

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.24-006.04-085.277.3-036.8

*С.Г. Багрова, М.Б. Бычков, В.А. Горбунова, А.Е. Кузьминов, Д.Р. Насхлеташвили*

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩИХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО (опыт отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН)

ФГБУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина" РАМН, 115478, г. Москва

*В работе представлен опыт отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за период с 1996 по 2012 г. по лечению больных мелкоклеточным раком легкого комбинациями цитостатиков с цисплатином и карбоплатином. Изучена эффективность различных схем на основе производных платины с этопозидом, иринотеканом, доцетакселом, ACNU (EP, IP, DP, AVP). Приведены данные о режимах лечения, побочных явлениях и выживаемости при лечении указанными схемами. Отмечено, что максимальную активность продемонстрировали схемы EP, IP и AVP.*

**Ключевые слова:** мелкоклеточный рак легкого, комбинированная химиотерапия, иринотекан, этопозид, препараты платины, таксаны.

COMPARATIVE EVALUATION OF DIFFERENT REGIMEN OF PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF ADVANCED SMALL CELL LUNG CANCER (experience of chemotherapy department N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS).

*S.G.Bagrova, M.B.Bychkov, V.A.Gorbunova, A.E.Kuzminov, D.R.Naskhletashvili*

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

*The article reviews the experience of chemotherapy department N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS from 1996 to 2012 in the treatment of SCLC patients with combinations of cytotoxic drugs cisplatin and carboplatin. The efficiency of different schemes on the basis of platinum with etoposide, irinotecan, docetaxel, ACNU (EP, IP, DP, AVP) has been studied. The data on the mode of treatment, side effects, and survival after these treatment schemes. Maximum efficiency was shown by EP, IP, AVP schemes.*

**Key words:** small cell lung cancer, combined chemotherapy, platinum derivatives, etoposide, irinotecan, taxanes.

Химиотерапия, с тех пор как мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) был выделен в отдельную нозологическую единицу, была и остается краеугольным камнем лечения этого заболевания.

Практически все известные цитостатики в разное время были изучены при мелкоклеточном раке легкого как в монотерапии, так и в комбинированных режимах. Комбинированная химиотерапия (ХТ) МРЛ начала применяться в середине 1970-х годов с целью увеличения эффективности лечения, удлинения ремиссий и увеличения продолжительности жизни больных.

Из применяемых в настоящее время химиопрепаратов следует отметить: из алкилирующих агентов — циклофосфан, производные нитрозомочевин, из антибиотиков — доксорубин, из растительных препаратов — винкристин, этопозид, таксаны, а также топотекан, иринотекан, гемцитабин. Однако платиновые препараты (цисплатин и карбоплатин) по-прежнему являются основой современных схем ХТ.

В течение последнего десятилетия стандартом для лечения больных МРЛ стали комбинации этопозидом с цисплатином либо карбоплатином (схемы EP или EC), вытеснившие популярные ранее комбинации ACE (док-

сорубин + циклофосфан + этопозид), CAV (циклофосфан + доксорубин + винкристин), САМ (циклофосфан + доксорубин + метотрексат) и др.

По данным литературы, известно, что комбинации EP и EC обладают равной противоопухолевой активностью при распространенном МРЛ 61—78% (полный эффект достигается у 10—20% больных). Медиана выживаемости в среднем составляет от 7,3 до 11,1 мес [1, 3].

В 2012 г. А. Rossi и соавт. [2] опубликовали данные метаанализа сравнения эффективности цисплатина и карбоплатина в составе комбинированной ХТ при МРЛ. Оценено 663 больных, 328 из которых получали цисплатин, а 325 — карбоплатин. Результаты оказались равнозначны: медиана общей выживаемости в 1-й группе составила 9,6 мес, во 2-й — 9,4 мес. Медиана безрецидивного периода оказалась равной 5,5 мес в группе цисплатина и 5,3 мес в группе карбоплатина.

Большинство разрабатываемых новых режимов современной ХТ строится на основе комбинации EP (или EC) либо на основе замены этопозидом на новый препарат.

Основной причиной популярности комбинации EP является то, что, обладая равной противоопухолевой активностью с комбинацией CAV, она в меньшей степени по сравнению с другими комбинациями угнетает кроветворение и более удобна при использовании с лучевой терапией [4].

Для корреспонденции: Багрова Светлана Геннадьевна — канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния химиотерапии; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: s.bagrova@mail.ru.

