

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО

Акад. АМН Украины Г. В. БОНДАРЬ, проф. А. Ю. ПОПОВИЧ,  
канд. мед. наук Н. Ю. ЛИСОВСКАЯ, Ю. А. ПОПОВИЧ

### CONTEMPORARY CAPABILITIES OF CHEMOTHERAPY FOR LUNG CANCER

G. V. BONDAR, A. Yu. POPOVICH, N. Yu. LISOVSKAYA, Yu. A. POPOVICH

*Донецкий областной противоопухолевый центр, Украина*

**Представлены краткий обзор развития методов химиотерапии рака легкого, современные данные об эффективности различных химиопрепаратов при этой патологии, результаты многоцентровых рандомизированных исследований. Приведены методики, результаты и перспективы использования эндолимфатической и регионарной внутриартериальной полихимиотерапии рака легкого, даны рекомендации по их клиническому применению.**

*Ключевые слова: рак легкого, химиотерапия.*

**A brief review of development of lung cancer chemotherapy techniques, up-to-date data about the efficacy of various drugs, the findings of multi-center randomized studies are presented. The techniques, results and prospects of endolymphatic and regional intra-arterial polychemotherapy for lung cancer are featured. The recommendations on the clinical administration of these drugs are given.**

*Key words: lung cancer, chemotherapy.*

Рак легкого остается наиболее распространенным злокачественным новообразованием человека. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется около 1,2 млн новых случаев рака легкого и свыше 900 тыс смертей от этого заболевания, что составляет более 12% всех выявляемых злокачественных новообразований [1]. В Украине отмечается высокий уровень заболеваемости раком легкого — 41,0–43,0 на 100 тыс населения, ежегодно выявляются 26–28 тыс первичных больных с этой патологией.

К сожалению, на протяжении многих лет на фоне роста заболеваемости раком легкого возрастают и показатели смертности, что свидетельствует об отсутствии существенного прогресса в лечении данной патологии. Высокий уровень летальности обусловлен тем, что в 70–80% случаев заболевание выявляется в стадиях местнораспространенного или метастазирующего процесса и только у 10–20% больных диагностируется в операбельной стадии. В связи с этим хирургическое лечение, единственный метод радикальной терапии, проводится не более 15–18% больных. С учетом изложенного, очевидной представляется актуальность дальнейшего совершенствования методов комбинированной и консервативной терапии рака легкого, и именно поэтому химиотерапия — наиболее динамично развивающийся раздел лечения опухолевых заболеваний легких.

Научные исследования и апробация в клинике противоопухолевых химиопрепаратов были начаты в 1942 г. [2]: первая попытка лекарственного лечения рака легкого алкилирующим препаратом из группы хлорэтиламинов — эмбихином, была пред-

принята в Англии в 1949 г. J. S. Fulton; в дальнейшем с этой целью были испытаны алкилирующие препараты, антиметаболиты, винкаалкалоиды, производные нитрозометилмочевины и противоопухолевые антибиотики. В 1974 г. O. Selawгу провел анализ накопившихся за 25 лет данных о чувствительности разных гистологических типов рака легкого к 16 наиболее распространенным цитостатикам. На основании полученных им результатов приоритетное развитие получила полихимиотерапия, основным принципом которой явилось последовательное использование препаратов различной токсичности и механизма действия.

Впоследствии было установлено, что эффективность полихимиотерапии увеличивается вследствие потенцирования действия препаратов, а не только в результате простой суммации их цитотоксического эффекта. При этом большое значение имеют разовые и курсовые дозы химиопрепаратов, режим и метод введения, последовательность, количество и длительность курсов терапии. Общеизвестно, что мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) отличается большей чувствительностью к химиотерапии, чем немелкоклеточный (НМРЛ).

Современные данные о сравнительной эффективности различных химиопрепаратов при раке легкого приведены в таблице [3].

