
ОБЗОРЫ

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

М.Г. Матяш, Е.И. Симолина, В.Е. Гольдберг

В течение последних 30 лет комбинированная химиотерапия была краеугольным камнем лечения мелкоклеточного рака легкого [1]. В многочисленных исследованиях протестирован широкий спектр препаратов в различных комбинациях, режимах и дозах, результатом чего явилась разработка стандартных программ лечения [35]. Достигнут значительный прогресс: современные схемы цитостатической терапии позволяют добиться общего эффекта у 80–100%, а полных регрессий – у 30–50% больных мелкоклеточным раком легкого (МРЛ). Стало возможным и излечение данного заболевания в 5–10% случаев [11]. Однако замечательные успехи комбинированной химиотерапии, достигнутые в 80-е годы, не имели значительного продвижения вперед в 90-х годах [10, 36]. К сожалению, большинство пациентов продолжают погибать от этого заболевания в течение 2 лет от момента установления диагноза [31].

Исторически развитие противоопухолевого лекарственного лечения МРЛ идет по трем основным направлениям: эскалация доз цитостатиков, разработка режимов химиотерапии 2-й линии и создание новых высокоактивных препаратов [35].

В последние годы начинает подвергаться сомнению основное, до сих пор существующее правило лечения МРЛ – необходимость высокодозной химиотерапии [1, 20]. Хотя хорошо известен ряд солидных опухолей, при которых используется принцип эскалации доз, однако лишь при МРЛ была показана четкая зависимость увеличения числа объективных эффектов и полных ремиссий по мере повышения разовых доз цитостатиков. В

то же время было отмечено, что существует предел повышения доз препаратов, когда токсичность нарастает, а эффективность не увеличивается. Возрастание частоты полных ремиссий (до 70–80%), к сожалению, не трансформировалось в увеличение ранее достигнутых цифр выживаемости при МРЛ [1].

И все же для достижения максимального терапевтического эффекта при лечении МРЛ важен принцип интенсификации доз [32]. Установлено, что большую роль в эффективности химиотерапии при МРЛ играет концентрация цитостатика в плазме крови. Так, было проведено исследование эффективности двух режимов химиотерапии этопозидом: 5-дневного и 15-дневного с одинаковой курсовой дозой препарата [23]. Показано, что общая эффективность при 5-дневном режиме была примерно в 4 раза выше, чем при 15-дневном (58 и 14 соответственно). Авторы связывают это с концентрацией этопозида в плазме; при 5-дневном курсе она составляла около 3 мкг/мл на 5-й день, а при 15-дневном – около 1 мкг/мл на 15-й день лечения.

Комбинированная химиотерапия, включающая в себя такие цитостатики, как этопозид, те-нипозид, цисплатин, карбоплатин и винкристин, доксорубин и циклофосфамид или ифосфамид, продолжает оставаться основополагающей в лечении МРЛ. Применение эпиподофиллотоксинов совместно с цисплатином или карбоплатином является частью терапии 1-й линии, и эти комбинации большинством исследователей признаются стандартными [20]. Полные и частичные регрессии составляют 80–90% от числа всех леченых больных с медианой продолжительности эффекта

9–12 мес. Медиана выживаемости для локализованного МРЛ составляет 11–18 мес, а 5-летняя выживаемость – около 5%, включая 2% больных с распространенным МРЛ [20]. Так, показано, что общая эффективность режима цисплатин/этопозид при распространенном процессе составляет 82,5% при 15,8% полных регрессий и медиане выживаемости 47 нед [5]. Комбинация карбоплатина с этопозидом является эффективной у 80% больных (23% ПР, 57% ЧР) [24], а карбоплатина с тенипозидом – у 78% больных [17].

Наиболее приемлемыми режимами в качестве 1-й линии химиотерапии МРЛ многие авторы считают комбинации РЕ(ЕР) (цисплатин / этопозид) и САV (циклофосфамид/доксорубицин/винкристин) [9]. Показано, что сочетанное применение этих двух режимов не имеет преимуществ перед проведением лечения по одной из названных схем [9]. Достаточно высокие показатели эффективности лечения продемонстрировал режим АВЕ (доксорубицин/винкристин/этопозид) [3]. Исследование проводилось в сравнении активности данного режима с режимом САV. Общая эффективность составила 74% при режиме АВЕ и 61% при режиме САV, частота полных регрессий была 51 и 32 соответственно.

