

М. Р. Личиницер

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ХИМИОТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

M. R. Lichinitser

ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS OF CHEMOTHERAPY IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

В последние годы значение современной химиотерапии (ХТ) немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) возрастает в связи с низкими результатами хирургического лечения, появлением новых эффективных противоопухолевых препаратов и достижениями клинических молекулярно-биологических исследований.

Сегодня 5-летняя выживаемость после операции при IA стадии НМРЛ составляет 72%, при IB — только 46%, при IAB — только 30–34%, при IIAB — 10–23%. Приведенные данные показывают, что существующая классификация TNM является недостаточной для предсказания прогноза. Даже при ранних стадиях рака легкого часто имеет место метастазирование.

В ближайшее время позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) станет обязательным компонентом обследования больных до операции. При этом число больных с реально начальной стадией заболевания значительно уменьшится. Очень удачно прокомментировал такую ситуацию выдающийся хирург, академик М. И. Давыдов: «Когда мы будем иметь данные ПЭТ у всех хирургических больных с НМРЛ, нам некого будет оперировать!» Конечно, роль хирургии остается значительной, но с развитием современной ХТ и биотерапии связаны реальные надежды.

Лучшие режимы I линии ХТ при метастатическом НМРЛ включают комбинации цисплатин (карбоплатин) + паклитаксел (или доцетаксел), цисплатин (карбоплатин) + гемцитабин, цисплатин (карбоплатин) + винорельбин.

Однолетняя выживаемость при применении этих режимов составила 31–46%, а 2-летняя выживаемость остается очень низкой — 11–12%. При достижении полной или частичной ремиссии выживаемость больных не увеличивается. Нет различий в результатах применения указанных комбинаций противоопухолевых препаратов. Между тем в результате метаанализа установлено, что некоторое преимущество во времени до прогрессирования и в выживаемости имеет режим гемцитабин + цисплатин (карбоплатин).

Главным итогом многочисленных клинических исследований является заключение о том, что применение платиносо-

Given poor outcomes of surgical treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), development of novel anticancer drugs and achievements in clinical molecular biology increased the role of chemotherapy (CT) in management of this patient category over the last years.

Surgical treatment for NSCLC provides a 5-year survival of 72% in stage IA, but only 32.9% in stage IB, 30 to 34% in stage IAB and 10–23% in stage IIAB. This means that the current TNM classification is not sufficient to make disease prognosis. Metastasis is often seen even in early lung cancer.

In the near future positron emission tomography (PET) will become a standard preoperative assessment. This will result in reduction in the number of true early cancer cases. As commented the outstanding surgeon Academician M. I. Davydov: “We shall have no patients to operate on, when PET findings for all NSCLC cases are available!”. No doubt, surgery will continue to play the important role, however we place our hope on CT and biototherapy too.

Best first line CT regimens used in NSCLC include the following combinations: cisplatin (carboplatin) + paclitaxel (or docetaxel), cisplatin (carboplatin) + gemcitabine, cisplatin (carboplatin) + vinorelbine. One-year survival after CT with these regimens is 31 to 46%, though the 2-year survival remains low (11–12%). Response (complete plus partial response) to CT has no effect on survival. There is no difference in response to individual regimens listed above. However, meta-analysis has found some benefit in terms of time to progression and survival of the regimen gemcitabine plus cisplatin (carboplatin).

A large number of clinical trials completed by now demonstrated that platinum-based CT cannot ensure further progress in the treatment for metastatic NSCLC.

It should be noted that efficacy of modern CT schedules is much greater in early disease. For instance, objective (complete + partial) response to neoadjuvant chemotherapy in stage I–III NSCLC is 45–70% for carboplatin + paclitaxel, 40–70% for cisplatin + gemcitabine, 70% for cisplatin + irinotecan combinations. The combination of cisplatin and

державших режимов сегодня не обеспечивает дальнейший прогресс в лечении метастатического НМРЛ.

Принципиально важно отметить, что эффективность современных режимов ХТ несопоставимо выше при ранних стадиях болезни. Это подтверждается при проведении неoadъювантной ХТ НМРЛ (I—III стадии). Частота полных и частичных ремиссий составляет для комбинации карбоплатин + паклитаксел 45—70%, цисплатин + гемцитабин — 40—70%, цисплатин + иринотекан — 70%. Частота полных и частичных ремиссий для комбинации цисплатин + гемцитабин составляет 25—40% при наличии метастазов и 60—75% при локализованном операбельном раке легкого.

Большие надежды связаны с новыми режимами без препаратов платины, которые показали высокую частоту полных и частичных ремиссий (50—70%). Среди них гемцитабин + винорельбин ± паклитаксел, иринотекан + капецитабин, доцетаксел + капецитабин и др. В ближайшее время будут получены данные о времени до прогрессирования и о выживаемости для этих режимов.

