

В.А. Горбунова

РОИЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН, Москва, Россия**Ключевые слова:**мелкоклеточный рак легкого,
химиотерапия, иринотекан,
топотекан, цисплатин,
эффективность.**ИНГИБИТОРЫ ТОПОИЗОМЕРАЗЫ
В ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
С МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ
ЛЕГКОГО**

Резюме. Представлены результаты многоцентровых клинических испытаний (II–III фазы), в которых определяли эффективность производных камптотецина (топотекана и иринотекана) в комбинированных режимах химиотерапии больных с мелкоклеточным раком легкого (МРЛ). Установлено, что результаты применения иринотекана и цисплатина (схема IP) лучше, чем при использовании этопозиды и цисплатина (схема EP). Японские исследователи предложили схему IP в качестве нового стандарта химиотерапии 1-й линии при распространенном МРЛ.

Несмотря на большие достижения в противоопухолевой химиотерапии (ХТ), за последние десятилетия в лечении больных раком легкого достигнут незначительный прогресс. Особенно это касается мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), составляющего 20–25% всех случаев рака легкого и являющегося одним из наиболее агрессивных типов опухолей с медианой выживаемости (МВ) без лечения 2–4 мес. При локализованном МРЛ (примерно 30% больных к моменту установления диагноза) опухолевый процесс поражает одно легкое и лимфатические узлы этой половины грудной клетки, МВ составляет 16–24 мес. Некоторым из них может быть выполнено оперативное вмешательство с предварительной или последующей ХТ. У большинства же больных диагностируют распространенность процесса на другую половину грудной клетки или выявляют отдаленные метастазы. Эти стадии относятся к распространенному МРЛ, МВ таких больных, несмотря на проводимую ХТ, как правило, не превышает 6–10 мес. Общий прогноз при МРЛ неудовлетворительный, лишь у 10% больных отмечена ремиссия в течение 2 лет и 5–10% пациентов переживают 5 лет.

Первой лекарственной комбинацией, благодаря применению которой в 70-е годы XX ст. было достигнуто улучшение выживаемости больных с распространенным процессом, явилась САV (циклофосфамид, адриамицин, винкристин). Другие комбинации 1-й линии ХТ — САVE (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, этопозид) и САМ (циклофосфамид, доксорубицин, метотрексат). В 80-е годы XX ст. при локализованном процессе повышение выживаемости было достигнуто с помощью использования схемы EP (этопозид, цисплатин), которая затем стала стандартом для лечения больных МРЛ в США. При локализованном процессе эффективность комбинированных режимов составляет более 85%, полная регрессия (ПР) достигнута у 40–60% больных. У больных с распространенным МРЛ при использовании современных методов лечения общий эффект (ОЭ) составляет 70–85%, ПР — 20–30% [1–3], однако МВ — 6–10 мес.

В дальнейшем, на протяжении двух десятилетий, несмотря на попытки улучшить отдаленные резуль-

таты лечения с использованием альтернирующих режимов, высокодозовой ХТ, путем интенсификации режимов за счет укорочения интервалов между курсами лечения и т.д., заметного прогресса в терапии МРЛ достигнуто не было. И лишь с появлением в 90-е годы новых противоопухолевых агентов, включая производные камптотецина (топотекан и иринотекан), таксаны (паклитаксел и доцетаксел), гемцитабин и винорельбин (навельбин), вновь возродилась надежда на прогресс в результатах лечения больных с МРЛ. Эффективность ХТ 2-й линии колеблется в пределах 10–30% при монорежимах и 40% — при комбинированных режимах лечения [4–6]. Выделяют 2 категории больных МРЛ, которым ранее проводили ХТ: 1) рефрактерные больные — те, у которых не было эффекта от первоначального лечения или прогрессирование наступило в течение 3 мес после окончания лечения; 2) чувствительные больные — те, у которых достигнут эффект после ХТ 1-й линии длительностью более 3 мес [7]. У чувствительных больных большая вероятность достижения эффекта вследствие ХТ 2-й линии или возобновления режима 1-й линии, в то время как рефрактерные больные могут ответить только на режимы ХТ, действительно перекрестные с 1-й линией лечения [8, 9].

