

В.Д. Захарычев

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, МЗ Украины, Киев, Украина

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

### Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, местно-распространенный, химиолучевая терапия, полихимиотерапия, целенаправленная терапия молекулярного действия (targeted therapy).

**Резюме.** В статье рассмотрены современные принципы консервативного лечения неоперабельных пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) IIIA, IIIB и IV стадии. Выбор метода лечения основывается на анализе прогностических факторов, наиболее важными из которых признаны общее состояние больного (Performance Status — PS), возраст и потеря массы тела. Комбинированная химиотерапия на основе платиновых производных и лучевой терапии органов грудной клетки является стандартным подходом при лечении больных с НМРЛ местно-распространенной, неоперабельной IIIB стадии или при наличии противопоказаний к хирургическому лечению пациентов с НМРЛ IIIA стадии. Отмечено преимущество одновременной химиолучевой терапии над последовательной как по объективному эффекту, так и по длительности жизни. Химиотерапевтические режимы на основе производных платины с гемцитабином, винорелбином или таксанами увеличивают продолжительность жизни и контролируют симптомы болезни у пациентов с НМРЛ IV стадии.

Рак легкого продолжает занимать первое место среди злокачественных новообразований в структуре онкозаболеваемости населения Украины. Из числа впервые заболевших немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в 2006 г. I–II стадия опухоли диагностирована у 24%, III–IV — у 70%. Радикальному хирургическому лечению подвергаются до 10% больных. Больше чем у 60% после радикальных операций в ближайшие годы развивается прогрессирование заболевания. Большинство больных с местно-распространенными, неоперабельными опухолями, а также с рецидивами подлежат консервативным методам лечения, цель которых — увеличение продолжительности жизни, уменьшение выраженности симптомов заболевания и повышение качества жизни пациента. Все перечисленные обстоятельства диктуют необходимость изучения и разработки новых схем и режимов лечения с применением современных противоопухолевых препаратов. До недавнего времени роль химиотерапии (ХТ) в лечении НМРЛ оставалась неясной ввиду отсутствия четких данных о ее влиянии на выживаемость пациентов.

До внедрения в клиническую практику производных платины не отмечали преимуществ ХТ по сравнению с адекватной симптоматической терапией у пациентов с неоперабельным местно-распространенным или диссеминированным НМРЛ. Медиана выживаемости (МВ) у таких больных составляла около 4 мес, 1-летняя выживаемость — 10%. Появление производных платины позволило достоверно повысить выживаемость пациентов с НМРЛ IIIB–IV стадии [1, 2, 3]. Длительное время одним из наиболее широко используемых режимов при НМРЛ оставалась комбинация цисплатин + эпопозид (EP),

эффективная у 20–26% пациентов; МВ при этом колебалась от 25 до 49 нед [4]. Кроме того, у 65% больных зарегистрировали улучшение самочувствия. За последние 10 лет появились противоопухолевые препараты нового поколения с различным механизмом действия и эффективностью их применения в монорежиме, сравнимой с результатами, полученными при использовании режима EP [5].

Результаты мультицентровых рандомизированных исследований показали преимущество платиносодержащих схем лечения с включением новых препаратов, таких как паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, винорелбин, иринотекан, по сравнению со стандартной комбинацией цисплатин + EP [6]. Сравнение в проспективном рандомизированном исследовании 4 наиболее часто используемых в настоящее время режимов: цисплатин + паклитаксел, гемцитабин + цисплатин, доцетаксел + цисплатин, винорелбин + цисплатин не выявило достоверных различий в эффективности и выживаемости, однако медиана времени до прогрессирования были достоверно выше в группе с гемцитабином [7].

Выбор метода лечения основывается на анализе прогностических факторов. Наиболее важные: общее состояние больного (Performance Status — PS), возраст и потеря массы тела [8]. Результаты многочисленных исследований показали, что больные в хорошем общем состоянии имеют больше шансов на более высокую эффективность ХТ и лучшую выживаемость, а также меньшую вероятность развития серьезных осложнений. По данным SWOG, 1-летняя выживаемость пациентов с PS = 0–1 составила 20% по сравнению с 9% для больных с PS = 2–4 [9]. Ретроспективный анализ пяти клинических иссле-

## ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

дований ECOG (1960 больных) также подтвердил, что PS достоверно влияет на МВ.

