I–III стадиях ограничивалось хирургическим вмешательством. Даже в случае радикальных операций 5-летняя выживаемость была неудовлетворительной и составляла от 67% у больных с IA (T1N0M0) до 23% у больных с IIIA (T1–3N2M0) стадией [7]. Основная причина смерти — отдаленные метастазы, что указывает на системный характер заболевания уже на момент диагностики. Проведен анализ результатов радикальных хирургических вмешательств по поводу НМРЛ, выполненных во многих торакальных клиниках мира, который показал, что 5-летняя выживаемость больных не превышает 29,9% [4, 8]. Несмотря на постоянное совершенствование хирургического метода лечения, заметной тенденции к повышению выживаемости за последние три десятилетия не отмечено [9].

Таким образом, неудовлетворительные результаты хирургического лечения, связанные как с местным

рецидивированием, так и с появлением отдаленных метастазов, подтверждают целесообразность послеоперационного (адъювантного) лечения операбельных больных [9].

Адъювантная химиотерапия (АХТ) давно включена в стандартную программу лечения пациентов после проведения операции по поводу рака молочной железы и колоректального рака, но только в последние десятилетия ее стали рекомендовать при лечении ранних стадий НМРЛ. В конце XX в. многие исследователи высказывали различные мнения по поводу результатов использования АХТ после хирургического лечения. Проведенный в 1995 г. первый метаанализ всех рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность АХТ и поддерживающего лечения или только наблюдения, показал достоверное повышение 5-летней выживаемости на 4%. По результатам данного метаанализа, применение при АХТ платиносодержащих режимов существенно повышает выживаемость, а использование алкилирующих агентов, напротив, приводит к худшим результатам даже по сравнению с наблюдением [10].

Анализ результатов двух исследований, ECOG и ALPI-EORTC, не показал преимуществ АХТ после радикальной операции у пациентов с НМРЛ в I–II–III стадиях по сравнению с группой наблюдения. В исследовании ECOG включены пациенты после радикальной операции по поводу НМРЛ II и III стадии [11]. Основной группе больных после радикальной операции проведено 4 курса АХТ по схеме EP (цисплатин 60 мг/м² в 1-й день и этопозид 120 мг/м² в 1-, 2- и 3-й дни цикла) а затем лучевая терапия в СОД 50,4 Гр. Больные контрольной группы в послеоперационный период получали только лучевую терапию. Медиана выживаемости в основной группе составила 38 мес, в контрольной — 39 мес (p=0,56), а 3-летняя выживаемость составила 50 и 52 мес

соответственно. Период наблюдения составил 44 мес. В исследование ALPI-EORTC также были включены пациенты после радикальной операции по поводу НМКРЛ I–IIIa стадии [12]. Больным основной группы назначали 3 курса АХТ с митомицином, виндезином и цисплатином. Пациенты контрольной группы находились только под наблюдением после проведения радикальной операции. Анализ результатов исследования не показал различий в общей и безрецидивной выживаемости пациентов обеих групп.

Аналогичное исследование BLT, проведенное в Великобритании по изучению эффективности цисплатинсодержащей АХТ по сравнению с наблюдением радикально прооперированных пациентов с I–II–III стадиями. Лечение проводилось по одной из схем винорелбин + цисплатин, митомицин + ифосфамид + цисплатин, виндезин + цисплатин или митомицин + винбластин + цисплатин. Различий в общей и безрецидивной выживаемости в обеих группах в этом исследовании также не получено [13].

В 2004 г. опубликованы данные крупнейшего исследования IALT (International Adjuvant Lung Cancer Collaborative Group Trial) по изучению эффективности АХТ при НМРЛ [14]. В исследование включены больные с I–III стадиями заболевания после радикальной операции, рандомизированные в 2 группы и получавшие 3 или 4 цикла АХТ по схеме цисплатин + винбластин или винорелбин + этопозид. Сравнение проводилось с группой больных, находившихся под наблюдением. В отдельных центрах в адъювантном режиме назначалась лучевая терапия. В исследовании принимали участие 148 центров из 33 стран. После наблюдения в течение 56 мес получено статистически достоверное повышение общей 5-летней выживаемости после АХТ на 4,1% (44,5% против 40,4%, $p < 0,03$) и безрецидивной 5-летней выживаемости на 5,1% (39,4% против 34,3%, $p < 0,003$). Полученные результаты выявили преимущества использования АХТ при лечении больных с НМРЛ II и III стадий [15]. При оценке токсичности АХТ установлено, что у 88% больных развилась нейтропения III–IV степени, а у 7% — фебрильная нейтропения.

