

Российский  
онкологический научный  
центр им. Н.Н. Блохина  
РАМН, Москва

# Химиотерапия немелкоклеточного рака легкого – состояние проблемы в 2000 г.

Проф. Н. И. Переводчикова

*Введение в практику ряда новых противоопухолевых препаратов, таких как винорельбин, таксаны, гемцитабин, ингибиторы топоизомеразы I, а также исследования 90-х годов по неоадьювантной химиотерапии и комбинации химиотерапии с лучевой терапией, принципиально изменили представления о роли химиотерапии в лечении больных НМРЛ.*

*Развитие исследований по разработке новых терапевтических средств на основе данных о молекулярно-биологических особенностях НМРЛ позволяет надеяться на улучшение результатов лечения этой формы злокачественных новообразований.*

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), объединяющий плоскоклеточный или эпидермоидный рак, аденокарциному, крупноклеточный рак и некоторые более редкие формы, такие как аденосквамозный, недифференцированный и бронхиолоальвеолярный рак, составляет около 75% всех раков легкого. Учитывая то обстоятельство, что более половины больных НМРЛ уже неоперабельны в момент установления диагноза, либо в связи с местно-распространенным процессом, либо в связи с наличием отдаленных метастазов, очевидна актуальность разработки методов консервативной терапии этой формы рака, до 80-х годов считавшейся нечувствительной к химиотерапии.

В наше время лекарственная терапия НМРЛ – один из наиболее динамично развивающихся разделов клинической химиотерапии опухолевых заболеваний. Если до 80-х годов возможности химиотерапии НМРЛ были настолько ограничены, что использование ее не имело практического значения, то с введением в практику производных платины и разработкой платиносодержащих режимов комбинированной химиотерапии появились реальные основания для включения химиотерапии в систему лечения больных НМРЛ.

Введение в практику ряда новых противоопухолевых препаратов, таких как винорельбин, таксаны, гемцитабин, ингибиторы топоизомеразы I, а также исследования 90-х годов по неоадьювантной химиотерапии и комбинации химиотерапии с лучевой терапией, принципиально изменили представления о роли химиотерапии в лечении больных НМРЛ. Реальным стало использование этого метода не только в поздних стадиях заболевания при диссеминации процесса, но и на более ранних этапах в качестве одного из компонентов комплексного лечения НМРЛ. Наконец, в самые последние годы на основе трансляционных исследований по переносу в клинику результатов изучения молекулярно-биологических особенностей рака легкого намечились перспективы принципиально новых возможностей терапии этой формы рака.

## ХИМИОТЕРАПИЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ НМРЛ

Чувствительность НМРЛ к различным противоопухолевым препаратам представлена в табл. 1.

Как видно из этой таблицы, классические цитостатики, использовавшиеся до 80-х годов, не обладали выраженной активностью при НМРЛ. В 80-е годы в практику вошли производные платины (цисплатин и несколько позже карбоплатин). Несмотря на относительно невысокую противоопухолевую активность этих препаратов при использовании в качестве монохимиотерапии при НМРЛ, оказалось, что применение их в составе лекарственных комбинаций позволяет не только получить клинический эффект (обычно частичную ремиссию) у 25–30% больных с распространенным НМРЛ, но и несколько увеличить их выживаемость. В рандомизированных исследованиях было доказано преимущество комбинированной химиотерапии с включением цисплатина или карбоплатина по сравнению с монохимиотерапией этими препаратами.

Наиболее часто для проведения химиотерапии НМРЛ использовали комбинацию цисплатина с эпопозидом [2]. Медиана выживаемости больных распространенным НМРЛ, получающих комбинированную химиотерапию, до последнего времени составляла 6–8 мес и лишь 20–30% больных живут более 1 года. Эти скромные результаты требовали объективного подтверждения целесообразности химиотерапии у больных с распространенным НМРЛ.

Мета-анализ индивидуальных данных 1190 больных НМРЛ III–IV стадии, включенных в 11 рандомизированных исследований по сравнению результатов комбинированной химиотерапии (комбинации цисплатина и эпопозиды или цисплати-

Таблица 1. Противоопухолевая активность отдельных препаратов при НМРЛ (%)

Годы	Препараты	Эффективность, %
До 1980	Циклофосфан	20–23
	Метотрексат	20–22
	CCNU	13–17
	Доксорубицин	18–20
	Винкристин	15–20
	Винбластин	15–18
	Митомицин С	18–22
1980–1990	Цисплатин	15–20
	Карбоплатин	10–17
	Этопозид	15–18
	АСNU	15–20
	Ифосфамид	15–18
	Виндезин	10–15
После 1990	Навельбин (винорельбин)	12–40
	Таксол (паклитаксел)	21–24
	Таксотер (доцетаксел)	23–34
	Гемзар (Гемцитабин)	20–27
	Иринотекан	18–32
	Топотекан	20–26

на и винкалкалоидов) и симптоматической терапии, показал, что риск смерти к 1 году был уменьшен на 27% для больных, получавших химиотерапию, 1-годичная выживаемость была улучшена на 10%, медиана продолжительности жизни была увеличена на 6 нед [3,4]. Квалифицированно оценить качество жизни этих больных оказалось невозможно, в то время как именно этот показатель при полученных скромных результатах может иметь решающее значение [4, 5].

