

Дайджест

Институт экспериментальной
патологии, онкологии
радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины, Киев, Украина

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ МЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Ключевые слова:

мелкоклеточный рак легкого,
химиотерапия, таргетная
терапия, ингибиторы
тирозинкиназы.

Проанализированы некоторые исследования (в том числе представленные на ASCO 2013), в которых отражены данные об эффективности разных режимов химиотерапии у больных мелкоклеточным раком легкого, результаты молекулярного типирования этих злокачественных новообразований, данные о применении у указанной категории больных препаратов направленного молекулярного действия.

Рак легкого (РЛ) является одним из наиболее распространенных и трудно излечимых онкологических заболеваний в странах Северной Америки, Азии, Европы и одной из наиболее частых причин смерти от злокачественных новообразований. В Украине в 2010–2012 гг. РЛ занимал 1-е место в структуре онкологической заболеваемости (17,5%) и смертности (24,3%) мужского населения, хотя и можно отметить слабую тенденцию к снижению грубого показателя заболеваемости: 2010 г. — 67,1, 2011 г. — 66,9, 2012 г. — 63,9 на 100 тыс. населения. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них женского населения Украины РЛ занимает 9-е (3,8%) и 6-е (5,9%) места соответственно. Однако уровень заболеваемости женщин (грубый показатель) возрос с 12,6 на 100 тыс. населения в 2009 г. до 13,6 в 2011 г. В 2011 г. в Украине зарегистрировано 17 418 новых случаев этого заболевания, умерли от него 13 621 человек. Не прожили 1 года из числа впервые заболевших в 2011 г. 63,3% больных [1]. Прогноз заболевания, независимо от стадии, остается неблагоприятным [2, 3].

По гистологической структуре различают немелкоклеточную и мелкоклеточную формы РЛ. Немелкоклеточный РЛ (НМРЛ) регистрируют в 70–85% всех случаев злокачественных новообразований легкого, мелкоклеточный РЛ (МРЛ) — в 15–20% [2–5]. На сегодня выделяют подгруппу МРЛ, которая характеризуется индивидуальной вариабельностью опухолей, имеющих сходные клеточные компоненты с обеими названными выше формами РЛ, — комбинированный МРЛ (CSCLC). Хотя такие опухоли встречаются весьма редко (1,0–3,2% всех случаев МРЛ), это дополнение к классификации РЛ считают весьма важным, так как современная терапевтическая стратегия при CSCLC отличается от таковых и при НМРЛ, и при МРЛ [6]. Как правило, МРЛ диагностируют *de novo* у курящих или ранее куривших больных и очень редко ($\approx 2\%$) у некурящих. В последнее время появились сообщения о трансформации в МРЛ злокачественных опухолей легкого с мутацией в гене рецептора эпидермального фактора роста (эта мутация встречается при НМРЛ примерно у 10% больных европейской популяции

и у 30% пациентов в странах Азии [7]) в случаях развития приобретенной лекарственной резистентности к ингибиторам тирозинкиназы (ТКИs) [8].

При МРЛ, как и при других формах РЛ, используют стадирование по системе TNM. Однако большинство больных МРЛ на момент установления диагноза уже имеют III–IV стадию заболевания; в связи с этим не потеряла своего значения и широко используется в клинических исследованиях классификация, согласно которой различают локализованную и распространенную стадии МРЛ. При установлении диагноза примерно 25–40% больных МРЛ находятся в возрасте 65 лет и старше, 60% из них имеют распространенную форму опухоли [9].

МРЛ относится к опухолям с наиболее злокачественным течением и плохим прогнозом; характеризуется коротким анамнезом, быстрым течением и имеет тенденцию к раннему метастазированию. Установлены следующие прогностические факторы при МРЛ:

1) степень распространенности процесса — у больных с локализованным процессом (не выходящим за пределы грудной клетки) достигаются лучшие результаты при химиолучевой терапии;

2) достижение полной регрессии (ПР) первичной опухоли и метастазов — отмечается значительное увеличение длительности жизни и существует возможность полного выздоровления;

3) общее состояние больного — у пациентов, начинающих лечение в хорошем состоянии (PS 0–1), регистрируют более высокие эффективность лечения и выживаемость, чем у больных в тяжелом состоянии, истощенных, с выраженными симптомами болезни, гематологическими и биохимическими изменениями [19].