В исследовании ANITA анализировали эффективность АХТ винорелбином у больных с НМРЛ IV–III стадий после радикальной операции (основная группа) [16]. Контрольную группу составляли больные, после радикальной операции находившиеся под наблюдением. Результаты ANITA подтвердили высокую токсичность режима винорелбин + цисплатин с развитием нейтропении III–IV степени у 86% пациентов и фебрильной нейтропении — у 9% пациентов. При этом отдаленные результаты терапии продемонстрировали повышение выживаемости больных, у которых при-

менялась АХТ. Так, медиана общей выживаемости больных основной группы составила 65,8 мес против 43,7 мес у пациентов контрольной группы ($p = 0,0131$). Общая 5-летняя выживаемость составила 51% в основной группе и 43% в группе контроля ($p = 0,013$). В данном исследовании выявлено статистически достоверное преимущество использования АХТ у радикально оперированных больных с НМРЛ II и IIIa стадии и отсутствие таковой при проведении АХТ больным IV стадии. Медиана наблюдения — 76 мес [10, 15].

В исследовании JBR10 включены пациенты с НМРЛ IV и II (исключая T3N0) стадии [17]. После радикального хирургического лечения больные рандомизированы в группу с АХТ (винорелбин + цисплатин) и группу наблюдения. В группе пациентов с АХТ отмечено достоверное повышение общей 5-летней выживаемости на 15% ($p = 0,012$) [15].

В исследовании JLCRG участвовали пациенты после радикального оперативного вмешательства по поводу аденокарциномы легкого I стадии (T1-T2N0M0), которые в течение 2 лет получали тегафур в дозе 250 мг/м² [18]. Больные контрольной группы находились под наблюдением. При анализе полученных результатов выявлено статистически значимое повышение 5-летней выживаемости на 11% у больных с T2N0M0 с минимальной токсичностью [15].

Результаты 5 крупных рандомизированных исследований (ALPI, BLT, IALT, JBR10, ANITA) были объединены в общую базу данных LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation). Анализ результатов лечения 4584 пациентов свидетельствует о повышении выживаемости в группе с АХТ с 64 до 67% для IV стадии, с 39 до 49% для II стадии и с 26 до 39% для III стадии НМРЛ. Также отмечено снижение выживаемости при применении АХТ у больных с НМКРЛ IA стадии. Период наблюдения составил 5,1 года [19].

Обновленные в 2007 г. результаты метаанализа 1995NSCLC collaborative group, в который включено 30 рандомизированных исследований и 8147 пациентов, свидетельствуют, что в группе больных, получавших цисплатинсодержащую АХТ, отмечалось достоверное повышение 5-летней выживаемости на 4% (с 60 до 64%). На основании этих данных принято решение, что у пациентов с НМРЛ II–IIIa стадии после радикальной операции применение режимов АХТ с цисплатином улучшает безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость [20].

Результаты трех других крупных рандомизированных исследований со схожими дизайнами и режимами АХТ продемонстрировали значительное повышение выживаемости в группе пациентов, получивших АХТ при НМРЛ II и III стадиях после радикальных операций. Во всех

исследованиях использовалась комбинация с цисплатином в дозе >80 мг/м². Чаще всего применялся режим цисплатин + винорелбин, при котором отмечалось устойчивое повышение выживаемости среди больных с НМРЛ II–IIIa стадии [10].

