

ХИМИОТЕРАПИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО НЕМЕЛКО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Лечение рака легкого — одна из наиболее трудных проблем современной онкологии. По заболеваемости рак легкого занимает первое место в России и мире. В 2000 г. в России раком легкого заболело 63 000 человек, что значительно превысило число заболевших раком желудка, толстой кишки и молочной железы. Каждый четвертый мужчина, страдающий злокачественной опухолью, — больной раком легкого. Аналогичные позиции занимает рак легкого и в структуре онкологической смертности. Соотношение «заболеваемость — смертность» при раке предстательной железы составляет 17,6%, при раке молочной железы — 22,5%, при раке толстой кишки — 43,2%. При раке легкого умирают 95,6% заболевших, что свидетельствует о высокой злокачественности этого новообразования, а также о необходимости разработки новых методов предупреждения, ранней диагностики и лечения рака легкого.

Согласно классификации ВОЗ, все морфологические формы рака легкого разделяют на 2 большие группы — мелкоклеточный рак (20—25% случаев) и немелкоклеточный рак (НМРЛ). Последний составляет 75—80% всех случаев рака легкого и объединяет плоскоклеточный рак, аденокарциному и крупноклеточный рак легкого.

К моменту постановки диагноза более чем у 75% больных раком легкого имеются местнораспространенный процесс или метастазы. По данным ВОЗ, до 80% больных раком легкого на разных этапах лечения нуждаются в химиотерапии. Целью такого лечения является уменьшение опухоли, устранение различных симптомов, продление жизни больных.

Основным показателем эффективности лекарственной терапии является, как известно, продление жизни пациентов. Когда качество и продолжительность жизни равноценны, при назначении химиотерапии необходимо учитывать точку зрения больного. Несмотря на то что пациенты знают о токсичности химиотерапии, большинство из них считают, что небольшое продление жизни имеет смысл, и поэтому не хотят упустить этот шанс даже ценой некоторого кратковременного ухудшения качества жизни.

В 70—90-е гг. XX в. при НМРЛ изучалась эффективность многих цитостатиков. Однако лишь некоторые из них оказались эффективны в монорежиме более чем у 15—20% больных распространенным ранее не леченным НМРЛ. Среди этих препаратов следует отметить цисплатин, ифосфамид, митомин, метотрексат и доксорубин. До 1990 г. роль химиотерапии в лечении НМРЛ оставалась спорной. Несмотря на проведенные клинические исследования, выживаемость больных с распространенным (IV стадия) и местнораспространенным неоперабельным (III стадия) НМРЛ оставалась неизменной и довольно низкой, что указывало на незначительные

достижения в лечении этого заболевания. Пятилетняя выживаемость при НМРЛ III стадия в тот период составляла 4—8%, при IV стадии — менее 1% [2]. В связи с низкой эффективностью химиотерапии и побочными действиями цитостатиков довольно долго, до конца 80-х гг., обсуждался вопрос о том, показана ли химиотерапия больным НМРЛ.

В последние годы достигнут определенный прогресс в лекарственном лечении НМРЛ. Появление в 80-е гг. XX в. производных платины несколько улучшило отдаленные результаты лечения НМРЛ: медиана выживаемости выросла до 6,5 мес, а 1-летняя выживаемость — до 25%. В последние 10 лет появились новые препараты: паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, винорельбин, иринотекан, топотекан — которые вновь улучшили отдаленные результаты лечения НМРЛ: медиана выживаемости увеличилась до 6—9 мес, а 1-летняя выживаемость при монотерапии этими препаратами превысила 25%. При сочетании этих препаратов с цисплатином 1-летняя выживаемость при распространенном НМРЛ увеличилась до 40—50%. Данные различных рандомизированных исследований по сравнению эффективности паклитаксела, доцетаксела, винорельбина, гемцитабина и др., и наиболее эффективной симптоматической терапии (BSC — best supportive care) показали, что, несмотря на побочные действия, лечение цитостатиками приводило к объективному эффекту, улучшению качества жизни и значительному увеличению медианы выживаемости и 1-летней выживаемости. Среди многочисленных комбинаций цитостатиков стандартным режимом химиотерапии НМРЛ была признана комбинация этопозид с цисплатином.

