

ГУН НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Росздрава,
Санкт-Петербург

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ОПЕРАБЕЛЬНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

Неудовлетворительные результаты хирургического лечения, связанные как с местным рецидивированием, так и с появлением отдалённых метастазов, говорят о целесообразности послеоперационного (адьювантного) лечения операбельных больных.

А.И. Арсеньев

Рак лёгкого (РЛ) находится на первом месте среди злокачественных опухолей у мужчин. Более 75% всех случаев РЛ составляет немелкоклеточный рак (НМРЛ) [4]. При этом в большинстве стран мира 5-летняя выживаемость при этом варианте РЛ не превышает 20–30% [3]. В целом эпидемиологические и статистические данные свидетельствуют о том, что рак лёгкого и в XXI веке будет острейшей медицинской и социальной проблемой [1, 3].

Хирургическое вмешательство по-прежнему остаётся стандартом и основным этапом радикального лечения НМРЛ. Мета-анализ результатов 8815 радикальных операций по поводу НМРЛ, выполненных в 17 торакальных клиниках мира, показал, что 5-летняя выживаемость больных составила лишь 29,9% [2, 3]. Приведённые в табл. 1 данные свидетельствуют о том, что, несмотря на постоянное совершенствование хирургического метода, заметной тенденции к улучшению данных выживаемости за последние три десятилетия не наблюдается.

Важнейшую роль на пути улучшения результатов хирургического лечения играет адекватность оперативного вмешательства, которая достигается за счёт оценки состояния внутригрудных (сигнальных; сторожевых) лимфатических узлов. Учитывая биологическую особенность опухолевого роста и отсутствие программ раннего выявления во многих странах, наиболее многочисленный контингент онкологических торакальных клиник – это больные НМРЛ III стадии, которым, безусловно, пытаются выполнить расширенные и комбинированные операции. Однако обобщённые данные 10 клиник мира (N=881), показали, что даже после радикальных хирургических вмешательств 5-летняя выживаемость этих пациентов составляет только 11,4%, [1, 2, 3]. Таким образом, эти данные подтверждают необходимость использования с адьювантной целью других методов противоопухолевого лечения – лучевого и химиотерапевтического.

Таблица 1

5-летняя выживаемость больных раком легкого после хирургического лечения

Авторы и год публикации	5-летняя выживаемость, %			
	I стадия	II стадия	III стадия	общая
Вагнер Р.И., 1973	70,0	41,0	15,6	32,1
Петерсон Б.Е., 1976	48,5	41,3	18,4	–
Шеляховский М.В., 1976	61,9	41,9	9,4	–
Шулутко М.Л., 1981	49,1	24,4	8,0	–
Di Giorgio, 1988	49,1	24,5	10,9	–
Nakanishi R, 1991	64,1	44,1	22,1	40,2
Безезов Х.С., 1992	33,5	24,8	18,0	26,7
Харченко В.П., 1994	69,9	29,8	22,2	–
Baltrami V., 1994	60,0	29,0	20,9	–
Mountain C F, 1994	62,0	43,0	31,0	–
Riquet M, 1997	56,0	46,6	20,8	45,8
Трахтенберг А.Х., 2000	63,4	43,5	22,1	33,6
Давыдов М.И., 2001	53,0	37,5	22,6	–

В качестве дополнительного аргумента к обоснованию необходимости адъювантного лечения при НМРЛ могут служить публикации, посвящённые обнаружению отдалённых метастазов у пациентов, умерших от осложнений после «радикальных» операций (табл. 2) [3].

Таким образом, неудовлетворительные результаты хирургического лечения, связанные как с местным рецидивированием, так и с появлением отдалённых метастазов, говорят о целесообразности послеоперационного (адъювантного) лечения операбельных больных. М.И. Давыдов (2001 г.) в одной из своих работ справедливо заключает, что «резервы улучшения 5-летней выживаемости при НМРЛ лежат на пути широкого использования методов комбинированного лечения» [2].