В то же время МРЛ — опухоль, высокочувствительная к химиотерапии (ХТ), при этом у большинства пациентов можно получить объективный эффект. ХТ является краеугольным камнем лечения больных как с локализованной, так и с распространенной формой МРЛ. В настоящее время приняты международные унифицированные практические рекомендации по лечению таких больных — NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

(NCCN Guidelines) [10] с использованием этопозида, цисплатина, карбоплатина, циклофосфида, доксорубина, винкристина, топотекана, гемцитабина, эффективность которых в монотерапии (1-я линия) колеблется от 25 до 50% [4, 11–18]. Схемы современной комбинированной ХТ при МРЛ приведены в табл. 1 [19].

Таблица 1
Схемы современной комбинированной ХТ при МРЛ [19]

Схема ХТ	Препараты	Интервал между курсами
EP	Цисплатин 80 мг/м ² в/в или карбоплатин АUC5–7 в 1-й день Этопозид 120 мг/м ² в/в в 1; 2; 3-й день	1 раз в 3 нед
CDE	Циклофосфамид 1000 мг/м ² в/в в 1-й день Доксорубин 45 мг/м ² в/в в 1-й день Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1; 2; 3-й или 1; 3; 5-й день	1 раз в 3 нед
CAV	Циклофосфамид 1000 мг/м ² в/в в 1-й день Доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день Винкрестин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й день	1 раз в 3 нед
AVP	Нимусти́н (CCNU) 2–3 мг/кг в/в в 1-й день Этопозид 100 мг/м ² в/в в 4; 5; 6-й день Цисплатин 40 мг/м ² в/в в 1; 2; 3-й день	1 раз в 4–6 нед
CODE	Цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1-й день Винкрестин 1 мг/м ² в/в в 1-й день Доксорубин 40 мг/м ² в/в в 1-й день Этопозид 80 мг/м ² в/в в 1; 2; 3-й день	1 раз в неделю в течение 8 нед
GP	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й день Цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день	1 раз в 3 нед

Примечание: в/в – внутривенно.

Оперативное лечение показано только при ранних стадиях МРЛ (T1–2N0–1). Оно должно дополняться послеоперационной ХТ. 5-летняя выживаемость таких больных — 39%. Лучевая терапия (ЛТ) приводит к регрессии опухоли у 60–80% пациентов, однако в самостоятельном виде она не увеличивает продолжительность жизни из-за появления отдаленных метастазов [2, 4, 19].

При локализованной форме (стадии) МРЛ проводят ХТ по одной из схем (2–4 курса) в сочетании с ЛТ на область первичного очага, корня легкого и средостения с подведением суммарной очаговой дозы (СОД) 30–45 Гр (50–60 Гр по изоэффекту) [20]. Начало ЛТ должно быть максимально приближено к началу ХТ; ЛТ лучше всего начинать либо на фоне проведения 1–2 курсов ХТ, либо после оценки эффективности двух курсов ХТ. Больным, у которых достигнута ПР, рекомендуется проведение профилактического облучения головного мозга в СОД 30 Гр в связи с высоким риском (до 70%) метастазирования в головной мозг, что позволяет повысить уровень общей выживаемости (ОВ) [21]. Учитывая большое количество среди больных МРЛ лиц пожилого и старческого возраста, отдельное внимание уделяют вопросу соотношения эффективности профилактической ЛТ и осложнений краниального облучения у таких пациентов. На ASCO 2013 представлены данные ретроспективного сравнительного анализа ОВ большой когорты больных в возрасте ≥ 70 лет, получавших лечение в период с 1988 по 1997 гг., в зависимости от проведения профилактической ЛТ. В исследование были включены

данные о 1926 пациентах с медианой возраста 75 лет (70–94 лет); 68% — лица европеоидной расы; 52% — мужчины. 138 (7,2%) пациентам была проведена ЛТ. Пациенты, получавшие ЛТ, были достоверно моложе на момент установления диагноза ($p < 0,01$) и чаще имели более раннюю стадию (по TNM) заболевания. 5-летняя ОВ после проведения ЛТ отмечена у 11,6% (95% доверительный интервал (ДИ) 6,9–17,6) пациентов vs 8,6% (95% ДИ 7,32–9,91) в подгруппе не получавших ЛТ ($p = 0,03$). С улучшением ОВ ассоциировались также более молодой возраст, женский пол больных, принадлежность к европеоидной расе, распространенность опухолевого процесса. Мультивариантный анализ показал, что проведение ЛТ является независимым фактором прогноза ОВ (относительный риск (ОР) = 0,825, 95% ДИ 0,69–0,98; $p = 0,03$), что позволило сделать вывод о целесообразности проведения ЛТ при лечении больных и в возрасте ≥ 70 лет [22].