С целью уточнения роли химиотерапии при распространенном НМРЛ Н. Raftopoulos и соавт. [5] детально проанализировали данные крупных рандомизированных клинических испытаний, проведенных с 1991 по 2001 г.

Исследованию подверглись 8468 пациентов. Медиана выживаемости была наименьшей (7,2 мес) в группе из 783 больных, получавших монотерапию цисплатином. В группе из 509 пациентов, лечившихся комбинацией цисплатина с этопозидом, она равнялась 7,8 мес. Наибольшей (9,2 мес) медиана выживаемости оказалась в группе больных, получавших цисплатин и новые цитостатики (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Данные крупных рандомизированных клинических испытаний за 10 лет (1991—2001 гг.), посвященных изучению роли химиотерапии при распространенном НМРЛ [5]

Схема лечения	Число больных	Медиана выживаемости, мес
Монохимиотерапия цисплатином	783	7,2
Цисплатин и этопозид	509	7,8
Цисплатин и новые цитостатики (таксаны, гемцитабин, винорельбин)	7176	9,2
Всего	8468	—

Таблица 2

Анализ клинических испытаний по сравнению отдаленных результатов лечения НМРЛ, проведенных ECOG с 1980 по 2000 г. [9]

Период	Число больных	Медиана выживаемости, мес	Время до прогрессирования, мес	Время от начала прогрессирования до смерти, мес
До 1990 г.	1574	5,9	2,7	2,7
После 1990 г. (применение таксанов, гемцитабина, винорельбина и др.)	1824	8,1 (> в 1,4 раза)	3,5 (> в 1,3 раза)	4,1 (> в 1,6 раза)
Всего	3398	—	—	—

М. Q. Bagstrom и соавт. (США) [1] провели метаанализ публикаций о влиянии различных режимов 1-й линии химиотерапии на выживаемость больных НМРЛ III—IV стадий. Авторы отметили, что III поколение современной химиотерапии — комбинация производных платины с таксанами, гемцитабином и винорельбином — увеличивает число объективных эффектов на 13% ($p=0,001$) и медиану выживаемости на 4% ($p=0,001$) по сравнению со II поколением (комбинация производных платины с другими цитостатиками). В метаанализе были использованы данные 8 крупных клинических испытаний, в которые было включено 3296 пациентов с НМРЛ.

J. H. Schiller и соавт. (США) [9] представили анализ исследований ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) по сравнению отдаленных результатов лечения больных распространенным НМРЛ, получавших различные схемы химиотерапии. Эти исследования проводились с 1980 по 2000 г. В анализ были включены 3398 больных, которые были разделены на 2 группы. Первую группу составили 1574 больных, лечившиеся до 1990 г., 2-ю — 1824 пациента, лечившиеся после 1990 г., т. е. получавшие новые цитостатики: таксаны, гемцитабин, винорельбин и др. Медиана выживаемости в 1-й группе была 5,9 мес, во 2-й — 8,1 мес, т. е. в 1,4 раза больше. Время до прогрессирования

в 1-й группе составило 2,7 мес, во 2-й — 3,5 мес, т. е. увеличилось в 1,3 раза. Интервал времени от начала прогрессирования до смерти в 1-й группе был 2,7 мес, а во 2-й — 4,1 мес, т. е. также увеличился в 1,6 раза. Авторы приводят ряд других характеристик, которые претерпели изменения за эти годы. Так, до 1990 г. потеря веса более 10 кг наблюдалась у 15,4% больных, а после 1990 г. — лишь у 11,9%. Число больных с более чем 1 метастазом во 2-й группе уменьшилось в 2 раза (45,3 и 22,8% соответственно), а интервалы от момента установления диагноза до начала лечения — с 1,4 мес до 1 мес (табл. 2).