Таблица 1

Схемы химиотерапии, использованные в лечении распространенного МРЛ (данные отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН)

Схема	Состав, режим
EP	Этопозид 100—120 мг/м <sup>2</sup> в 1—3-й дни Цисплатин 75—80 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день 1 раз в 3 нед
EC	Этопозид 100—120 мг/м <sup>2</sup> в 1—3-й дни Карбоплатин AUC-5 в 1-й день
IP	Иринотекан 65 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни Цисплатин 80 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день 1 раз в 3 нед
IC	Иринотекан 60 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни Карбоплатин AUC-5 в 1-й день
DC	Доцетаксел (Таксотер) 75 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день Цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день 1 раз в 3 нед
AVP	ACNU (Нидран) 2—3 мг/кг в 1-й день Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в 4—6-й дни Цисплатин 40 мг/м <sup>2</sup> во 2-й и 8-й дни
PC	Паклитаксел 60 мг/м <sup>2</sup> и цисплатин 40 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни

### Данные отделения химиотерапии РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН

Начиная с 1965 г. ХТ по поводу распространенного МРЛ проводилась в виде монокимиотерапии (эмбихин, циклофосфан, метотрексат, тиофосфамид, нитрозо-метилмочевина и др.), далее — комбинированной ХТ: двух-, трехкомпонентные режимы с использованием циклофосфана, CCNU, метотрексата, винкристина и др.), такие как SAV, SAM и др.

С 1990 г. в отделении стали применяться платиносодержащие схемы лечения: EP (этопозид + цисплатин), IP (иринотекан + цисплатин), DC (доцетаксел + цисплатин), AVP (ACNU + этопозид + цисплатин) и др.

В связи с тем что цисплатин и карбоплатин одинаково эффективны при МРЛ, при лучшей переносимости карбоплатина комбинации этопозид и иринотекана с карбоплатином (EC, IC) и их сочетания с цисплатином (EP, IP) используются как взаимозаменяемые терапевтические режимы при МРЛ.

Эти режимы нами были изучены у 332 пациентов (оценено 313 больных). Схемы комбинированной ХТ приведены в табл. 1.

Эффективность лечения оценивалась при помощи стандартных методов исследования: КТ, УЗИ, изотопного исследования костной системы, КТ или МРТ головного мозга. В некоторых случаях проводилась позитрон-

Таблица 2

### Эффективность комбинации этопозид + цисплатин (карбоплатин)

Число больных	Линия	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование	Общий эффект
117	I	6 (5,1)	77 (65,8)	24 (20,5)	10 (8,5)	(70,9)
14	II—III	—	(36,4)	(36,4)	(27,2)	(36,4)

Примечание. Полная регрессия у больных подтверждена бронхоскопически. В скобках — процент.

Таблица 3

### Основные виды токсичности (в %) комбинации этопозид + цисплатин

Вид токсичности	Степень токсичности			
	I	II	III	IV
<i>Гематологическая</i>				
Анемия	28,6	42	4,6	—
Лейкопения	23,6	39,3	21,4	—
Нейтропения	—	17,8	21,4	18,4
Тромбоцитопения	24,1	12,8	5,1	—
<i>Негематологическая</i>				
Астения	12,8	15,7	3,6	—
Тошнота	18,7	12,5	2,4	—
Рвота	8,3	3,8	1,8	—
Нефротоксичность	4,5	5,2	0,8	—
Нейротоксичность	—	1,8	—	—
Стоматит	2,4	3,6	—	—

но-эмиссионная томография (ПЭТ). Ниже приведены данные об эффективности этих комбинаций.

Необходимо отметить, что при наличии костных метастазов пациенты наряду с цитостатиками получали лечение бисфосфонатами, а также курс паллиативной лучевой терапии с обезболивающей целью.

### Комбинация этопозид + цисплатин

Данная схема лечения была проведена 139 больным в возрасте от 34 до 77 лет. Средний возраст группы составил 55,7 года. Оценке подлежал 131 больной.

Режим лечения: этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1—3-й дни + цисплатин 75—80 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1-й день на фоне гипергидратации и антиэметиков. Интервал между курсами 21 день.

117 (84,2%) больных получили данный вид лечения в качестве I линии ХТ, 9 больных — II линии, 5 — III линии. Каждый пациент получил от 2 до 8 (в среднем 4,5) курсов лечения.

Эффективность комбинации этопозид + цисплатин (карбоплатин) представлены в табл. 2.

При оценке влияния проведенного лечения на различные метастазы было выявлено, что наиболее чувствительными к лечению оказались метастазы в печень (58,3%), регионарные лимфатические узлы, а также опухолевые образования внутригрудной локализации.

У более чем 2/3 больных отмечена резорбция плеврита. Менее всего на лечение реагировали метастазы в кости, надпочечники и метастазы по плевре.

Побочные явления представлены в табл. 3.

