

Н.Ф.Орел

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЛЕГКОГО

ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Рак легкого (РЛ) в настоящее время является одной из основных причин смерти онкологических больных в мире. 5-летняя выживаемость при РЛ составляет 13–15 %.

В России в 2000 г. заболели РЛ 63 100 человек, а умерли от этой болезни 8 900 человек.

Хотя основным методом лечения рака легкого является хирургия, ее возможности ограничены, т. к. больше половины больных в момент установления диагноза уже имеют распространенную стадию болезни. Больные с III и IV стадиями нуждаются в лекарственном лечении. Его целью является увеличение продолжительности жизни больных, улучшение качества жизни, симптоматический эффект.

По морфологическому строению РЛ разделяется на 2 большие группы — мелкоклеточный (МРЛ) и немелкоклеточный (НМРЛ) рак. Выбор лечебной

тактики зависит в первую очередь от морфологического строения опухоли.

НМРЛ диагностируется примерно у 75–80 % больных РЛ. Только 10–20 % из вновь заболевших могут быть оперированы, из них радикальная операция возможна у 70–80 % больных [1].

Хотя до 1990-х гг. обсуждались вопросы использования химиотерапии ("старых цитостатиков") при НМРЛ, введение в клиническую практику в 1990-х гг. препаратов новых групп (таксаны, гемцитабин, навельбин, ингибиторы топоизомеразы I) позволили повысить эффективность лечения и в 1,4 раза увеличить выживаемость больных с местнораспространенным и метастатическим НМРЛ. Эффективность основных современных противоопухолевых препаратов представлена в табл. 1.

В настоящее время стандартными комбинациями для больных НМРЛ являются комбинации на основе цисплатина (этопозид + цисплатин и др.), при использовании которых, по сравнению с лучшим симптоматическим лечением, увеличивается медиана выживаемости больных, улучшаются качество жизни больных и контроль над симптомами болезни. 1-годичная выживаемость у этих больных увеличилась с 10 до 33–38 % [2]. Эффективность новых лекарственных комбинаций при НМРЛ представлена в табл. 2.

С учетом высокой эффективности комбинаций на основе цисплатина с новыми препаратами (цисплатин + гемзар, цисплатин + таксотер, цисплатин + таксол, цисплатин + навельбин) проведены сравнительные рандомизированные исследования на большом числе больных для определения наилучшего режима 1-й линии лечения. Результаты лечения представлены в табл. 3.

Ни одно из исследований не позволяет выявить на сегодняшний день преимущество какой-либо одной комбинации. Предпочтение при выборе режима лечения отдается схеме в зависимости от спектра токсичности и имеющихся противопоказаний к назначению препаратов, входящих в режим лечения.

При анализе клинических испытаний за 10 лет (1991–2001 гг.) для определения роли химиотерапии

Таблица 1

Эффективность основных противоопухолевых препаратов, использующихся при лечении НМРЛ

Препарат	Эффективность (%)
Доцетаксел	23–34
Паклитаксел	21–24
Топотекан	20–26
Гемцитабин (гемзар)	20–27
Иринотекан	18–32
Ифосфамид	15–18
Винбластин	15–18
Вепезид	15–18
Цисплатин	15–20
Навельбин	12–40
Виндезин	10–15
Карбоплатин	10–17

Эффективность новых лекарственных комбинаций при НМРЛ (анализ литературных данных)
(Горбунова В.А., 2003 [8])

Режим (%)	Кол-во больных	Эффективность (%)	Медиана выживаемости (мес.)	1-годичная выживаемость
Паклитаксел + цисплатин	288	40,75 ± 3,9		
Паклитаксел + цисплатин	343	28,0 ± 2,0	9,6 ± 0,35	38,01 ± 2,0
Паклитаксел + карбоплатин	357	41,86 ± 4,93	—	—
Доцетаксел + цисплатин	231	40,2 ± 3,8	10,0 ± 0,54	38,7 ± 4,7
Навельбин + цисплатин	279	43,3 ± 2,8	34,67 ± 4,05 нед.	—
Гемзар + цисплатин	249	43,07 ± 3,3	11,16 ± 1,1	—
Кампто + цисплатин	153	42,3 ± 5,49	11,5 ± 0,7	—

при НМРЛ у 8 468 больных показано, что медиана выживаемости при монотерапии цисплатином — 7,2 мес.; при комбинации цисплатин + этопозид — 7,8 мес.; при комбинации цисплатин + новые цитостатики (таксаны, гемцитабин, навельбин) — 9,2 мес. [3].