В 90-е годы в практику вошел ряд новых противоопухолевых препаратов, активных при НМРЛ, – Навельбин (винорельбин), таксаны – Таксол (паклитаксел) и Таксотер (доцетаксел), Гемзар (гемцитабин), ингибиторы топоизомеразы I–иринотекан и топотекан. Их противоопухолевая активность при НМРЛ в качестве 1-й и 2-й линии суммированы Н. Hansen [6]. Приводим модифицированную табл. 2 из его публикации 1998 г., в которую дополнительно включены данные об активно изучаю-

щихся в последнее время в порядке I–III фазы при НМРЛ двух новых препаратах – оксалиплатине и новом антиметаболите МТА (multitargeted antifolate – мультиферментный антифолат) – антифолиевом препарате, ингибирующем несколько энзимов (тимидилатсинтазу, дигидрофосатредуктазу и глицинамидрибонуклеотид формилтрансферазу) [25].

Выраженная противоопухолевая активность винорельбина, таксанов и гемцитабина, обладающих оригинальным механизмом действия, послужила основанием к их интенсивному изучению при НМРЛ. Появилось множество публикаций по результатам клинического изучения этих препаратов в моно- и полихимиотерапии с сообщениями о впечатляющих результатах [7–11].

Однако современная объективная оценка результатов применения нового препарата подразумевает не только получение данных о его непосредственной эффективности (процент полных и частичных ремиссий),

Таблица 2. Новые препараты при НМРЛ

Препарат	Больные, не получавшие ХТ		Больные, получавшие ХТ	
	Число больных	Эффект (95% CI)	Число больных	Эффект (95% CI)
Таксол	259	27% (21–33)	70	13% (6–23)
Таксотер	205	26% (19–32)	88	17% (7–23)
СРТ-11 (иринотекан)	151	36% (29–44)	48	6% (4–25)
Топотекан	115	11% (5–18)	–	–
Навельбин	361	20% (13–26)	43	5% (3–24)
Гемцитабин	398	21% (16–25)	25	32% (11–43)
Оксалиплатин	33	15% (9–21)	–	–
МТА	75	21% (15–27)	67	21% (15–27)

но и сведений о качестве жизни больных в процессе химиотерапии и влиянии последней на выживаемость. Получение этих данных возможно при проведении больших мультицентровых рандомизированных исследований с тщательной статистической обработкой полученных результатов при учете распределения прогностических факторов в сравниваемых группах больных.

Первым из новых препаратов в клинику вошел винкалкалоид винорельбин (Навельбин), который при клинических испытаниях по II фазе оказался эффективным именно при НМРЛ, и к настоящему времени для определенной группы больных, в частности, лиц пожилого возраста, является препаратом выбора в связи с его хорошей переносимостью.

В 1994 г. в рандомизированном исследовании T. Le Chevalie и соавт. [10] показано преимущество комбинации цисплатина с винорельбином по сравнению с одним винорельбином и виндезином с цисплатином при НМРЛ. Комбинация винорельбина с цисплатином оказалась не только статистически достоверно более эффективной (30% эффективности по сравнению с 14% и 19%), но и обеспечивала большую выживаемость (медиана выживаемости 40 нед по сравнению с 32 и 31 нед) [12].

Рандомизированное исследование по сравнению комбинации Навельбина с цисплатином и цисплатина при НМРЛ, выполненное группой SWOG, показало, что комбинация эффективна у 26% больных (2% полных + 24% частичных ремиссий), в то время как один цисплатин оказался эффективным у 12% (частичные ремиссии), медиана выживаемости при использовании комбинации составила 8 мес и 36% больных жили более года, в то время как при монокимиотерапии цисплатином эти показатели составляли 6 мес и 20% соответственно. Авторы пришли к выводу о статистически достоверном преимуществе комбинации винорельбина (Навельбин) и цисплатина [13].