Таким образом, наиболее частыми осложнениями лечения стали гематологические: анемия I—II степени отмечена у 70,6% больных, III степени — у 4,6%; глубокая нейтропения была нередкой (III степени — у 21,4% больных, IV степени — у 18,4% больных), однако кратковременной, и не приводила к отмене лечения. Слабость и тошнота явились основными видами негематологической токсичности.

Редукция доз произведена у 8 (6,1%) пациентов. Основными причинами для этого явились длительная нейтро- и тромбоцитопения, реже — нефротоксичность, в основном II степени. Отсрочка в проведении очередного курса произведена в 14 (10,7%) случаях сроком от 5 до 7 дней. Чаше откладывались 2-й и 3-й курсы ХТ.

Таблица 4

## Активность двух схем комбинированной ХТ

Схема ХТ	Число больных (n = 210)	Медиана выживаемости, мес	1-летняя выживаемость, %
Иринотекан + карбоплатин	106	8,5	34 (p = 0,02)
Этопозид + карбоплатин	104	7,1	24

22 (16,8%) больных получили лечение по схеме этопозид + карбоплатин. Карбоплатин назначали ослабленным больным с наличием сердечно-сосудистых заболеваний, нарушением функции почек. В этой группе пациентов практически не наблюдалось нефротоксичности (I степень у 4,5% больных), значительно реже встречались тошнота и рвота (I степень у 18% больных). Между тем со стороны кроветворной системы режим оказался немного жестче, чем ЕР. Так, нейтропения III степени наблюдалась у 7 (31,8%) больных, IV степени — у 6 (27,2%) больных. Тромбоцитопения III и IV степени наблюдалась у 13,6 и 4,5% больных соответственно. Однако все эти явления были обратимы и ни разу не привели к отмене лечения. Анемия в большинстве случаев возникала не ранее 3—4-го курса. При снижении содержания гемоглобина ниже 9 г/100 мл, как правило, назначалась гемостимулирующая терапия (эритропоэтины, препараты железа, витамины).

9 больных получили комбинацию ЕР во II линии лечения, 5 — в III. Предшествующим лечением у большинства больных было применение схемы САV. Это были мужчины от 40 до 69 лет, статус ECOG у больных расценивался как 1—2. Всего проведено 27 курсов ХТ. Ухудшения переносимости ХТ в этой группе пациентов не отмечено.

В целом режим этопозид + цисплатин оказался вполне переносимым у подавляющего большинства больных.

Медиана продолжительности жизни составила 14,6 мес, время до прогрессирования — 5,1 мес, 1-годовая выживаемость 57%.

## Иринотекан + цисплатин в I линии ХТ

Предпосылками к внедрению этой комбинации в стандартную практику явились международные данные об активности иринотекана при МРЛ.

В монотерапии иринотекан на небольшой группе ранее не леченных больных распространенным МРЛ в режиме 100 мг/м<sup>2</sup> еженедельно показал высокую эффективность, равную 47—50%, хотя медиана выживаемости этих больных составила всего 6,8 мес. В нескольких исследованиях иринотекан применялся у больных с рецидивами заболевания после стандартной ХТ, эффективность его колебалась от 16 до 47%.

Комбинация иринотекана с цисплатином (цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, иринотекан 60 мг/м<sup>2</sup> — 1, 8, 15-й дни с повторением цикла каждые 4 нед, всего 4 цикла) сравнивалась в рандомизированном исследовании со стандартной комбинацией ЕР (цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> — 1-й день, этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> 1—3-й дни) у больных с ранее

Таблица 5

## Эффективность комбинации иринотекан + цисплатин (оценено 69 из 76 больных)

Число больных	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование	Общий эффект
69	4 (5,8)	42 (60,8)	11 (15,9)	12 (17,4)	(66,6)

Примечание. В скобках — процент.

Таблица 6

## Эффективность комбинации иринотекан + цисплатин при метастазах в головной мозг

Число больных	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование	Общий эффект
21	9 (42,9)	7 (33,3)	3 (14,3)	2 (9,5)	(76,2)

Примечание. В скобках — процент.

не леченным распространенным МРЛ [5]. Комбинация с иринотеканом (ИР) оказалась эффективнее комбинации ЕР (общая эффективность 84% по сравнению с 68%), медиана выживаемости 12,8 мес по сравнению с 9,4 мес, 2-летняя выживаемость 19 и 5% соответственно [6].

Немецкие авторы провели исследование активности двух схем комбинированной ХТ: иринотекан + карбоплатин и этопозид + карбоплатин (табл. 4) по III фазе клинического исследования у 210 больных [7].

Как видно из табл. 4, схема иринотекан + карбоплатин в I линии ХТ позволила получить большую медиану выживаемости и 1-летнюю выживаемость, чем схема ЕС.