Среди новых лекарственных средств группа камптотецинов представляется наиболее многообещающей. Топотекан — полусинтетический водорастворимый аналог камптотецина со специфической ингибирующей активностью в отношении топоизомеразы I. В I фазе клинических испытаний обнаружена активность препарата в отношении широкого спектра опухолей. Лимитирующей оказалась некумулятивная гематологическая токсичность при внутривенном введении препарата в дозе 1,5 мг/м² в день в течение 5 дней. Во II фазе клинических испытаний препарат был целенаправленно изучен в многоцентровом исследовании в качестве ХТ 2-й линии у больных МРЛ [10]. Лечение получил 101 больной в 22 европейских онкологических институтах, состояние 8 больных невозможно было оценить. Изучены результаты лечения 47 и 46 больных, отнесенных соответственно к рефрактерным и чувствительным, которым проведено

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

403 курса ХТ топотеканом (154 — в группе рефрактерных и 249 — в группе чувствительных). У 62% больных диагностирован распространенный процесс: метастазы в печени — у 31,9%, в головном мозге — у 10,6%, в костях — у 4,3%. Большинству больных ранее проводили интенсивное лечение, включая лучевую терапию. ОЭ (без учета чувствительности больных к ХТ) составил 21,7% (95% доверительный интервал (ДИ) — 13,8–31,6%). У рефрактерных больных эффективность составила 6,3% (1 ПР — 2,1% пациентов и 2 частичные ремиссии (ЧР) — 4,2%, 95% ДИ — 1,3–17,5%). У чувствительных больных ОЭ достигнут в 37,3% случаев (95% ДИ — 23,7–53,5%): 6 ПР — 13,3% и 11 ЧР — 24%. У 4 из 11 больных с метастазами в головном мозге были достигнуты эффекты, подтвержденные данными компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ): 3 ПР и 1 ЧР. Средняя продолжительность эффекта составила 7,6 мес (95% ДИ — 5,1–12,2 мес), медиана до прогрессирования заболевания — 2,8 мес (95% ДИ — 2–3,9 мес), МВ — 5,4 мес (95% ДИ — 4,8–6,3 мес). МВ у чувствительных больных была 6,9 мес (95% ДИ — 2,7–5,4 мес, $p < 0,0027$). При достижении ОЭ ХТ МВ составила 12,5 мес (95% ДИ — 6,3–17,4 мес). Основным видом токсичности была гематологическая с нейтропенией III–IV степени при проведении 75% курсов; анемия и тромбоцитопения были маловыраженными, инфекции отмечены в 6% курсов. Редукция доз и отсрочка курсов произведены при 18,6 и 26,5% курсов соответственно. Интересным является отмеченный авторами факт, что чувствительность к топотекану была выше у больных, которые ранее получали ингибирующие топоизомеразу II агенты, такие, как эпиподофиллотоксины и антрациклины. Это согласуется с предклиническими данными, свидетельствующими о том, что резистентность к повреждающим топоизомеразу II агентам может индуцировать коллатеральную чувствительность к агентам, действующим на топоизомеразу I. Н. Burris [11], анализируя данные нескольких исследований, отмечает, что эффективность топотекана у 138 чувствительных больных составила от 14 до 37%, всего было достигнуто 10 ПР и 22 ЧР. МВ составила 25,7–29,9 нед у чувствительных больных и 16,3–20,4 нед — у рефрактерных. Среди 126 рефрактерных больных отмечена 1 ПР и 4 ЧР с ОЭ 2–6% и стабилизацией у 27–45% больных. По данным других исследований, проведенных с участием меньшего числа больных, подтверждена активность топотекана при МРЛ. Так, при назначении 48 ранее нелеченным больным с распространенным МРЛ топотекана в дозе 2 мг/м² в день в течение 5 дней объективный эффект достигнут у 39% больных с медианой продолжительности эффекта 4,8 мес и МВ — 10 мес [12]. Было проведено также рандомизированное многоцентровое исследование у больных с прогрессирующим МРЛ, в котором сравнивали эффективность топотекана (1,5 мг/м² в день в течение 5 дней с 1-го дня 21-дневного цикла) и схемы CAV (циклофосфамид 1 г/м², доксорубицин 45 мг/м² и винкристин 2 мг) в 1-й день 21-дневного цикла. ОЭ составила 24% (26 из 107 боль-