G. Scagliotti и соавт. [7] провели III фазу клинических исследований по сравнению эффективности 3 платиносодержащих схем при распространенном НМРЛ. Результаты исследования были доложены на конгрессе ASCO (American Society of Clinical Oncology) в 2001 г. В исследование были включены 612 больных распространенным НМРЛ, ранее не получавшие химиотерапию или лучевую терапию. Больные были разделены на 3 равные группы по 204 чел. Первая группа получала химиотерапию комбинацией цисплатина с гемцитабином, 2-я — комбинацией карбоплатина с паклитакселом, 3-я — комбинацией цисплатина с винорельбином.

Таблица 3

Сравнительная оценка эффективности различных схем комбинированной химиотерапии у больных НМРЛ III—IV стадий [11]

Комбинация	Число больных	ОЭ, %	Медиана выживаемости, мес	1-летняя выживаемость, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Токсичность III—IV степени		
						нейтропения, %	фебрильная нейтропения, %	тромбоцитопения, %
Цисплатин и паклитаксел	159	31	8,1	36	4,4	8,8	1,9	0,6
Цисплатин и гемцитабин	160	36	8,8	33*	5,6	10,6	2,5	11,3
Паклитаксел и гемцитабин	161	27	6,9	27**	3,9	8,1	1,2	1,9
Всего	480	—	—	—	—	—	—	—

Здесь и в табл. 4—7: ОЭ — объективный эффект.

* $p=0,9$ при сравнении с группой больных, получавших цисплатин и паклитаксел.

** $p=0,09$ при сравнении с группой больных, получавших цисплатин и паклитаксел.

Таблица 4

III фаза рандомизированного исследования ECOG-1594 по сравнению различных комбинаций цитостатиков при распространенном НМРЛ (1-я линия лечения) [9]

Комбинация	Число больных	ОЭ, %	Стабилизация, %	Токсичность III—IV степени			
				нейтропения, %	тромбоцитопения, %	анемия, %	фебрильная нейтропения, %
Цисплатин + паклитаксел	288	21	18	75	6	13	16
Цисплатин + гемцитабин	288	22	18	63	50	28	4
Цисплатин + доцетаксел	289	17	25	69	3	15	11
Карбоплатин + паклитаксел	290	17	23	63	10	10	4
Всего	1155	—	—	—	—	—	—

Объективный эффект наблюдался у 30, 32 и 30% больных, медиана выживаемости составила 9,8 мес, 9,9 мес и 9,5 мес, 1-летняя выживаемость — 37, 43 и 37% соответственно. Таким образом, эффективность всех схем химиотерапии оказалась одинаковой.

ЕОRTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) провела III фазу крупного клинического испытания по сравнению эффективности комбинаций паклитаксела с гемцитабином, цисплатина с гемцитабином и цисплатина с паклитакселом [11]. В исследование были включены 480 ранее не лечившихся пациентов НМРЛ IIIB—IV стадий. Больные были сходны по возрасту и общему состоянию, у 79% была IV стадия заболевания (табл. 3). Авторы сделали заключение, что изученные схемы комбинированной химиотерапии статистически достоверно не отличаются по числу объективных эффектов, медиане выживаемости и 1-летней выживаемости. Была отмечена тенденция к более низкой эффективности комбинации паклитаксела с гемцитабином.

J. H. Schiller и соавт. [8] представили данные крупного рандомизированного исследования ECOG-1594, в котором сравнивалась эффективность комбинаций цисплатин + гемцитабин, цисплатин + доцетаксел и карбоплатин + паклитаксел со «стандартным» режимом цисплатин + паклитаксел (табл. 4). Авторы отметили, что объективный эффект во всех группах был практически одинаковым с тенденцией к увеличению в группах больных, получавших комбинации цисплатина с паклитакселом и цисплатина с гемцитабином (статистической достоверности не отмечено). Медиана выживаемости и 1-летняя выживаемость также были одинаковы. В то же время 2-летняя выживаемость была больше в группе больных, получавших комбинацию цисплатина с гемцитабином (13%), по сравнению с контрольной группой (10%). Токсичность III—IV степени была наибольшей в группе больных, получавших комбинацию цисплатина с паклитакселом. Авторы пришли к заключению, что все 4 схемы

переносимы и могут использоваться для лечения НМРЛ. При НМРЛ эффективна комбинация гемцитабин + цисплатин. Сложности, связанные с введением цисплатина, и его побочные действия привели к тому, что в настоящее время проводятся клинические испытания комбинации гемцитабина с карбоплатином. Карбоплатин представляет собой альтернативу цисплатину и не оказывает многих побочных действий, характерных для последнего. Возможно, результаты текущих исследований позволят рекомендовать комбинацию гемцитабина с карбоплатином для 1-й линии лечения НМРЛ.