Применение данной комбинации в отделении ХТ РОНЦ было начато с 2002 г.

Режим лечения: иринотекан 80 — 65 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни + цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день.

Введение препаратов осуществлялось со стандартной водной нагрузкой и с антиэметиками. Всем больным, у которых при первом введении был отмечен острый холинергический синдром, вводился атропина сульфат подкожно 0,1% — 0,5 мл перед введением иринотекана. Интервал 21 день.

Трем больным проведено лечение иринотеканом и карбоплатином АUC-5 из-за сопутствующих заболеваний.

Общее количество больных составило 76 человек. Результаты представлены в табл. 5.

Эффективность оценивалась при помощи КТ, при регистрации полного эффекта выполнялась бронхоскопия с биопсией.

В результате режим ИР оказался сравним по эффективности с режимом ЕР: общий эффект составил 66,6% по сравнению с 70,9% при схеме ЕР.

При анализе эффективности данной комбинации на отдельные виды метастазов оказалось, что менее чувствительными к лечению были метастазы в кости, надпочечники, легкие. У 79% больных отмечена резорбция

Таблица 7

## Основные виды токсичности (в %) схемы иринотекан + цисплатин

Вид токсичности	Степень			
	I	II	III	IV
<i>Гематологическая</i>				
Анемия	27,6	21,3	3,2	0,7
Лейкопения	27,2	29,6	13,1	1
Нейтропения	22,2	23,9	12,6	5,3
Тромбоцитопения	40,5	3,4	0,7	—
Астения	15,6	14,4	8,3	—
<i>Негематологическая</i>				
Тошнота/рвота	18,8	20,3	3,2	—
Диарея	14,6	18,8	9,9	4
Холинергический синдром	9,5	—	—	—
Нефротоксичность	17,1	—	—	—

Таблица 8

**Эффективность комбинации AVP при распространенном МРЛ в I линии ХТ**

Всего больных	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование	Объективный эффект
68	8 (11,8)	36 (52,9)	22 (32,4)	2 (2,9)	44 (64,7)

Примечание. В скобках — процент.

плеврита различной степени, у 83% выявлено уменьшение лимфатических узлов, у 66,6% была регрессия метастазов в печени различной степени.

Следует отметить, что высокая эффективность схемы IP была выявлена при лечении больных с метастазами в головной мозг (табл. 6).

Объективный эффект был достигнут у 76,2% больных с метастазами в головной мозг, при этом полная ремиссия отмечена у 43%. Данные подтверждены при КТ, МРТ.

Редукция доз иринотекана и цисплатина была проведена у 3 больных из-за нейтропении III—IV степени на фоне диареи III степени. Двум больным лечение отменено из-за развившихся после 1-го курса фебрильной нейтропении IV степени, анорексии III степени, 1 больному — из-за астении III степени и геморрагических проявлений на фоне умеренной тромбоцитопении II степени. Спектр токсичности представлен в табл. 7.

Из таблицы видно, что побочными явлениями глубокой (III—IV степень) токсичности стали лейко- и нейтропения, а также диарея.

Медиана времени до прогрессирования составила 3,6 мес. Медиана продолжительности жизни 12,2 мес. Годичная выживаемость 54%. Таким образом, комбинация IP обладает высокой эффективностью, сравнимой со схемой EP, и может быть рекомендована для лечения больных МРЛ, особенно при наличии метастазов в мозг.

**АСНУ + этопозид+цисплатин в I линии лечения распространенного МРЛ**

Схема AVP была разработана в отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, где специально проводилось изучение ее эффективности и токсичности при метастазах МРЛ в головной мозг. Режим схемы AVP: АСНУ (Нидран) — 3 мг/кг 1-й курс (далее 2 мг/кг) внутривенно струйно в 1-й день, этопозид (вепезид) — 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 4, 5, 6-й дни, цисплатин — 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно во 2-й и 8-й дни. Интервал между курсами 6 нед.

Всего проведено 197 курсов лечения, в среднем 2,8 курса каждому больному.

Эффективность режима AVP оценена у 68 больных МРЛ (табл. 8).

Медиана длительности ремиссии у больных, леченных с эффектом, составила 5,6 мес; медиана длительности стабилизации была 3,2 мес.

Медиана времени до прогрессирования у больных, леченных с полным эффектом, составила 10,3 мес, с частичным — 7 мес, при стабилизации — 4,4 мес. Комбинация оказалась эффективной при метастазах в лимфатические узлы, печень, надпочечники, легкие.