ных) в группе больных, получавших топотекан, и 18% (19 из 104 больных) в группе лечившихся по схеме CAV ($p = 0,285$). МВ была 25 и 24,7 нед ($p = 0,795$), стабилизация болезни составила 20 и 12% соответственно. У большинства пациентов, получавших топотекан, отмечено симптоматическое улучшение; статистически значимым было снижение частоты диспноэ, анорексии, дисфонии и усталости. В обеих группах лимитирующим проявлением токсичности ХТ явилась миелосупрессия [13]. На основании этих исследований топотекан был разрешен в США для лечения больных с чувствительным МРЛ в качестве ХТ 2-й линии. Исследования были продолжены с использованием препарата в пероральной форме (по 2,3 мг/м² в день в течение 5 дней). Во II фазе клинических испытаний у 106 больных с чувствительными опухолями установлено, что эффективность топотекана для перорального приема составила 23,1% по сравнению с 14,8% для препарата в форме внутривенных инъекций (по 1,5 мг/м² в день в течение 5 дней) [11]. В последнее время проводится много исследований по определению эффективности комбинированных режимов, включающих топотекан.

Другим аналогом камптотецина для лечения больных с МРЛ является иринотекан (СРТ-11, кампто). Японские авторы сообщили, что эффективность иринотекана у 16 ранее леченых больных с МРЛ составила 47% [14]. Поскольку в предклинических исследованиях был установлен аддитивный или синергичный эффект комбинации иринотекана и цисплатина, провели I фазу клинических испытаний этой комбинации при МРЛ, в результате чего разработан режим для II фазы клинического изучения: иринотекан в дозе 60–80 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни и цисплатин — 60–80 мг/м² в 1-й день 21-дневного цикла [15]. При локализованном МРЛ (40 больных) эта комбинация вызвала ОЭ у 83% больных с ПР в 30% случаев [16]. При распространенном МРЛ (35 больных) ОЭ составил 86%, ПР — 29%, МВ — 13 мес, 21% больных прожили 2 года. При локализованном процессе больные получали такую же индукционную терапию с последующим облучением. МВ составила 14,3 мес, 1-летняя выживаемость — 18%. По результатам этих исследований проведена III фаза рандомизированных клинических испытаний, в которых сравнивали комбинацию IP (иринотекан, цисплатин) и EP (этопозид, цисплатин) у больных с распространенным МРЛ [17] (табл. 1). В исследовании вместо запланированных 230 больных участвовали 154, поскольку в процессе промежуточного анализа выявлено статистически доказанное преимущество в отношении показателя выживаемости в группе больных, получавших иринотекан + цисплатин. Процент миелосупрессий был несколько выше при использовании комбинации EP, а диареи III–IV степени — у больных, получавших ХТ по схеме IP. Медиана без прогрессирования составила 7 мес в группе получавших IP и 5 мес в группе EP ($p < 0,001$). Японские авторы предложили схему комбинированной ХТ с использованием иринотекана и цисплатина в качестве нового стандарта ХТ 1-й линии при распространенном МРЛ. Для подтверждения

ЛИТЕРАТУРА

1. Small cell lung cancer PDQ. www.cancer.gov/cancerinfo/pdq
2. Ihde DC, Pass HI, Glatstien E. In: De Veta VT Jr, Hellman S, Rorenberg SA (eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 911–49.
3. Hansen HH. Lancet 1992; 339: 846–9.
4. Grant SC, Gralaa RJ, Kriss MG, et al. J Clin Oncol 1992; 10: 484–98.
5. Giaccone G. Lung Cancer 1989; 5: 207–13.
6. Figoli F, Veronesi A, Ardizzone A, et al. Cancer Invest 1988; 6: 1–5.
7. Giaccone G, Donadio M, Bonardi G, et al. J Clin Oncol 1988; 6: 1264–70.
8. Postmus PE, Smit EF, Kirpatrick A, et al. Eur J Cancer 1993; 29A: 204–7.
9. Postmus PE, Berendsen HH, Van Zandwijk N, et al. Eur J Cancer Clin Oncol 1987; 23: 1409–11.
10. Ardizzone A, Hansen H, Dombrowsky P, et al. J Clin Oncol 1997; 15: 2090–6.
11. Burris HA. In: Chemotherapy Foundation Symposium XIX «Innovative Cancer Therapy for Tomorrow». N.Y., 2001; 82–3 (abstr 62).
12. Shiller JH, Kim K, Hutson P, et al. J Clin Oncol 1996; 14: 2345–52.
13. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. J Clin Oncol 1999; 17: 658–67.
14. Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al. J Clin Oncol 1992; 10: 1225–9.
15. Masuda N, Fukuoka M, Takada M, et al. J Clin Oncol 1992; 10: 1775–80.
16. Kudoh S, Fujiwara Y, Takada Y, et al. J Clin Oncol 1998; 16: 1068–74.
17. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Proc ASCO 2000; 19: 483a.
18. Bunn PA Jr, Einhorn L, Langer CJ, et al. Protocol 440-ONC-0020-262.
19. Jagasia M, Sandler AB. Irinotecan therapy for small cell lung cancer. Pharmacia Oncology monograph. 2000.

