

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЛЕГКОГО

Е.В. Левченко

На сегодняшний день проведение цисплатин-базовой адъювантной химиотерапии больным немелкоклеточным раком легкого II-III стадиями следует рассматривать как стандарт

Впервые эффект «адъювантной химиотерапии» в 1972 году был продемонстрирован Эмилем Фреем с соавторами при использовании высоких доз метатрексата и лейковарина для снижения риска рецидива остеогенной саркомы после хирургического удаления первичной опухоли. С тех пор использование адъювантной химиотерапии, как рациональной терапевтической стратегии в достижении контроля над микрометастазированием, было положено в основу улучшения отдаленных результатов радикально оперированных больных.

Во многих экономически развитых странах мира рак легкого (РЛ) является лидирующим в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. В мире ежегодно диагностируется 1,2 млн новых случаев рака легкого, и около 1 млн пациентов погибает от этого заболевания [1, 2].

Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) составляет около 85% от данной патологии. Менее 25% этих больных выявляются в I и II стадиях заболевания, при которых возможно хирургическое и комбинированное лечение. Однако даже при I стадии у 30% больных в течение 5 лет развивается рецидив с летальным исходом. Особую группу составляют пациенты III стадии, после хирургического лечения которых в 40-60% случаев развивается локальный рецидив, 45% больных умирают вследствие генерализации процесса, а 5-летняя выживаемость не превышает 20%. Наличие микрометастазов ко времени оперативного вмешательства является основной причиной неудовлетворительных результатов у данной группы пациентов [3].

Трудности ранней диагностики и неудовлетворительные результаты лечения заставляют искать все новые подходы комбинированного и комплексного лечения данной патологии.

Ранние исследования адъювантной химиотерапии

С 80-х по начало 90-х годов результаты многих исследований по изучению АХ после хирургического лечения НМКРЛ отличались разноречивыми выводами. В 1995 году Объединенной Группой по изучению НМКРЛ выполнен метаанализ 52 рандомизированных исследований по лечению ранних форм НМКРЛ [4]. Проведен анализ 9387 радикально оперированных больных с 1 января 1965 по 31 декабря 1991 года. Выявлено, что после проведения адъювантной химиотерапии алкилирующими препаратами отмечено снижение общей выживаемости и увеличение риска смерти на 15% (HR, 1,15; $p=0.005$). И напротив, цисплатин-базовая АХ сопровождалась увеличением 5-летней выживаемости на 5% и снижением риска смерти на 13% (HR, 0,87) в сравнении с пациентами только с хирургическим лечением. Несмотря на отсутствие статистической достоверности полученных результатов ($p=0,08$), данная работа послужила началом в планировании и выполнении значительного числа национальных и международных исследований.

Однако несколько первых исследований III фазы оказались негативными.

В рандомизированное исследование Восточной Кооперированной Онкологической группы (**ECOG**) 3590 [5] было включено 488 радикально оперированных больных II и III стадии НМКРЛ. 246 из них проведено четыре 28-дневных цикла химиотерапии в режиме EP (цисплатин 60 мг/м² в 1 день и этопозид 120 мг/м² в 1,2 и 3 дни цикла) совмещенной с лучевой терапией 50,4 Гр. А 242 больным контрольной группы проведена только лучевая терапия. Срок наблюдения составил 44 месяца. Летальность, ассоциированная с адъювантной терапией в группе с химио и лучевым лечением составила 1,6%, а в группе с только лучевой терапией – 1,2%. Медиана выживаемости составила 38 мес. в группе с химио-

лучевой терапией и 39 мес. в группе с лучевой ($p=0,56$), а трехлетняя выживаемость составила 50 и 52 мес. соответственно. Локальные рецидивы после ХЛ терапии выявлены у 12%, а после только лучевой у 13% больных ($p=0,84$).

В рандомизированное исследование **ALPI (Adjuvant Lung Project Italy)** [6] было включено 1209 пациентов после радикальной операции по поводу I-IIIa стадии НМКРЛ с последующими тремя циклами митомицином, виндезином и цисплатином каждые 3 недели против только оперативного лечения с последующим наблюдением. Стратификация выполнена по размеру опухоли, вовлечению лимфоузлов и планированию лучевой терапии. У 12% больных наблюдалась токсическая нейтропения 3 степени. Только трети пациентов удалось провести все 3 цикла химиотерапии, а лучевая терапия завершена только у 65% из 176 запланированных больных против 82% из 152 запланированных пациентов контрольной группы. После 64,5 месяцев наблюдения авторами не получено различий общей и безрецидивной выживаемости.