Адъювантная лучевая терапия

Лучевая терапия уже многие десятилетия занимает значительное место в лечении РЛ. Однако её роль в адъювантной и неадъювантной терапии НМРЛ до конца так и не определена. Включение послеоперационной ЛТ в стандарт лечения пациентов НМРЛ с метастатическим поражением внутригрудных лимфоузлов может быть оправдано результатами исследования № 773 Lung Cancer Study Group [12]: III фаза этого рандомизированного исследования заключалась в облучении средостения до СОД 50 Гр после радикальной операции по поводу

плоскоклеточного НМРЛ III стадии. Выявлено уменьшение локорегионарных рецидивов с 41 до 3% (P=0,031), хотя улучшения результатов выживаемости не получено. Аналогичные данные, опубликованные в разные годы, представлены в табл. 3.

В 1998 году были опубликованы результаты мета-анализа (Meta-analysis Trialist Group), в который вошли 9 исследований, посвящённых эффективности адъювантной лучевой терапии у более 2000 больных. По его результатам были сделаны выводы, что послеоперационное облучение ухудшает показатели 2-летней выживаемости в группе больных с N0 и N1 по сравнению с больными, которым было выполнено только радикальное хирургическое вмешательство (48% против 55%). У пациентов с III стадией опухолевого процесса (N2) отмечено статистически незначимое улучшение выживаемости [10, 12].

Однако в литературе встречаются и более оптимистические данные, посвящённые этой проблеме. Так, согласно базе данных SEER (1988–1995 гг.), включившей более 4000 пациентов, радикально оперированных по поводу НМРЛ T1–3; N1–2 с последующим проведением лучевой терапии в группе с N2, удалось добиться улучшения общей 5-летней выживаемости (22% против 16%) и безрецидивной выживаемости (30% против 25%). В целом схожие результаты приводятся и в исследованиях Mayo Clinic (N=224) и Universita Cattolica del Sacro Cuore (N=104) [12, 13].

Таблица 2
Частота выявления отдалённых метастазов у пациентов, умерших от осложнений при «радикальных» операциях (цитируется по Трахтенбергу А.Х., 2003 г. [3])

Авторы	Число аутопсий	Выявлены отдалённые метастазы	
		Абсолютные значения	%
Мета-анализ	945	218	23
Данные МНИОИ им П.А. Герцена	174	32	18,3
ВСЕГО	1119	250	22,4

Таблица 3
Результаты послеоперационной лучевой терапии по публикациям разных лет (цитируется по Jeffrey А., 2005 г. [12])

Источник (авторы и протоколы)	Годы	Число больных	%N0	Доза (Гр)	% местных рецидивов (ЛТ/наблюдение)	Общая выживаемость (ЛТ/наблюдение)
Israel 230	1973–1976	230	62	45-55	12/21 (0,095)	Нет различий
Van Houtte	1966–1975	175	100	60	4/19	Нет различий
LCSG	1978–1985	210	0	50	1/19 (0,001)	Нет различий
Debevic	1988–1992	74	0	30	16/28	Нет различий
Lafitte	1985–1991	163	100	60	15/19	Нет различий
MRC	1986–1993	308	0	40	18/29	Нет различий
Dautzenberg	1986–1993	728	40	60	22/28	30/43 (0,002) 5-летняя
Feng	1982–1995	296	0	60	13/33 (0,01)	Нет различий
Mayer	1985–1995	155	25	50–56	6/24 (0,01)	Нет различий
Granone	1989–1997	98	100	50,4	2/23 (0,039)	67/58 (0,048) 5-летняя

В настоящее время проводятся крупные клинические испытания Spanish Lung Cancer Group (SLCC) и MD Anderson Cancer Center, посвящённые изучению эффективности адьювантной лучевой терапии, в сочетании с предоперационной химиотерапией у больных IIIA стадией НМРЛ. Предварительный анализ результатов позволил сделать вывод о некотором улучшении результатов такого лечения больных по сравнению с контрольными группами [10, 12].

В НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург) также было осуществлено специальное исследование по определению целесообразности проведения послеоперационного облучения (конвенциональный режим; СОД 45–50 Гр; РОД 1,5–2 Гр) при НМРЛ (N=264). Общая 3-летняя выживаемость при комбинированном методе составила 32,8%, 5-летняя – 22,7%, а при только хирургическом – 18,0 и 13,7% соответственно ($p < 0,05$) [1].