Была выявлена высокая эффективность схемы AVP при метастазах МРЛ в головной мозг. Объективный эффект по данным обследования 29 больных МРЛ наблюдался у 18 (62,3%), полная регрессия метастазов в мозг была у 15 (52%) [8].

Токсичность разработанного режима AVP оценена у 27 больных (табл. 9).

Таблица 9

**Токсичность (в %) комбинации AVP**

Вид токсичности	Степень			
	I	II	III	IV
<i>Гематологическая</i>				
Анемия	18,5	55,6	11,1	11,1
Лейкопения	11,1	29,6	48,2	11,1
Нейтропения	3,7	11,1	18,5	66,7
Тромбоцитопения	—	11,1	29,6	48,2
<i>Негематологическая</i>				
Тошнота	7,4	33,3	3,7	—
Рвота	—	18,5	3,7	—
Нефротоксичность	11,1	3,7	—	—

Лейко- и нейтропения III—IV степени отмечена у 59,2 и 85,2% больных соответственно. Фебрильная нейтропения отмечена у 7,4% больных и сопровождалась развитием бронхопневмонии у одного пациента, в другом случае — выраженным стоматитом и эзофагитом. Геморрагический синдром на фоне тромбоцитопении III—IV степени имел место на 6 (9,2%) курсах у 6 (22,2%) больных.

7 больным на протяжении 9 курсов лечения проводилась гемостимулирующая и гемозаместительная терапия.

Таким образом, схема АСНУ + этопозид + цисплатин (AVP) зарекомендовала себя как высокоэффективная, особенно в лечении больных с метастазами МРЛ в головной мозг. Однако в настоящее время эта комбинация не применяется ввиду отсутствия препарата АСНУ в России.

**Комбинация паклитаксел + цисплатин**

По данным литературы, паклитаксел в монотерапии в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> в виде суточных внутривенных инфузий 1 раз в 3 нед у 36 ранее не леченных больных с распространенным МРЛ позволил добиться частичной регрессии у 34% больных. Медиана выживаемости составила 9,9 мес. У 56% больных лечение осложнилось лейкопенией IV степени, 1 больной умер от сепсиса [9].

В исследовании NCTG 43 больных МРЛ получали аналогичную терапию под защитой Г-КСФ. Оценены 37 больных. Общая эффективность ХТ составила 68%. Полных эффектов зарегистрировано не было. Медиана выживаемости равнялась 6,6 мес. Нейтропения IV степени осложнила 19% всех курсов ХТ [10]. Выраженная противоопухолевая активность паклитаксела при МРЛ послужила основанием к разработке режимов комбинированной ХТ с платиновыми производными.

В нашем отделении использовался следующий режим лечения: паклитаксел 60 мг/м<sup>2</sup> и цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни. Перерыв 2—3 нед.

Таблица 10

**Эффективность ХТ паклитаксел + цисплатин при МРЛ**

Число больных	Линия ХТ	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование
14 больных	Всего	—	5 (35,7%)	5 (35,7%)	4 (28,5%)
10	I	—	4	4	2
4	II—III	—	1	1	2

Таблица 11

## Эффективность комбинации доцетаксел + цисплатин

Число больных	Полная регрессия, %	Частичная регрессия, %	Стабилизация, %	Прогрессирование, %	Общий эффект, %
31	6,5	48,4	12,9	54,9	54,9

Лечение по данной схеме оценено у 14 мужчин в возрасте от 49 до 77 лет (средний возраст 57,6 года). Всего проведено 45 циклов ХТ. 10 больных получили данную комбинацию в качестве I линии лечения, а 4 человека — в качестве II и III линий. Результаты представлены в табл. 10.

Побочные реакции лечения довольно умеренные, в основном это тошнота I степени, у 2 пациентов зафиксирована нефротоксичность I и II степени, нейропатия I степени отмечена у одного пациента. В одном случае имела место нейтропения III степени, еще в одном — анемия III степени, однако эти явления были купированы и не препятствовали продолжению лечения.

Судить об эффективности данной схемы затруднительно из-за малого количества наблюдений, однако хорошая переносимость лечения может позволить назначать данную комбинацию ослабленным пациентам во II—III линиях ХТ. Представляют интерес комбинации паклитаксела с другими цитостатиками.

## Комбинация доцетаксел + цисплатин в I линии ХТ

Доцетаксел вошел с клиническую практику позже паклитаксела и соответственно позже начал изучаться при МРЛ. По данным P. Hesketh и соавт. [11], в процессе II фазы клинического изучения у 47 ранее не леченных больных с распространенным МРЛ показана эффективность доцетаксела — 26% при медиане выживаемости 9 мес. Нейтропения IV степени осложнила лечение 5% больных (один больной погиб от пневмонии на фоне фебрильной нейтропении).