В **BLT (Big Lung Trial)** [7] исследовании рандомизирован 381 пациент с цисплатин-базовой химиотерапией (по одной из схем винорельбин + цисплатин, митомицин + ифосфамид + цисплатин, виндезин + цисплатин или митомицин + винбластин + цисплатин) до или после операции или просто по наблюдению. Две трети пациентов были I-II стадии, а одна треть – III стадии НМКРЛ. Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии различий общей и безрецидивной выживаемости в обеих группах. Но при этом, у 30% больных наблюдались токсические реакции 3 степени и выше в основном, за счет гематологической токсичности.

Адьювантная химиотерапия в 2003–2006 гг.

Начиная с 2003 года, была представлена серия позитивных исследований, выявивших преимущества адьювантной химиотерапии.

В **IALT (International Adjuvant Lung Cancer Collaborative Group Trial)** [8] исследование по изучению АХ было запланировано включение 3300 пациентов I-IIIa стадии НМКРЛ для достижения подтверждения статистической достоверности 5% увеличения выживаемости после АХ (с 50 до 55%). В исследовании принимало участие 148 центров из 33 стран. После хирургического лечения пациенты рандомизировались в две группы - для проведения АХ (3-4 цикла цисплатин-базовой химиотерапии) и просто динамического наблюдения. После предварительной оценки результатов лечения 1867 больных набор в исследование был завершен. Из 932 больных с АХ 74% получили в общей дозе минимум $240\text{ мг}/\text{м}^2$ цисплатина в комбинации с этопозидом (56,5%), винорельбином (26,8%), винбластином (11,0%) и виндезином (5,8%). Семь больных (0,8%) погибли от токсичности, индуцированной АХ. После наблюдения в течение 56 месяцев получено статистически достовер-

ное увеличение общей 5-летней выживаемости после АХ на 4,1% (44,5% против 40,4%, $p<0,03$) и безрецидивной 5-летней выживаемости на 5,1% (39,4% против 34,3%, $p<0,003$). Полученные результаты выявили преимущества АХ при II и III стадиях НМКРЛ. По числу включенных больных IALT-исследование сопоставимо с мета-анализом, а потому вызывает доверие к полученным результатам.

Исследование **JBR10** было выполнено под руководством Канадской Клинической Исследовательской группы Национального Института Рака (NCI-CTG) [9]. В исследование включено 482 пациента IB и II (исключая T3N0) стадии НМКРЛ, которые после хирургического лечения рандомизированы по проведению АХ (винорельбин и цисплатин) и только динамическому наблюдению. Это исследование было первым с использованием препаратов «третьей генерации» (винорельбин) и исключающее послеоперационную лучевую терапию. Пациенты стратифицированы по N-статусу (N0 против N1) и наличию *gas*-мутации (наличие против отсутствия против неизвестно). Вскоре после начала исследования выявлена токсическая нейтропения 4 степени, включая фебрильную у 7% больных, получавших винорельбин в дозе $30\text{ мг}/\text{м}^2$. В результате развившейся токсичности два пациента погибли (один – от фебрильной нейтропении, второй – от легочного фиброза). Выявленные осложнения заставили снизить дозу винорельбина до $25\text{ мг}/\text{м}^2$. У пациентов после АХ отмечено 15% достоверное увеличение общей 5-летней выживаемости (HR, 0,70; $p=0,012$). Однако при стратификации по стадиям преимуществ использования АХ у пациентов IB стадии не выявлено (HR, 0,94).