Предполагается, что дальнейший успех адьювантной лучевой терапии зависит от внедрения новых технических и методических вариантов облучения. В частности, для повышения радиочувствительности опухолевых клеток рядом авторов предлагается использование химических радиосенсибилизаторов (метронидазол; химиопрепараты), гипертермии, гипербарической оксигенации, нетрадиционного фракционирования [3].

Существует четыре основных режима фракционирования дозы облучения: классическое (конвенциональное), динамическое, гиперфракционирование и гипофракционирование [3].

По некоторым данным [3, 10], медиана выживаемости после радикальных операций при использовании режима гиперфракционирования несколько превышает аналогичный показатель при конвенциональном фракционировании. Однако рандомизированные исследования RTOG, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); Southwest Oncology Group (SWOG), CHART, HART и CHARTWEL не смогли найти каких-либо существенных преимуществ иных методов фракционирования облучения перед конвенциональным [3, 5, 10, 15]. Выявилась лишь определенная тенденция к улучшению выживаемости у больных с плоскоклеточным раком легкого, но для других гистологических форм она оказалась статистически недостоверной.

Целый ряд исследователей считает, что повысить эффективность радиотерапии и уменьшить число лучевых осложнений можно с помощью различных вариантов расщепления СОД путём проведения лучевой терапии в течение нескольких циклов, разделённых интервалами [10]. Однако ретроспективный анализ трех исследований RTOG 8321, 8403, 9311 (1244 больных), напротив, продемонстрировал лишь некоторое ухудшение результатов лечения [17].

При лечении операбельного НМРЛ используется и брахитерапия, или внутрисветовая лучевая терапия с высокой дозой мощности излучения. Показаниями к ней являются либо предоперационная подготовка, либо подозрение на наличие опухолевого роста по краю резекции

бронха. Для облучения обычно используется источник иридия-192 (РОД 5–7 Гр; СОД 20–28 Гр). Обычно четыре раза в неделю назначается дистанционное облучение в конвенциональном режиме и 1 раз – сеанс брахитерапии [1].

Адьювантная химиотерапия и химиолучевая терапия

Адьювантная химиотерапия (ХТ) после хирургического лечения направлена на уменьшение риска возобновления опухолевого процесса и улучшение выживания. В 60–70 годы прошлого века было проведено множество клинических испытаний, включающих проведение иммунотерапии, использование алкилирующих агентов, и/или проведение послеоперационной лучевой терапии. Эти исследования отличались неправильным хирургическим стадированием, небольшим объёмом выборок пациентов и использованием малоэффективных химиопрепаратов, что не позволило сделать адекватных выводов [18].

В конце 70-х годов была сформирована группа по изучению рака лёгкого (The Lung Cancer Study Group). Данные о пациентах, анализированные Lung Cancer Study Group подвергались строгому и однородному послеоперационному стадированию, стратификации и анализу выживаемости. Препаратами выбора в этих исследованиях чаще всего были циклофосфамид, адриамицин и цисплатин, а полученные данные обычно свидетельствовали о статистически не значимом улучшении показателей выживаемости и лишь о потенциальной перспективности использования адьювантного лечения [9].

Мета-анализ рандомизированных исследований, проведенный в 1995 г., показал 5% улучшение 5-летней выживаемости в группе больных, которые наряду с хирургическим лечением получали адьювантную ХТ [10, 15]. Несмотря на результаты этого анализа, использование цитостатиков с адьювантной целью в те годы не стало стандартом лечения.

Следующим поколением клинических испытаний адьювантной ХТ НМРЛ явилось использование платиносодержащих препаратов (табл. 4).

Как следует из табл. 4, накопленные данные не подлежат однозначной трактовке. Так, например, рандомизированные исследования, проведённые в Италии (Adjuvant Lung Project Italy – ALPI; 2003г.), Великобритании (Big Lung Trial – BLT; 2004г.), а также Североамериканское международное рандомизированное исследование (North American Intergroup Trial INT0115; 2000г.) пациентов с I–IIIA стадиями НМРЛ, которым после хирургического лечения была проведена адьювантная химиотерапия или химиолучевое лечение, не выявило значимых различий между группами в показателях выживаемости и частоты рецидивирования [11, 12, 15, 19].