В отделении ХТ лечение проведено 33 больным, средний возраст составил 53,8 года. Режим введения: доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, 1-часовая инфузия + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день на фоне стандартной премедикации дексаметазоном, гидратации и антиэметиков. Интервал между курсами 3 нед. Проведено 136 курсов ХТ, в среднем по 4,1 каждому больному. Результаты представлены в табл. 11.

Эффективность схемы DP составила 54,9%, с полной ремиссией у 6,5% [12].

Медиана времени до прогрессирования составила 3,5 мес, длительность общего эффекта — 3,9 мес. Медиана

Таблица 12

## Токсичность (в %) комбинации DP

Вид токсичности	Степень токсичности			
	I	II	III	IV
Анемия	40,7	33,3	—	—
Лейкопения	37,0	29,6	11,1	—
Нейтропения	18,5	18,5	18,5	18,5
Тромбоцитопения	40,7	—	—	—
Рвота	—	3	3	—
Тошнота	6	9,1	3	—
Астения	3	7	3	—
Нефротоксичность	21,2	—	—	—
Стоматит	9,1	3	—	—
Нейротоксичность	3	6	3	—
Миалгии, артралгии	3	6	3	—

выживаемости у пациентов, леченных с эффектом, составила 12,3 мес.

Осложнениями данного режима явились гематологическая токсичность, в основном лейко- и нейтропения (74%), а также анемия I—II степени (табл. 12).

При рассмотрении эффективности комбинации доцетаксела с цисплатином в зависимости от локализации метастазов отмечено, что наиболее высокая эффективность была получена при метастазах в регионарные лимфатические узлы у 68,8% пациентов, в печень у 60%, а также в легкие у 50% и надпочечники у 50% больных.

Учитывая умеренную непосредственную эффективность (54,9%) и медиану продолжительности жизни 10 мес по сравнению с 14,6 мес в группе EP, комбинация доцетаксела и цисплатина нами не была рекомендована для клинического применения при МРЛ.

## Заключение

Обобщая полученные данные, следует отметить, что все режимы, использованные нами при лечении диссеминированного МРЛ, оказались эффективными.

В табл. 13 приведена сравнительная оценка различных платиносодержащих комбинаций при МРЛ.

Таким образом, в I линии лечения максимально эффективными оказались схемы EP, IP и AVP с общим эффектом 70,9, 66,6 и 64,7% соответственно.

При анализе активности различных схем комбинированной ХТ на отдаленные метастазы были получены следующие данные, позволяющие рекомендовать

Таблица 13

## Сравнительная оценка эффективности различных платиносодержащих комбинаций при МРЛ (данные отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН)

Схема	Линия лечения	Число больных (оценено)	Полная регрессия, %	Частичная регрессия, %	Стабилизация, %	Прогрессирование, %	Общий эффект, %
Этопозид/цисплатин (EP)	I	117	5,1	65,8	20,5	8,5	70,9
	II—III	14	—	36,4	36,4	27,2	36,4
Иринотекан/цисплатин (IP)	I	69	5,8	60,8	15,9	17,4	66,6
Доцетаксел/цисплатин (DC)	I	31	6,5	48,4	12,9	32,2	54,9
Паклитаксел/цисплатин (PC)	II—III	13	—	35,7	35,7	28,5	35,7
АСNU/Этопозид/цисплатин (AVP)	I	68	11,8	52,9	32,4	—	64,7
Всего		313					

Таблица 14

## Эффективность химиотерапии при различных метастазах МРЛ

Локализация метастазов	Рекомендуемые схемы ХТ
В мозг	AVP, IP, EP
В печень	EP, IP, AVP
В кости	EP
В надпочечники	EP, IP

Таблица 15

## Отдаленные результаты лечения больных с распространенным МРЛ (данные отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН)

Показатель	EP/EC, I—II линии	IP, I линия	DC, I линия	AVP, I линия
Медиана времени до прогрессирования, мес	5,1	3,6	3,5	5,6
Длительность стабилизации, мес	3,35	4,2	2,3	н/д
Медиана продолжительности жизни, мес	14,6	12,2	10,0	11,0
1-годичная выживаемость, %	57	54	41	40

ту или иную комбинацию каждой категории пациентов (табл. 14).

Гематологическая токсичность III—IV степени встречалась при всех схемах лечения, в основном - лейкопения и нейтропения. Она была наибольшей при схеме ACNU + этопозид + цисплатин (при дозе ACNU 3 мг/кг до 85,2%), а наименьшей при использовании схемы IP (у 17,9% пациентов) и EP (39,8%). Также высокий процент глубоких нейтропений отмечен при схеме таксотер + цисплатин — 37%. Тромбоцитопения при всех схемах лечения была низкой (0,7—1%), кроме схемы с ACNU, где она отмечалась у 77,8% больных. Негематологическая токсичность III—IV степени была незначительной: от 3 до 8,3%, в основном это тошнота и рвота.

