

*В.Д. Захарычев
Е.В. Захарычева*

*Киевская медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика МЗ Украины*

*Институт онкологии
АМН Украины, Киев, Украина*

Ключевые слова:

*немелкоклеточный рак легкого,
распространенный,
химиотерапия, выживаемость,
новые терапевтические подходы.*

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Резюме. В обзоре представлены сведения о современном состоянии проблемы противоопухолевой терапии пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) III и IV стадий. Проанализированы результаты II и III фаз клинических испытаний ряда схем моно- и полихимиотерапии. Приведены данные о новых подходах, которые проходят апробацию в клинических условиях, к лечению больных с распространенным НМКРЛ.

Химиотерапия НМКРЛ. По данным Американской Ассоциации клинической онкологии [1], в настоящее время основным направлением в лечении пациентов с распространенным (ШБ или IV стадия) НМКРЛ является химиотерапия (ХТ). Целями паллиативной ХТ при распространенном НМКРЛ являются достижение улучшения самочувствия пациента, сохранение качества жизни и повышение выживаемости. Современные представления о ХТ при распространенном НМКРЛ складываются из нескольких важных выводов, сформулированных на основе результатов многочисленных исследований [2]: прогностические признаки могут предсказать чувствительность опухоли к химиопрепаратам (ХП) и выживаемость пациентов; выживаемость является более объективным критерием, чем степень чувствительности опухоли к ХП, проявляющаяся уменьшением объема опухолевой массы; эффективность ХТ с использованием препаратов платины оценивают по показателям выживаемости и качества жизни, сравнивая их с таковыми у пациентов, получавших поддерживающее лечение; соединения платины остаются основной составляющей современных режимов ХТ; использование комбинаций препаратов платины с новыми ХП приводит к повышению выживаемости.

С этих позиций оцениваются новые терапевтические подходы к лечению больных с распространенным НМКРЛ. Основываясь на результатах объединенных исследований, международная ассоциация по изучению рака легкого установила три основных прогностических признака: функциональное состояние пациента, стадия заболевания и уменьшение массы тела. Следует также учитывать и другие прогностические признаки, включая результаты биохимических и молекулярно-биологических тестов [3]. Первичным критерием в оценке эффективности новых режимов ХТ служит уменьшение размеров опухоли.

Из ХП, эффективных при НМКРЛ, цисплатин (Цп) наиболее часто применяют как в паллиативном лечении пациентов с IV стадией заболевания, так и при комбинированной терапии больных с НМКРЛ III стадии. При IV стадии НМКРЛ базисная ХТ Цп по сравнению с симптоматическим лечением обеспечивает повышение выживаемости [4]. На основании анализа результатов лечения более чем 2000 пациентов с распространенным НМКРЛ, проведенного Юго-Западной онкологической группой (SWOG), Цп был охарактеризован как независимый прогностический признак предсказуемого повышения выживаемости [5]. При комбинированном лечении с использованием Цп и лучевой терапией (ЛТ) или хирургическим лечением зарегистрировано повышение выживаемости пациентов с заболеванием III стадии по сравнению с результатами, полученными при использовании каждого из локальных методов воздействия в отдельности [6–9]. Отмечали повышение выживаемости, хотя частота чувствительности к Цп была относительно низкой (от 12 до 14%). В исследованиях кооперативной группы, руководимой Европейской организацией изучения и лечения рака и Восточной кооперативной онкологической группой (ECOG) (табл. 1), было установлено повышение частоты чувствительности опухоли при добавлении к Цп этопозид, ми-

Таблица 1
Результаты монотерапии препаратами платины
по сравнению с комбинированной ХТ [10–12]

Научная группа	Препараты	Эффективность препаратов (%)	Средняя выживаемость (мес)	Годичная выживаемость (%)
EORTC (Klastersky)	Цп	19	6,2	24
	Цп/этопозид	26	5,5	22
SWOG (Gandara)	Цп	12	6,9	23
	Цп/митомидин	27	7,2	22
ECOG (Bonomi)	Кп	9	7,5	Н/д
	Цп/винбластин	13	6,0	Н/д
	Митомидин/винбластин/Цп	20	5,4	Н/д

Н/д – нет данных.