В то же время международное рандомизированное исследование (International Adjuvant Lung Cancer Trial – IALT; 2004 г.) подвергло анализу данные лечения 1867 пациентов с I–IIIA стадиями операбельного НМРЛ, которые получали 3–4 курса платинобазирующейся ХТ, либо оставались под наблюдением [18, 19]. Дополнительно

Таблица 4

Клинические исследования эффективности адьювантной ХТ НМРЛ, основанные на применении препаратов – производных платины (цитируется по Hansen Н.Н., 2005 г. [10])

Клиническое испытание	N	Стадия	ХТ	ЛТ	Выживаемость*	
					%	Выживаемость
E3590	488	II-IIIА	Cis+VP	Да	33v39	5-летняя
BLT	381	I-III	Cis-based	Нет	58v60	2-летняя
ALPI	1209	I-IIIА	MVP	Да	HR 0,96	5-летняя
IALT	1867	I-IIIА	Cis-based	Да	44,5v40,4	5-летняя
NCIC	482	IB-II	Cis+Vnr	Нет	69v54	5-летняя
CALGB	344	IB	Pac+Carbo	Нет	71v59	4-летняя
ANITA	840	IB-IIIА	Cis+Vnr	Да	51,2v42,6	5-летняя

Сокращения: BLT – Big Lung Trial; ALPI – Adjuvant Lung Project Italy; IALT – International Adjuvant Lung Cancer Trial; NCIC – National Cancer Institute of Canada; CALGB – Cancer and Leukemia Group B; ANITA – Adjuvant Navelbine International Trialist Association. HR – отношение риска (hazard ratio). Cis+VP – цисплатин с этопозидом; Cis-based – химиотерапия на основе препаратов платины; MVP – митомицин с виндезином и цисплатином; Cis+Vnr – цисплатин с винорельбином; Pac+Carbo – паклитаксел с карбоплатином.

проводилась лучевая терапия. Полученные данные свидетельствуют о значительно более высоких показателях 5-летней выживаемости пациентов, которым проводилась адьювантная ХТ (44,5% против 40,4%), а также безрецидивной выживаемости ($p < 0,003$). Это было первое крупное рандомизированное проспективное исследование, убедительно продемонстрировавшее улучшение выживаемости при проведении адьювантной химиолучевой терапии операбельного НМРЛ и оправдывающее её использование в общей практике.

После опубликования данных исследования IALT появилось ещё три крупных рандомизированных исследования (National Cancer Institute of Canada – JBR.10; 2005 г.; Cancer and Leukemia Group 9633, 2004 г.; Adjuvant Navelbine International Trialist Association, в которых сочеталось адьювантное использование платиносодержащие препаратов с химиопрепаратами нового поколения. Все они продемонстрировали существенное улучшение показателей выживаемости у больных операбельным НМРЛ [10, 17, 20].

В табл. 5 представлены данные клинических исследований, посвящённых изучению эффективности сочетания адьювантного и неадьювантного лечения НМРЛ [7, 15].

Как следует из таблицы, такое сочетание позволяет существенно увеличить показатели выживаемости.

В 2004–2005 гг. в Японии (North-East Japan Study Group for Lung Cancer Surgery; Japanese Lung Group) были опубликованы новые данные о проведении исследования с адьювантным пероральным применением препаратов урацил и тегафур (Uracil/Tegafur – UFT) больным аденокарциномой лёгкого I стадии, в сравнении с контрольной группой, где лечение ограничилось только радикальным хирургическим вмешательством [9, 14, 18]. Было продемонстрировано увеличение показателей выживаемости, особенно для подгруппы пациентов с T2N0 (IB стадия). Последующий мета-анализ ранее выполнявшихся исследований данной комбинации подтвердил эти данные (табл. 6). Однако за пределами Японии комбинация не изучалась.