Та же группа SWOG провела рандомизированное исследование по сравнению комбинации паклитаксела (Таксола) в дозе 225 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатина AUC-6 1 раз в 3 нед с комбинацией винорельбин (Навельбин) – цисплатин. Результаты (эффективность 28% и 28%, медиана выживаемости – 8 и 8 мес, выживаемость более 1 года – 36% и 38%) были одинаковыми. Переносимость режима паклитаксел (таксол) – карбоплатин была лучше, но фармако-экономический анализ показал, что стоимость лечения в этом режиме в 2 раза больше, чем в режиме винорельбин (Навельбин) – цисплатин [14].

Особый интерес среди новых препаратов привлекают к себе таксаны, эффективность которых при НМРЛ составляет около 26%. Появился ряд сообщений об эффективности комбинаций, содержащих таксаны, порядка 40–60%. Как обычно, в рандомизированных исследованиях эти показатели оказались ниже.

В рандомизированном исследовании ECOG показано, что комбинация паклитаксела (Таксола) с цисплатином имеет преимущество перед стандартной комбинацией цисплатина с этопозидом. Сравнивались 3 режима комбинированной химиотерапии:

1) цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> – в 1-й день + этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2, 3-й дни;

2) паклитаксел (Таксол) 250 мг/м<sup>2</sup> 24-часовая инфузия в 1-й день + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> – во 2-й день + G-CSF 5 мкг/кг с 3-го дня до восстановления показателей лейкоцитов 10 000;

3) паклитаксел (Таксол) 135 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии в 1-й день + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> во 2-й день.

Достоверно лучшие результаты были получены при использовании комбинации паклитаксела (Таксола) с цисплатином по сравнению с комбинацией этопозид–цисплатин не только в отношении эффективности (31% и 26% по сравнению с 12%), но, самое главное, выживаемость при применении Таксола – цисплатина была достоверно выше (медиана 10,3 и 9,6 по сравнению 7,4 мес, пережили 1 год – 40,4% и 37,3% больных по сравнению с 31%) [15, 16].

Режим паклитаксел (Таксол) 135 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед был избран группой ECOG в качестве стандартного и организовано мультицентровое рандомизированное исследование, в котором при НМРЛ сравнивались 4 режима:

1) Таксол 135 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед;

2) Таксол 225 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин AUC-6 каждые 3 нед;

3) цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> + таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед;

4) цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> + гемцитабин 1,0 г/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.

Противоопухолевая активность и токсичность этих терапевтических режимов представлены в табл. 3 и 4.

Таким образом, *при практически одинаковой эффективности изученных комбинаций, соотношение их противоопухолевой активности и токсичности оказалось наиболее благоприятной для комбинации Таксола с карбоплатином, которая и была рекомендована для практического применения.*

В мультицентровом рандомизированном исследовании EORTC сравнивалась эффективность комбинации цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> + тенипозид 100 мг/м<sup>2</sup> (1, 2, 3-й дни) и комбинации цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> + Таксол 175 мг/м<sup>2</sup>. Эффективность первой комбинации оказалась равной 29%, второй – 47%, однако промежуточный анализ не выявил существенной разницы в выживаемости больных (медиана для обеих групп около 9 мес) [29].

Таксотер (доцетаксел) вошел в клиническую практику позже Таксола и соответственно менее изучен, но его противоопухолевая активность при НМРЛ доказана. В качестве I линии химиотерапии его эффективность при НМРЛ 24% (19–32), в качестве II линии – 17%. В двух рандомизированных исследованиях показано, что применение Таксотера в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед у больных НМРЛ, прогрессирующих на комбинированной химиотерапии с использованием производных платины, и у ранее не леченных больных улучшает выживаемость по сравнению с использованием симптоматической терапии (BSC) [19, 20].

В комбинации с цисплатином эффективность Таксотера составляет, по данным различных авторов, от 30% до 52% с медианой выживаемости 10 мес [21]. В упомянутом выше исследовании ECOG комбинация, включающая Таксотер с цисплатином, оказалась близкой по эффективности к комбинации Таксол – цисплатин, гемцитабин – цисплатин и Таксол – карбоплатин. Изучение этого препарата по III фазе продолжается.