Однако в том же 2004 году были опубликованы предварительные результаты исследования **CALGB9633** (Cancer and Leukemia Group) [10], которые указывали на преимущества АХ и при IB стадии НМКРЛ. В исследование включено 344 пациента IB стадии НМКРЛ с отсутствием лимфогенного метастазирования (T2N0). Через 4-8 недель после радикального хирургического лечения больные были рандомизированы на две группы: только наблюдение и 4 цикла химиотерапии с паклитакселом ($200\text{ мг}/\text{м}^2$) и карбоплатином (AUC, 6) каждые 3 недели. Выбранный режим хорошо переносился с отсутствием индуцированной АХ летальности. Наиболее часто (у 36% больных) наблюдалась токсическая нейтропения 3 или 4 степени. Предварительные результаты, полученные при наблюдении в течение 34,8 месяцев и опубликованные в 2004 году свидетельствовали о статистически достоверном увеличении общей 4-летней выживаемости на 12% и снижении риска смерти на 38% (HR 0,62, $p=0,028$). Набор в исследование был досрочно прекращен. Однако после анализа обновленных данных, полученных в результате наблюдения за больными **CALGB9633** - исследования в течение 57,9 месяцев [11], позиции АХ в лечении IB стадии НМКРЛ были значительно ослаблены. Причиной тому стал тот факт, что при предварительном анализе было оценено только 88 летальных случа-

ев (57% от 155 необходимых для окончательного анализа). Обновленные же данные 2006 года основывались уже на 137 случаях. Поэтому при оценке 2- и 3-летней общей выживаемости отмечалась статистическая достоверность ($p=0,028$), а при анализе 5-летней выживаемости отмечено ее отсутствие (HR 0,8, $p=0,10$). При этом отмечено статистически достоверное увеличение безрецидивной выживаемости после АХ (HR, 0,74; $p=0,03$). Первоначально в исследование планировалось включить 500 пациентов, однако, набор закончен после предварительного анализа 344 больных в 2000 году. Критики данного исследования объясняют полученные негативные результаты и небольшим количеством наблюдений (для получения статистической достоверности при HR 0,8 выборка должна составлять 1000 пациентов), заменой цисплатина на карбоплатин и дискутабельностью проведения АХ пациентам IV стадии.

Следующее подтверждение преимуществ АХ было продемонстрировано в **ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association)** [12] исследовании, в котором рандомизировано 840 оперированных пациентов IV–IIIА стадии НМКРЛ. Больным из 14 стран и 101 центра в одной группе после операции проводили 4 цикла АХ винорельбином с цисплатином, в другой – просто наблюдали. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, стадиям и объему выполненной резекции. Медиана наблюдения превысила 70 месяцев. Медиана общей выживаемости после АХ составила 65,8 мес. против 43,7 мес. в контрольной группе (HR, 1,264; $P=0,0131$). 5-летняя общая выживаемость составила 51% в группе с АХ и 43% в контроле (HR, 0,79; $p=0,013$). При I/II/IIIА стадиях НМКРЛ 5-летняя выживаемость была 62%/52%/42% после АХ и 63%/39%/26% в группе наблюдения соответственно. При проведении АХ у 86% больных отмечена нейтропения 3/4 степени и фебрильная нейтропения у 8,5% больных. Три пациента (1,7%) погибли вследствие проведения АХ. Данное исследование выявило статистическую достоверность преимуществ использования АХ у радикально оперированных больных II и IIIА стадии НМКРЛ и отсутствие таковой при проведении АХ больным IV стадии.

В исследование **JLCRG**, проведенное Японской Группой по Изучению Рака Легкого, включено 999 пациентов после радикального оперативного вмешательства по поводу аденокарциномы легкого I стадии (T1-T2N0) [13]. Через 4-6 недель после оперативного вмешательства им начиналась пероральная химиотерапия тегафуром 250 мг/м² (тегафул 100 мг и 224 мг урацила), а контрольная группа просто наблюдалась. Химиотерапия проводилась ежедневно в течение 2-х лет. При анализе полученных результатов выявлено статистически значимое увеличение 5-летней выживаемости на 11% у больных с T2N0 с минимальной токсичностью. Два последних мета-анализа также выявили преимущества терапии тегафуром с 17% снижением риска летальности в течение 5 лет. При этом увеличение выживаемости получено у пациентов с размером первичной опухоли от 2 см и выше [14]. На се-

годняшний день в Японии АТ тегафур является стандартом в лечении IV стадии аденокарциномы легкого. Однако следует иметь в виду, что имеются особенности фармакокинетики тегафура у японцев и у европейцев [14, 15].