Значительный прогресс в лечении больных с локализованным раком легкого (III стадия) достигнут при сочетании неoadъювантной ХТ и лучевой терапии с последующей операцией.

Ниже перечислены лучшие режимы лечения, изученные в последние годы.

- Доцетаксел 30 мг/м² + карбоплатин АUC=3 еженедельно с лучевой терапией (2 Гр в день, 60 Гр). При IIIB стадии полные и частичные ремиссии получены у 91% больных. Однолетняя выживаемость составила 76%, 2-летняя — 61%.
- Цисплатин 80 мг/м² в 1, 22, 43, 64-й дни + гемцитабин 1250 мг/м² в 1, 8, 22, 29-й дни; затем 600 мг/м² в 43, 50, 64, 71-й дни в сочетании с лучевой терапией. Частота полных и частичных ремиссий — 74% (частота полных ремиссий 40%). Однолетняя выживаемость 68%, 2-летняя — 37%, 3-летняя — 28%.
- Паклитаксел 225 мг/м² в 1-й день; 135 мг/м² в 43, 64-й дни + цисплатин 80 мг/м² в 1, 22, 43, 64-й дни в сочетании с лучевой терапией. Частота полных и частичных ремиссий — 67% (частота полных ремиссий — 33%). Однолетняя выживаемость составила 62%, 2-летняя — 29%, 3-летняя — 19%.
- Винорельбин 25 мг/м² в 1, 8, 15, 22, 29-й дни; 15 мг/м² в 43, 50, 64, 71-й дни + цисплатин 80 мг/м² в 1, 22, 43, 64-й дни в сочетании с лучевой терапией. Частота полных и частичных ремиссий — 73% (частота полных ремиссий — 44%). Однолетняя выживаемость составила 65%, 2-летняя — 40%, 3-летняя — 23%.

Достижения фундаментальной науки улучшили понимание биологической характеристики НМРЛ. Сегодня очевидно, что очень скоро классификация TNM будет дополнена данными о молекулярно-биологических маркерах (био-TNM).

На рис. 1 и 2 показаны результаты исследований по изучению экспрессии p53, Bcl-2, Вах при I стадии НМРЛ под руководством академика М. И. Давыдова. Отсутствие экспрессии p53 и высокая экспрессия Bcl-2 предсказывают высокий лечебный результат после операции. Больные с p53+, Bcl-2- являются кандидатами для неoadъювантной терапии.

Новые данные получены при изучении экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста I и II типа (EGFR и HER-2). К настоящему времени установлено, что гиперэкспрессия EGFR в первичной опухоли предсказывает уменьшение выживаемости после операции. Гиперэкспрессия EGFR обнаружена в 80% случаев при плоскоклеточном раке, в 50% случаев при аденокарциноме и крупноклеточном раке. Частота гиперэкспрессии

gemcitabine demonstrates a response 25 to 40% in metastatic disease and 60 to 75% in localized operable lung cancer. There are many such examples.

We place much hope on novel schedules without cisplatin (carboplatin) demonstrating a high response reaching 50 to 70%. These are gemcitabine + vinorelbine + paclitaxel, irinotecan + capecitabine, docetaxel + capecitabine and others. Data on time to progression and survival for these schedules are expected in the near future.

There was a significant progress in the treatment for localized lung cancer (stage III) owing to neoadjuvant chemotherapy in combination with irradiation and surgery to follow.

The best treatment regimens studied over the last years are as follows.

- Docetaxel 30 mg/m² + carboplatin AUC=3 weekly plus radiotherapy (2 Gy daily, 60 Gy). Complete plus partial response in stage IIIB is 91%, 1-year survival is 76%, 2-year survival is 61%.
- Cisplatin 80 mg/m² on days 1, 22, 43, 64 plus gemcitabine 1250 mg/m² days 1, 8, 22, 29; followed by 600 mg/m² days 43, 50, 64, 71 in combination with irradiation. Complete plus partial response is 74% (complete response 40%), 1-year survival is 68%, 2-year survival is 37%, 3-year survival is 28%.
- Paclitaxel 225 mg/m² day 1; 135 mg/m² days 43, 64 plus cisplatin 80 mg/m² days 1, 22, 43, 64 in combination with irradiation. Complete plus partial response is 67% (complete response 33%). 1-, 2- and 3-year survival rates are 62, 29 and 19% respectively.
- Vinorelbine 25 mg/m² days 1, 8, 15, 22, 29; 15 mg/m² days 43, 50, 64, 71 plus cisplatin 80 mg/m² days 1, 22, 43, 64 in combination with irradiation. Complete plus partial response is 73% (complete response 44%). Respective 1-, 2- and 3-year survival rates are 65, 40 and 23%.