В табл. 15 представлены отдаленные результаты лечения больных с распространенным МРЛ (I и II линии лечения).

Таким образом, все платиносодержащие режимы ХТ довольно эффективны при МРЛ. Режим ACNU + этопозид + цисплатин в настоящее время не используется ввиду отсутствия препарата ACNU в России. Комбинация доцетаксела с цисплатином не показала преимуществ в выживаемости и длительности эффекта по сравнению со схемой EP и не была рекомендована для применения. Наилучшие отдаленные результаты (годичная выживаемость) показали схемы EP и IP: 57 и 54% соответственно.

Исходя из всего перечисленного, на сегодняшний день стандартом I линии лечения распространенного МРЛ являются комбинации этопозид + иринотекан с препаратами платины:

1. *Схема EP*: этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> 1—3-й дни + цисплатин 75—100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день;
2. *Схема EC*: этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> 1—3-й дни + карбоплатин AUC5-6 в 1-й день;
3. *Схема IP*: иринотекан 60 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день;
4. *Схема IC*: иринотекан 60 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни + карбоплатин AUC-5 в 1-й день.

Основным методом лечения больных распространенным МРЛ является ХТ. Платиновые производные являются основным компонентом самых эффективных комбинаций.

Стандартом лечения является схема EP (этопозид + цисплатин). Схема иринотекан + цисплатин представляет не меньший интерес для дальнейшего изучения, поскольку при равной с EP переносимостью показала сходные данные 1-годичной выживаемости.

Применение карбоплатина в этих комбинациях может иметь преимущество у больных пожилого возраста, у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ослабленных и у пациентов с явлениями почечной недостаточности.

Учитывая тот факт, что большинство больных МРЛ к моменту установления диагноза имеют распространенный процесс, задачей онкологов-химиотерапевтов является разработка новых режимов и схем комбинированной химиотерапии, их сочетание с лучевой терапией, поиск новых препаратов, которые могут оказаться эффективными при МРЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Evans W.K.* et al. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for SCLC. *J. Clin. Oncol.* 1985; 3: 1471—7.
2. *Rossi A.* et al. Metaanalysis of comparison of efficiency cisplatin and carboplatin as a part of the combined chemotherapy in patients with previously untreated SCLC. *J. Clin. Oncol.* 2012; 70: 1692—3.
3. *Бычков М.Б.* Мелкоклеточный рак легкого. В кн.: Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. М.; 1995.
4. *Sundstrom S* et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in SCLC: results from a randomized phase III trial with 5 years follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4656—72.
5. *Hanna N., Bunn P.A. Jr., Langer C.* et al. Randomized phase II trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (13): 2038—43.
6. *Noda K., Nishiwaki Y., Kawahara M.* et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (2): 85—91.
7. *Schmittl A., Sebastian M., Fischer von Weikersthal L.* et al. A German multicenter. randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (8): 1798—804.
8. *Насхлетавили Д.Р.* Современные возможности консервативного лечения больных с метастазами рака молочной железы и мелкоклеточного рака легкого в головной мозг: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
9. *Ettinger D.S., Finkelscein D.M., Sarma R.P.* et al. Phase II study of paclitaxel in patients with extensive-disease small cell lung cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 1430—5.
10. *Jett J.R., Kirschling R.J., Jung S.H.* et al. A phase II study of paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in previously untreated patients with extensive-stage small cell lung cancer. A study of the North Central Cancer Treatment Group. *Semin. Oncol.* 1995; 22 (Suppl. 6): 75—7.
11. *Hesketh P.J., Crowley J., Burris H.A.* et al. Evaluation of docetaxel in previously untreated extensive-stage small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group phase II trial. *Cancer J. Sci. Am.* 1999; 5: 237—41.
12. *Кузьминов А.Е.* Разработка новых режимов химиотерапии диссеминированного мелкоклеточного рака легкого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.

## REFERENCES

1. *Evans W.K.* et al. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for SCLC. *J. Clin. Oncol.* 1985; 3: 1471—7.