Объективный ответ при использовании современных режимов лечения при локализованной форме МРЛ колеблется от 65 до 90% с ПР опухоли в 45–75% случаев; медиана выживаемости составляет 16–24 мес, при этом 2-летняя выживаемость — 40–50%, 5-летняя — 10%. У больных, начавших лечение в хорошем общем состоянии (PS 0–1) и ответивших на индукционную терапию, возможность достижения 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) составляет 25% [19, 23].

У больных с *распространенной* формой (стадией) МРЛ основным методом лечения является комбинированная ХТ в тех же режимах (см. табл. 1), ЛТ проводят только по специальным показаниям. Общая эффективность ХТ составляет 70%, однако ПР достигается только у 20% [4]. Выживаемость пациентов при достижении ПР достоверно выше, чем при получении частичной регрессии, и приближается к выживаемости больных с локализованной формой МРЛ. При метастатическом поражении костного мозга, отдаленных лимфатических узлов (ЛУ), при метастатическом плеврите основным методом лечения является ХТ. При распространении метастазов на ЛУ средостения и синдроме сдавления верхней полой вены рекомендуют применять ХТ в сочетании с ЛТ. При метастатическом поражении костей, головного мозга, надпочечников методом выбора является ЛТ. При метастазах в головной мозг ЛТ в СОД 30 Гр позволяет получить клинический эффект у 70% больных (у 50% — ПР по данным КТ [21]); изучается возможность использования системной ХТ. В табл. 2 представлена современная тактика (с упоминанием наиболее часто применяемых схем ХТ) лечения при различных формах МРЛ.

Несмотря на высокую чувствительность к ХТ и ЛТ, МРЛ имеет высокий уровень *рецидивирования*. Выбор препаратов для ХТ 2-й линии зависит от уровня ответа на 1-ю линию лечения, длительности безрецидивного периода и локализации метастатических очагов. Принято различать больных с чувствительным (в анамнезе полный или частичный ответ на 1-ю линию ХТ, прогрессирование не менее

Таблица 2
Современная тактика лечения при МРЛ [19]

Локализованный процесс	Распространенный процесс
<p>1. ХТ Схемы EP, CAV</p> <p>2. ЛТ Ранняя – одновременно с 1-м или 2-м курсом ХТ. Поздняя – с 3-м курсом ХТ + ЛТ в СОД 45 Гр</p> <p>3. При наличии ПР проводится профилактическое облучение головного мозга в СОД 30 Гр</p>	<p>1. ХТ Схемы EP, CAV или CDE (4–6 курсов)</p> <p>2. ЛТ проводится на отдельные очаги поражения</p>

чем через 3 мес) и рефрактерным рецидивом МРЛ (прогрессирование заболевания в ходе 1-й линии ХТ или менее чем через 3 мес после ее окончания). В первом случае возможно повторное использование схемы лечения, на фоне которой отмечали эффект; при наличии рефрактерного рецидива применяют ранее не использовавшиеся цитостатики и/или их комбинации [4]. Прогноз заболевания особенно неблагоприятен для пациентов с рефрактерным рецидивом — в этом случае медиана выживаемости после диагностики рецидива не превышает 3–4 мес. Начиная с 80-х годов XX века, когда лечение при МРЛ основывалось на применении препаратов платины, была принята категоризация больных с прогрессированием заболевания на чувствительных и рефрактерных к платинам. В настоящее время, когда перечень препаратов, используемых во 2–3-й линии терапии, расширен, правомочность такой категоризации не вполне убедительна. Опубликованы данные анализа объединенных результатов клинических испытаний SWOG, в которых исследовали эффективность во 2–3-й линии лечения пациентов с распространенным МРЛ следующих препаратов: топотекан + афлиберцепт (S0802); сорафениб (S0435); PS341 (S0327). Проанализированы данные об ОВ и БРВ, определен ОР. В исследование были включены 329 пациентов с медианой возраста 63 года; мужчин — 52%; пациентов с PS 1 — 67%; потерявших >5% массы тела — 28%; пациентов с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови — 43%; больных, получивших более 2 предшествующих курсов ХТ, — 16%. Как чувствительные к препаратам платины был классифицирован 151 пациент, как рефрактерные — 178. Анализ данных ОВ и БРВ показал, что ОР не отличается достоверно при сравнении по чувствительности/рефрактерности ($p = 0,14$, $p = 0,49$ соответственно); при возрасте ≥ 65 лет ($p = 0,72$, $p = 0,63$); у куривших ранее и никогда не куривших ($p = 0,77$, $p = 0,51$); в зависимости от количества предшествующих курсов ХТ — ≥ 2 vs 1 ($p = 0,42$, $p = 0,59$) и применения ЛТ ($p = 0,51$, $p = 0,26$). Статистически существенное независимое влияние на ОВ имели исходный уровень PS ($p = 0,02$), мужской пол пациентов ($p = 0,04$), уровень ЛДГ ($p < 0,0001$), степень уменьшения массы тела ($p = 0,01$). Авторы считают, что полученные данные следует учитывать (использовать) при анализе результатов исследования современных лекарственных препаратов [24].

