

В.Д. Захарычев

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев, Украина

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, Навельбин, цисплатин, этопозид.

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМБИНАЦИИ НАВЕЛЬБИНА С ЦИСПЛАТИНОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Резюме. Оценена эффективность применения Навельбина в комбинации с цисплатином в первой линии лечения больных распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). 89 больных с НМРЛ III–IV стадии, ранее не получавших химиотерапию, рандомизированы на 2 группы: пациенты 1-й группы ($n = 43$) получали комбинацию Навельбина с цисплатином, 2-й ($n = 46$) — этопозид с цисплатином. Группы были сопоставимы по основным прогностическим признакам. Эффективность лечения больных комбинацией Навельбин + цисплатин (30,2%) оказалась достоверно ($p < 0,05$) более высокой по сравнению со схемой этопозид + цисплатин (23,2%) и имела более благоприятный профиль токсичности. Медиана времени до прогрессирования заболевания у больных 1-й группы составляла 5,5 мес, во 2-й группе — 4,0 мес ($p = 0,01$). Общая 1-летняя выживаемость выше в 1-й группе ($p = 0,18$).

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого — наиболее частая причина смерти вследствие злокачественных новообразований взрослого населения в промышленно развитых странах мира. На долю немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) приходится до 80% всех случаев заболевания. Поскольку большинство пациентов с этой формой опухоли к моменту установления диагноза уже неоперабельны по причине распространенности процесса, лишь химиотерапия (ХТ), проводимая самостоятельно или в комплексе с радиотерапией, способна увеличить продолжительность жизни пациентов. Разработка новых противоопухолевых препаратов различных механизмов действия позволяет надеяться на дальнейшее повышение выживаемости пациентов. Одним из таких препаратов является Навельбин (винорелбина тартрат) — полусинтетический алкалоид барвинка, который по результатам доклинических и клинических испытаниях обладает противоопухолевой активностью при НМРЛ. В исследованиях III фазы общий ответ при монотерапии Навельбином составил 33% при медиане выживаемости 33 нед [1]. На основании высокой частоты общего эффекта при монотерапии Навельбином у пациентов с НМРЛ, предпринято дальнейшее исследование препарата в комбинации с цисплатином. Практические Рекомендации Американского Общества Онкологов (ASCO) утверждают, что ХТ — в идеале режим с включением препаратов платины — подходит для лечения больных с распространенным НМРЛ в удовлетворительном общем состоянии [2].

T. Le Chevalier и соавторы [3] провели крупное рандомизированное исследование по сравнению монотерапии Навельбином, комбинации Навельбина с цисплатином и комбинации цисплатина с виндезином. Отмечено достоверное повышение выживаемости пациентов, получавших лечение Навельбином с цисплатином, по сравнению с монотерапией Навельбином (медиана выживаемости — 40 нед по сравнению с 31 нед). Одним из наиболее крупных и значительных можно считать мультицентровое клиническое исследование, выполненное юго-западной онкологической группой (SWOG), с целью определения преимущества комбинации Навельбина с цисплатином перед монотерапией цисплатином пациентов с распространенным НМРЛ [4]. Исследование проведено на двух рандомизированных группах с участием 432 пациентов с запущенными формами НМРЛ. В группе, получавшей лечение цисплатином с Навельбином, отмечали статистически достоверное преимущество во времени до прогрессирования заболевания (4 мес против 2 мес; $p = 0,001$). Медиана выживаемости и 1-летняя выживаемость также выше в группе, получавшей лечение цисплатином с Навельбином (8 мес и 36% против 6 мес и 20% в группе, получавшей монотерапию цисплатином).