томицина или других ХП, но не было достигнуто повышения выживаемости больных при использовании только Цп или карбоплатина (Кп) [10–12]. В недавно проведенном рандомизированном клиническом исследовании оценивали эффективность и токсичность трех широко распространенных лечебных схем с использованием Цп: MVC (митомидин, виндезин, Цп); M1C (митомидин, ифосфамид, Цп), SE (Цп, этопозид). Схемы M1C и MVC были более эффективны, чем SE, M1C менее токсична по сравнению с SE [13].

В течение последних 5 лет в клинической практике используют новые ХП, эффективные в терапии НМКРЛ: таксаны (паклитаксел и доцетаксел), ингибиторы топомеразы (иринотекан), новые антиметаболиты (винорелбин, гемцитабин) [14, 15]. При проведении II фазы клинических исследований этих препаратов в комбинации с Цп или Кп установлены высокая чувствительность опухолей к таким комбинациям и повышение выживаемости, что способствовало их широкому использованию и вызвало полемику относительно «стандартов лечения» НМКРЛ [16]. Последующие рандомизированные исследования [17–23], в которых сравнивали эффективность комбинации новых ХП с соединениями платины и монотерапии Цп или «старыми» комбинациями ХП (включая соединения платины), в большинстве случаев подтвердили эти результаты. Несмотря на то, что результаты III фазы клинических испытаний продемонстрировали терапевтические преимущества новых схем ХТ, степень повышения выживаемости оказалась более низкой, чем предполагалось по результатам II фазы испытаний (табл. 2). Как сообщалось на ЕССО 10 (1999), при проведении II фазы испытаний схем ХТ с использованием гемцитабина, была выявлена их высокая эффективность: 51% — при комбинации гемцита-

бина, доцетаксела и Кп; 58% — гемцитабина, ифосфамида и Цп; 53% — гемцитабина, ифосфамида и винорелбина. Предварительные результаты III фазы испытаний свидетельствуют о перспективности использования этих схем в качестве первой линии терапии при распространенном НМКРЛ. Многочисленные новые ХП предоставляют клиницистам достаточно широкий выбор схем ХТ при лечении больных с распространенным НМКРЛ. Однако остается нерешенным ряд вопросов — индивидуальный выбор препарата и доз, комбинации многочисленных ХП с Цп или Кп. Кроме того, по завершении III фазы клинических испытаний ряда схем ХТ стало очевидным расхождение показателей непосредственной эффективности лечения (объективный эффект) с выживаемостью [20, 22, 23]. Существует несколько возможных объяснений этих наблюдений, в т.ч. гипотеза, что расхождение частоты достижения объективного эффекта и выживаемости могут отражать биологические различия в чувствительности к ХТ клонов опухолевых клеток. Частота объективных ответов определяется изначальной чувствительностью к ХТ опухолевых клеток, тогда как выживаемость зависит от появления клонов опухолевых клеток, резистентных к ХП используемых групп. Повышение частоты непосредственных ответов, не влияющей на выживаемость, может свидетельствовать об увеличении количества погибших клеток только из химиочувствительных клонов. Если эта гипотеза верна, успех ХТ при распространенном НМКРЛ, вероятно, чаще всего будет обусловлен или применением новых подходов, позволяющих воздействовать на резистентные клеточные субпопуляции, или введением новых терапевтических препаратов с уникальным механизмом действия.

Новые терапевтические подходы. Прогресс в развитии терапевтических подходов обусловлен результатами изучения биохимических и молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток и их микроокружения. Предложено достаточно много противоопухолевых агентов, многие из которых являются принципиально новыми по структуре и предполагаемому механизму действия. Некоторые препараты находятся в разных фазах клинических исследований при распространенном НМКРЛ: гипоксические цитотоксины (тирапазамин, trz), гуманизированные моноклональные антитела к рецептору HER-2 (трастузумаб (герсептин)), модуляторы сигнальной трансдукции (бристатин, UCN – 01, R 115777), ингибиторы металлопротеиназ и факторы ангиогенеза (маримастат, BAY I2-9566 и рекомбинантный анти-VEGF), гензаместительная терапия (Ad-p53).