В настоящее время исследования новых методов терапии при МРЛ включают, с одной стороны, изучение эффективности новых препаратов (преимущественно с целенаправленным молекулярным воздействием), создаваемых на основе молекулярно-биологического типирования клеток различных злокачественных новообразований, с другой — разработку новых схем и комбинаций со сниженным уровнем токсичности и большей эффективностью. Основной целью современных исследований является повышение выживаемости пациентов и снижение частоты рецидивов.

Молекулярные механизмы развития и особенности МРЛ изучены недостаточно и сегодня активно исследуются. Несколькими группами авторов при изучении хирургического материала больных МРЛ азиатской популяции и пациентов-японцев получены сходные данные: определена высокая частота альтерации генов-супрессоров *TP53*, *RB1* и генов семейства *MYC*, более низкая (но представляющая интерес) — генов *PTEN*, *CREBBP*, *EP300*, *SLIT2*, *MLL*, *CCNE1*, *SOX2*. У 47 пациентов-японцев (медиана возраста 67 лет, женщин — 17%, курение в анамнезе — у 100%, стадия МРЛ I/II/III/IV — 26/12/8/1 большой) перечисленные альтерации выявлены в 93,6% опухолей. Частота мутаций — 76,6; 42,6 и 12,8% для *TP53*, *RB1* и *MYC* соответственно. Для остальных перечисленных генов частота повреждений составила: *PTEN*, *CREBBP*, *EP300*, *SLIT2* и *MLL* — по 4,3%, *CCNE1* — 8,5%, *SOX2* — 2,1% [25]. Проспективный молекулярный анализ 9 случаев МРЛ, проведенный в отношении 279 ассоциированных с развитием рака генов с использованием специальной программы «SC-MAP» (Small Cell Lung Cancer Mutation Analysis Program at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), выявил в 7 случаях мутации *p53* и *Rb1*, в 2 случаях — амплификацию *FGFR1* (ген рецептора фактора роста фибробластов), в 1 — амплификацию гена рецепторной тирозинкиназы *MET*. Авторы полагают, что эти данные могут быть использованы при идентификации больных МРЛ — кандидатов для проведения таргетной терапии [26].

Определен молекулярный профиль МРЛ у 50 пациентов-японцев с медианой возраста 70 лет (43–82 года); мужчин — 82%; курящих пациентов — 96%; соотношение локализованная/распространенная стадия МРЛ — 54/44%; соотношение МРЛ/комбинированный МРЛ с элементами аденокарциномы (CSCLC) — 96/6%. В исследовании использовали 8 хирургически удаленных быстрозамороженных образцов, 40 образцов в парафине, 7 плевральных выпотов. Исследовали 23 мутации в 9 генах (*EGFR*, *KRAS*, *RAF*, *PIK3CA*, *NRAS*, *MEK1*, *AKT1*, *PTEN*, *HER2*), амплификации *EGFR*, *PIK3CA*, *MET*, *FGFR1* и *FGFR*, транслокации *EML4-ALK*. Выявлено 8 случаев мутаций (16%): *EGFR* — 1 (2%), *KRAS* — 1 (2%), *PIK3CA* — 2 (4%), *AKT1* — 1 (2%); 1 (2%) случай амплификации *MET* и 6 (12%) — амплификации *PIK3CA*. Мутации *EGFR* и *KRAS* отмечены только при комбинированном МРЛ. Не обнаружено достоверных различий между пациентами, имевшими молекулярные измене-