Эти данные и накапливаемый собственный клинический опыт применения Навельбина стали основанием для проведения исследования, цель которого — изучение эффективности и токсичности комбинации Навельбин + цисплатин в сравнении с широко применяемой для лечения больных с НМРЛ схемой цисплатин + этопозид, а также изучение выживаемости

мости пациентов с распространенной формой НМРЛ после проведенного лечения с использованием сравнимых режимов ХТ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 89 пациентов с распространенным НМРЛ (III–IV стадия), находящихся на лечении в Институте онкологии АМНУ за период с начала 2002 года по июль 2005 года. Медиана возраста пациентов составила 59 лет (37–76 лет). Большинство больных (82, 92%) — мужчины. Гистологический тип опухоли представлен плоскоклеточным раком у 39 (43,8%) больных, аденокарциномой — у 50 (56,2%). Обязательные условия включения в исследование такие: опухоль, поддающаяся измерению в 2-х проекциях или подлежащая оценке, общее состояние (PS) 0–1; предшествующая ХТ не допускаясь.

Больных разделили на 2 группы: 1-я группа (n = 43) получала лечение комбинацией Навельбина в дозе 25 мг/м² один раз в неделю с цисплатином в дозе 100 мг/м² в 1-й день 4-недельного цикла; 2-я группа (n = 46) получали этопозид в дозе 100 мг/м² с 1 по 3 дни и цисплатин 70–100 мг/м² в 1-й день каждого 3-недельного цикла.

В период лечения пациентам еженедельно дважды проводили клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов. После проведения первого цикла ХТ больным, у которых отмечали гранулоцитопению III или IV степени или у которых между химиотерапевтическими циклами развивалась фебрильная нейтропения, возможно, хотя и не обязательно, назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) — **нейпогена в дозе 5 мкг/кг/сут в первые 24 ч после завершения ХТ до восстановления общего количества гранулоцитов (более 10 000/мкл) по результатам двух анализов.**

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении ХТ в сравниваемых режимах нейтропения III–IV степени и фебрильная нейтропения были более выраженными осложнениями. Во 2-й группе нейтропения III степени развилась у 9 (19,6%) пациентов, IV степени — у 12 (26%); в 1-й — у 10 (23,3%) больных выявлена гранулоцитопения III степени и у 8 (18,6%) — IV степени. Тромбоцитопения III–IV степени при лечении этопозидом развилась у 6 (13%) пациентов, при лечении Навельбином — у 3 (6,9%); анемия — у 7 (15,2%) и 10 (23,3%) пациентов соответственно. Основные явления негематологической токсичности — тошнота, рвота и алопеция. Тошнота, рвота отмечены у 12 (26%) пациентов 2-й группы и у 17 (39,5%) — 1-й. Достоверное различие между лечебными группами по сравнению с исходным состоянием — более выраженная частота алопеции во 2-й группе.

Общий эффект в 1-й группе составил 30,2%, у 2 больных этой группы (4,6%) отмечена полная

регрессия опухоли и у 11 (25,6%) — частичная регрессия (уменьшение объема опухоли на 30% и более). Стабилизация роста опухоли зарегистрирована у 18 (42%) пациентов. Во 2-й группе общий эффект, проявившийся частичной регрессией опухоли, отмечен у 10 (23,2%) пациентов, у 13 (28,2%) — стабилизация заболевания. Продолжение прогрессирования опухолевого процесса зарегистрировано у 12 (27,9%) пациентов 1-й группы и у 23 (50%) — 2-й группы. Таким образом, общий эффект (регрессия опухолевого роста), а также стабилизация заболевания в результате лечения комбинацией Навельбин + цисплатин превысил результаты лечебного эффекта схемы этопозид + цисплатин — 72,2 и 51,4% (p < 0,05). При применении второго режима лечения полную регрессию опухоли не отмечали ни в одном случае.

Медиана времени до прогрессирования заболевания в 1-й группе составляла 5,5 мес в сравнении с 4,0 мес для 2-й (p = 0,01). Общая выживаемость больных выше в 1-й группе. Медиана выживаемости 1-й группы составила 8,6 мес по сравнению с таковой во 2-й группе, равной 7,0 мес (p = 0,18). 1-летняя выживаемость составила 32,6% в 1-й группе и 23,9% — 2-й. Разница между двумя группами не является статистически достоверной (p = 0,19)

В исследовании более высокая частота эффекта, достигнутая при лечении Навельбином в комбинации с цисплатином, не преобразовалась в статистически достоверное улучшение выживаемости. Является ли частота эффекта хорошим заменителем выживаемости при распространенном раке, остается предметом споров [5], вместе с тем она часто предшествует выявлению различий этого показателя в больших исследованиях. В данном исследовании количество больных в группах не составило статистической значимости для выявления различий выживаемости. Для изучения данного вопроса необходимо большее количество больных.