Рандомизированное исследование двух режимов – САV-Е (этопозид) и САV-Т (тенипозид) – показало их одинаково высокую эффективность [40]: при локализованном процессе ОЭ составила 79,5% (28,5% ПР, 51% ЧР) при режиме САV-Е и 78% (39% ПР, 39% ЧР) при режиме САV-Т; при распространенном процессе данный показатель был соответственно 74,5% (22,5% ПР, 52% ЧР) и 62,5% (12,5% ПР, 50% ЧР). Медиана выживаемости при локализованном МРЛ составила 13,7 мес для режима САV-Е и 15,2 мес. для режима САV-Т; при распространенном МРЛ медиана выживаемости была соответственно 10,5 и 8,2 мес.

Схема химиотерапии ЕР (этопозид / цисплатин), высокоэффективная при лечении МРЛ [13], зачастую является «основой» для создания новых, более активных режимов. Так, применение режима ифосфамид/цисплатин/этопозид вызывает объективный эффект у 93% больных, при этом у 23% – полную регрессию, медиана выживаемости при этом составляет 12 мес [21]. Установлено, что цисплатин и этопозид оказывают синергетическое (аддитивное) противоопухолевое действие [2].

Созданы два режима с комбинацией химиопрепаратов, не имеющих перекрестной резистентности: циклофосфамид/доксорубицин/этопозид и винкристин/ифосфамид/карбоплатин [34]. Пока-

зано, что возможно достижение эффекта при применении одного из режимов после другого при неэффективности первого.

Новым стандартом для лечения МРЛ как у первичных больных, так и при рецидивах заболевания может считаться режим CODE (циклофосфамид/винкристин/цисплатин/этопозид), особенно в еженедельной модификации [32]. Показано, что при рецидивах МРЛ эффективность данного режима составляет 88,2% (29,4% ПР, 58,8% ЧР) при медиане выживаемости 245 дней [27].

Обнадеживающие результаты получены при использовании новых цитостатиков: навельбина, топотекана, иринотекана, гемцитабина и таксанов (паклитаксела и доцетаксела) [9, 20].

Имеются данные о равной эффективности при рецидивах МРЛ топотекана в качестве простого агента и режима САV, широко используемого при лечении МРЛ [33]. Общий эффект для топотекана составил 24,3%, для режима САV – 18,3%. Медиана выживаемости в обоих случаях оказалась практически равной – около 25 нед. При распространенном процессе у нелеченых больных эффективность топотекана составляет 39% [6, 38], при применении его в качестве препарата 2-й линии эффективность значительно разнится в зависимости от чувствительности опухоли к предварительному лечению: при «резистентном» МРЛ эффект менее 10%, а при «чувствительном» – более 38%, что подтверждается и данными других исследователей [4]. Комбинация топотекан/паклитаксел при распространенном МРЛ у ранее не леченных больных имеет общую эффективность 92%.

Обнадеживающие результаты получены при использовании комбинации иринотекан/цисплатин [28]. У пациентов с локализованным МРЛ общая эффективность составила 86% (ПР-30%, ЧР-56%), а при распространенном процессе – 83% (ПР-29%, ЧР-54%), медиана выживаемости была 14,3 и 13 мес соответственно.

Доцетаксел также показал свою активность: у нелеченых больных с распространенным МРЛ общий эффект при его применении составил 23% [22].

Другой препарат из группы таксанов – паклитаксел – оказался еще более эффективным при использовании в терапии у ранее не леченных больных с распространенным МРЛ [26]: общая эффективность составила 53% с однолетней выживаемостью 24%. Комбинация паклитаксел/этопозид/цисплатин также явилась весьма

активной при лечении распространенного МРЛ [7, 8, 25]. В 22–33% случаев, согласно различным источникам, была зафиксирована полная регрессия, в 61–67% – частичная регрессия. Общая эффективность, таким образом, составила 83–100% при медиане выживаемости 10–12 мес с одногодичной выживаемостью 39–53% и двухгодичной – 19%. При локализованном МРЛ общая эффективность при лечении вышеуказанной комбинацией препаратов равнялась 88,5% при частоте полных регрессий 37,1% и частичных регрессий 51,4% [16].