ХТ у пациентов с распространенным НМРЛ следует начинать как можно раньше. Длительность ее зависит от результатов лечения и переносимости. Согласно практическим рекомендациям ASCO (1997 г.), при лечении неоперабельных больных с НМРЛ не следует проводить более 8 курсов ХТ. Пациенты в хорошем состоянии с наличием опухолевого процесса, обладающего первичной резистентностью к 1-й линии ХТ, как правило, могут рассчитывать на достижение частичной регрессии опухоли при проведении ХТ 2-й линии. До 2004 г. стандартом 2-й линии лечения, утвержденным NCCN, была ХТ с включением доцетаксела. Ситуация изменилась после публикации результатов крупного сравнительного исследования эффективности доцетаксела и пеметрекседа [10]. Больные во 2-й линии ХТ получали или доцетаксел (75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед, 288 больных), или пеметрексед (500 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед, 283 пациента) одновременно с фолатами, витамином В<sub>12</sub> и дексаметазоном. В обеих исследуемых группах пациентов получен практически одинаковый результат лечения: объективный эффект (ОЭ) зарегистрирован у 8,8 и 9,1%, МВ составила 7,9 и 8,3 мес соответственно, медиана времени до прогрессирования заболевания (МВПЗ) — 2,9 мес и 1-летняя выживаемость — 29,7%. Однако при сравнении частоты развития серьезных побочных эффектов выяснилось, что пеметрексед существенно лучше переносился, чем доцетаксел. Так, нейтропению III–IV ст. отмечали у 5,3 и 40,3% больных, фебрильную нейтропению — у 1,9 и 12,7% соответственно. При равной терапевтической активности такое выраженное преимущество по переносимости стало основанием для FDA утвердить пеметрексед в качестве стандарта 2-й линии ХТ НМРЛ [10]. В настоящее время рекомендован такой режим применения пеметрекседа. За 7 дней до ХТ назначаются витамин В<sub>12</sub> (1000 мкг в/м однократно, затем каждые 9 нед), фолиевая кислота (350–1000 мкг ежедневно на весь период лечения + 3 нед после последнего введения пеметрекседа). Дексаметазон (или аналог в эквивалентной дозе) 4 мг 2 раза в день за 1 день до, в день каждого введения пеметрекседа и на следующий день после введения. Пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, 10-минутная инфузия каждые 3 нед. Данный режим безопасен и удобен для амбулаторной практики. Необходимо отметить, что режимы с включением пеметрекседа пока изучаются и на сегодня могут быть рекомендованы только для 2-й линии ХТ.

На сегодня методом выбора в лечении больных с НМРЛ неоперабельной ПИВ стадии при их хорошем состоянии становится химиолучевая терапия (ХЛТ). При комбинации ХТ и лучевой терапии (ЛТ) в лечении пациентов с заболеванием нерезектабельной стадии ХТ выполняет роль цитотоксического агента, способствующего уничтожению микрометастазов, а также может играть роль радиосенсибилизатора, усиливающего эффективность облучения.

Ослабленные больные с ПИВ стадией являются кандидатами для паллиативной ЛТ. Основные вопросы, обсуждаемые на сегодня: выбор оптимальной последовательности ХТ и ЛТ, оптимального режима ХТ и конкретных цитостатиков с учетом их радиосенсибилизирующих свойств. У пациентов с нерезектабельной ПИВ стадией заболевания существуют 2 основные проблемы: во-первых, появление отдаленных метастазов и, во-вторых, развитие местных рецидивов. Результаты многочисленных рандомизированных исследований показали улучшение выживаемости у больных с нерезектабельной ПИВ стадией, получавших совпадающую по времени (одновременную) цисплатинсодержащую ХТ и ЛТ, по сравнению с одной ЛТ [11].

Два исследования III фазы испытаний выявили преимущество в выживаемости пациентов при одновременно проводимой ХТ и ЛТ по сравнению с последовательным режимом ХТ и ЛТ [12]. Результаты исследования Furuze продемонстрировали улучшение непосредственной эффективности и выживаемости у больных, получавших одновременную ХЛТ (общий эффект — 84 против 66%,  $p = 0,0002$ ; МВ — 16,5 против 13,3 мес,  $p = 0,039$ ). Кроме того, в основной группе 5-летняя выживаемость выше. Однако проведение одновременной ХЛТ может привести к усилению токсичности.