Гемцитабин (Гемзар) – новый препарат из группы

**Таблица 3. Эффективность комбинированной химиотерапии НМРЛ (рандомизированное исследование ECOG)**

Режим	Число больных	Эффективность, %	Время до прогрессирования, мес	Продолжительность жизни, мес	Жили > 1 года, %
Таксол + цисплатин	282	21,3	3,5	7,8	36
Таксол + карбоплатин	272	15,3	3,3	8,2	35
Таксотер + цисплатин	273	17,3	3,6	7,4	31
Гемцитабин + цисплатин	278	21	4,5	8,1	38
Всего	1015	18,5	3,6	7,8	33

антиметаболитов привлек к себе внимание в связи с хорошей переносимостью и выраженной противоопухолевой активностью в качестве II линии химиотерапии при НМРЛ. Эффективность в качестве I линии – 21%, II – 25%. В двух рандомизированных исследованиях показана выраженная противоопухолевая активность комбинации гемцитабина с цисплатином при НМРЛ. При сравнении этой комбинации с одним цисплатином эффективность комбинации оказалась достоверно выше, чем эффективность цисплатина (32% по сравнению с 10%, медиана выживаемости 9,1 по сравнению с 7,6 мес, выживаемость более 1 года – 39% и 28% соответственно) [22]. При сравнении комбинации гемцитабин – цисплатин с комбинацией митомицина С, ифосфамида и цисплатина обнаружена достоверно большая эффективность комбинации с гемцитабином (38% по сравнению с 26%), без преимуществ в выживаемости [23].

Таким образом, на сегодняшний день можно считать доказанной эффективность при НМРЛ новых комбинаций Таксол – карбоплатин, Таксол – цисплатин, Навельбин – цисплатин, гемцитабин – цисплатин. Комбинация Таксотер – цисплатин еще проходит III фазу клинических испытаний. Однако вопрос о выборе оптимального режима остается открытым.

В ряде текущих исследований изучается целесообразность применения при НМРЛ тройных комбинаций (Таксол + карбоплатин + гемцитабин; Таксотер + карбоплатин + гемцитабин; Навельбин + цисплатин + гемцитабин; Навельбин + ифосфамид + гемцитабин), а также целесообразность последовательного применения трех наиболее активных современных противоопухолевых препаратов. Исследуется противоопухолевая активность комбинаций, не содержащих производные платины (гемцитабин + Навельбин, Таксотер + Навельбин, Таксол + гемцитабин, Таксотер + иринотекан, Так-

сол + Навельбин, гемцитабин + топотекан). Интересным подходом является попытка применения таксанов в новом еженедельном режиме монохимиотерапии [24].

В табл. 5 приведены наиболее популярные современные режимы комбинированной химиотерапии НМРЛ.

#### **ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЛЕГКОГО**

Платиносодержащие режимы комбинированной химиотерапии, разработанные в процессе лечения больных с распространенным НМРЛ, при местно-распространенном НМРЛ используются в сочетании с лучевой терапией. Мета-анализ индивидуальных данных 11 рандомизированных исследований показал, что использование платиносодержащих комбинаций в сочетании с облучением на 10% снижает риск смерти у больных НМРЛ по сравнению с одной лучевой терапией [2].

На 35-й сессии ASCO в 1999 г. W. Curran четко сформулировал положение, что при местно-распространенном НМРЛ (стадия IIIA и IIIB) у больных в хорошем общем состоянии без выраженного падения массы тела использование комбинированной платиносодержащей химиотерапии в сочетании с облучением имеет преимущество перед чисто лучевой терапией [25]. К настоящему времени это подтверждено пятью крупными мультицентровыми рандомизированными исследованиями, показавшими статистически достоверное улучшение выживаемости при использовании химиолучевой терапии по сравнению с чисто лучевой терапией [26–30].

Эффективным оказалось использование комбинированной химиотерапии, включающей производные платины в плане неoadъювантной (предоперационной) химиотерапии у больных НМРЛ IIIa стадии. Как известно, больные НМРЛ с метастазами в медиастинальные лимфатические узлы (N<sub>2</sub>) имеют 5-летнюю послеопера-

**Таблица 4. Токсичность 4 режимов комбинированной химиотерапии (ECOG)**

Режим	Нейтропения IV степени, %	Тромбоцитопения IV степени, %	Фебрильная нейтропения, %	Токсичность IV степени, %
Таксол + цисплатин	55	2	16	69
Таксол + карбоплатин	42	1	3	57
Таксотер + цисплатин	49	1	10	66
Гемцитабин + цисплатин	37	26	4	70

Таблица 5. Наиболее часто используемые режимы комбинированной химиотерапии НМРЛ

Режим	Схема лечения
Этопозид Цисплатин	120 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1, 3, 5-й дни 80 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед
Таксол Цисплатин	175 мг/м <sup>2</sup> в течение 3 ч в 1-й день 80 мг/м <sup>2</sup> внутривенно 1 раз в 3 нед
Таксол Карбоплатин	175 мг/м <sup>2</sup> в течение 3 ч в 1-й день AUC-6 внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед
Навельбин Цисплатин	25 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 7 дней – 3 нед 80 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день 1 раз в 4 нед
Гемзар Цисплатин	1000 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 7 дней – 3 нед 80 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 4 нед

ционную выживаемость около 2%. Предоперационная химиотерапия, как было показано в рандомизированных исследованиях, более чем в 3 раза увеличивает выживаемость больных, получивших перед операцией 3 курса платиносодержащей комбинированной химиотерапии, по сравнению с контрольной группой, подвергшейся лишь операции (табл. 6) [31, 32].