Попытка обобщения результатов 5 наибольших исследований (ALPI, BLT, IALT, JBR10, и ANITA) после мета-анализа 1995 года по оценке цисплатин-базовой АХ была предпринята в **LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation)** исследовании. При оценке результатов лечения 4584 больных выявлено абсолютное преимущество 5-летней выживаемости в 5,3% после цисплатин-базовой АХ (HR, 0,89; $p=0,004$) [17]. При этом отмечена лишь тенденция к увеличению выживаемости после АХ у пациентов IV стадии (HR, 0,92), и наоборот, снижение выживаемости после АХ у больных IA стадии НМКРЛ (HR, 1,41). Для пациентов же II и III стадии НМКРЛ применение АХ сопровождалось статистически достоверным увеличением общей выживаемости со снижением риска смерти на 17% (HR, 0,83; 95% CI, 0,73–0,95).

Данный анализ вновь подтвердил преимущества проведения цисплатин-базовой адьювантной химиотерапии пациентам с операбельными формами НМКРЛ в зависимости от стадии НМКРЛ. Причем, на данное обстоятельство уже указывалось при анализе результатов CALGB 9633 протокола. Тогда выявлено статистически достоверное увеличение общей выживаемости пациентов IV стадии с размерами первичной опухоли более 4 см (HR 0,66; $p=0,04$) и отсутствие достоверных изменений выживаемости при величине опухоли < 4 см (HR 1,02; $p=0,51$) [11]. Другим важным выводом данного исследования явилось определение достоверного увеличения 2-х и 3-летней выживаемости после АХ с использованием карбоплатина. Для определения наиболее эффективного препарата в лечении распространенных форм НМКРЛ был выполнен метанализ **CISCA** (цисплатин против карбоплатина), результаты которого были доложены на ASCO в 2006 году. Анализу было подвергнуто 2968 пациентов из 9 исследований [18]. Ранее подобные исследования уже выполнялись К. Hotta с соавт., 2004 [19] и N.J. Zojwalla с соавт., 2004 [20], при анализе результатов которых определялось незначительное преимущество цисплатина. В исследовании CISCA объективный ответ после проведения цисплатин-базовой терапии составил 33% против 26% - при использовании карбоплатина ($p<0,001$), медиана выживаемости при этом составила 9,1 мес. против 8,4 месяцев соответственно ($p=0,101$). В этом исследовании не выявлено значимого увеличения выживаемости после использования цисплатина (HR 1,07; $p=0,10$). Однако при проведении химиотерапии цисплатином больным с неплоскоклеточными формами РЛ (HR, 1,12; $p=0,026$) и при его комбинации с химиопрепаратами «третьей генерации» (HR, 1,11; $p=0,026$) выявлено достоверное преимущество в сравнении с карбоплатин-базовой терапией.

При среднем возрасте диагностики РЛ, соответствующем 70 годам, особый интерес вызывает вопрос о целесообразности проведения АХ в пожилом возрасте.

С этой целью проведен ретроспективный анализ JBR.10 исследования [21], в котором из 482 пациентов 155 составили больные в возрасте 65 лет и старше. Несмотря на редуцированные дозы цисплатина и винорельбина в этой подгруппе, 5-летняя выживаемость составила 70% и 46% после АХ и просто наблюдения соответственно (HR, 0,61; 95% CI, 0,38–0,98; p = 0,04). С другой стороны, при сопоставлении результатов лечения пациентов 75 лет и старше с 66-74-летними больными после АХ отмечено достоверное снижение 5-летней выживаемости (HR, 1,95; 95% CI, 1,11–3,41; p = 0,02).

Значительный интерес представляет изучение генетических факторов в индивидуализации АХ больным НМКРЛ. Так, ретроспективный многофакторный анализ IALT исследования выявил увеличение выживаемости после цисплатин-базовой терапии в зависимости от экспрессии ERCC1. Так, при ERCC1-негативных опухолях HR составил 0,65 (p=0,002), а при ERCC1-позитивных опухолях проведение АХ не сопровожда-

лось улучшением выживаемости HR 1,14; (p = 0,40) [22]. Вопросом настоящих исследований является изучение эффективности таких новых препаратов, как бевацизумаб (E1505), gefitinib (JBR.19) и эрлотиниб (RADIANT).