В некоторых исследованиях использовались традиционные режимы ХТ в сочетании с ЛТ. Пока нет рандомизированных исследований III фазы, в которых бы изучалась последовательность применения современных химиотерапевтических режимов. При выполнении I–II фазы клинических испытаний определены некоторые комбинации, активные при НМРЛ, которые могут назначаться неоперабельным больным с ПИВ стадией. Широко изучался режим паклитаксел + карбоплатин в сочетании с ЛТ, получен ОЭ — 50–79%, МВ 14–26 мес, при хорошей переносимости. По мнению некоторых исследователей, комбинация одновременного химиолучевого лечения с индукционной или консолидирующей (закрепляющей) ХТ в полных дозах представляет особый интерес.

Не так давно начата II фаза рандомизированного исследования у ранее не получавших лечение пациентов с неоперабельной ПИА (с множественным поражением (N2) лимфатических узлов) или ПИВ (с плевритом, перикардитом или инвазией сосудисто-нервных пучков) стадией НМРЛ [13]. Индукционная ХТ состояла из двух курсов с интервалом в 3 нед по схеме — доцетаксел (85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день) и цисплатин (40 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни). Для продолжения лечения проводилась рандомизация пациентов с объективным эффектом или стабилизацией заболевания в группу А с одновременным облучением (РОД — 2 Гр, 5 фракций в неделю, СОД — 60 Гр) на фоне ХТ доцетакселом (20 мг/м<sup>2</sup> еженедельно) или в группу В, где выполнялось только облучение (до СОД 60 Гр) в течение 6 нед. Всего в исследование

включили 108 больных, после проведения индукционного лечения ОЭ составил 44%. Среди 89 пациентов, рандомизированных для проведения локального лечения ( $n = 43$ , группа А и  $n = 46$ , группа В), более высокий ОЭ — 53% получен в группе А, в группе В — 46%. Основываясь на результатах перечисленных исследований можно сказать, что у пациентов с НМРЛ нерезектабельной стадии IIIA—IIIB проведение ХЛТ с еженедельным введением доцетаксела после индукционной терапии является оптимальным методом лечения, поскольку отмечают достаточную высокую эффективность.

На ASCO-2006 P.V. Zatloukal и соавторы (abst. 1159) сообщили о результатах рандомизированного исследования эффективности одновременной и последовательной ХЛТ при НМРЛ. Авторы сравнили 2 группы больных, получавших одновременно с ХТ и ЛТ (1-я группа) и последовательно ЛТ после окончания ХТ (2-я группа). Всем больным проводили ХТ по схеме: цисплатин ( $80 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день) и винорелбин ( $25 \text{ мг/м}^2$  в 1, 8-й и 15-й дни). Интервал между курсами составлял 4 нед, все пациенты получали 4 курса ХТ. ЛТ в 1-й группе начинали с 4-го дня 2-го цикла ХТ ( $60 \text{ Гр}$  за 30 фракций в течение 6 нед). Во 2-й группе ЛТ в том же режиме начинали через 2 нед после окончания ХТ. ОЭ в 1-й группе достигнут у 80,4% больных, во 2-й — у 46,8%. Полная ремиссия получена соответственно у 21,6 и 17% пациентов. МВ достоверно выше в 1-й группе — 619 дней по сравнению со 2-й — 396 дней ( $p = 0,021$ ). МВПЗ до прогрессирования также статистически достоверно большей в 1-й группе — 366 против 288 дней ( $p = 0,05$ ). Авторы считают, что их данные подтверждают преимущество одновременной ХЛТ в сравнении с последовательной как по ОЭ, так и по длительности жизни. Более высокая токсичность в группе с одновременной ХЛТ является приемлемой. Таким образом, сочетанная ХЛТ — наиболее результативный метод лечения больных с НМРЛ неоперабельной III стадии, а также для пациентов с любой стадией, которые оцениваются как неоперабельные. Лечение может меняться в зависимости от индивидуальных особенностей пациента [14].