Использование таргетных препаратов в адьювантном лечении НМРЛ

Сегодня очевидно, что в основе злокачественной трансформации лежит повреждение генетической информации. Многочисленные изменения в геноме опухолевой клетки определяют её злокачественные свойства: бесконтрольную пролиферацию, инвазию и

Таблица 5

Важнейшие клинические исследования эффективности адьювантного и неадьювантного лечения

Год	Исследование	Дизайн	N	Стратегия	Общая выживаемость
1994	Roth/MDACC	Phase III	60	ХТ-РО-ХТ/ЛТ против РО-ЛТ	43%, 3-л; 36%, 5-л. против 19%, 3-л; 15%, 5-л.
1994	Rosell/Barcelona	Phase III	60	ХТ-РО-ЛТ против РО-ЛТ	20%, 3-л; 17%, 5-л. против 5%, 3-л; 0%, 5-л.
1995	Sugarbaker/CALGB	Phase II	74	ХТ-РО-ЛТ	23%, 3-л.
1995	Albain/SWOG	Phase II	75	ХТ/ЛТ-РО	26%, 3-л.
2003	INT 0139	Phase III	392	ХТ/ЛТ против ХТ/ЛТ-РО	33%, 3 у versus 38%, 3 у

Сокращения: MDACC – M.D. Anderson Cancer Center; CALGB – Cancer and Leukemia Group B; INT, Intergroup; ХТ- химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; РО – радикальная операция.

Эффективность адьювантной терапии препаратами Uracil/Tegafur при НМРЛ

Автор	Вид лечения	Число больных	Показатель рецидивирования	5-летняя выживаемость	HR	p
Endo et al.	Операция	110	30%	75%	0,90	–
	п/о UFT	109	22%	79%		
Kato et al.	Операция	488	–	85,4%	0,71	0,035
	п/о UFT	491	–	87,9%		
Icinoze et al.	Операция	198	37%	74%	0,51	0,033

метастазирование, редукцию апоптоза, способность к стимуляции ангиогенеза, генетическую нестабильность, иммортализацию и т.д. Понимание биологии опухолевого роста открывает новые возможности для молекулярно-нацеленной терапии и стимулирует создание новых противоопухолевых средств. К молекулярно-нацеленной терапии относят: гипоксические цитотоксины; моноклональные антитела к рецептору эпидермального фактора роста и ингибиторы его тирозинкиназы C; ингибиторы фарнезилтрансферазы; модуляторы трансдукции сигнала и ингибиторы циклин-зависимых киназ; средства генной терапии; ингибиторы ангиогенеза; антисмысловые олигонуклеотиды. Подобно тому, как новые таргетные препараты имеют очевидные перспективы в лечении больных с распространённым НМРЛ, они могут быть эффективными и при проведении адьювантного лечения операбельного рака. В настоящее время основные области их применения – это подавление сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) и подавление эпидермального фактора роста (epidermal growth factor – EGF).

Антиангиогенные препараты

Как известно, в отсутствие адекватного кровоснабжения питание опухоли осуществляется путём диффузии. В бессосудистых опухолях темпы клеточного роста равны темпам их гибели, оставляя опухоль в «спящем» состоянии до тех пор, пока не начнётся рост кровеносных сосудов, так называемое «ангиогенное переключение». Опухоль передаёт сигнал о потребности в кровоснабжении, секретируя несколько факторов роста, доминирующим среди которых является VEGF [13]. Продукция VEGF индуцируется гипоксией, активацией HIV-1-альфа, высвобождением проангиогенных клеточных ростковых факторов (b-FGF; EGF), онкогенами (ras; VHL; bcl-2). Существует два структурно близких рецептора VEGFR – VEGF-1 (Flt-1) и VEGF-2 (KDR/Flk-1), представляющих собой рецепторные тирозинкиназы, которые, связываясь с лигандом VEGF, подвергаются фосфорилированию. Активация этих рецепторов ведёт к включению многочисленных внутриклеточных пострецепторных сигнальных каскадов, запускающих опухолевый ангиогенез. Существует два подхода к анти-VEGF терапии: 1) блокада лиганда (моноклональные антитела к VEGF и растворимые рецепторы, такие, как фузионные белки); 2) блокада рецептора VEGFR (моноклональные антитела

к рецепторам, рибозимы и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы). Анти-VEGF терапия препятствует пролиферации и миграции клеток эндотелия, подавляя рост новых опухолевых сосудов, способствует апоптозу клеток эндотелия сосудов, ведёт к снижению сосудистой проницаемости и внутриопухолевого давления, повышая эффективность доставки химиопрепаратов к опухоли [13]. Повышение экспрессии VEGF в опухоли чётко коррелирует с развитием рецидивов, метастазированием и худшим прогнозом в плане выживаемости.