A achievement in fundamental research improved our understanding of NSCLC biology. It is clear not only for lung cancer that the TNM classification will soon be supplemented with indicators of molecular biological markers (bioTNM).

Figs. 1 and 2 summarize outcomes of studies of p53, Bcl-2, Вах expression in stage I NSCLC performed by a group headed by Academician M. I. Davydov. No p53 expression and high Bcl-2 expression predict a good postoperative outcome. Patients with p53-positive and Bcl-2-negative tumors are candidates for neoadjuvant chemotherapy.

New data were obtained as a result of study of epidermal growth factor receptors types I and II (EGFR and HER-2). It was found that EGFR overexpression in the primary predicted low survival following surgery. EGFR overexpression was discovered in 80% of squamous-cell carcinoma, 50% of adenocarcinomas and large-cell carcinomas. The overexpression was found at different frequency in stage I—II (20—25%) and III (50%) cancer. Median survival of patients with EGFR-positive tumors was 18 months, 2-year survival being 43% vs 50 months and 70% for EGFR-negative cases.

New EGFR inhibitors (cetuximab, gefitinib (Iressa), erlotinib (Tarceva)) are rather promising. These drugs potentiate chemo- and radiotherapy effects in NSCLC and also possess antitumor activity. Response to gefitinib (Iressa) in first line treatment for adenocarcinoma with bronchialveolar involvement is 38%.

HER-2 overexpression in NSCLC is of prognostic and therapeutic value. Overexpression 2+ and 3+ (immunohistochemical assay) is found in 16% of cases (adenocarcinoma 35%, large-cell carcinoma 20%, squamous-cell carcinoma 1%). Only overex-

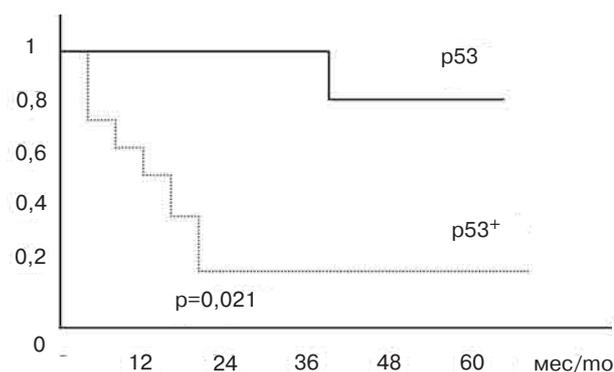


Рисунок 1. Влияние экспрессии p53 на выживаемость больных НМРЛ.

Figure 1. Effect of p53 expression on survival in NSCLC.

прессии различается при I—II стадии (20—25%) и при III стадии (50%). Медиана выживаемости больных при EGFR+ составила 18 мес, 2-летняя выживаемость — 43%, а при EGFR— — 50 мес и 70% соответственно.

Значительные перспективы связаны с использованием новых лекарств, которые ингибируют EGFR (цетуксимаб, gefitinib (Иресса), эрлотиниб (Тарцева)). Эти препараты потенцируют эффекты ХТ и лучевой терапии при НМРЛ. Они обладают самостоятельной противоопухолевой активностью.

Например, gefitinib (Иресса) в I линии лечения аденокарциномы с бронхоальвеолярным компонентом эффективен в 38% наблюдений.

Обнаружение гиперэкспрессии HER-2 при НМРЛ привлекает внимание с прогностической и лечебной позиции. Гиперэкспрессия «++» и «+++» (иммуногистохимический метод) наблюдается в 16% случаев (аденокарцинома — 35%, крупноклеточный рак — 20%, плоскоклеточный рак — 1%). Для предсказания плохого прогноза важен только результат «+++», что имеет место в 3—4% случаев.

Для таких случаев целесообразно применение герцептина в комбинации с ХТ (цисплатин + гемцитабин). Частота полных и частичных ремиссий при неоперабельном плоскоклеточном раке легкого составила 83%, среднее время до прогрессирования 8 мес.

При многих злокачественных опухолях усиленный ангиогенез предсказывает плохой прогноз. Это доказано и при НМРЛ,

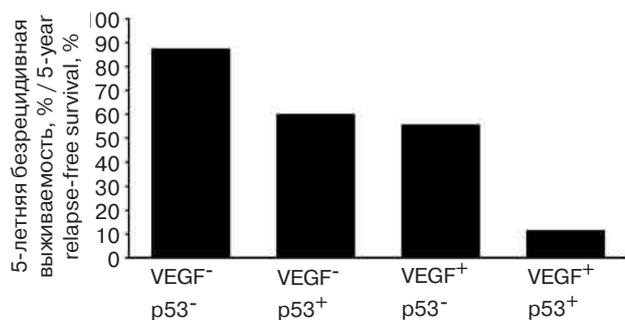


Рисунок 3. Прогностическая роль совместной экспрессии VEGF и p53 при НМРЛ I стадии.