Перспективным направлением в лечении больных с распространенным НМРЛ является использование принципиально новых препаратов, нацеленных на конкретные молекулярные мишени (ингибиторы ангиогенеза, рецепторов ростовых факторов, нерцепторных тирозинкиназ и др.), получившее название целенаправленная терапия молекулярного действия (ЦТМД), *targeted therapy*. Каждый из этих препаратов действует на свою собственную мишень, экспрессия которой тем или иным образом усиливает опухолевый рост. Учитывая механизмы действия таких препаратов, оправдано их применение лишь у больных, опухоли которых содержат конкретные мишени. Поэтому многие из них должны быть использованы при более ранних стадиях болезни и на

более ранних этапах лечения, когда еще нет повреждения мишеней другими агентами.

**На сегодня основное практическое применение получили препараты ЦТМД, относящиеся к двум группам: ингибиторы неоангиогенеза; ингибиторы тирозинкиназы.**

Бевацизумаб (авастин) — первый антиангиогенный препарат, снижающий рост кровеносных сосудов в ткани опухоли, целенаправленно воздействует на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), что позволяет подавлять кровоснабжение, играющее ведущую роль в развитии опухоли и ее метастазировании. Разрешение на применение препарата при НМРЛ получено на основании результатов рандомизированного контролируемого многоцентрового клинического исследования III фазы, включавшего 878 пациентов с местно-распространенным, метастатическим или рецидивирующим НМРЛ. Показано, что в группе больных, получавших его в дозе  $15 \text{ мг/кг}$  1 раз в 3 нед в комбинации с паклитакселом и карбоплатином, общая выживаемость повысилась на 25% по сравнению с контрольной группой пациентов, получавших только аналогичную традиционную ХТ. В основной группе МВ превышала показатель контрольной группы (12,3 и 10,3 мес соответственно) [15]. В рандомизированное контролируемое многоцентровое международное исследование III фазы VO17704 включены 1043 пациента с ранее нелеченным НМРЛ. В исследовании изучались два дозовых режима применения бевацизумаба ( $7,5$  или  $15 \text{ мг/кг}$  1 раз в 3 нед) в комбинации с ХТ на основе препаратов платины (гемцитабин/цисплатин). Основной целью исследования являлось сравнение показателей выживаемости без прогрессирования заболевания. Окончательные результаты исследования ожидаются в 2007 г.

*Ингибиторы тирозинкиназы — гефитиниб и эрлотиниб* блокируют передачу митогенных сигналов от рецепторов ростовых факторов суперсемейства эпидермального фактора роста (ЭФР). Доказано, что гефитиниб обладает выраженной противоопухолевой активностью (объективный ответ или стабилизация заболевания) и способствует уменьшению симптомов заболевания у пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ, ранее получавших ХТ с включением препаратов платины. Изучение его комбинации с ХТ по схемам гемцитабин + цисплатин и паклитаксел + карбоплатин не улучшало показатели выживаемости и времени до прогрессирования. Первоначальное клиническое исследование эрлотиниба показало его эффективность в дозе  $150 \text{ мг/день}$  при НМРЛ. Более чем у трети больных достигнута стабилизация процесса. Добавление эрлотиниба к ХТ 1-й линии у пациентов с НМРЛ не улучшило результатов лечения. Однако применение эрлотиниба в монорежиме после 2-й линии ХТ вызвало достоверное повышение общей и безрецидивной выживаемости. В 2004 г. эрлотиниб получил полное одобрение в FDA в ка-

## ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

честве средства монотерапии для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после неэффективного предыдущего режима ХТ [16].