На сегодняшний день целесообразность использования химиотерапии в лечении рака легкого уже не является предметом дискуссии, введение в практику ряда новых противоопухолевых препаратов, таких как навельбин, таксанс, гемцитабин, ингибиторы топоизомеразы, принципиально изменили представления о роли химиотерапии в лечении больных с этой патологией. Использо-

## Активность отдельных групп химиопрепаратов при раке легкого

Группа препаратов	Препарат	Эффективность, %	
		НМРЛ	МРЛ
Таксаны	Паклитаксел (таксол, митотакс)	21–24	52
Алкилирующие препараты	Доцетаксел (таксотер)	23–34	50
	Циклофосфамид	20–23	37
Производные платины	Ифосфамид	15–18	50
	Цисплатин	15–20	18
Антиметаболиты	Карбоплатин	10–17	40
	Метотрексат	20–22	29
Производные нитрозо-мочевины	Гемцитабин (гемзар, цитогем)	20–27	25
	Ломустин (CCNU)	13–17	19
Антибиотики	Нимустин (ACNU)	15–20	50
	Доксорубицин	18–20	27
Винкаалкалоиды	Митомин	18–22	?
	Винкрестин	15–20	27
	Винбластин	15–18	?
Ингибиторы топоизомераз	Винорелбин (навельбин)	20–26	24
	Иринотекан	18–32	32
	Топотекан	20–26	40
	Этопозид	15–18	40
Ингибитор тирозинкиназы HER-1 EGF	Гефитиниб (иресса)	8–19	—

вание «платиновых» режимов повысило эффективность лечения местнораспространенных форм заболевания до 30–40%, а в сочетании с новыми цитостатиками (навельбин, таксаны, гемцитабин, топотекан) — до 40–60%. Медиана выживаемости и однолетняя выживаемость увеличились при этом с 6,5 мес — до 8–9 мес и с 25% до 45% соответственно [3]. Реальным стало эффективное использование химиотерапии не только на поздних стадиях заболевания, но и на более ранних этапах — в качестве одного из компонентов комбинированного лечения.

В настоящее время тактику лечения определяют, исходя из стадии опухолевого процесса (основной прогностический фактор), степени дифференцировки опухоли, возраста, общего состояния больного и наличия сопутствующей патологии. В соответствии с международными стандартами лечения рака легкого [4] применение только хирургического лечения или хирургического лечения в сочетании с радикальной лучевой терапией возможно лишь при IAB-IIA стадиях НМРЛ. При IIB-IIIA стадиях НМРЛ одним из путей улучшения результатов лечения является предоперационная (неoadъювантная) полихимиотерапия, направленная на уменьшение размеров опухоли, повышение операбельности и девитализацию микрометастазов.

В последние годы, по данным С. А. Тюляндина [5], завершен ряд многоцентровых рандомизированных исследований, посвященных применению химиотерапии при раке легкого. В исследовании

S9900, включающем 354 больных раком легкого IB-IIIА стадий, в группе больных, получавших неoadъювантную терапию (3 курса карбоплатин + паклитаксел), частота объективного эффекта достигала 40%, причем полная регрессия опухоли была отмечена в 10% случаев. После неoadъювантной химиотерапии радикальные операции удалось выполнить 94% больных (в группе сравнения — 89%), среднее время до прогрессирования составило 31 мес, медиана продолжительности жизни — 47 мес, в то время как после только хирургического лечения — соответственно 20 и 40 мес. Несмотря на то, что полученные результаты статистически недостоверны, предположение об эффективности неoadъювантной терапии выглядит достаточно обоснованным.

Аналогичные результаты получены и в исследовании ChEST(2005) (рандомизированы 267 больных, из них 126 получали неoadъювантную химиотерапию цисплатин + гемцитабин) [5]. Несмотря на то, что 80% больных получили только по 2 курса полихимиотерапии (ПХТ) вместо запланированных трех, эффективность химиотерапии составила 33%, а 6-месячная безрецидивная выживаемость в группе с неoadъювантной терапией оказалась на 10% выше (89,1% против 79,6%).