ния и без них, по возрасту, полу, стадии заболевания на момент установления диагноза, статусу в отношении курения. Однако у больных без мутаций был существенно выше уровень нейронспецифической энтолазы сыворотки крови ($p = 0,003$). Исходя из полученных данных [28], авторы полагают, что мишенью при терапии пациентов с МРЛ может быть PIK3CA — фосфатидилинозитол-3-киназа, участвующая в регуляции клеточного цикла и апоптоза [39–31]. Мутации в *EGFR*, *PTEN*, *KRAS* и *PIK3CA* (по 1 случаю) и отсутствие мутации *BRAF* описаны также в исследовании [6], включавшем 7 случаев комбинированного МРЛ. Сходные данные молекулярного типирования комбинированного МРЛ представлены в публикациях [8, 32]. При изучении опухоли 23 никогда не куривших пациентов выявлены мутации *EGFR* и *PIK3CA* — по 1 случаю, *p53* и *Rb1* с амплификацией *TERT1* (Telomerase Reverse Transcriptase) — 1; мутации *KRAS* или *ALK* не отмечены [8]. Анализ опухолевого материала 66 пациентов с МРЛ выявил 1 (1,5%) случай мутации *EGFR* (у никогда не курившей больной, получавшей ранее лечение ингибитором тирозинкиназы EGFR по поводу НМРЛ) и 1 (1,5%) мутацию *KRAS* (у пациента с комбинированным МРЛ с элементами аденокарциномы) [32]. Совокупность полученных данных показывает, что на сегодня еще не установлены гены, изменение которых в опухолевых клетках ассоциировалось бы с МРЛ достаточно часто, чтобы стать эффективной мишенью таргетной терапии значительного числа больных.

Тем не менее в настоящее время проводится изучение применения при МРЛ ряда таргетных препаратов, в частности ингибирующих рецепторные тирозинкиназы. На ASCO 2013 представлены данные исследования II фазы CALGB 30504 (ALLIANCE), в котором оценивали эффективность применения после ХТ (режим EP: цисплатин 80 мг/м² или карбоплатин AUC5 в 1-й день + этопозид 100 мг/м² в 1–3-й день каждые 3 нед, 4–6 циклов) у пациентов с распространенным МРЛ сунитиниба. 95 пациентов были рандомизированы в 2 группы: получающие сунитиниб (37,5 мг ежедневно) и плацебо до прогрессирования заболевания. Частота токсических эффектов III степени и выше — около 5%. Медиана БРВ после окончания ХТ составила в группе сунитиниба 3,8 (2,7–4,4) мес, в группе плацебо — 2,3 (1,7–2,6) мес; ОР = 1,54 (95% ДИ 1,03–2,32; $p = 0,04$). Медиана ОВ — 8,8 (8,0–9,8) и 6,7 (5,5–9,5) мес соответственно; ОР = 1,10 (95% ДИ 0,71–1,70; $p = 0,36$). В этом исследовании подтверждена достаточно хорошая переносимость сунитиниба (ингибитор тирозинкиназ рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR1–3), тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), Kit). Показано, что терапия этим препаратом после ХТ в режиме EP достоверно увеличивает длительность безрецидивного периода [33].

Проводится многоцентровое исследование III фазы, целью которого является оценка эффективности добавления к 1-й линии ХТ (режим EP: цисплатин 60 мг/м² или карбоплатин AUC5–6 в 1-й

день + этопозид 120 мг/м² в 1–3-й день каждые 3 нед, 4–6 циклов) препарата правастатин. Результаты доклинических исследований продемонстрировали, что статины ингибируют рост и вызывают апоптоз опухолевых клеток различного генеза (в том числе МРЛ) и дополняют эффект химиотерапевтических препаратов. Мишенью статинов являются белки семейства RAS. В 2007–2012 гг. в исследование были рандомизированы 846 пациентов в возрасте 54–69 лет (медиана — 64 года); локализованный МРЛ диагностирован у 357 (42,2%), распространенная стадия — у 479 (56,6%); у 211 (24,9%) установлено наличие ипсилатерального выпота, у 201 (23,8%) — вовлечение в процесс ипсилатеральных надключичных ЛУ. PS 0 — 23%, 1 — 54%, 2 — 17%, 3 — 6% больных. 422 (49,9%) пациента получали правастин (40 мг перорально ежедневно), 424 (50,1%) — плацебо, общая длительность приема — до 2 лет. Первичная конечная точка исследования — ОВ, вторичные точки — БРВ, уровень объективного ответа, токсичность. К настоящему времени большинство пациентов получили по 6 курсов ХТ. Конечные результаты исследования будут представлены в 2014 г. [34]. Открыто большое (227 клинических центров в 34 странах) рандомизированное многоцентровое исследование III фазы CA184–156, в котором будет оценена эффективность сочетания в 1-й линии терапии пациентов с распространенным МРЛ (PS 0–1) ХТ в режиме EP и ипилимумаба. Последний представляет собой моноклональные антитела человека, связывающие CTLA–4, что потенцирует противоопухолевый иммунный ответ и потенциально может повысить клиническую эффективность ХТ. Достоверное улучшение показателя БРВ пациентов с распространенным МРЛ при сочетании ипилимумаба с ХТ в режиме PC/TC (паклитаксел + карбоплатин) было показано ранее в исследовании II фазы [35].