Ифосфамид в качестве простого агента позволяет достигнуть эффекта более чем у 50% больных МРЛ [12]. При использовании ифосфамида в сочетании с комбинацией этопозид/цисплатин (VIP) общая эффективность химиотерапии составляет 74–100% с возможностью достижения полной регрессии у 27–64% больных. Рандомизированное исследование активности двух режимов – VIP и EP (этопозид/цисплатин) – показало, что 2- и 3-летняя выживаемость при режиме VIP составила 13 и 5%, а при режиме EP – 5 и 0% соответственно [29]. Установлено, что при локализованном МРЛ режим VIP равноценен по эффективности стандартному «бесплатиновому» режиму CAV, однако при распространенном МРЛ выживаемость при проведении VIP статистически достоверно больше, чем при режиме CAV – 9,1 и 7,3 мес соответственно [37]. VIP признается многими исследователями наиболее активной комбинацией при лечении МРЛ [30]. Данная комбинация проявляет свою активность и при рецидивах МРЛ, леченного до этого цисплатином и этопозидом [14], общая эффективность составляет около 55% при 14% полных регрессий, медиане безрецидивной выживаемости 20 нед (максимально – 66 нед) и медиане общей выживаемости 29 нед.

Комбинация ифосфамида/карбоплатин/этопозид (ICE) также показала свою высокую активность: при локализованном МРЛ частота общего эффекта составила 76–94% при медиане выживаемости 24–37 мес; при распространенном МРЛ общая эффективность – 72–100% при медиане выживаемости 9–14 мес и 2-летней выживаемости – 14–22% [12]. Активность режима химиотерапии с включением ифосфамида, карбоплатина и перорального этопозидизина изучена и в другом исследовании [41], где показано, что при 24-часовых инфузиях ифосфамида при прочих равных условиях общая эффективность составляет 89% против 76% при болюсном введении данного препарата. Усредненная общая эффективность составила

83% (из них 23% – полные регрессии) при одногодичной выживаемости 37% и 2-летней выживаемости – 14%.

Отсутствие в схеме химиотерапии препарата платины снижает эффективность лечения. Так, бесплатиновый режим ифосфамид/этопозид показал общую эффективность 89% [42]. Медиана выживаемости составила 8 мес при одногодичной выживаемости 30%, однако до 2-летнего рубежа не дожил ни один больной.

Новый винкалкалоид винорельбин (навельбин) был исследован в качестве простого агента при химиотерапии «резистентного» и «рецидивного» МРЛ у больных, ранее леченных винкристинсодержащими режимами [15]. У 12,5% пациентов удалось получить частичную регрессию. Показана высокая активность режима карбоплатин/винорельбин у больных с распространенным МРЛ [18]. Общая эффективность составила 74%, причем 23% – за счет полных регрессий. Медиана времени до прогрессирования была 25 нед, а медиана выживаемости – 37 нед.

Особое значение придается комбинациям цитостатиков, используемым в качестве 2-й линии химиотерапии. Так, при резистентности опухоли к циклофосфамиду, доксорубину и этопозиду высокоактивным является применение режима паклитаксел/карбоплатин [19]. Зафиксированная общая эффективность высока даже для режимов 1-й линии – 73,5%. Медиана выживаемости составила 31 нед, а одногодичная выживаемость – 9%. Показано, что данные режимы не обладают перекрестной резистентностью.

Описана высокая активность режима доксорубин/паклитаксел в качестве 2-й линии химиотерапии [39]: общая эффективность – 41%, причем у 3 из 46 пациентов, включенных в исследование, была достигнута полная ремиссия.

Существуют различные мнения о длительности лечения МРЛ. В рандомизированных исследованиях сравнивались данные о выживаемости при проведении разного числа курсов химиотерапии (от 0 до 12) после достижения полной ремиссии. Было показано, что статистически доказанных различий в выживаемости не наблюдается [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков М.Б. Мелкоклеточный рак легкого: некоторые итоги и перспективы // Материалы Третьей ежегодной российской онкологической конференции. СПб., 1999. С.33–36.
2. Гершианович М.Л., Филов В.А., Акимов М.А., Акимов А.А. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей. СПб., 1999. 143 с.