Время до прогрессирования заболевания является мерой качества эффекта, которое принимает в расчет как объективный эффект, так и стабилизацию болезни [6]. Полагают, что более длительное время до прогрессирования заболевания в 1-й группе может быть показателем активности комбинации Навельбина и цисплатина. При сравнении комбинаций этопозид и цисплатина терапия Навельбином + цисплатином обеспечивает достоверно более высокую частоту эффекта и более долгое время до прогрессирования без ухудшения качества жизни у пациентов с распространенным НМРЛ. Чтобы более убедительно продемонстрировать, повышает ли применение комбинации Навельбин + цисплатин выживаемость, необходимы исследования с большим количеством больных.

ВЫВОДЫ

1. Навельбин является эффективным и низко-токсичным препаратом для терапии первой линии

V.D. Zakharychev

пациентов с распространенным НМРЛ, который можно использовать в качестве монотерапии, так и в комбинации с базовым препаратом, к которому относится цисплатин.

2. Комбинация Навельбин + цисплатин является одной из наиболее эффективных двойных комбинаций для лечения пациентов с распространенным НМРЛ.

3. Перспективы практической реализации проведенного исследования заключаются в возможности более широкого клинического использования комбинации Навельбин + цисплатин не только в случаях распространенного НМРЛ, но и в качестве неoadьювантной ХТ на более ранних стадиях заболевания (II–IIIa стадия) с целью повышения резектабельности и безрецидивной выживаемости больных с НМРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Depierre A, Lemarie E, Dabouis G, et al.** A phase II Study of Navelbine (vinorelbine) in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1991; **14**: 115–9.

2. **American Society of Clinical Oncology.** Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 2996–3018.

3. **Le Chavalier T, Brisgand D, Douillard J-Y, et al.** Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: Result of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; **12**: 360–7.

4. **Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al.** Randomized trial of combination Navelbine and cisplatin versus cisplatin alone in the treatment advanced non-small-cell lung cancer: F study of the SWOG. *J Clin Oncol* 1998; **16** (7): 2459–65.

5. **Buise M, Piedbois P.** On the relationship between response to treatment and survival time. *Stat Med* 2001; **15**: 2797–812.

6. **Gridell C, Perrone F, Gallo C, et al.** Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the multicenter Italian lung cancer in the elderly study (MILES). Phase III Randomized trial. *J Nat Cancer Institute* 2003; **95**: 362–72.

Summary. *The study assessed the efficacy of navelbine in combination with cisplatin in the first line of treatment of disseminated non-small cell lung cancer (DNCLC). Eighty nine DNCLC patients (stages III or IV) who have not been exposed to chemotherapy were randomized into two groups. Group 1 (n = 43) received a combination of navelbine with cisplatin. Group 2 (n = 46) received etoposide with cisplatin. The two groups were comparable in terms of main prognostic indicators. The efficacy of treatment with a navelbine + cisplatin combination (30.2%) proved to be significantly ($p < 0.05$) higher compared to etoposide + cisplatin (23.2%). Moreover, its toxicity profile was also more beneficial. The median of the time before progression in Group 1 was 5.5 months compared to 4.0 months in Group 2 ($p = 0.01$). The overall 1-year survival rate was higher in Group 1 ($p = 0.18$).*

Key Words: non-small cell lung cancer, chemotherapy, navelbine, cisplatin, etoposide.

Адрес для переписки:

Захарычев В.Д.
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Институт онкологии АМН Украины,
отделение торакальной онкологии
Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика МЗ Украины,
кафедра онкологии