В сравнительных исследованиях по оценке эффективности комбинаций с новыми препаратами и монотерапии новыми препаратами отмечено увеличение в 2 раза эффективности при 2-компонентных комбинациях (30–35 % против 12–18 %) и медианы выживаемости (8,5 мес. против 6,5 мес.) [2]. При необходимости могут использоваться не содержащие платину комбинации (гемзар + навельбин, гемзар + паклитаксел, гемзар + доцетаксел), обладающие другим профилем токсичности и равные по эффективности. Изучаются также 3-компонентные комбинации, но отмечено увеличение токсичности и нет существ-

венных преимуществ по эффективности. Для больных с рецидивами заболевания стандартом 2-й линии является использование доцетаксела, который показал свое преимущество по сравнению с лучшим симптоматическим лечением по медиане выживаемости (7 мес. против 4,6 мес.) и 1-годичной выживаемости (37 % против 11 %) [2]. Обсуждается возможность использования нового многоцелевого антифолата алимты (пеметрексата) у больных с рецидивами НМРЛ, т. к. в рандомизированном исследовании он продемонстрировал эквивалентную с доцетакселом выживаемость (8,3 мес. против 7,9 мес.) [4].

Новым в лечении НМРЛ является использование предоперационно (неоадьювантно) современных режимов химиотерапии. Медиана выживаемости у больных с химиотерапией в 3 раза больше, чем после одной операции, 2-летняя выживаемость больше на 20 %, а

Эффективность новых лекарственных комбинаций при НМРЛ (результаты международных рандомизированных исследований)

Режим лечения (эффект)	Медиана выживаемости (мес.)	1-годичная выживаемость (%)	2-годичная выживаемость (%)
TAX-326			
Доцетаксел / цисплатин — 32 %, vs. Навельбин / цисплатин — 24 % $p = 0,03$	11,3 vs. 10,1	46 vs. 41	21 vs. 14
Доцетаксел / карбоплатин — 24 %, vs. Навельбин / цисплатин — 24 %	9,4 vs. 10,1	38 vs. 40	18 vs. 14
SWOG-9509			
Паклитаксел / карбоплатин — 25 %, vs. Навельбин / цисплатин — 28 %	8,1 vs. 8,6	38 vs. 36	15 vs. 16
ECOG-1594			
Паклитаксел / карбоплатин — 17 %, vs. Паклитаксел / цисплатин — 21 %	8,3 vs. 7,9	34 vs. 31	
Гемзар / цисплатин — 22 %, vs. Паклитаксел / цисплатин — 21 %	8,1 vs. 7,9	36 vs. 31	
Доцетаксел / цисплатин — 17 %, vs. Паклитаксел / цисплатин — 21 %	7,4 vs. 7,9	31 vs. 31	
ILCP (Italian Lung Cancer Project)			
Паклитаксел / карбоплатин — 32 %, vs. Навельбин / цисплатин — 30 %	9,9 vs. 9,5	43 vs. 37	
Гемзар / цисплатин — 30 %, vs. Навельбин / цисплатин — 30 %	9,8 vs. 9,5	37 vs. 37	

Современные режимы неоадьювантной химиотерапии при НМРЛ III стадии

Автор	Количество больных	Режим лечения (мг / м ²)	Общий эффект
Betticher D.C., 2002	90 (IIIA, N2)	Таксотер 85 мг / м ² — в 1-й день, цисплатин 40–50 мг / м ² — в 1-й, 2-й дни каждые 3 нед. x 3 цикла, далее — операция (+ ЛТ в случае нерадикальной операции)	62 % (8 % ПЭ), 77 больных оперированы, радикально — 56, патологические ПЭ — у 16 %
Cappuzzo F., 2002	36 (IIIA, IIIB)	Гемзар 1 000 мг / м ² — в 1-й, 8-й дни, цисплатин 50 мг / м ² — в 1-й, 8-й дни, таксол 125 мг / м ² — в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед. x 3 курса, далее — операция	72 % (2 % ПЭ), 21 больной оперирован, патологические ПЭ — у 8 %
Esteban E., 2002	25	Цисплатин 50 мг / м ² — в 1-й, 8-й дни, гемзар 1 250 мг / м ² — в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед. x 3 цикла, далее — операция	72 %, оперированы 6 больных, патологические ПЭ — у 16 %
	22	Цисплатин 50 мг / м ² — в 1-й, 8-й дни, гемзар 1 250 мг / м ² — в 1-й, 8-й дни, навельбин 25 мг / м ² — в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед. x 3 цикла, далее — операция	73 %, оперированы 7 больных, патологические ПЭ — у 12 %
Wu Y. I., 2002	13 (III A)	Гемзар 1 000 мг / м ² — в 1-й, 8-й дни, цисплатин 30 мг / м ² — в 8, 9 и 10-й дни каждые 3 нед. x 2 курса, далее — операция	69 %, 9 больных оперированы, патологические ПЭ — у 8 %

Примечание: ПЭ — побочные эффекты.