Из антиангиогенных препаратов наиболее изученным является моноклональное антитело к сосудистому эндотелиальному фактору роста – бевацизумаб (bevacizumab). В III фазе рандомизированного исследования, проведенного Eastern Cooperative Oncology Group, 878 пациентам операбельным НМРЛ адьювантно была проведена ХТ карбоплатин/паклитаксел с последующим введением бевацизумаба (15 мг/кг) каждые 3 недели до шести циклов, либо только ХТ [10, 16]. Введение бевацизумаба продолжалось вплоть до 1 года у пациентов с отсутствием прогрессирования опухолевого процесса. Анализ полученных данных показал, что дополнительное к ХТ применение бевацизумаба привело к существенному увеличению медианы выживаемости (12,5 мес. против 10,2 мес.; $p=0,007$), а также улучшению общих показателей ответа (27,2% против 10,0%) и длительности безрецидивной выживаемости (6,4 мес. против 4,5 мес.). В целом, дополнение ХТ бевацизумабом хорошо переносилось, хотя применение препарата связывается с более частым возникновением геморрагических осложнений 3–4 степени (19 пациентов против 3; $p<0,001$). В настоящее время North American Intergroup Trial планирует большое рандомизированное исследование эффективности сочетания адьювантной ХТ с бевацизумабом, основанное на вышеприведённых результатах, в которое будет включено 1500 пациентов из Соединённых Штатов, Канады, и Европы с IB, II, и IIIA стадиями опухолевого процесса.

Второй подход к подавлению ангиогенеза заключается в блокировании рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR), предупреждая их активацию. Для этого используются ингибиторы тирозинкиназы (TKIs) – небольшие молекулы, которые связываются в аденозинтрифосфатным участком тирозинкиназы внутриклеточного домена рецептора VEGF, тормозя его сигналы. Следует отметить, что многие из этих антиангиогенных агентов являются таргетными к другим тирозин-

киназным рецепторам, например, EGFR и c-kit, обладая соответствующей противоопухолевой активностью. Пока исследования этих препаратов проводятся у пациентов с распространённым раком лёгкого, однако, учитывая обнадеживающие предварительные данные, они будут идеальными кандидатами для оценки их эффективности в адъювантном лечении операбельного НМРЛ.

Ингибиторы EGFR

Учитывая, что у многих больных раком лёгкого отмечается повышенная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), в настоящее время проводятся многочисленные исследования, целью которых является определение, насколько ингибирование EGFR будет эффективным при НМРЛ. Сигналы, передаваемые при активации EGFR, определяют пролиферативную активность клетки, способность к дифференцировке, инвазии и метастазированию, индукции ангиогенеза и т.д. Повышенная экспрессия EGFR достаточно чётко коррелирует с выживаемостью пациентов после лечения [6]. Наиболее изученными препаратами, ингибирующими EGFR, являются gefitinib (иресса) и erlotinib (тарцева). Подобно ингибиторам тирозинкиназы VEGFR (TKIs), эти небольшие молекулы подавляют активацию EGFR, тормозя фосфорилирование TKIs остатка внутреннего домена рецептора. III фаза исследования erlotiniba у больных с II–III стадиями процесса продемонстрировали существенное увеличение выживаемости [16], которое не показал в своё время gefitinib [10]. Отмечено, что оба препарата уменьшают тягостные симптомы, сопровождающие развитие НМРЛ и улучшают качество жизни больных, даже при отсутствии объективного ответа. Однако применение ни одного из препаратов не привело к увеличению выживаемости в сочетании с ХТ [8, 11]. Причины этого до конца не ясны, и могут быть связаны с потенциальными эффектами антагонизма между подавлением EGFR и фазой митоза G2, блокируемой некоторыми химиотерапевтическими препаратами. Так, III фаза рандомизированного исследования Southwest Oncology Group Trial и проект Канадского Национального Института Рака по изучению эффективности сочетания gefitiniba с химиолучевой терапией были досрочно закрыты из этических соображений вследствие того, что выживаемость в группе плацебо оказалась выше, чем при применении gefininitiba [10, 16]. Начатое в 2002 году в Японии исследование адъювантного применения gefininitiba против плацебо также было прекращено ввиду желудочно-кишечной (67% против 25%) и кожной (88% против 30%) токсичности. Аналогичная ситуация сложилась и при рандомизированном клиническом испытании препарата иресса, прекращённом ввиду явного отсутствия эффекта.