Е. Massarelli и соавт. [4] провели ретроспективный анализ данных различных клиник США и Великобритании по

Таблица 5

Ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения больных НМРЛ, получивших 2 линии химиотерапии с включением производных платины и доцетаксела [4]

Линии химиотерапии	Схема химиотерапии	ОЭ, %	ОЭ + стабилизация
1-я	Комбинации с производными платины	20,9	62,8
2-я	Доцетаксел	16,3	↓
3-я и 4-я	Гемцитабин + производные платины	0—2,3	21,4

При всех линиях химиотерапии 1-летняя выживаемость — 81,2%; 2-летняя — 18,7%.

отдаленным результатам лечения больных НМРЛ, получивших 2 линии химиотерапии с включением производных платины и доцетаксела. Объективный эффект отмечался у 20,9% пациентов после 1-й линии лечения, у 16,3% — после 2-й линии и только у 0—2,3% — после 3-й и 4-й линий лечения, подразумевавших применение гемцитабина в комбинации с другими препаратами. Объективный эффект и стабилизация после 1-й линии наблюдались у 62,8% больных, а после 3-й и 4-й линий — лишь у 21,4%. Общая 1-летняя выживаемость при всех линиях химиотерапии была 81,2%, а 2-летняя — 18,7%. Авторы пришли к заключению о низкой эффективности 2-й линии химиотерапии НМРЛ и о минимальной эффективности 3-й и 4-й линий и указали на необходимость разработки новых схем лечения (табл. 5).

R. M. Rudd и соавт. [6] в Великобритании провели III фазу клинических испытаний по сравнению комбинации GC (гемцитабин и карбоплатин) со схемой MIP (митомидин, ифосфамид и цисплатин). В исследование были включены 422 больных распространенным НМРЛ. В 1-й группе (212 больных) гемцитабин вводили в дозе 1200 мг/м² в 1-й и 8-й дни, карбоплатин, AUC=5 в 1-й день. Лечение проводили каждые 3 нед. Во 2-й группе (210 больных) митомидин вводили в дозе 6 мг/м², ифосфамид — в дозе 3 г/м², цисплатин — в дозе 50 мг/м² в 1-й день 1 раз в 3 нед. В обеих группах проводили 4 курса лечения. Число объективных эффектов в обеих группах было одинаково: 37% в 1-й группе и 40% во 2-й, однако медиана выживаемости была статистически достоверно выше в 1-й группе (10 и 6,5 мес соответственно, $p=0,004$). В 1-й группе госпитализация потребовалась только в 14% курсов, во 2-й — в 89%. Тошнота, рвота и алоpecia статистически достоверно реже наблюдались также в 1-й группе ($p<0,001$).

A. M. Davis и соавт. (США) [3] представили результаты II фазы клинических испытаний SWOG (Southwestern Oncology Group) по лечению больных НМРЛ III стадии с плохим прогнозом. Они получали химиотерапию карбоплатином и