5-летняя выживаемость больше на 6 % [5]. Современные режимы неоадьювантной химиотерапии даны в табл. 4.

Изучаются также возможности адьювантной послеоперационной химиотерапии. В опубликованном в 2003 г. исследовании *IALT* (1 800 больных) убедительно

Новые направления в лечении НМРЛ — целевая или таргетная терапия

Антиангиогенные препараты	Ингибиторы матриксных металлопротеиназ (приномастат, маримастат — II фаза); RhyMAB VEGF; ингибиторы эндотелиальной тирозинкиназы и пептидов, блокирующий VEGF (ангиостатин, эндостатин); авастин — блокатор VEGF; неовастат — мультифокусный антиангиогенный препарат
Ингибиторы тирозинкиназы EGFR Ингибитор EGFR	ZD-1839 (<i>Иресса</i>) и OSI-774 (<i>Тарцева</i>) <i>cetuximab</i> (IMC-C225)
Ингибиторы фарнезилтрансферазы (RAS-мутации)	SCH 66336 (лонафарниб); R 115777 (зарнестра)
Ингибиторы рецепторов Her-2 / neu	Трастузумаб
Блокаторы или ингибиторы протеинкиназы C, влияющие на апоптоз	SIS 3521; UCN-01; бриостатин
Ингибиторы COX-2 (снижение уровня простагландинов и VEGF, усиление антиангиогенных эффектов)	Рофекоксиб; целекоксиб; Adp53 (<i>valid type</i>); <i>Antisense (c-мыс)</i>
Ретиноиды (влияющие на апоптоз)	Бексаротин (LGD-1069)
Проапоптотики	<i>Exisulind</i> ; <i>Fas ligand</i> ; TNF- α ; <i>Bcl-2-antisense oligonucleotides</i>
Вакцины	Опухолевые клетки, пептиды, дендритные клетки, вирусные вакцины

Таблица 6

Активность некоторых цитостатиков при МРЛ

Препараты	Активность (%)
Циклофосфан	25–31
Ифосфамид	20–25
Доксорубицин	20–25
Винкристин	25–40
Цисплатин	18–20
Карбоплатин	20–40
Таксол	36–48
Таксотер	25–30
Гемцитабин	14–27
Топотекан	20–39
Иринотекан	26–47
Навельбин	16–27
Этопозид	28–50

тельно показано преимущество комбинации современной химиотерапии на основе цисплатина (цисплатин + этопозид, цисплатин + навельбин, цисплатин + винбластин, цисплатин + виндезин) с операцией, по сравнению с одной операцией при НМРЛ: увеличение 2-летней выживаемости на 3 %, а 5-летней выживаемости — на 5 % [6].

Стандартным подходом к лечению больных с неоперабельной IIIB стадией НМРЛ является химиолучевая терапия с использованием цисплатинсодержащих комбинаций (общий эффект — до 84 %, медиана выживаемости — до 16,5 мес.) [5]. Благодаря успехам современной молекулярной биологии раз-

рабатываются новые направления в лекарственном лечении НМРЛ — целевая или таргетная терапия (табл. 5).

2-я группа рака легкого — МРЛ — характеризуется такими биологическими особенностями как быстрый рост, ранняя генерализация процесса и в то же время высокая чувствительность к цитостатикам и лучевой терапии. Большинство больных МРЛ в момент установления диагноза имеет уже III–IV стадии заболевания. Кроме стадирования по системе TNM для МРЛ существует еще разделение на локализованный и распространенный МРЛ. Стадия процесса определяет терапевтическую тактику при МРЛ. Даже на ранних стадиях хирургическое лечение отдельно или в сочетании с облучением не позволяет получить удовлетворительные отдаленные результаты. Статистически достоверное увеличение продолжительности жизни достигается при использовании адъювантной химиотерапии либо химио-лучевой терапии. 5-летняя выживаемость у этих больных достигает 39 % [7]. Даже при ранних стадиях МРЛ химиотерапия — обязательный компонент лечения, а при распространенном процессе — основной лечебный метод. Эффективность современных химиопрепаратов при МРЛ представлена в табл. 6.

В настоящее время при МРЛ используется комбинированная химиотерапия. В последнее время стандартом для лечения МРЛ является комбинация EP (цисплатин + этопозид), равная по эффективности популярной ранее схеме SAV (циклофосфан + доксорубицин + винкристин), но менее токсичная и более удобная для комбинирования с лучевой терапией.