Figure 3. Prognostic value of VEGF and p53 coexpression in stage I NSCLC.

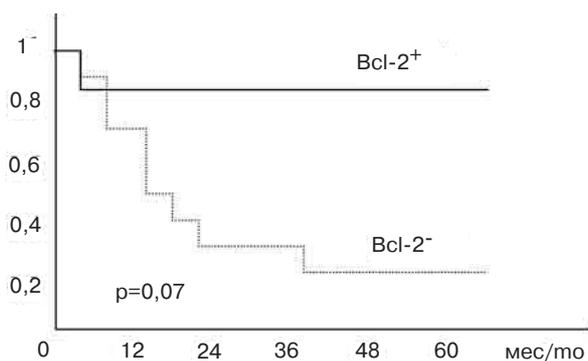


Рисунок 2. Влияние экспрессии Bcl-2 на выживаемость больных НМРЛ.

Figure 2. Effect of Bcl-2 expression on survival in NSCLC.

pression 3+ (3—4% of cases) is indicative of poor prognosis. Herceptin in combination with chemotherapy (cisplatin + gemcitabine) may be useful in such cases. Complete plus partial response in inoperable squamous-cell cancer is 83%, mean time to progression is 8 months.

Enhanced angiogenesis is indicative of poor prognosis in many cancer types. This is true for NSCLC too, more so in combination with overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and p53 overexpression (fig. 3).

There was intense discussion of a very delicate problem of inter-relationship between growth of the primary and metastases after new antiangiogenic drugs such as bevacizumab (Avastin) became clinically available.

It was demonstrated on a murine model of lung carcinoma that the primary tumor held in metastasis growth, and intense micrometastasis growth was observed after removal of the primary. While administration of an antiangiogenic drug Angiostatin blocked metastasis development (fig. 4). This fundamental find-

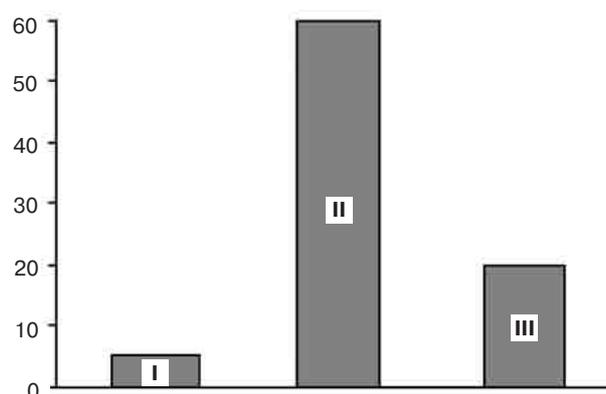


Рисунок 4. Динамика размеров метастазов в легких.

I — до удаления опухоли; II — после удаления опухоли; III — введение ангиостатина после удаления опухоли блокирует развитие метастазов.

Figure 4. Changes in lung metastasis size.

I — before removal of the primary; II — after removal of the primary; III — angiostatin administration after removal of the primary block metastasis growth.

особенно в сочетании гиперэкспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) с гиперэкспрессией p53 (рис. 3).

Проблема взаимоотношения роста первичной опухоли и метастазов получила новое обсуждение в связи с введением в клиническую практику новых антиангиогенных лекарств, в частности бевасизумаба (Авастина).

В экспериментах с карциномой легкого у мышей было показано, что первичная опухоль сдерживает рост метастазов. После удаления опухоли отмечается интенсивный рост микрометастазов. При этом введение после операции антиангиогенного препарата Ангиостатина блокирует развитие метастазов (рис. 4).

Это классическое знание принесет еще много полезного в стратегию противоопухолевого лечения, особенно при становлении терапии против опухолевого ангиогенеза.

ing will add much to improvement of antitumor treatment strategies, especially as concerns therapy against tumor angiogenesis.

In conclusion, the current crisis in the treatment of NSCLC may be overcome by cooperative effort of basic science researchers, chemotherapists, radiologists and surgeons.

В заключение следует отметить, что существующий кризис в лечении НМРЛ может быть преодолен совместными усилиями ученых в области фундаментальных наук, химиотерапевтов, радиологов и хирургов.

Поступила 30.12.2004 / Received 30.12.2004