В ряде исследований показано, что предоперационная химиолучевая терапия позволяет перевести больных НМРЛ IIIA–IIIB стадии в операбельное состояние и существенно улучшить их выживаемость [33]. Результаты многочисленных исследований по предоперационной химиотерапии и химиолучевой терапии, выполненных в 90-х годах в США и странах Западной Европы, позволяют считать использование этих методов апробированным компонентом комплексного лечения больных НМРЛ. Можно надеяться, что использование новых более активных терапевтических режимов позволит улучшить полученные на сегодня результаты.

Значительно меньше ясности в вопросе об адьювантной послеоперационной химиотерапии НМРЛ. Убедительных доказательств ее целесообразности нет. До настоящего времени проблема адьювантной химиотерапии НМРЛ составляет предмет клинических исследований, в определенной степени оправданных двумя старыми рандомизированными исследованиями, в которых было зарегистрировано увеличение безрецидивного периода и тенденция к увеличению общей выживаемости при использовании комбинаций цисплатина, доксорубицина и циклофосфана после оперативного лечения НМРЛ [34, 35].

#### **ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИНЦИПАЛЬНО НОВЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ НМРЛ**

Принципиально новым направлением в разработке методов лечения НМРЛ является использование данных молекулярно-биологических исследований для созда-

ния новых терапевтических средств. Фундаментальные исследования используют молекулярно-биологические различия между нормальными и опухолевыми клетками, идентифицируя перспективные препараты, имеющие своей мишенью прогрессию опухолевого цикла, нарушение пути передачи сигнала и включение апоптоза. Ожидается, что использование этих новых препаратов позволит увеличить выживаемость больных НМРЛ.

Особенности этих препаратов определяют необходимость новых подходов к их клиническим испытаниям. Эта проблема вызывает особый интерес и еще не решена должным образом. Очевидно, что важнейшим критерием эффективности этих препаратов может быть выживаемость. Соответственно в ряде клинических испытаний препараты этой группы используются в сочетании с традиционными противоопухолевыми препаратами и оценивается в первую очередь их влияние на выживаемость.

Среди препаратов, уже проходящих клинические испытания:

- 1) гипоксические цитотоксины (тирапазамин);
- 2) моноклональные антитела к рецепторам фактора роста опухоли (герцептин, или трастузумаб, – анти HER-2/neu и цетуксимаб – анти EGFR);
- 3) модуляторы трансдукции сигнала (бриостатин, UCN-01, R115777);
- 4) ингибиторы матриксной металлопротеиназы и ангиогенезные агенты (маримастат, BAY 12-9566 и анти-VEGF);
- 5) генозаместительная терапия (Ad-p53).

**Тирапазамин** – это 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, а также то, что он может быть использован при комбинированной химиотерапии в

**Таблица 6. Предоперационная химиотерапия при НМРЛ (IIIА стадия)  
(рандомизированные исследования)**

Автор, год публикации, номер ссылки	Лечебная тактика	Число больных	Химиотерапия	Эффект, %	Предоперационная лучевая терапия, Гр	Выживаемость		
						медиана, мес.	2 года, %	5 лет, %
J. A. Roth, 1994 [31]	Химиотерапия + операция	28	СЕР x 3	39	66	64	60	40
	Операция	32	-	-	66	11	25	18
R. Rosell et al., 1994 [32]	Химиотерапия + операция	30	МР x 3	60	50	26	25	13
	Операция	30	-	-	50	8	8	0

режиме Таксол – цисплатин без увеличения токсичности [24, 36, 37].

**Герцептин (трастузумаб)** – гуманизованное моноклональное антитело, связывающееся с рецептором HER-2/neu. Гиперэкспрессия HER-2/neu с амплификацией или без амплификации регистрируется приблизительно у 25% больных НМРЛ и коррелирует с меньшей выживаемостью и резистентностью к химиотерапии [38]. Начаты клинические испытания герцептина при HER-2/neu положительном НМРЛ [39].

**Маb С 225, или цетуксимаб**, – гуманизованное моноклональное антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR). Блокада EGFR возможна не только с помощью цетуксимаба, но и с помощью непептидных ингибиторов тирозинкиназы препаратов СР 358, 774 и ZD 1839 (Iressa). В настоящее время изучается возможность их применения при НМРЛ [39].