этопозидом и лучевую терапию с последующей химиотерапией паклитакселом с целью консолидации. Карбоплатин вводили в дозе 200 мг/м² в 1-й, 3-й, 29-й и 31-й дни, этопозид в дозе 50 мг/м² с 1-го по 4-й и с 29-го по 32-й дни. Лучевая терапия проводилась с 1-го дня лечения в разовой очаговой дозе 1,8—2,0 Гр и суммарной очаговой дозе 61 Гр. Паклитаксел вводили в дозе 175 мг/м² 1 раз в 3 недели, начиная с 11-го дня 3-го цикла химиотерапии. Лечение по этой схеме получили 56 больных. Объективный эффект после химиолучевой терапии был достигнут у 49%, после лечения паклитакселом он увеличился до 58%. Медиана выживаемости составила 10,3 мес, 2-летняя выживаемость — 27%. Нейтропения и тромбоцитопения III—IV степеней наблюдались у 45% и 23% пациентов соответственно. Авторы сравнили полученные результаты с данными проведенного ими ранее исследования, в котором не применялся паклитаксел. Было отмечено, что, несмотря на увеличение объективного эффекта в 2 раза (58% и 29% соответственно), добавление паклитаксела к схеме не увеличило медианы выживаемости и 2-летней выживаемости. По-видимому, это связано с высокой смертностью от осложнений лечения (9,2%) в группе больных, получавших паклитаксел.

Наконец, D. Thompson и соавт. [10] сообщили результаты рандомизированного исследования, в которое были включены 243 больных с распространенным НМРЛ. Целью работы было сравнить эффективность двух- и трехкомпонентных комбинаций III поколения. Общее состояние больных по шкале ВОЗ оценивалось в 0—2 балла. Характеристики больных во всех группах были одинаковыми. Две группы получали трехкомпонентные комбинации с включением производных платины, еще 2 — двухкомпонентные комбинации без производных платины. Статистически достоверных различий в числе объективных эффектов, медиане выживаемости и 1-летней выживаемости между группами отмечено не было. Гематологическая токсичность

Таблица 6

Рандомизированное исследование эффективности комбинированной химиотерапии III поколения при НМРЛ [10]

	Паклитаксел + карбоплатин + гемцитабин (n=71)	Паклитаксел + карбоплатин + винорельбин (n=65)	Паклитаксел + гемцитабин (n=64)	Гемцитабин + винорельбин (n=67)
ОЭ, %	34	42	29	29
Медиана выживаемости, мес	10,3	5,0	7,8	11,3
1-летняя выживаемость, %	38	32	40	49
Схемы химиотерапии	Паклитаксел, 200 мг/м ² в 1-й день, карбоплатин, AUC=5 в 1-й день, гемцитабин, 1 г/м ² в 1-й и 8-й дни, 1 раз в 3 нед	Паклитаксел, 200 мг/м ² в 1-й день, карбоплатин, AUC=6 в 1-й день, винорельбин, 20 мг/м ² в 1-й, 8-й и 15-й дни, 1 раз в 3 нед	Паклитаксел, 200 мг/м ² в 1-й день, гемцитабин, 1 г/м ² в 1-й, 8-й и 15-й дни, 1 раз в 3 нед	Гемцитабин, 1 г/м ² в 1-й, 8-й и 15-й дни, винорельбин, 20 мг/м ² в 1-й, 8-й и 15-й дни, 1 раз в 4 нед

n — число больных.

Таблица 7

Эффективность гемцитабина в комбинации с таксанами и винорельбином (1998—2000)

Комбинация	Число больных	ОЭ, %	Медиана выживаемости, мес
Гемцитабин + паклитаксел	254	22—46	7,5—14,0
Гемцитабин + доцетаксел	108	25—44	10,1—13,0
Гемцитабин + винорельбин	234	27—46	9,0—12,1

была выше в группе, получавшей комбинацию паклитаксел + карбоплатин + гемцитабин. Однако госпитализация по поводу фебрильной нейтропении чаще требовалась в группах больных, получавших комбинации паклитаксел + карбоплатин + винорельбин и паклитаксел + гемцитабин. Результаты этого исследования показали, что преимуществ при добавлении третьего цитостатика в активные двухкомпонентные комбинации не отмечается. Все 4 комбинации III поколения имели одинаковую эффективность, независимо от включения производных платины (табл. 6).

Учитывая, что не всем больным можно рекомендовать производные платины, особый интерес вызывают комбинации, не содержащие этих препаратов. При НМРЛ наиболее активно изучаются комбинации на основе гемцитабина. Опубликован ряд сообщений по использованию комбинаций этого препарата с паклитакселем, доцетакселем и винорельбином. Объективный эффект при применении этих комбинаций составляет 22—46%, медиана выживаемости — 7,5—14,0 мес (табл. 7).