3. Abratt R.P., Salton D.G., Malan J.R., Willcox P.A. A prospective randomised study in limited disease small cell carcinoma – doxorubicin and vincristine plus either cyclofosamide or etoposide // *Eur. J. Cancer*. 1995. Vol. 31A, № 10. P. 1637–1639.
4. Ardizzone 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 // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15, №5. P.2090–2096.
5. Asamoto H., Kawahara M., Iwami F. *et al.* Cisplatin plus oral etoposide in the treatment of patients with advanced small cell lung cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 28, №12. P.745–748.
6. Brahmer J.R., Ettinger D.S. The role of Topotecan in the treatment of small cell lung cancer // *Oncologist*. 1998. Vol. 3, №1. P.11–14.
7. Bunn P.A.Jr., Kelly K. Phase I study of cisplatin, etoposide, and paclitaxel in patients with extensive-stage small cell lung cancer // *Semin. Oncol.* 1996. Vol. 23, №6, Suppl. 16. P.11–15.
8. Bunn P.A., Kelly K. A phase I study of cisplatin, etoposide, and paclitaxel in small cell lung cancer // *Semin. Oncol.*, 1997. Vol. 24, № 4, Suppl. 12. P.144–148.
9. Clark R., Ihde D.C. Small-cell lung cancer: treatment progress and prospects // *Oncology (Huntingt)*. 1998. Vol. 12, №5. P.647–658.
10. Comis R.L., Friedland D.M., Good B.C. Small-cell lung cancer: a perspective on the past and a preview of the future // *Oncology (Huntingt)*. 1998. Vol. 12, № 1, Suppl. 2. P.44–50.
11. Cook R.M., Miller Y.E., Bunn P.A.Jr. Small cell lung cancer: etiology, biology, clinical features, staging and treatment // *Curr. Probl. Cancer*. 1993. Vol. 17, № 2. P.69–141.
12. Ettinger D.S. Ifosfamide in treatment of small cell lung cancer // *Semin. Oncol.*, 1996. Vol. 23, № 3, Suppl. 6. P.2–6.
13. Evans W.K., Stewart D., Logan D. *et al.* A phase II study of ifosfamide in combination with etoposide and cisplatin in the treatment of extensive small cell lung cancer // *Semin. Oncol.* 1992. Vol. 19, № 6, Suppl. 12. P.51–56.
14. Faylona E.A., Loehrer P.J., Ansari R. *et al.* Phase II study of daily oral etoposide plus ifosfamide plus cisplatin for previously treated recurrent small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 1995. Vol. 13, №5. P. 1209–1214.
15. Furuse K., Kubota K., Kawahara M. *et al.* Phase II study of vinorelbine in heavily previously treated small cell lung cancer // *Oncology*. 1996. Vol. 53, № 2. P.169–172.
16. Gatzemeier U., Jagos U., Kaukel E. *et al.* Paclitaxel, carboplatin, and etoposide: a phase II trial in limited-stage small cell lung cancer // *Semin. Oncol.* 1997. Vol. 24, № 4, Suppl. 12. P.149–152.
17. Goss D., Vincent M., Corringham R. *et al.* Teniposide (VM-26) and carboplatin as initial therapy for small cell lung cancer // *Semin. Oncol.* 1992. Vol. 19, Suppl. 6. P.69–74.
18. Gridelli C., Perrone F., Ianniello G.P. *et al.* Carboplatin plus vinorelbine, a new well-tolerated and active regimen for the treatment of extensive- stage small- cell lung cancer: a phase II study // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16, № 4. P.1414–1419.
19. Groen H.J., Fokkema E., Biesma B. *et al.* Paclitaxel and carboplatin in the treatment of small-cell lung cancer patients resistant to cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide: a non-cross-resistant scheduler // *Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17, № 3. P.927–932.
20. Hansen H.H., Rorth M. Lung cancer // *Cancer Chemother Biol. Response Modif.* 1997. Vol.17. P.444–463.
21. Hasturk S., Kurt B., Kosabas A. *et al.* Ifosfamide, cisplatin and etoposide (ICE) combined chemotherapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support in small cell lung cancer // *Chemother.* 1997. Vol. 9, №1. P. 66–71.
22. Hesketh P.J., Crowley J.J., Burris H.A. 3rd *et al.* Evaluation of docetaxel in previously untreated extensive-stage small cell lung cancer // *Cancer J. Sci. Am.* 1999. Vol. 5, № 4. P.237–241.
23. Joel S., O'Byrne K., Penson R. *et al.* A randomised, concentration-controlled, comparison of standard (5-day) vs. prolonged (15-day) infusions of etoposide phosphate in small-cell lung cancer // *Ann. Oncol.* 1998. Vol. 9, № 11. P.1205–1211.