Гипоксические цитотоксины воздействуют на клетки опухоли, относительно резистентные к ХТ и радиотерапии. trz (3P259075), являющийся производным бензотриазина — первый препарат класса гипоксических цитотоксинов. Начальные клини-

Таблица 2
Сравнение эффективности новых комбинаций ХП [17–23]

Научная группа	Препараты	Эффективность (%)	Ремиссия (мес)	Средняя выживаемость (мес)	Годичная выживаемость (%)
SWOG (Wozniak)	Винорельбин/Цп	26* 12	4* 2	8* 6	36* 20
HOG (Sandler)	Гемцитабин/Цп	32* 10	5,8 3,7	9,1* 7,6	39* 28
CATAPULT (von Pawel)	Тирапазамин/Цп	27,5* 13,7	Н/д Н/д	8,2* 6,5	33* 21
Европейская (Gatzemier)	Паклитаксел/Цп	26* 17	4,1* 2,7	8,1 8,6	Н/д Н/д
France (Le Chevallerier)	Виндезин/Цп Винорельбин/Цп	19 30	Н/д Н/д	7,6 9,5*	28 37
ЕССО (Bonomi)	Этопозид/Цп Паклитаксел/Цп Паклитаксел/Цп/ G-CSF	12 27* 32*	3,0 4,5* 5,3*	7,6 9,5* 9,9*	32 37 39
Italy (Crino)	Митомидин/ ифосфамид/Цп Гемцитабин/Цп	26 38*	5,0 4,8	9,6 8,6	34 33
BMS (Belani)	Этопозид/Цп Паклитаксел/Кп	14 23*	3,3 4,0	8,2 7,7	37 32

* p < 0,5; н/д — нет данных.

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

ческие испытания *trp* в дозах от 260 до 390 мг/м² при НКРЛ в сочетании с Цп дали положительные результаты по показателям объективного ответа и токсичности [24, 25]. При проведении III фазы исследования при распространенном НКРЛ установлено улучшение непосредственных результатов лечения и повышение выживаемости пациентов, в лечении которых использовали комбинацию Цп/*trp* [19]: средняя продолжительность жизни составила 34,6 нед, годовая выживаемость — 33,9% по сравнению с 27,7 нед и 22,5% соответственно в группе пациентов, получавших моноклониотерапию Цп. Результаты исследования [26] свидетельствуют, что *trp* в полной дозе (390 мг/м²) можно назначать в комбинации с паклитакселом (225 мг/м²) и Цп (75 мг/м²) каждые 3 нед без увеличения выраженности проявлений токсичности лечения. Проводятся испытания схем ХТ (винорелбин/Цп/тирапазамин, Кп/паклитаксел/тирапазамин) при III стадии распространенного НКРЛ и сочетания химиорadioтерапии с введением *trp*.

Моноклональные антитела к рецептору HER-2, который связывает эпидермальный фактор роста [27], оказались эффективными при лечении пациентов с антрациклиноустойчивым раком молочной железы. Использование схемы паклитаксел (или доксорубин)/циклофосфамид/трастузумаб существенно повысило частоту объективных ответов у больных с HER-2(+)-опухольями [28]. Высокая экспрессия HER-2 с амплификацией гена или без таковой, отмеченная приблизительно у 25% больных НКРЛ, коррелировала со снижением выживаемости и резистентностью к ХТ [29]. Согласно данным предварительных клинических исследований, трастузумаб может быть эффективен при HER-2(+)-распространенном НКРЛ. II фаза исследования SWOG направлена на изучение эффективности этого препарата в качестве первой линии терапии у больных в сочетании в дальнейшем с паклитакселом и Кп. Определение профиля токсичности комбинации трастузумаб/ХТ является дополнительной целью этого исследования.