К модуляторам передачи сигнала относится **бриостатин**, полученный из морского беспозвоночного *Vugula peredina*. В предклинических исследованиях выявлена активность бриостатина при НМРЛ. Во время II фазы клинических испытаний отмечен его противоопухолевый эффект, и в настоящее время он испытывается в сочетании с таксанами и цисплатином при НМРЛ [40].

**UCN-01** – аналог стауроспорина, изолированный из стрептомицина, *in vitro* на клеточной линии НМРЛ, потенцирует цитотоксический эффект цисплатина [41]. Заканчивается I фаза клинических испытаний, и вскоре будет начато его клиническое изучение при платиносодержащей химиотерапии.

Ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы нарушают функцию онкогена RAS. Селективный ингибитор фарнезилпротеинтрансферазы – препарат **R115777** прошел I фазу клинических испытаний и планируется II фаза при НМРЛ [42].

Ингибиторы матриксной металлопротеиназы (ММП) и антиангиогенезные агенты имеют своей мишенью процесс метастазирования и образования новых сосудов, связанный с инвазией, ростом и распространением опухоли. Наиболее изучен среди ингибиторов матриксной металлопротеиназы **маримастат**, который в настоящее время изучается в порядке III фазы кли-

нических испытаний при местно-распространенном НМРЛ и МРЛ [43, 44].

**Препарат ВАУ 12-9566** – прошел I фазу клинических испытаний [45] и будет изучаться с точки зрения его влияния на прогрессию и общую выживаемость у больных с нерезектабельным НМРЛ III стадии после химиолучевой терапии.

VEGF – это эндотелиальный ангиогенный фактор роста, участвующий в нормальной и вызванной опухолью неоваскуляризации. Экспрессия VEGF при НМРЛ прогнозирует плохую выживаемость. **Анти-VEGF** – это рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, созданное с целью ингибировать VEGF-ассоциированный ангиогенез, рост опухоли и процесс метастазирования. Проходит I фазу клинических испытаний, планируется изучить его в процессе II фазы в сочетании с комбинацией Таксол – карбоплатин при НМРЛ [46].

Генозаместительная терапия привлекает к себе особое внимание. Мутация гена Ad-p53 встречается при НМРЛ приблизительно у 50% больных. Этот ген играет центральную роль в регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и апоптозе клетки.

Предклиническое изучение **аденовирусного вектора Ad-p53**, кодирующего ген p53, показало, что он индуцирует апоптоз и вызывает регрессию опухоли, однако необходимость прямого интратуморального введения ограничивает возможности его клинического применения [47]. Изучается возможность применения Ad-p53 путем повторного бронхоальвеолярного орошения при бронхоалоальвеолярном раке легкого.

Ряд других препаратов, полученных на основе трансляционных исследований, еще проходит в настоящее время предклиническое изучение и, можно надеяться, что разработка этого направления позволит получить препараты, улучшающие результаты лечения больных НМРЛ [48].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные возможности химиотерапии НМРЛ могут быть сформулированы следующим образом.

1. При диссеминированном НМРЛ комбинированная

химиотерапия с использованием производных платины может контролировать заболевание и улучшает выживаемость больных по сравнению с использованием чисто симптоматической терапии.

2. Производные платины пока остаются основой современной комбинированной химиотерапии.

3. Использование новых противоопухолевых препаратов, в первую очередь, таксанов, Навельбина, гемцитабина в сочетании с производными платины позволило достичь более высокого уровня выживаемости больных с распространенным НМРЛ.

4. До настоящего времени ни одна из эффективных современных комбинаций не может достоверно быть признана наилучшей.

5. Использование производных платины достоверно улучшает результаты лучевой терапии при местно-рас-

пространном НМРЛ.

6. Предоперационная неоадьювантная химиотерапия и химиолучевая терапия с последующей операцией могут считаться апробированным методом и рассматриваться как один из вариантов лечения при III стадии НМРЛ.

7. Нет убедительных доказательств эффективности послеоперационной адьювантной химиотерапии при НМРЛ, хотя имеются основания для продолжения дальнейших клинических исследований в этом направлении.