TOPOISOMERASE INHIBITORS IN CHEMOTHERAPY OF PATIENTS WITH SMALL-CELL LUNG CANCER

V.A. Gorbunova

Summary. We report results of a multi-center clinical research (phases II–III) into efficiency of camptotecin derivatives (topotecan and irinotecan) in combined chemotherapy schedules in patients with small-cell lung cancer (SLC). Application of topotecan and irinotecan (IP schedule) was shown to be more efficient compared to etoposide and cisplatin (EP schedule). Japanese researchers proposed the IP schedule as a new standard for 1st line chemotherapy in disseminated SLC.

Key Words: small-cell lung cancer, chemotherapy, irinotecan, topotecan, cisplatin, efficiency.

Публикация подготовлена по материалам статьи В.А. Горбуновой «Ингибиторы топоизомеразы в химиотерапии мелкоклеточного рака легкого» («Современная онкология», том 04/№2/2002), предоставленной представительством компании «Авентис Фарма» в Украине

Адрес представительства:

01052, Киев, ул. Глубочицкая, 4

Тел.: (044) 490-68-38, факс: 490-68-40

полученных в первом исследовании результатов в настоящее время в США планируются еще 2 исследования III фазы. Группа SWOG полностью повторяет режимы японской кооперированной онкологической группы (JCOG — Japanese Cooperative Oncology Group), которая организовала и провела описанное выше исследование. В другом многоцентровом исследовании с использованием модифицированных режимов введения иринотекана в дозе 65 мг/м² и цисплатина — 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни будут сравнивать с этопозидом в дозе 120 мг/м² в 1, 2, 3-й дни и цисплатином — 60 мг/м² в 1-й день 21-дневного цикла. Всего планируется провести 4 цикла лечения (табл. 2) [18].

Помимо комбинации с цисплатином несколько групп исследователей изучают комбинации иринотекана с карбоплатином, которая для некоторых больных имеет по крайней мере 2 преимущества. Во-первых, не обладает выраженной нефро-, нейро- и гастроинтестинальной токсичностью; во-вторых, не требует такой гидратации при введении, как ХТ, включающая цисплатин. По данным небольшого количества исследований, проведенных в Японии, установлено, что эта комбинация также является эффективной при МРЛ. Эффективность составила 77% у 13 больных с локализованным процессом, включая 2 ПР и 8 ЧР; 2 ЧР достигнуты также у 3 больных с распространенным МРЛ [19].

Другим направлением работ с использованием иринотекана являются исследования (II и III фазы) комбинированных режимов с паклитакселом и гемцитабином и I фаза испытания иринотекана в комбинации с некоторыми новыми биологическими агентами, такими, как циклоспорин, ингибиторы тимидилатсинтетазы, мультиповреждающими антифолатами.

Таким образом, учитывая данные литературы, а также результаты рандомизированных исследований, препараты группы камптотецина (в частности, иринотекан) открывают новые перспективы в лечении больных с МРЛ.

Таблица 1
Эффективность комбинации иринотекан + цисплатин по сравнению с комбинацией этопозид + цисплатин (JCOG)

Режим ХТ	Число больных	ОЗ (%)	ПР (%)	МВ (мес)	1- и 2-летняя выживаемость (%)*
Цисплатин (ДДП) — 60 мг/м ² в 1-й день + иринотекан (СРТ-11) — 60 мг/м ² в 1, 8, 15-й дни	77	83	3	13	58/29
p		<0,01		<0,0021	
Цисплатин (ДДП) — 80 мг/м ² в 1-й день + этопозид (VP-16) — 100 мг/м ² в 1, 2, 3-й дни	77	68	9	9,6	38/7

* В числителе 1-летняя, в знаменателе — 2-летняя выживаемость.

Таблица 2
III фаза клинических испытаний комбинации иринотекан + цисплатин по сравнению с комбинацией этопозид + цисплатин

Комбинация химиопрепаратов	Доза, мг/м ²	День введения
Иринотекан/цисплатин	65/30	1-й и 8-й каждые 3 нед/1-й и 8-й каждые 3 нед
Этопозид/цисплатин	120/60	1, 2, 3-й каждые 3 нед/1-й и 8-й каждые 3 нед