Ингибиторы металлопротеиназы (ММРIs) и факторы с антиангиогенной активностью призваны тормозить опухолевую инвазию, инфильтративный рост и метастазирование [30]. ММРIs представлены семейством цинкзависимых протеиназ (коллагеназы, стромелизины, желатиназы и металлоэластазы), которые гидролизуют различные компоненты внеклеточного матрикса. Один из наиболее изученных ингибиторов — маримастат, представитель второго поколения пероральных ММРIs, находящихся в III фазе клинических испытаний при местно-распространенном НКРЛ и мелкоклеточном РЛ. Уменьшение в сыворотке опухолевых маркеров (таких, как раково-эмбриональный антиген, СА-125 и простатспецифический антиген) у пациентов, которым проводили лечение этим препаратом, служит критерием его биологической активности и

может коррелировать с подавлением прогрессирующего опухолевого процесса [31]. Токсичность препарата дозозависима, проявляется болью в мышцах и тугоподвижностью суставов [32]. ВАУ 12-9566 является новым ингибитором желатиназ ММР-2 и ММР-9 с потенциальной противоинвазивной, тормозящей опухолевый рост активностью, обладающим свойствами агентов антиангиогенеза. При проведении I фазы испытаний установлено, что этот препарат для перорального применения хорошо переносится, не оказывает негативного влияния на скелетные мышцы, присущего другим ММРIs [33]. Целью III фазы межгрупповых исследований SWOG была оценка влияния ВАУ 12-9566 на время прогрессии и общую выживаемость пациентов с нерезектабельным НКРЛ III стадии, получивших в качестве первой линии лечения ХТ. В исследованиях, проводимых ESOG, пациентов с распространенным НКРЛ распределили на 2 группы — получающие ВАУ 12-9566 и наблюдаемые после первоначальной ХТ. VEGF является эндогенным ростовым фактором, участвующим как в нормальном ангиогенезе, так и неоваскуляризации, связанной с ростом опухоли. Экспрессия VEGF при НКРЛ служит прогностическим признаком плохой выживаемости и обратно коррелирует с экспрессией *p53* [34]. Анти-VEGF является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом, предназначенным для подавления пролиферации эндотелия и ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования. Данные доклинических исследований на моделях *in vivo* показали, что анти-VEGF ингибирует рост опухоли (эффект дозозависим); выявлен также синергизм противоопухолевого действия анти-VEGF и ХП. Опубликованы предварительные результаты I фазы клинического исследования: 25 пациентов получали анти-VEGF в дозе от 0,1 до 10 мг/кг в 1, 28, 35-й и 42-й день [35]. Отмечены такие побочные эффекты, как головная боль, астения, повышение температуры тела, тошнота, рвота и суставная боль. В трех случаях возникло кровотечение. Продолжается оценка данных II фазы испытаний анти-VEGF в комбинации с паклитакселом/Кп при НКРЛ.

Гензаместительная терапия, проводимая с использованием нормального гена *p53* (с аденовирусным (Ad) вектором), является перспективной ввиду значительной частоты (около 50%) мутаций *p53* при НКРЛ [36, 37]. По данным доклинического изучения *in vitro* и *in vivo* установлены высокий уровень экспрессии трансгена *p53*, индукция им апоптоза в опухоли и ее регрессия [38, 39]. Внутриопухолевое введение Ad-*p53* хорошо переносилось больными; отмечена его локальная противоопухолевая активность и отсутствие влияния на окружающие опухоль ткани [40]. Комбинация Ad-*p53* с традиционной ХТ теоретически привлекательна. В доклинических испытаниях установлен синергизм Ad-*p53* и Цп [41]. Согласно предварительным сообщениям о клинических испытаниях, пациенты с распро-

страненным НМКРЛ получали Ad-p53 совместно с Цп или без него. Из 11 пациентов, получавших только Ad-p53, у одного достигнута более чем 50% регрессия опухоли; стабилизация опухолевого процесса наблюдалась у 5 пациентов. Из 6 пациентов, у которых зарегистрирован эффект применения Ad-p53/Цп, регрессия опухоли более чем на 50% отмечена у 1, которому предварительно проводили лечение Цп; стабилизация заболевания наблюдалась у 5 пациентов (одного предварительно лечили Цп). Продолжительность безрецидивной ремиссии составила 2,3 мес при лечении Ad-p53 и 6,4 мес — при использовании Ad-p53/Цп. Применение этого вида терапии пока ограничено в связи с необходимостью прямого внутриопухолевого введения гена. Обеспечение клинически адекватной доставки Ad-p53 при наличии множественных метастазов является проблематичным. Осуществляемое ECOG пилотное исследование направлено на изучение возможности проведения гензаместительной терапии Ad-p53 путем повторных бронхоальвеолярных лаважей (орошений) с учетом уникальных клинических характеристик бронхоальвеолярной карциномы. Задачами этого исследования являются изучение безопасности повторного назначения бронхоальвеолярного лаважа для повышения дозы Ad-p53, эффективности экспрессии трансгена *p53*, апоптоза, индуцируемого при этом методе, и локального контроля опухолевого роста.