8. Развитие исследований по разработке новых терапевтических средств на основе данных о молекулярно-биологических особенностях НМРЛ позволяет надеяться на улучшение результатов лечения этой формы злокачественных новообразований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ. — М., 2000.
2. Albain K.S., Crowley J.J., Le Blanc M. et al. Survival determinants in extensive stage non-small cell lung cancer. The Southwest Oncology Group experience// *J. Clin. Oncol.* — 1991. — Vol.9. — P.1618–1626.
3. Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non small cell lung cancer. A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials// *Brit. Med. J.* — 1995.—Vol.311 (7010). —P. 899–909.
4. Smith I.E. Chemotherapy of advanced stage non SCLC. Impact on quality of life and symptom control// *Lung Cancer.* —1997.—Vol.18 (suppl. 2). 67p.
5. Hopwood P. Evidence for the impact on quality of life// *Ibid.* —P.66.
6. Hansen H. Is there any impact of new drugs on the outcome of lung cancer. 23th ESMO Educational book, 1998. —P.27–31.
7. Johnson D.H. Paclitaxel-combination chemotherapy in non-small cell lung cancer// *Lung Cancer.* —1997. —Vol.18 (suppl. 2). —P.55–56.
8. Fossella F. Docetaxel (Doc) for non-small cell lung cancer// *Ibid.* —P. 62–63.
9. Hansen H. The effect of gemcitabine in NSCLC // *Ibid.* —P. 60–61.
10. Le Chevalier T. Vinorelbine (Navelbine) in non-small cell carcinoma// *Ibid.* —P. 58–59.
11. Fukuoka M. Camptothecines// *Ibid.* —57p.
12. Le Chevalier T., Brisgand D., Doillard J.Y. et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients// *J. Clin. Oncol.* — 1994.—Vol. 12(2). —P. 360–367.
13. Wozniak A.J., Crawley J.J., Balcerzak S.P. et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group study// *Ibid.*, —1998. —Vol.16, №7. —P.2459 —2465.
14. Kelly K., Crowley J., Bunn R.B. et al. A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (PC) versus vinorelbine plus cisplatin (VC) in untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A Southwest Oncology Group (SWOG) trial// *Proc. ASCO.* —1999. — Vol.18. —Abstr. 1777.
15. Bonomi P., Kim K., Chang A. et al. Phase III trial comparing etoposide (E), cisplatin (C) versus Taxol (T) with cisplatin G-CSF (G) versus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Esatern Cooperative Oncology Group (ECOG)//*Ibid.* —1996. —Vol. 15. — Abstr. 1145.
16. Bonomi P., Kim K., Johnson D. Phase III experience with paclitaxel in non-small cell lung cancer. North American experience// *Taxanes in lung cancer therapy /Eds. D. Johnson and J. Klastersky, NY: Marcel Dekker, 1998. — P. 81.*
17. Schiller J.H., Harrington D., Sandler C. et al. A randomized trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer. Program and Abstracts of the ASCO 36<sup>th</sup> Ann. Meeting. New Orlean. — 2000. — Abstr.2.
18. Giaccone G, Splinter T., Postmus P. et al. Paclitaxel-cisplatin versus teniposide-cisplatin in advanced non-small cell lung cancer// *Proc.*

ASCO. –1996. –Vol.15. –373p.

19. Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R. A prospective randomised trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy// *J. Clin. Oncol.* –2000. –Vol.18. –P. 2095–2103.

20. Roszkowsky K. On behalf of Tax 308 Study Group Taxotere (Docetaxel) versus best supportive care (BSC) in chemotherapy naive patients with unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC): final results of the phase III study. Taxotere in the treatment of NSCLC. International Clinical Update meeting. – NY, 2000. – p.8.

21. Gralla R.J. Docetaxel trials in non-small cell lung carcinoma. Taxanes in lung cancer/ Ed. D. Johnson, J. Klastersly – NY: Marcel Dekker, 1998. –P.105–115.

22. Sandler A., Nemunaitis J., Dehnam C et al. Phase III study of cisplatin (C) with or without gemcitabine (G) in patients with advanced non-small cell lung cancer// *Proc. ASCO.* –1998. –Vol.17. –P. 454a (Abstr. 1747).

23. Crino L., Conte P., De Marinis F. et al. A randomized trial of gemcitabine cisplatin (CP) versus mitomycin, ifosfamide and cisplatin (MIC) in advanced non-small cell lung cancer. A multicenter phase III study// *Ibid.*– 455a (Abstr. 1750).

24. Kelly K. Future Directions for New Cytotoxic Agents in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer// *Proc. ASCO.* – 2000. – Educational book. –P. 357–367.

25. Curan W.J. Issues in the nonoperative management of patients with locally advanced non-small cell lung cancer// *Proc. ASCO.* – 1999. – Educational book /Ed. M.C. Perry; ASCO. –1999. –P.370–373.

26. Dillman R.O., Herndon J., Seagren S.L. et al. Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: Seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial// *J. Nat. Cancer Inst.* –1996. –Vol.88. –P.1210–1215.