Заключение

1. Современными стандартами химиотерапии НМРЛ являются следующие комбинации:

- а) паклитаксел + цисплатин;
- б) паклитаксел + карбоплатин;
- в) гемцитабин + карбоплатин;
- г) гемцитабин + цисплатин;
- д) винорельбин + цисплатин;
- е) доцетаксел + цисплатин;
- ж) этопозид + цисплатин.

Эти комбинации одинаково эффективны при НМРЛ, поэтому выбор зависит от предпочтений врача и больного, профиля токсичности и стоимости лечения.

2. Вторая линия химиотерапии НМРЛ характеризуется низкой эффективностью (не более 21%), что требует разработки новых схем и режимов лечения.

3. Трехкомпонентные режимы химиотерапии НМРЛ не имеют преимуществ по сравнению с двухкомпонентными и лишь увеличивают токсичность лечения.

4. Карбоплатин является альтернативой цисплатину и, возможно, сможет заменить его в схемах комбинированной химиотерапии.

5. Неплатиносодержащие схемы комбинированной химиотерапии НМРЛ могут использоваться наравне с платиносодержащими, особенно когда препараты платины противопоказаны.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Baggstrom M. Q., Sosinski M. A., Hensing T. A.* Third generation chemotherapy regimens improve survival over second generation regimens in stage IIIB—IV NSCLC: a metaanalysis of the published literature // *Proc. ASCO.* — 2002. — Vol. 21. — P. 306a.
2. *Bunn P. A., Kelly K.* New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in NSCLC: a review of the literature and future directions // *Clin. Cancer Res.* — 1998. — Vol. 4, № 11. — P. 2849—2858.
3. *Davis A. M., Lau D. H., Growley J. et al.* Concurrent carboplatin/etoposide and radiation followed by paclitaxel for poor risk stage III NSCLC: a Southwest Oncology Group phase II trial // *Proc. ASCO.* — 2002. — Vol. 21. — P. 298a.
4. *Massarelli E., Andre F., Liu D. et al.* A retrospective analysis of the outcome in patients who received two prior chemotherapy regimens including platin and docetaxel for recurrent NSCLC // *Proc. ASCO.* — 2002. — Vol. 21. — P. 331a.
5. *Raftopoulos H., Gralla R. J., Bria E. et al.* Assessing the role of chemotherapy in advanced NSCLC: a comprehensive review of large, randomized trial 1991—2001 // *Proc. ASCO.* — 2002. — Vol. 21. — P. 322a.
6. *Rudd R. M., Gover N. H., James L. E. et al.* Phase III randomized comparison of gemcitabine and carboplatin with mitomycin, ifosfamide and cisplatin (MIP) in advanced NSCLC // *Proc. ASCO.* — 2002. — Vol. 21. — P. 292a.
7. *Scagliotti G., De Marinis F., Rinaldi M. et al.* Phase III randomised trial comparing three platinum-based doublets in NSCLC // *Proc. ASCO.* — 2001. — Vol. 20. — P. 308a.
8. *Schiller J., Harrington D., Belani C. et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced NSCLC // *New Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 10. — P. 92—98.
9. *Schiller J. H., Bernardo P., Harrington D. et al.* Comparison of outcome and patients characteristics in advanced NSCLC: analysis of ECOG 1980—2000 // *Proc. ASCO.* — 2002. — Vol. 21. — P. 304f.
10. *Thompson D., Hainthworth J., Bums H. et al.* Prospective randomized study of four third generation chemotherapy regimens in patients with advanced NSCLC // *Proc. ASCO.* — 2001. — Vol. 20. — P. 314a.
11. *Van Meerbeeck J., Smit F., Lianes D. et al.* A EORTC randomized phase III trial of three chemotherapy regimens in advanced NSCLC // *Proc. ASCO.* — 2001. — Vol. 20. — P. 308.