Химио-лучевое лечение является стандартом лечения больных с локализованным МРЛ. Современные платиносодержащие комбинации позволяют получить эффект 60–90 %; эффективность бесплатиновых схем — 45–70 %. Схемы современной химиотерапии при МРЛ представлены в табл. 7.

Медиана выживаемости больных с локализованным МРЛ при современной химио-лучевой терапии

Таблица 7

Схемы современной химиотерапии для 1-й и 2-й линий лечения МРЛ

1-я линия	2-я линия
EP (этопозид + цисплатин)	CAV
TC (таксол + карбоплатин)	CDE
DP (таксотер + цисплатин)	Топотекан внутрь или в/в или в комбинации с таксолом
KP (иринотекан + цисплатин)	Этопозид внутрь
TEP (таксол + этопозид + цисплатин)	Таксол + карбоплатин (цисплатин)
SAV (циклофосфан + доксорубицин + винкристин)	Таксотер + цисплатин (карбоплатин)
CDE (циклофосфан + доксорубицин + этопозид)	ArDV (араноза + доксорубицин + винкристин)
CODE (цисплатин + винкристин + доксорубицин + этопозид)	AVP (нидран + этопозид + цисплатин)

Тактика лечения рецидивирующего МРЛ (Ettinger D.S., 2003 [9])

Формы МРЛ	Тактика лечения
"Чувствительные" формы МРЛ: рецидив > 3 мес. после окончания 1-й линии лечения	Реиндукционная терапия с использованием 1-й линии; этопозид внутрь; CAV; топотекан; изучаемые препараты
Рефрактерные формы МРЛ: лечение без эффекта или рецидивов < 3 мес. после окончания 1-й линии	Поддерживающая симптоматическая терапия; изучаемые препараты

составляет 16–24 мес., 2-годовая выживаемость — 40–50 %, выживаемость 5 лет — 5–10 %. При распространенном МРЛ прогноз достоверно хуже, медиана выживаемости — 8–12 мес.

Активно изучался вопрос о целесообразности высокодозной химиотерапии при МРЛ, однако убедительных доказательств в пользу интенсивной химиотерапии не получено.

Современное лечение МРЛ не использует поддерживающей терапии при достижении полного эффекта, рекомендуется только профилактическое облучение головного мозга. При лечении больных МРЛ с метастазами в головной мозг использование современных комбинаций химиопрепаратов (нидран + цисплатин + вепезид, фотемустин, темодал) может привести к полному эффекту в 28,2 %, к частичному эффекту — в 23 %, а в сочетании с облучением — эффект у 77,8 %, полный — у 48,2 % [7].

Несмотря на высокую эффективность химиотерапии и лучевой терапии МРЛ, у большинства больных возникают рецидивы болезни. Прогноз у больных с рецидивами неблагоприятен, и излечение невозможно. Тактика ведения больных с рецидивами представлена в табл. 8.

При МРЛ также оценивается целесообразность использования молекулярно-нацеленной "таргетной" терапии в сочетании со стандартными режимами с целью улучшения выживаемости больных. Успехи химиотерапии последнего десятилетия позволили заметно улучшить эффективность лечения больных МРЛ и НМРЛ. Дальнейшие усовершенствования ре-

жимов лечения, использование химиотерапии при более ранних стадиях в комплексном лечении больных раком легкого позволит надеяться на увеличение числа излеченных больных в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможности хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого. В кн.: Переводчикова Н.И. (ред.). Новое в терапии рака легкого. М.: 2003. 41–53.
2. Harper P. Management of advanced non small cell lung cancer. In.: Proceedings. 15-th ICACT. Paris; 2004, 158–164.
3. 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; 21 (1284): 322a.
4. Hanna N.H., Shepherd F.A., Rosell R. et al. A phase III study of pemetrexed vs docetaxel in patients with recurrent non-small cell lung cancer who were previously treated with chemotherapy. Proc. ASCO 2003; 22 (2503): 622.
5. Горбунова В.А. Выбор схемы первой линии химиотерапии распространенного немелкоклеточного рака легкого. В кн.: VII Российский онкологический конгресс. М.: 2003. 24–28.
6. Bunn P.A. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: State of the art 2004. In: Proceedings 15-th ICACT. Paris; 2004. 169–172.
7. Современная терапевтическая тактика при мелкоклеточном раке легкого. В кн.: Переводчикова Н.И. (ред.). Новое в терапии рака легкого. М.: 2003. 54–68.
8. Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Голубев А.В. Современные подходы к лечению больных с местно-распространенным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). В кн.: Переводчикова Н.И. Новое в терапии рака легкого. М.: 2003. 63–80.
9. Ettinger D.S. Second-line treatment of SCLC. In: IASLS satellite symposium XWCLC. Vancouver; 2003. 52–64.

Поступила 05.05.04