На сегодняшний день, согласно рекомендациям ESMO [4], неoadъювантная (предоперационная) химиотерапия при потенциально операбельной IIIА стадии рака легкого является стандартным подходом. Это дает возможность расширить объем хирургического вмешательства и у 75–85% паци-

ентов с гистологически доказанными pN2 выполнить радикальные операции.

После многолетних дискуссий и попыток обоснования и разработки методов адьювантной терапии рака легкого в последнее время завершено ряд исследований, результаты которых доказывают целесообразность проведения адьювантной (послеоперационной) химиотерапии при местнораспространенном раке [3, 5]. Опыт ряда исследований (IALT, GALGB, JBR 10) убедительно свидетельствует об увеличении показателей безрецидивной и общей выживаемости, уменьшении риска прогрессирования и смерти, что является основанием для признания адьювантной химиотерапии стандартом в лечении больных IIВ-IIIА стадиями рака легкого. Одним из примеров могут служить результаты исследования ANITA (2005), в которое включались пациенты с IB, II, III стадиями и было достоверно доказано улучшение результатов лечения в 1,5 раза: при II стадии пятилетняя выживаемость увеличилась с 39 до 52%, при III стадии — с 26 до 42% [5].

У больных с IIВ-IV стадией рака легкого паллиативная химиотерапия является основным методом лечения, цель которого — уменьшение проявления симптомов болезни и улучшение качества жизни пациента. При этом предпочтение следует отдавать ПХТ, которая значительно эффективнее монохимиотерапии. Эффективность различных схем в отношении частоты лечебных эффектов, их продолжительности и выживаемости больных, варьирует в широких пределах. Показано, что схемы с применением препаратов III поколения, таких как таксаны, гемцитабин, винорельбин, в сочетании с препаратами платины сегодня составляют основу химиотерапии НМРЛ, позволяя на 40–50% повысить однолетнюю выживаемость, на 13% увеличить число объективных эффектов, в 1,5 раза увеличить время до прогрессирования и интервал от начала прогрессирования до смерти (анализ ESOГ-испытаний, 1980–2000 гг.) [3].

Пока ни одна из эффективных современных комбинаций не может достоверно быть признана наилучшей. Выбор той или иной равноэффективной схемы зависит от предпочтения врача и больного, профиля токсичности и стоимости лечения. Чаще всего применяются такие дублеты, как эпозид (120 мг/м — 1, 3, 5-й день) + цисплатин (80 мг/м — 1-й день); гемцитабин/цитогеом (1250 мг/м — 1, 8, 15-й день) + цисплатин (80 мг/м — 1-й день); паклитаксел/митотакс (175 мг/м — 1-й день) + цисплатин (80 мг/м — 1-й день); доцетаксел (75 мг/м — 1-й день) + цисплатин (80 мг/м — 1-й день); винорельбин (25 мг/м — 1, 8, 15-й день) + цисплатин (80 мг/м — 1-й день), паклитаксел (175 мг/м — 1-й день) + карбоплатин (AUC 6 — 1-й день).

Широко изучалось и применение триплетов, однако было показано, что добавление третьего препарата в схему химиотерапии должно быть строго обоснованным, поскольку в большинстве

случаев повышение эффективности терапии приводит к существенному увеличению токсичности, практически не оказывая влияния на выживаемость больных [3].

В последние годы новым стандартом паллиативного лечения местнораспространенного неоперабельного рака легкого в Северной Америке и ряде стран Европы стала комбинированная химиолучевая терапия с применением платиносодержащих схем и одновременным облучением до суммарной дозы 60–70 Гр. Подобная терапия дает возможность вдвое увеличить одно- и двухлетнюю выживаемость, а при IIIАВ стадиях повысить уровень пятилетней выживаемости до 16% [3].