Молекулярные особенности МРЛ исследуют также с целью индивидуализации и оптимизации традиционной ХТ. В 2013 г. опубликованы результаты изучения в 184 образцах МРЛ пациентов, получавших ХТ в режиме EP (цисплатин + этопозид), мРНК генов, экспрессия которых коррелирует с метаболизмом названных препаратов: *ERCC1*, *BRCA1*, *ATP7B*, *TOPO1*, *TOPOIIA*, *TOPOIIB*, *PKM2*, *C-MYC*. Медиана возраста пациентов — 63 года; у 65% диагностирована распространенная стадия МРЛ; уровень ЛДГ превышал норму у 41%; PS 0–1 — у 71%. Сокращение длительности безрецидивного периода регистрировали при высокой экспрессии *ERCC1* ($p = 0,028$), *TOPO1* ($p = 0,008$), *TOPOIIA* ($p = 0,002$), *TOPOIIB* ($p = 0,001$), *PKM2* ($p = 0,046$). Высокая экспрессия *ERCC1* ($p = 0,014$), *TOPOIIA* ($p = 0,021$), *TOPOIIB* ($p = 0,019$), *PKM2* ($p = 0,026$) коррелировала с более короткой медианой ОВ пациентов с локализованным МРЛ. У пациентов с распространенной стадией МРЛ с сокращением медианы ОВ ассоциирована только высокая экспрессия *TOPOIIB* ($p = 0,035$). Низкая экспрессия *ERCC1*, *TOPOIIA* и *TOPOIIB*, *PKM2* коррелировала со статистически

существенно лучшей БРВ и ОВ больных как с локализованным, так и распространенным МРЛ. Неблагоприятный генотип является достоверным независимым фактором прогноза плохой БРВ и ОВ, несмотря на стадию МРЛ. По мнению авторов, эти данные могут помочь в индивидуализации режимов ХТ при МРЛ [27].

Наиболее распространенным режимом ХТ больных МРЛ является комбинация этопозиды и цисплатина (карбоплатина), которую используют в клинической практике уже более 20 лет. При клинических испытаниях новых режимов и препаратов ХТ их результативность сравнивают с показателями эффективности режима ЕР в качестве стандарта. В 2013 г. представлены результаты клинического исследования III фазы, в котором сравнивали эффективность в 1-й линии терапии пациентов с распространенным МРЛ комбинации АР (амрубицин 40 мг/м² в 1–3-й день + цисплатин 60 мг/м² в 1-й день, 4–6 циклов) и режима ЕР (этопозид 100 мг/м² в 1–3-й день + цисплатин 80 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед, 4–6 циклов). В исследование были включены 299 пациентов, в основную группу (АР) — 149, в контрольную (ЕР) — 150. Медиана ОВ составила соответственно 11,79 и 10,28 мес, медиана БРВ — 7,13 и 6,37 мес, уровень ответа 69,8 и 57,3%. Наиболее частым побочным эффектом в обеих группах была миелотоксичность, нейтропения, лейкопения; степень и частота этих осложнений практически одинаковы. Сделан вывод, что режим АР не уступает (not inferior) ЕР по показателям эффективности и безопасности [36].

В 2012 г. начат набор пациентов в клиническое исследование II фазы, в котором будут проводить сравнение эффективности таксана нового поколения — кабацитаксела (Cbz) (25 мг/м² в 1-й день, каждые 3 нед) и топотекана (1,5 мг/м² в 1–5-й день, каждые 3 нед) у пациентов с МРЛ, у которых заболевание прогрессировало во время 1-й линии ХТ на основе препаратов платины или менее чем через 3 мес после ее окончания [37].