24. Katakami N., Takada M., Negoro S. *et al.* Dose escalation study of carboplatin with fixed-dose etoposide plus granulocyte-colony stimulating factor in patients with small cell lung carcinoma // *Cancer*. 1996. Vol. 77, № 1. P.63–70.
25. Kelly K., Pan Z., Wood M.E. *et al.* A phase I study of paclitaxel, etoposide, and cisplatin in extensive stage small cell lung cancer // *Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 5, №11. P.3419–3424.
26. Kirschling R.J., Grill J.P., Marks R.S. *et al.* Paclitaxel and G-CSF in previously untreated patients with extensive stage small-cell lung cancer // *Am J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 22, №5. P.517–522.
27. Kubota K., Nishiwaki Y., Kakinuma R. *et al.* Dose-intensive weekly chemo-therapy for treatment of related small-cell lung cancer // *Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15, № 1. P.292–296.
28. Kudoh S., Fujiwara Y., Takada Y. *et al.* Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16, № 3. P.1068–1074.
29. Loehrer P.J.Sr., Ansari R., Gonin R. *et al.* Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 1995. Vol. 13, № 10. P.2594–2599.
30. Loehrer P.S.Sr. The role of ifosfamide in small cell lung cancer // *Semin. Oncol.* 1996. Vol. 23, №3, Suppl. 7. P.40–44.
31. Lorigan P., Lee S.M., Betticher D. *et al.* Chemotherapy with vincristine/ifosfamide/carboplatin/ etoposide in small cell lung cancer // *Semin. Oncol.* 1995. Vol. 22, № 3, Suppl. 7. P.32–41.
32. Negoro S., Masuda N., Furuse K. *et al.* Dose-intensive chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer // *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997. Vol. 40. P. 70–73.
33. Pawel J., Sciller J.H., Shepherd F.A. *et al.* Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer // *Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17, №2. P.658–667.
34. Postmus P.E., Smit E.F., Kirkpatrick A., Splinter T.A. Testing the possible non- cross resistance of two equipotent combination chemotherapy regimens against small-cell lung cancer: a phase II study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group // *Eur. J. Cancer*. 1993. Vol. 29A, №2. P.204–207.
35. Postmus P.E., Smit E.F. Small-cell lung cancer: is there a standard therapy? // *Oncology (Huntingt)*. 1998. Vol. 12, № 1, Suppl. 2. P. 25–30.
36. Rosti G., DeGiorgi U., Giovanis P. *et al.* Treatment of small cell lung cancer // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 1999. Vol. 54, №5. P.427–434.
37. Sandier A.B. Etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in the treatment of small cell lung cancer // *Semin., Oncol.* 1998. Vol. 25, № 1, Suppl. 2. P.38–41.
38. Schiller J.H., Kim K., Hutson P. *et al.* Phase II study of topotecan in patients with extensive-stage small-cell lung carcinoma of the lung // *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14, № 8. P.2345–2352.
39. Sonpavde G., Ansari R., Walker P. *et al.* Phase II study of doxorubicin and paclitaxel as second-line chemotherapy of small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 23, №1. P.68–70.
40. Tummarello D., Mari D., Graziano F. *et al.* A randomised, controlled phase III study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine with etoposide (CAV-E) or teniposide (CAV-T), followed by recombinant interferon-alpha maintenance therapy or observation, in small cell carcinoma patients with complete responses // *Cancer*. 1997. Vol. 80, № 12. P.2222–2229.
41. Wolff A.C., Ettinger D.S., Neuberg D. *et al.* Phase II study of ifosfamide, carboplatin, and oral etoposide chemotherapy for extensive-disease small-cell lung cancer // *Clin. Oncol.* 1995. Vol. 13, № 7. P.1615–1622.
42. Wu M.F., Perng R.P., Chen Y.M. *et al.* Experience with ifosfamide and etoposide combination chemotherapy in extensive-disease small-cell lung cancer // *Chung. Hua I. Hsueh. Tsa Chin. (Taipei)*. 1997. Vol. 60, № 2. P.67–73.