С 90-х годов прошлого столетия большое внимание уделяется так называемой «таргетной» терапии рака легкого с применением препаратов молекулярно-направленного действия, мишенями которых являются рецепторы факторов роста; белки, проводящие сигналы от рецепторных молекул; молекулы, контролирующие апоптоз и ангиогенез [3]. Известные на сегодня «таргетные» препараты относятся к нескольким классам: моноклональные антитела и их конъюгаты — ритуксимаб (мабтера), трастузумаб (герцептин), бевацизумаб (авастин) и др.; малые синтетические молекулы — gefitinib (иресса), erlotinib (тарцева) и др.; короткие синтетические молекулы ДНК — антисмысловые нуклеотиды — облимерсен (генасенс); природные соединения — неовастат; ингибиторы матриксных протеиназ; вирусы. Из перечисленных препаратов при раке легкого применялись только некоторые — тарцева, иресса, авастин. Достаточно обнадеживающие результаты были получены в исследовании ESOГ E4599, в ходе которого 434 пациента с диссеминированным неплоскоклеточным раком легкого получали карбоплатин (AUC = 6) и паклитаксел (200 мг/м) в сочетании с бевацизумабом (моноклональное антитело к фактору роста эндотелия сосудов, подавляющее ангиогенез). В результате по сравнению с контрольной группой (444 больных, не получавших бевацизумаб) частота объективного эффекта возросла с 10 до 27%, медиана времени до прогрессирования — с 4,5 до 6,2 мес, медиана продолжительности жизни — с 10,2 до 12,5 мес. Предполагается, что указанная схема может стать новым стандартом химиотерапии неплоскоклеточного рака легкого [5].

Тем не менее, несмотря на значительные достижения в развитии химиотерапии, эффективность комбинированного лечения рака легкого до сегодняшнего дня остается объективно низкой, что является основным аргументом для разработки новых противоопухолевых агентов и поиска альтернативных путей введения препаратов. Достаточно перспективными в этом направлении представляются эндолимфатическая и регионарная внутриартериальная химиотерапия.

Эндолимфатическая терапия различных заболеваний активно изучалась в 70–80 гг. про-

шлого столетия, но в наше время сообщения о ее практическом применении в онкологии редки. Между тем возможности этого метода далеко не исчерпаны и по существу недостаточно изучены. Наблюдения показывают, что при медленном введении химиопрепаратов в систему лимфоциркуляции, кроме их прямого цитостатического действия, стимулируется опосредованное влияние иммунокомпетентных клеток на опухоль. Аналогичные механизмы действуют и при проведении аутолимфохимиотерапии, методика которой разработана и применяется в клинике Ростовского научно-исследовательского онкологического института. Забор лимфы из грудного лимфатического протока, ее инкубация с химиопрепаратами и последующее внутривенное введение успешно применялись при лечении НМРЛ [6]. Изучение показателей иммунологического статуса больных в ходе проведения аутолимфохимиотерапии позволило установить, что эффект химиотерапии реализуется при участии лимфокинаktivированных клеток. Очень существенно, что при этом не отмечается выраженного системного иммунодепрессивного действия цитостатиков [7]. Аналогичные механизмы воздействия на опухоль имеют место и при длительном эндолимфатическом введении химиопрепаратов, однако методика введения цитостатиков в периферический лимфатический сосуд представляется менее травматичной и оказывает меньше побочных действий.

Несмотря на то что теоретические аспекты эндолимфатической противоопухолевой терапии продолжают разрабатываться, ее эффективность, в том числе и в сочетании с лучевой терапией, при некоторых опухолевых заболеваниях (рак молочной железы, рак пищевода, рак яичников, рак толстой кишки) подтверждена рядом исследований [8, 9]. В Донецком противоопухолевом центре (ДОПЦ), на основании многолетнего опыта применения эндолимфатической полихимиотерапии, насчитывающего более 20 тыс случаев, эта методика была использована в лечении рака легкого. Принятая в центре усовершенствованная методика эндолимфатической полихимиотерапии предполагает введение лекарственных препаратов в лимфатическое русло путем катетеризации лимфатических сосудов верхней трети бедра, в клинике ежегодно выполняются 2–2,5 тыс подобных катетеризаций [9].