Таким образом, при проведении ХТ на основе препаратов платины отмечено повышение выживаемости и улучшение качества жизни пациентов с НМКРЛ. Применение новых комбинаций ХП было эффективным при лечении больных с распространенным НМКРЛ, но отдаленные результаты оказались хуже, чем это предполагалось. Вероятно, для эффективного лечения пациентов этой категории необходимы разработка, апробация и внедрение новых терапевтических подходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 2996–3018.
2. **Gardana DR, Edelman MJ, Lara P, Lau D.** Current Status and novel therapeutic approaches in advanced NSCLC. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 35th Annual Meeting 1999; 362–9.
3. **Feld R, Adratt R, Graziano S, et al.** Pretreatment minimal staging and prognostic factors for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; **17** (Suppl 1): 3–10.
4. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; **311**: 899–909.
5. **Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al.** Survival determinants in extensive stage non-small cell lung cancer: The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; **9**: 1618–26.
6. **Edelman MJ, Gandara DR, Roach MJr, et al.** Multimodality therapy in stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thor Surg* 1996; **61**: 1564–72.
7. **Sause WT, Scott C, Taylor S, et al.** Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology

Group (ECOG) 4588: Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; **87**: 198–205.

8. **Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al.** A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; **330**: 153–8.

9. **Roth JA, Fosella F, Komaki R, et al.** A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; **86**: 673–80.

10. **Klastersky J, Sculier JP, Laccroiz H, et al.** A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol* 1990; **8**: 1556–62.

11. **Gandara DR, Crowley J, Livingston RB, et al.** Evaluation of cisplatin intensity in metastatic non-small cell lung cancer: A phase III study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1993; **11**: 873–8.

12. **Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, et al.** Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small cell lung cancer: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1989; **7**: 1602–13.

13. **Crino L, Clerici M, Figoli F, et al.** Chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer: A comparison of three active regimens. A randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (G.O.I.R.C.) *Ann Oncol* 1995; **6**: 347–53.

14. **Edelman MJ, Candara DR.** Promising new agents in the treatment of non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; **37**: 385–93.

15. Опыт использования Таксотера для лечения больных с солидными опухолями (по материалам 37-го ежегодного собрания Американского общества клинической онкологии, 2001). *Онкология* 2001; **3**: 132–5.

16. **Ruckdeschel JC.** Chemotherapy for lung cancer. New agents with significant benefit. *Prim Care Cancer* 1998; **18**: 26–32.

17. **Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al.** Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 2459–65.

18. **Sandler A, Nemunaitis J, Dehnam C, et al.** Phase III study of cisplatin (C) with or without gemcitabine (G) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; **17**: Abstr N1747: 454a.

19. **Von Pawel J, Von Roemeling R.** Survival benefit from Tirazone (tirapazamine) and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: Final results from the phase III CATA-PULT trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; **17**: Abstr N1749: 454a.

20. **Gatzemeier U, von Pawel J, et al.** Phase III comparative study of high-dose cisplatin (HD-CIS) versus a combination of paclitaxel (TAX) and cisplatin (CIS) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; **17**: Abstr N1748: 454a.

21. **Bonomi P, Kim K, Chang A, et al.** Phase III trial comparing etoposide cisplatin versus taxol with cisplatin-G-CSF versus taxol-cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 1996: Abstr N1145: 382a.

22. **Crino L, Conte P, De Marinis F, et al.** A randomised trial of gemcitabine cisplatin (GP) versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin (MIC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). A multicenter phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; **17**: Abstr N1750: 455a.

23. **Belani CP, Natale RB, Lee JS, et al.** Randomized phase III trial comparing cisplatin/etoposide versus carboplatin/paclitaxel in advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; **17**: Abstr N1751: 455a.