Разноречивые данные, полученные в упомянутых клинических испытаниях, подняли множество важных вопросов относительно роли таргетных препаратов в адъювантной терапии НМРЛ. Активно проводимые исследования в этом направлении, вероятно, помогут в ближайшее время найти правильный ответ.

Другие методы лекарственного адъювантного лечения НМРЛ

В Японии проведено клиническое испытание препарата Ubenimex (Bestatin) – ингибитора аминопептидаз с иммуностимулирующим и антиангиогенным эффектами. В частности, исследователи из Lung Cancer Surgery Group приводят данные о более высоких показателях выживаемости у больных I стадией плоскоклеточного рака лёгкого по сравнению с группой плацебо (81% против 74%; $p=0,033$), при приёме убенимекса (30 мг ежедневно в течение 2 лет). Однако эти данные нуждаются в уточнении, так как два других клинических испытания в Японии не обнаружили достоверных различий в аналогичных группах больных [10, 14]. В Northwestern University изучается эффективность адъювантного применения препарата Celecoxib (400 мг перорально 2 раза в сутки в течение 2 лет).

Одним из альтернативных методов лечения рака лёгкого, который изучается уже много десятилетий, является иммунотерапия. Множество теорий пытались объяснить неэффективность применения иммуномодуляторов при лечении солидных опухолей. Использование лишь только одной вакцины (BLP25 липосомальная вакцина) показало достоверное увеличение 2-летней выживаемости после химиолучевого лечения [5, 10].

Из современных препаратов интерес представляет также тирапазамин (бензотриазин), представляющий новый класс селективных гипоксических цитотоксинов, избирательно действующих на клетки в состоянии гипоксии. В проходящих в настоящее время клинических исследованиях показано, что при НМРЛ он повышает эффективность цисплатина и увеличивает выживаемость больных. Препарат может быть использован в сочетании с комбинацией таксол/цисплатин без увеличения токсичности [3], однако окончательные выводы о его эффективности делать рано.

Заключение

Все крупнейшие онкологические организации мира (ASCO, ESMO, EORTC) в последние годы признают, что в прошлом уделялось недостаточное внимание возможности использования адъювантного лечения операбельного НМРЛ, особенно по сравнению с опухолями других локализаций, и отмечают необходимость активизировать усилия онкологического сообщества в этом направлении. В настоящее время проводятся, или планируются многочисленные рандомизированные клинические исследования этой проблемы.

Изучение результатов многочисленных рандомизированных клинических исследований и мета-анализов последних лет позволяет сделать следующие выводы:

1. Проведение послеоперационной лучевой терапии позволяет добиться увеличения общей и безрецидивной выживаемости у больных III стадией (N2) НМРЛ. При N0 и N1 эффективность адъювантного облучения не доказана, а в ряде случаев ухудшает выживаемость, что связано с лучевыми осложнениями.

2. Проведение адъювантной химиотерапии, на основе платиносодержащих препаратов, особенно в сочетании с химиопрепаратами нового поколения (таксаны, виндезин, винорельбин, гемзар) позволяет надеяться на повышение показателей выживаемости и уменьшение частоты местного рецидивирования и отдалённого метастазирования. Однако значительное число исследований, в которых эффективность адъювантной ХТ доказать не удалось, не позволяет однозначно рекомендовать её в качестве стандарта лечения.