При раке легкого мы использовали для эндолимфатического введения метотрексат, циклофосфан, этопозид, антибиотики, гормоны [10]. Препараты, эндолимфатическое введение которых нежелательно в связи с выраженным влиянием на сосудистую стенку (винкаалкалоиды, цисплатин, антрациклины), вводили внутривенно. В настоящее время изучены результаты применения эндолимфатической ПХТ при неоперабельном раке легкого, а также в неадьювантном или адьювантном режиме при операбельном опухолевом процессе. Рандомизированные исследования, включающие

479 больных IIВ–IIIA стадиями рака легкого, из которых 257 получали эндолимфальную ПХТ, показали, что эндолимфальное введение сравнительно недорогих, доступных химиопрепаратов в модифицированных схемах, с соблюдением стандартных курсовых доз позволяет в 65,0–72,0 % случаев достигнуть объективного эффекта и увеличить пятилетнюю выживаемость радикально оперированных больных до 40,3 %, а трехлетнюю выживаемость неоперабельных пациентов — до 10,5 % [11, 12]. При этом, что практически очень важно, частота развития токсических и гематологических осложнений оказалась существенно ниже, чем при традиционной внутривенной химиотерапии теми же препаратами. Это дает возможность расширить показания к химиотерапии при распространенном опухолевом процессе и у пациентов пожилого возраста. Достаточно перспективным представляется также изучение эффективности эндолимфатической химиотерапии в сочетании с лучевой терапией и в качестве терапии второй линии при опухолях легкого, оказавшихся нечувствительными к стандартной системной полихимиотерапии.

Другим эффективным методом химиотерапии рака легкого является регионарная внутриартериальная ПХТ. Непосредственно в сосуды, питающие опухоль легкого, химиопрепараты вводят с целью повышения концентрации цитостатика в зоне первичного очага и регионарных метастазов, что позволяет также значительно ослабить общетоксическое воздействие препаратов. Первая попытка регионарной химиотерапии при раке легкого была предпринята в 1960 г. N. P. Smith: в легочную артерию через сердечный зонд капельно вводили эмбихин, при этом у трети больных был отмечен объективный эффект [2]. Введение химиопрепаратов в легочную артерию после торакотомии не получило дальнейшего развития в связи с техническими проблемами и многочисленными осложнениями [2].

Экспериментальное изучение внутриартериальной химиотерапии через бронхиальные артерии, проведенное H. Ahe в 1977 г., показало, что суммарный эффект регионарной терапии складывается из ишемического воздействия и цитотоксического действия химиопрепаратов. Введение в бронхиальные артерии нескольких цитостатиков у 52 больных (K. Imahaka et al., 1987) привело к значительному повышению эффективности лечения (регрессия опухоли при МРЛ в 80 % случаев, НМРЛ — в 35,2 %), но и к появлению выраженных локальных токсических реакций. N. Uchiyama et al. (1988) получили выраженный эффект, при незначительной токсичности после введения 40–150 мг цисплатина в бронхиальную артерию: полная ремиссия после одного введения была отмечена у 8 из 9 больных с МРЛ и у 16 из 40 при НМРЛ, после повторного введения (суммарная доза цисплатина 200 мг) ремиссия наступила у 12 из 17 (71 %) больных [цит. по 2].



О значительно большем количестве осложнений при регионарной химиотерапии сообщили О. Kokron et al. (1986): из 54 пациентов у 25 были отмечены боли в грудной клетке, у 22 — рвота, у 10 — гипертермия, у 5 — сильный кашель, у 2 — тромбоз эмболия, один больной погиб от кровотечения вследствие некроза стенки аорты. Во всех перечисленных случаях химиопрепараты вводились непосредственно в бронхиальные артерии, в том числе при суперселективной ангиографии (J. Nakamura et al., S. Nagai et al., 1989) [цит. по 2].

Идея о возможности использования внутригрудной артерии для регионарной химиотерапии опухолей переднего средостения и рака легкого была высказана Г. В. Бондарем после успешного применения этого метода для лечения местнораспространенного рака молочной железы. Поражительная эффективность методики явилась основанием для ее последующего клинического применения в терапии опухолей грудной клетки и средостения. Накопленный в ДОПЦ и Киевском НИИ онкологии АМН Украины за последние годы опыт позволил рекомендовать регионарную внутриартериальную ПХТ (путем катетеризации внутригрудной артерии) в качестве стандартного метода неoadъювантной и комбинированной терапии опухолей переднего средостения.