24. **Treat J, Haynes B, Johnson E, et al.** Tirapazamine with cisplatin. A phase II trial in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 1998; **16**: 3524–7.

25. Miller VA, Ng K, Grant SC, *et al.* Phase II study of the combination of tirapazamine with cisplatin in patients with advanced NSCLC. *Ann Oncol* 1997; **8**: 1264–71.

26. Ng K, Treat J, O'Dwyer P, *et al.* A phase I trial of the addition of paclitaxel to tirapazamine (tpz) and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; **17**: Abstr N1910: 496a.

27. Coussens L, Yang Feng T, Liao YC, *et al.* Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985; **230**: 1132–9.

28. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, *et al.* Addition of herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER-2 overexpressing metastatic breast cancer markedly increases anticancer activity. A randomized multinational controller phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; **17**: Abstr N377: 98a.

29. Kern JA, Schwartz DA, Nordberg JE, *et al.* P185neu expression in human lung adenocarcinomas predicts shortened survival. *Cancer Res* 1990; **50**: 5184–91.

30. Fidler IJ, Ellis LM. The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis. *Cell* 1994; **79**: 185–8.

31. Rasmussen H, Rugg T, Brown P, *et al.* A 371 patient meta-analysis of studies of marimastat in patients with advanced cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; **16**: Abstr N1538: 429a.

32. Wojtowicz-Praga S, Torri J, Johnson M, *et al.* Phase I trial of marimastat, a novel matrix metalloproteinase inhibitor, administered orally to patients with advanced lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; **16** (6): 2150–6.

33. Rowinsky E, Hammond L, Aylesworth C, *et al.* Prolonged administration of BAY 12-9566, an oral non-peptidic biphenyl matrix metalloproteinase (MMP) inhibitor. A phase I and pharmacokinetic study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; **17**: Abstr N836: 216a.

34. Giatromanolaki A, Koukourakis M, Stylianos K, *et al.* Vascular endothelial growth factor, wild-type p53, and angiogenesis in early operable non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1998; **4**: 3017–24.

35. Gordon MS, Talpaz M, Margolin E, *et al.* Phase I trial of recombinant humanized anti-vascular endothelial growth factor in patients with metastatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; **17**: Abstr N809: 210a.

36. Shinamura A, Fisher DE. P53 in life and death. *Clin Cancer Res* 1996; **2**: 435–40.

37. Carbone DP, Kratzke RJ. RB1 and p53 genes. In: *Lung Cancer, Principles and Practice*. Pass H, Mitchell JB, Johnson DH, *et al* (eds). Philadelphia, PA, Lippincott-Raven 1996; 107–21.

38. Zhang WW, Fan X, Mazur W, *et al.* High-efficiency gene transfer and high-level expression of wild-type p53 in human lung cancer cell mediated by recombinant adenovirus. *Cancer Gene Ther* 1994; **1**: 5–13.

39. Fujiwara T, Cai DW, Georges RN, *et al.* Therapeutic effect of a retroviral wild-type p53 expression vector in an orthotopic lung cancer model. *J Natl Cancer Inst* 1994; **86**: 1458–62.

40. Swisher SG, Roth JA, Lawrence DD, *et al.* Adenoviral-mediated p53 gene transfer in patients with advanced NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; **16**: Abstr: 437a.

41. Nguyen DM, Spitz FR, Yen N, *et al.* Gene therapy for lung cancer. Enhancement of tumor suppression by a combination of sequential systemic cisplatin and adenovirus-mediated p53 gene transfer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; **112**: 1372–7.

CURRENT STATE OF ANTITUMOR THERAPY OF PATIENTS WITH SPREAD NON-SMALL CELL LUNG CANCER

V.D. Zakharychev, E.V. Zakharycheva

Summary. *The review looks into the current state of the problem of antitumor therapy of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) at stages III and IV. Results of phases II and III of clinical trials of a number of schedules for mono- and polychemotherapy are analyzed. Data on new approaches to the treatment of patients with spread NSCLC, which are clinically probated, are presented.*

Key Words: non-small cell lung cancer, spread, chemotherapy, survival, new therapeutic approaches.