Таким образом, на сегодняшний день, проведение цисплатин-базовой адъювантной химиотерапии больным немелкоклеточным раком легкого II-IIIa стадиями следует рассматривать как стандарт. Использование адъювантной химиотерапии больным IB стадии является предметом предстоящих исследований и может рассматриваться как метод выбора у больных с размерами первичной опухоли более 4 см. Пациентам с IA стадией НМКРЛ проведение АХ следует считать противопоказанным. Применение карбоплатина следует рассматривать как альтернативу в случаях наличия противопоказаний к применению цисплатина. А больным старше 75 лет проведение АХ следует рассматривать как предмет предстоящих исследований.

Литература

1. Мерабишвили ВМ., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) // Практическая онкология. – 2000. – №3. – С. 3-7.
2. Parkin D.M., Bray F.I., Devesa S.S. Cancer burden in the year 2000: the global picture // Eur. J. Cancer. – 2001. – Vol.37. – P.4-66.
3. Dancewicz M., Kowalewski J., Sir J., Peplinski J., Jezierska A. Bone marrow isolated micrometastases of non-small cell lung cancer / Pol Merkur Lekarski. – 2006, Mar. – Vol.20(117). – P.315-317.
4. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials // BMJ. – 1995. – Vol.311. – P.899-909.
5. Keller S.M., Adak S., Wagner H. et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA nonsmall-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol.343. – P.1217-1222.
6. Scagliotti G.V., Fossati R., Torri V. et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer // J. Natl. Cancer. Inst. – 2003. – Vol.95. – P.1453-1461.
7. 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 // Eur. J. Cardiothorac Surg. – 2004. – Vol.26. – P.173-182.
8. Arriagada R., Bergman B., Dunant A. et al. Cisplatinbased adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol.350. – P.351-360.
9. Winton T.L., Livingston R., Johnson D. et al. A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VNR) and cisplatin (CIS) in completely resected stage Ib and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol.352. – P.2589-2597.
10. Strauss G.M., Hernden 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 // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol.22. – P.621s (abstr. #7019).
11. Strauss G.M., Hernden J., Maddaus M.A. et al. Adjuvant chemotherapy in Stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): update on Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633 // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol.24 (18 Suppl). – 365s (abstr. #7007).
12. Douillard J., Rosell R., Delena M. et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial // Lancet. Oncol. – 2006. – Vol.7. – P.719-727.
13. Kato H., Ichinose Y., Ohta M. et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol.350. – P.1713-1721.
14. Hamada C., Tanaka F., Ohta M. et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafururacil in non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23. – P.4999-5006.
15. Pazdur R., Covington W. et al. Comparison of 5-fluorouracil pharmacokinetics in patients receiving continuous 5-fluorouracil infusion and oral uracil plus N1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil // Clin. Cancer. Res. – 1998. – Vol.4. – P.2085-2088.

16. *Comets E., Ikeda K., Hoff P. et al.* Comparison of the pharmacokinetics of S-1, an oral anti-cancer agent, in Western and Japanese patients // *J. Pharmacokinet Pharmacodyn.* – 2003. – Vol.30. – P.257-283.
17. *Pignon J.P., Tribodet G.V., Scagliotti G. et al.* Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24. – P.366s.
18. *Ardizzoni A., Tiseo M., Boni L. et al.* CISCA (cisplatin vs. carboplatin) metaanalysis: An individual patient data meta-analysis comparing cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24. – P.366s.
19. *Hotta K., Matsuo K., Ueoka H. et al.* Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol.22. – P.3852-3859.
20. *Zojwalla N.J., Raftopoulos H., Gralla R.* Are cisplatin and carboplatin equivalent in the treatment of non-small cell lung carcinoma (NSCLC)? Results of a comprehensive review of randomized studies in over 2300 patients // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol.22. – P.633s.
21. *Pepe C., Hasan B., Winton T. et al.* Adjuvant chemotherapy in elderly patients: An analysis of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and Intergroup BR.10 // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24. – P.366s.
22. *Olaussen KA., Dunant A., Fouret P. et al.* DNA repair by ERCC1 in non-small cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol.355. – P.983-991.

Поступила в редакцию 06.09.2007 г.