2. Rossi A. et al. Metaanalysis of comparison of efficiency cisplatin and carboplatin as a part of the combined chemotherapy in patients with previously untreated SCLC. *J. Clin. Oncol.* 2012; 70: 1692—3.
3. Bychkov M.B. Small cell lung cancer. In book "Lung cancer," edited M.I. Davydov and B.Y. Polotskiy. Moscow, 1995 (in Russian).
4. Sundstrom S. et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in SCLC: results from a randomized phase III trial with 5 years follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4656—72.
5. Hanna N., Bunn P.A.Jr., Langer C. et al. Randomized phase II trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (13): 2038—43.
6. Noda K., Nishiwaki Y., Kawahara M. et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N. Eng. J. Med.* 2002; 346 (2): 85—91.
7. Schmittel A., Sebastian M., Fischer von Weikersthal L. et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (8): 1798—804.
8. Naskhletashvili D.R. Modern possibilities of conservative treatment of patients with metastatic breast cancer and lung cancer to the brain. Abstract of Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2002 (in Russian).
9. Ettinger D.S., Finkelscein D.M. Sarma R.P. et al. Phase II study of paclitaxel in patients with extensive-disease small cell lung cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1995, 13:1430—5.
10. Jett J.R., Kirschling R.J., Jung S.H. et al. A phase II study of paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in previously untreated patients with extensive-stage small cell lung cancer. A study of the North Central Cancer Treatment Group. *Semin Oncol* 1995; 22 (Suppl. 6): 75—7.
11. Hesketh P.J., Crowley J., Burris H.A. et al. Evaluation of docetaxel in previously untreated extensive-stage small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group phase II trial. *Cancer J. Sci. Am.* 1999; 5: 237—41.
12. Kuz'minov A.E. Development of new chemotherapy regimens metastatic small cell lung cancer. Abstract of Candidate of Medical Sciences. Moscow; 2007 (in Russian).

Поступила 04.03.13

## ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА — ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.277.3.032.14:616-006.04].036.8.076.9

В.С. Покровский<sup>1</sup>, Е.М. Трещалина<sup>1</sup>, Е.В. Лукашева<sup>2</sup>, Л.А. Седакова<sup>1</sup>

### РАЗРАБОТКА РЕЖИМА ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ L-ЛИЗИН-АЛЬФА-ОКСИДАЗЫ ИЗ *TRICHODERMA CF. AUREOVIRIDE* RIFAI ВКМФ-4268 ПОД КОНТРОЛЕМ ПЕРЕНОСИМОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

<sup>1</sup>ФГБУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина" РАМН, 115478, г. Москва; <sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, 117198, г. Москва

Изучены различные дозы и режимы внутривенного применения L-лизин-альфа-оксидазы на моделях опухолей мышей под контролем эффективности и переносимости. Оптимальная выбранная схема предусматривает введение первой относительно высокой стартовой дозы и последующих поддерживающих доз, составляющих 1/2 или 2/3 от первой ("дискретный" режим). Показана эффективность и удовлетворительная переносимость режима "дискретный" при 5-кратном курсе внутривенного введения в суммарных дозах 450—550 Ед/кг. К лечению L-лизин-альфа-оксидазой в "дискретном" режиме чувствительны следующие опухоли мышей: аденокарцинома молочной железы Са755, меланома В16, аденокарцинома толстой кишки — АКАТОЛ, рак шейки матки РШМ-5, эпидермоидная карцинома легкого Льюис и плазмоцитомы МОПС-406 (TROmax = 57—92%).

Ключевые слова: L-лизин-альфа-оксидаза, противоопухолевая активность, внутривенное введение.

#### DEVELOPMENT OF INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF L-LYSINE-ALPHA-OXIDASE FROM *TRICHODERMA CF. AUREOVIRIDE* RIFAI ВКМФ-4268 REGIME CONTROLLED BY SAFETY AND EFFICACY OF TREATMENT

V.S. Pokrovsky<sup>1</sup>, E.M. Treshalina<sup>1</sup>, E.V. Lukasheva<sup>2</sup>, L.A. Sedakova<sup>1</sup><sup>1</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation; <sup>2</sup> People's Friendship University, 117198, Moscow, Russian Federation

Various doses and modes of intravenous L-lysine-alpha-oxidase application on tumor models in mice under the control of efficacy and tolerability have been studied. Optimal choice scheme provides introduction of the first relatively high starting dose and subsequent maintenance doses comprising 1/2 or 2/3 of the first ("discrete" mode). The efficiency and an acceptable tolerability has been shown during "discrete" 5-fold treatment course with intravenous cumulative doses of 450-550 U/kg. By treating L-lysine-alpha-oxidase in the "discrete" mode following tumor-bearing mice have been sensitive: breast adenocarcinoma Sa755, B16 melanoma, adenocarcinoma of the colon AKATOL, cervical cancer, cervical 5, epidermoid carcinoma and Lewis lung plasmacytoma CI-406 (TROmax = 57-92%).

Key words: L-lysine-alpha-oxidase, antitumor activity, intravenous.