3. Проведение адъювантной химиолучевой терапии, несомненно, снижает частоту местного рецидивирования и отдалённого метастазирования, увеличивает медиану выживаемости при III стадии операбельного НМРЛ. Эффективность послеоперационного химиолучевого лечения при I–II стадиях не доказана и вопрос о целесообразности её проведения остаётся открытым и должен решаться в индивидуальном порядке.

4. Значительное улучшение результатов лечения при сочетании неoadъювантного и адъювантного химиолучевого лечения НМРЛ, продемонстрированное в нескольких рандомизированных исследованиях, позволяет надеяться, что такая комбинация будет оправдана для применения в клинической практике.

5. Использование новых лекарственных препаратов, таких как таргетные агенты, тегафур/урацил, бестатин и иммуномодуляторы в адъювантном лечении операбельного НМРЛ, пока не показало достаточной эффективности и требует дальнейшего изучения.

6. Важнейшим звеном при определении целесообразности проведения адъювантного лечения следует считать изучение прогностических факторов, связанных с высоким риском местного рецидивирования и отдалённого метастазирования (K-ras; p53; Ki-67; EGFR, РЭА; E-cadherin; бета-catenin и др.) [10].

Литература

1. Барчук А.С. Стандарты лечения немелкоклеточного рака легкого // Вестник РОНЦ, 2003. – № 1. – С. 3 – 7.
2. Давыдов М.И., Волков С.М., Полоцкий Б.Е. Совершенствование хирургического лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого // Рос. онкол. журн. – 2001. – № 5. – С. 14-17
3. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Колбанов К.И. и др. Комбинированные операции при немелкоклеточном раке лёгкого III стадии // Вестник РОНЦ, – 2003. – № 1. – С. 50-54.
4. Bergers G., Benjamin L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch // Nat. Rev. Cancer. – 2003. – Vol. 3. – P. 401-410.
5. Butts C., Murray N., Maksymiuk A. et al. Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 6674-6681.
6. Cappuzzo F., Hirsch F.R., Rossi E. et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer // J. Natl. Cancer. Inst. – 2005. – Vol. 97. – P. 643-655.
7. Depierre A., Milleron B., Moro-Sibilot D. et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIA NSCLC // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 247-253.
8. Giaccone G., Herbst R.S., Manegold C. et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial-INTACT 1 // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. – P. 777-784.
9. Hamada C., Tanaka F., Ohta M. et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 4999-5006.
10. Hansen H.H., Bunn P.A. Lung cancer therapy // Taylor&Francis. – 2005. – P. 65-105.
11. Herbst R.S., Giaccone G., Schiller J.H. et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial-INTACT 2 // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. – P. 785-794.
12. Jeffrey A. Bogart, Jesse N. Aronowitz. Localized Non-Small-Cell Lung Cancer: Adjuvant Radiotherapy in the Era of Effective Systemic Therapy // Clin. Cancer. Res. – 2005. – Vol. 11 (Suppl. 13). – P. 5004-5010.
13. Karen K. The Role of Targeted Agents in Adjuvant Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer // Clin. Cancer. Res. – 2005. Vol. 11 (Suppl. 13). – P. 5027-5029.
14. Kato H., Ichinose Y., Ohta M. et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1713-1721.
15. Malcolm M. DeCamp, Jr., Asbiku S. et al. The Role of Surgery in N2 Non-Small Cell Lung Cancer // Clin. Cancer. Res. – 2005. – Vol. 11 (Suppl. 13). – P. 5033-5037.
16. Shephard F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T. et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 123-132.
17. Strauss G.M., Herndon J., Maddaus M.A. et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633 // Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22 (Suppl. 14). – P. 621.
18. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 351-360.
19. Waller D., Peake M.D., Stephens R.J. et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer. The surgical setting of the Big Lung. Trial // Europ. J. CardioThorac. Surg. – 2004. – Vol. 26. – P. 173-182.
20. Winton T., Livingston R., Johnson D., et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 2589-2597.