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что в настоящее время ведутся исследования новых методов терапии при МРЛ. Совместная работа специалистов в области молекулярной биологии, лекарственной терапии, радиологии позволяет надеяться на улучшение выживаемости и качества жизни этой сложной категории больных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рак в Україні, 2011–2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцерреєстру України 2013; (14): 1–2, 8, 38–9.
2. Ганул ВЛ. Опухоли органов грудной полости. В кн: Справочник по онкологии / Под ред.: СА Шалимова, ЮА Гриневича, ДВ Мясоедова. Київ: Здоров'я, 2000: 367–97.
3. Аксель ЕМ, Давыдов МИ. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008 г. Вестн РОНЦ им. НН Блохина РАМН 2010; 21 (2): 87–117.
4. Бычков МБ. Мелкоклеточный рак легкого. В кн: Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред.: НИ Переводчиковой. Москва, 2005: 203–8.
5. Wu AH, Henderson BE, Thomas DC, et al. Secular trends in histologic types of lung cancer. J Natl Cancer Inst 1986; 77: 53–6.
6. Lu H, Ling Zh, Cheng Q-Y, et al. Genetic analysis of the separate morphologic components in combined small cell lung cancer. 2013 ASCO Annual Meet, J Clin Oncol 2013; 31 (suppl): abstr 7590.
7. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med 2009; 361 (10): 958–67.
8. Varghese AM, Yu HA, Won HH, et al. Small cell lung cancer (SCLC) among patients who are never smokers. 2013 ASCO Annual Meet, J Clin Oncol 2013; 31 (suppl): abstr 7593.
9. Montella TC, Vasco MM, Silva ALM, et al. Evaluation of elderly patients with extended disease small-cell lung cancer. 2013 ASCO Annual Meet, J Clin Oncol 2013; 31 (suppl): abstr e18515.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer, Version 2.2014. (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf).
11. Lowebrun S, Bartolucci A, Smalley RV, et al. The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. Cancer 1979; 44: 406–13.
12. Smith IE, Evans BD. Carboplatin (JM8) as a single agent in combination in the treatment of small cell lung cancer. Cancer Treat Rev 1985; 12 (Suppl. A): 73–5.
13. Lee SM, James LE, Mohmmaed-Ali V, et al. A phase II study of carboplatin/etoposide with thalidomide in small cell lung cancer (SCLC). Proc Amer Soc Clin Oncol 2002; 21: abstr 1251.
14. James LE, Rudd R, Gower N, et al. A phase III randomized comparison of gemcitabine/carboplatin (GC) with cisplatin/etoposide (PE) in patients with poor prognosis small cell lung cancer (SCLC). Proc Amer Clin Oncol 2002; 21: abstr 1170.
15. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. New Engl J Med 2003; 346: 85–91.
16. Sandler A, Langer C, Bunn Jr PA, et al. Interim safety analysis of irinotecan and cisplatin combination chemotherapy for previously untreated extensive small cell lung cancer. Proc Amer Soc Clin Oncol 2003; 22: abstr 2537.
17. Niell HB, Herndon JE, Miller AA, et al. Final report of a randomized phase III Intergroup trial of etoposide (VP-16) and cisplatin (DDP) with or without paclitaxel (TAX) and G-CSP in patients with extensive stage small cell lung cancer (ED-SCLC). Lung Cancer 2003; 41 (Suppl. 2): 81.
18. Reck M, von Pawel J, Macha HN, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide, and carboplatin versus carboplatin, and vincristine in patients with smallcell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1118–27.
19. Бычков МБ, Дгебуадзе ЭН, Большакова СА. Мелкоклеточный рак легкого. Практ онкол 2005; 6 (4): 213–9.
20. Bleehen NM, Girling DJ, Machin D, et al. A randomized trial of three or six courses of etoposide cyclophosphamide methotrexate and vincristine or six courses of etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer (SCLC). I: survival and prognostic factors. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Brit J Cancer 1993; 68: 1150–6.
21. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with non-small cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Collaborative Group. New Engl J Med 1999; 341: 476–84.
22. Eaton BR, Marcus DM, Kim S, et al. Prophylactic cranial irradiation in patients ≥ 70 years old with limited stage small cell lung cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. 2013 ASCO Annual Meet, J Clin Oncol 2013; 31 (suppl): abstr 7589.
23. Sundstrom S, Bremenes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide. Epirubicin,

and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from randomized phase III trial with 5 year' follow-up. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 4665–72.