Дальнейшим развитием методики являются исследования ее эффективности при местнора-

спространенном раке легкого, которые проводятся в ДОПЦ. Анализ полученных результатов дает основания сделать вывод о том, что регионарное введение позволяет в ряде случаев добиться выраженного эффекта при центральном раке легкого с метастатическим поражением лимфатических узлов средостения, а также при развитии синдрома сдавливания верхней полой вены. Общетоксические проявления при регионарной химиотерапии редки, среди осложнений преобладают локальные некротические и воспалительные процессы.

В целом рассмотренные данные позволяют сделать такое заключение. С учетом поздней выявляемости и высокого метастатического потенциала рака легкого современную химиотерапию следует считать эффективным методом его комбинированной терапии и применять в виде неoadъювантного и адъювантного лечения при IВ-IIIА стадиях рака, а также в качестве ведущего метода консервативной терапии при распространенном или неоперабельном процессе, позволяющего улучшить качество и продолжительность жизни больных.

Эндолимфальная и регионарная внутриартериальная химиотерапия позволяет повысить эффективность лечения, в том числе и недорогими химиопрепаратами, на фоне уменьшения токсичности и количества гематологических осложнений и является методом выбора в терапии местнораспространенного и диссеминированного рака легкого.

#### Литература

1. Аксель Е. М., Давыдов М. И., Ушакова Т. И. Статистика рака легкого, желудка и пищевода: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность // Вестн. Рос. акад. мед. наук.— 2001.— № 9 — С. 61–65.
2. Харченко В. П., Кузьмин И. В. Рак легкого: Руководство для врачей.— М.: Медицина, 1994.— 480 с.
3. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н. И. Переводчиковой, 2-е изд.— М.: Практ. медицина, 2005.— С. 195–209.
4. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества клинической онкологии (ESMO) / Под ред. проф. С. А. Тюляндина, проф. Н. И. Переводчиковой, к. м. н. Д. А. Носова.— М.: РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2004.— С. 11–17.
5. Тюляндин С. А. ASCO 2005: немелкоклеточный рак легкого. WWW сервер, <http://www.rosoncweb.ru/library/asco/41/01.htm>. 16.02.2006.
6. Нормантович В. А. Место лимфохимиотерапии в лечении рака легкого IIIВ-IV стадий. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1997.— 54 с.
7. Сидоренко Ю. С., Червина Е. Д., Лазутин Ю. Н. Иммуноный статус больных местнораспространенным раком молочной железы при неoadъювантной химиотерапии // Рос. онк. журн.— 1996.— № 1.— С. 38–41.
8. Комплексная рентгенэндолимфатическая терапия рака прямой кишки / Г. В. Бондарь, С. А. Данильченко, В. Х. Башеев, В. В. Бережной // Мед. радиол.— 1990.— С. 50–52.
9. Шевченко В. В., Борота О. В., Забудкин О. Ф. Эндолимфатична та сполучена хіміотерапія злоякісних новоутворень: 12-річний досвід // Арх. клин. и экпер. медицины.— 2000.— Т. 9.— № 4.— С. 476–482.
10. Спосіб лікування раку легень / Г. В. Бондарь, Б. П. Кондратюк, А. Г. Гончар, О. Ю. Попович // Патент України, МПК А61 В 17/00 А61 К31/00 №2564А.— 1997.
11. Эндолимфатическая полихимиотерапия в комплексном лечении рака легкого после выполнения радикальной операции / Г. В. Бондарь, Б. П. Кондратюк, В. В. Комендант, А. Г. Гончар // Клин. хірургія.— 1999.— № 1.— С. 18–20.
12. Комплексное лечение больных немелкоклеточным раком легкого / Ю. И. Яковец, Б. П. Кондратюк, А. Ю. Попович и др. // Хірургія України.— 2005.— № 1 (13).— С. 106–109.

Поступила 28.02.2006