Таким образом, АХТ улучшает безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость больных с НМРЛ IV–III стадиями. На сегодня назначение цисплатинсодержащей АХТ является наиболее целесообразным и эффективным при лечении НМРЛ. АХТ двухкомпонентными платиносодержащими комбинациями следует начинать при восстановлении общего состояния пациента после оперативного вмешательства (1–2 мес) [21].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении этой категории пациентов, результаты терапии остаются неудовлетворительными, поэтому продолжается поиск новых препаратов и схем АХТ для лечения НМРЛ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bergers G., Benjamin L.E. (2003) Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat. Rev. Cancer*, 3: 401–410.
2. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. (2000) Стастика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость). *Практическая онкология*, 3: 3–7.
3. Parkin D.M., Bray F.I., Devesa S.S. (2001) Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur. J. Cancer*, 37: 4–66.
4. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Колбанов К.И. (2003) Комбинированные операции при немелкоклеточном раке легкого III стадии. *Вестник РОНЦ*, 1: 50–54.
5. Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.А. Рак в Украине 2010–2011. *Бюллетень национального центра регистра Украины* № 13.
6. Барчук А.С. (2003) Стандарты лечения немелкоклеточного рака легкого. *Вестник РОНЦ*, 1: 3–7.
7. Mountain C.F. (1997) Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*, 111: 1710–1717.
8. Давыдов М.И., Волков С.М., Полоцкий Б.Е. (2001) Совершенствование хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого. *Рос. онкол. журн.*, 5: 14–17.
9. Арсеньев А.И. (2006) Адъювантная химиотерапия и лучевая терапия операбельного немелкоклеточного рака легкого. *Практическая онкология*, 7(3): 145–160.
10. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) (2010) Редакторы русского перевода: С.А. Тюляндин, Д.А. Носов; Н.И. Переводчикова. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина PAMM: 436 с.
11. Keller S.M., Adak S., Wagner H. et al. (2000) A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small cell lung cancer. *Eastern Cooperative Oncology Group. N. Engl. J. Med.*, 343: 1217–1222.
12. Scagliotti G.V., Fossati R., Torri V. et al. (2003) Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 95: 1453–1461.
13. Waller D., Peake M.D., Stephens R.J. et al. (2004) Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur. J. Cardiothorac Surg.*, 26: 173–182.
14. Arriagada R., Bergman B., Dunant A. et al. (2004) Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 350: 351–360.
15. Левченко Е.В. (2007) Адъювантная терапия рака легкого. *Практическая онкология*, 8(3): 135–139.
16. Douillard J., Rosell R., Delena M. et al. (2006) Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet. Oncol.*, 7: 719–727.
17. Winton T.L., Livingston R., Johnson D. et al. (2005) A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VNR) and cisplatin (CIS) in completely resected stage Ib and II non-small cell lung cancer (NSCLC) Inter-group JBR. *N. Engl. J. Med.*, 352: 2589–2597.

18. Kato H., Ichinose Y., Ohta M. et al. (2004) A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil, tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N. Engl. J. Med.*, 350: 1713–1721.

19. Pignon J.P., Tribodet G.V., Scagliotti G. et al. (2006) Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE):

A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. *J. Clin. Oncol.*, 24: 366.

20. Le Pe choux C., Tribodet H., Pignon J.P. (2007) Surgery (S) and radiotherapy (RT) plus adjuvant chemotherapy (CT) versus surgery and radiotherapy in non-small cell lung can-

cer (NSCLC): a meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs). *J Clin Oncol.*, 25: 392.

21. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) под. ред. В.М. Моисеенко.

Роль ад'ювантної хіміотерапії при лікуванні недрібноклітинного раку легені

I.A. Kryachok, O.M. Aleksik, G.O. Gubareva, K.S. Filonenko
Національний інститут раку, Київ

Резюме. Рак легені — найрозповсюдженіше онкологічне захворювання. Незважаючи на всі зусилля щодо його профілактики, рівень захворюваності постійно підвищується. Рак легені в багатьох країнах лідирує з причин смертності від онкологічних захворювань серед чоловіків. У даній статті представлено огляд основних рандомізованих досліджень із застосування ад'ювантної хіміотерапії при лікуванні недрібноклітинного раку легені.

Ключові слова: рак легені, ад'ювантна хіміотерапія, платиновмісний режим.

The role of adjuvant chemotherapy in treatment of non-small cell lung cancer.

I.A. Kryachok, E.M. Aleksyk, A.A. Gubareva, E.S. Filonenko
National cancer institute, Kyiv

Summary. Lung cancer is the most common oncological malignance. Incidence is growing constantly despite of all efforts of prevention. Amount male population lung cancer is the leading cause of oncological mortality. This article represents review of the most important randomized trials regarding adjuvant chemotherapy of non-small cell lung cancer.

Key words: lung cancer, adjuvant chemotherapy, platinum-containing regimen.