Обобщая приведенные данные, можно заключить, что на современном этапе выбор лечебной при местно-распространенном НМРЛ зависит от стадии опухолевого заболевания и общего состояния пациентов. У больных с IIIA стадией с наличием противопоказаний к хирургическому лечению, а также с неоперабельной IIIB стадией НМРЛ, при хорошем их состоянии (критерий оценки — PS) стандартным подходом в лечении является ХЛТ. Лучшие показатели непосредственной эффективности терапии и выживаемости пациентов получены при сочетании ХТ и ЛТ, проводимых одновременно. У пациентов с IV стадией с целью улучшения качества жизни, уменьшения симптомов заболевания и увеличения продолжительности жизни целесообразно использование повторных курсов ХТ, включающих препараты платины в сочетании с гемцитабином или винорелбином, или таксанами. ХТ 2-й линии, в которую на сегодня входят доцетаксел и пеметрексед, улучшает субъективное состояние и продолжительность жизни большей части пациентов, получающих лечение.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Маренич АФ, Горбунова ВА, Колесник АА и соавт. Применение таксола в комплексном лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии 2006; 5: 26–31.
2. Novello S, Le Chevalier T. Chemotherapy in non-small cell lung cancer. Part 1: early stage disease. Oncology 2003; 17: 357–64.
3. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 2996–3018.
4. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-smol cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. Lung Cancer 2005; 47: 69–80.
5. Spherd FA. Chemotherapy for Advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Modest progress, many choices. J Clin Oncol 2000; 18: 35–8.
6. Bonomi P, Kim KM, Fairclough, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell patients treated with two dose level of paclitaxel, combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin — results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 2000; 18: 623–31.
7. Douillard J-Y, Rosell R, Delena M, et al. Comparison of docetaxel and vinca alkaloid, alone or in combination with other chemotherapy agents, in the first-line treatment of advanced NSCLC: A meta-analysis. (ASCO Annal Meeting Proceedings). J Clin Oncol 2006; 24 (185): 7034.
8. Ginsberg RJ, Yoks EE, Raben A. In: VT De Vita, S Hellman, SA Rosenberg. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, PA JB, Lippincott Co, 1997: 858–910.
9. Albein KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Survival determinants in extensive stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group Experience. J Clin Oncol 1999; 9: 1618–26.
10. Hanna N, Spherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with III

non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22 (9): 1589–97.

11. Saus WT, Scott C, Taylor S, et al. Radiation therapy Oncology Group (RTOG) 4588 preliminary result of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. J Nat Cancer Inst 1995; 87: 198–205.

12. Curran WJ, Scott C, Langer CJ, et al. Phase III comparison sequential vs concurrent report of Radiation Therapy Oncology Group 9410. Proc ASCO 2000; 19: 484a, abstr 1891.

13. Biesma B, Mameqold C, Smit N, et al. Docetaxel and cisplatin as indication chemotherapy in patients with pathologically proven stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: a phase II study of the European organization for research and treatment of cancer (EORTC 08984). Eur J Cancer 2006; 42: 1399–406.

14. Langer CJ, Hsu C, Curran WJ, et al. Elderly patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC) benefit from combined modality therapy secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-10. Proc ASCO 2002; 21: 299a, abstr 1193.

15. Wiking N, Jonsson B. A Pan-European comparison regarding patient access to cancer drugs. Karolinska Institute in collaboration with Stockholm School of Economics, Stockholm, Sweden, 2005.

16. Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R. FDA Report, Resently Approved Pharmaceutical Agents. 16 Apr 2005.

## MODERN TREATMENT MODALITIES IN NON-OPERABLE NON-SMALL CELL LANG CANCER

V.D. Zakharychev

**Summary.** The paper discusses modern conservative treatment modalities with respect to non-operable non-small cell lung cancer (NSLC) at stages IIIA, IIIB, and IV. The choice of approach is based on the analysis of prognostic factors. Performance Status (PS), age, and weight loss are recognized to be the most important of these factors. Combined chemotherapy based on platinum derivatives and radiotherapy of the thoracal organs is a standard approach in treating patients with locally disseminated non-operable IIIB stage NSLC or in case of counter-indications to surgery in patients with stage IIIA NSLC. It is noted that concurrent chemoradiotherapy is more advantageous compared to the consecutive modality in terms of both objective effect and survival rate. The regimes of chemoradiotherapy on the basis platinum derivatives with Gemcitabine, Vinorelbine, or taxanes increase the survival rate and control symptoms in patients with stage IV NSCL.

**Key Words:** non-small cell lung cancer, locally disseminated, chemoradiotherapy, polychemotherapy, targeted therapy.

### Адрес для переписки:

Захарычев В.Д.  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Институт онкологии АМН Украины,  
отделение торакальной онкологии  
Национальная медицинская академия  
последипломного образования  
им. П.Л. Шупика МЗ Украины,  
кафедра онкологии