27. Le Chevalier T., Arriagada R., Quoix E. et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung cancer: First analysis of a randomized trial in 353 patients// *Ibid.* –1991. –Vol. 83. –P. 417–423.

28. Schaaqe-Koning, Van Den Bogert W., Dalesio O. et al. Effect of concomitant cisplatin and radiotherapy in inoperable non-small cell lung cancer// *New Engl. J. Med.* –1992. –Vol.326. –P.524–530.

29. Sause W., Scott C., Taylor S. et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer// *J. Nat. Cancer Inst.* – 1995. –Vol.87. –P.198–205.

30. Jeremic B., Shibamoto Y., Acimovic L. et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small cell lung cancer: A randomized study// *J. Clin. Oncol.* –1996. –Vol. 14. –P. 1065–1070.

31. Roth J.A., Fossella F., Komaki R. et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer// *J. Nat. Cancer Inst.* –1994. –Vol. 86 (9). –P. 673–680.

32. Rosell R., Gomez-Codina J., Camps C. et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer// *New Engl. J. Med.* –1994. –Vol. 330 (3). –P. 153–158.

33. Albain K.S., Rusch V.W., Crowley J.J. et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stage IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805// *J. Clin. Oncol.* –1995. –Vol. 13(8). –P. 1880–1892.

34. Holmes A.C. Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large cell undifferentiated carcinoma// *Chest.* – 1994. –Vol.106 (6 suppl.). –P. 293–296 .

35. Lad T., Rubinstein L., Sadeghi A. The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small cell lung cancer// *J. Clin. Oncol.*–1988.–Vol. 6(1).– P.9–17.

36. Von Pawel J., Von Roemeling R. Survival benefit from Tirazone (tirapazamine) and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Final results from the phase III Catapult trial// *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.*–1998.–Vol.17.–P.454a (Abstr. 1749).

37. Treat J., Haynes B., Johnson E. et al. Tirapazamine with cisplatin. A phase II trial in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)// *J. Clin. Oncol.*–1998. –Vol.16.–P.3524–3527.

38. Kern J.A., Schwartz D.A., Nordberg J.E. et al. P185neu expression in human lung adenocarcinoma predicts shortened survival// *Cancer Res.*–1990.–Vol.50.–P.5184–5191.

39. Kris M.G., Laurie S.A., Miller V.A. Integrating new agents and approaches into chemotherapy regimens for non-small-cell lung cancer// *ASCO.*– 2000.– Educational book.–P. 368–374.

40. Jayson G.C., Crowther D., Prendiville J. et al. A phase I trial of bryostatins in patients with advanced malignancy using a 24-hour intravenous infusion// *Brit. J. Cancer.*–1995.–Vol. 72.–P. 461–468.

41. Mack P.C., Edelman M.J., Gandara D.R. et al. Association of RB status with activity of combination 7 hydroxystaurosporine (UCN-01)



plus cisplatin (CDDP) treatment in non-small cell carcinoma (NSCLC) cell lines// *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.*—1998.—Vol.—39.— Abstr.1220.

42. Zujewski J., Horak I.D. Woestenborghs R. et al. Phase I trial of farnesyl-transferase inhibitor R115777 in advanced cancer//*Ibid.*—1998.—Vol. 39.—P. 270 (Abstr. 1848).

43. Rasmussen H., Rugg T., Brown P. et al. A 371 patient meta-analysis of studies of marimostat in patients with advanced cancer//*Ibid.*—1997.—Vol.16.—P.429 (Abstr.1538).

44. Wojtowicz-Praga S., Torri J., Johnston M. et al. Phase I trial of marimostat a novel matrix metalloproteinase inhibitor, administered orally to patients with advanced lung cancer// *J. Clin. Oncol.* —1998.—Vol.16, №6.—P.2150—2155.

45. Rowinsky E., Hammond L., Aylesworth C. et al. Prolonged administration of BAY12-9566, an oral non-peptidic biphenyl matrix metalloproteinase (MMP) inhibitor: a phase I and pharmacokinetic study// *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.*— 1998.—Vol.17.—P.216a (Abstr. 836).

46. Gordon M.S., Talpaz M., Margolin E. et al. Phase I of recombinant humanized anti-vascular endothelial growth factor in patients with metastatic cancer// *Ibid.*—P.210a (Abstr. 809).

47. Swisher S.G., Roth J.A., Lawrence D.D. et al. Adenoviralmediated p53 gene transfer in patients with advanced NSCLC// *Ibid.*— 1997.—Vol.16.—P.437a.

48. Gumerlock P.H. *Molecular-clinical correlative studies in non-small cell lung carcinoma.*//*ASCO.*—1999.—Educational book/Ed.- M.C. Perry; *ASCO.*—1999.—P.374—381.