24. **Lara P, Moon J, Redman MW, et al.** Relevance of platinum (plat) sensitivity status in previously treated extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) in the modern era: A patient level analysis of SWOG trials. 2013 ASCO Annual Meet, *J Clin Oncol* 2013; **31** (suppl): abstr 7511.

25. **Umemura S, Goto K, Mimaki S, et al.** Comprehensive genomic analysis of small cell lung cancer in Asian patients. 2013 ASCO Annual Meet, *J Clin Oncol* 2013; **31** (suppl): abstr 7512.

26. **Pietanza MC, Varghese AM, Won HH, et al.** Prospective molecular evaluation of small cell lung cancer (SCLC) utilizing the comprehensive mutation analysis program at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). 2013 ASCO Annual Meet, *J Clin Oncol* 2013; **31** (suppl): abstr 7600.

27. **Papadaki C, Karachaliou N, Lagoudaki E, et al.** Predictive value of *BRCA1, ERCC1, ATP7B, PKM2, TOPO-I, TOPO-IIA, TOPO-IIB*, and *c-MYC* genes in patients with small cell lung cancer (SCLC) who received first-line therapy with cisplatin and etoposide. 2013 ASCO Annual Meet, *J Clin Oncol* 2013; **31** (suppl): abstr 7594.

28. **Wakuda K, Kenmotsu H, Serizawa M, et al.** Molecular profiling of small cell lung cancers in Japanese patients. 2013 ASCO Annual Meet, *J Clin Oncol* 2013; **31** (suppl): abstr 7599.

29. **Cantley LC.** The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science* 2002; **296**: 1655–7.

30. **Fruman DA, Meyers RE, Cantley LC.** Phosphoinositide kinases. *Annu Rev Biochem* 1998; **67**: 481–507.

31. **Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, et al.** Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2005; **4**: 988–1004

32. **Kurokawa K, Matsui T, Ikeda H, et al.** Significance of *EGFR* and *KRAS* gene mutation in small cell lung cancer. 2013 ASCO Annual Meet, *J Clin Oncol* 2013; **31** (suppl): abstr e18654.

33. **Ready N, Pang H, Gu L, Otterson GA, et al.** Chemotherapy with or without maintenance sunitinib for untreated extensive-stage small cell lung cancer: A randomized, placebo controlled phase II study CALGB 30504 (ALLIANCE). 2013 ASCO Annual Meet, *J Clin Oncol* 2013; **31** (suppl): abstr 7506.

34. **Seckl M, Ottensmeier C, Cullen MH, et al.** A multicenter phase III randomized double-blind placebo controlled trial of pravastatin added to first-line standard chemotherapy in patients

with small cell lung cancer (SCLC).). 2013 ASCO Annual Meet, *J Clin Oncol* 2013; **31** (suppl): abstr 7595.

35. **Pawel JV, Kim S-W, Spigel DR, et al.** CA184–156: Randomized, multicenter, double-blind, phase III trial comparing the efficacy of ipilimumab (Ipi) plus etoposide/platinum (EP) versus placebo plus EP in patients (Pts) with newly diagnosed extensive-stage disease small cell lung cancer (ED-SCLC). 2013 ASCO Annual Meet, *J Clin Oncol* 2013; **31** (suppl): abstr TPS7608.

36. **Sun Y, Cheng Y, Hao X, et al.** Result of phase III trial of amrubicin/cisplatin versus etoposide/cisplatin as first-line treatment for extensive small cell lung cancer. 2013 ASCO Annual Meet, *J Clin Oncol* 2013; **31** (suppl): abstr 7507.

37. **Evans TL, Kim J-H, Shepherd FA, et al.** Cabazitaxel (Cbz) versus topotecan in patients (pts) with small cell lung cancer (SCLC) that has progressed during or after first-line treatment with platinum-based chemotherapy: A randomized phase II study. 2013 ASCO Annual Meet, *J Clin Oncol* 2013; **31** (suppl): abstr TPS7609.

MODERN THERAPEUTIC TACTICS IN SMALL-CELL LUNG CANCER

Digest

Summary. *Some studies (including the ones presented at ASCO 2013), which contains the data on the efficacy of different regimens of chemotherapy of patients with small-cell lung cancer, the results of molecular typing of these malignancies, data on the use of the named category of patients to drugs directed molecular actions are analyzed.*

Key words: small-cell lung cancer, chemotherapy, targeted therapy, inhibitors of tyrosine kinases.

Адрес для переписки:

03022, Киев, ул. Васильковская, 45

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

Редакция журнала «Онкология»

Получено: 2.12.2013