

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ГЕМЦИТАБИНА С ЦИСПЛАТИНОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

В.Д. Захарычев,¹ В.М. Сovenko²

¹Киевская медицинская академия последипломного образования, Киев

²Институт онкологии, Киев

Резюме. Оценена эффективность применения гемцитабина в комбинации с цисплатином в первой линии лечения больных распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). 46 больных НМРЛ III-IV стадии, ранее не получавших химиотерапию, распределили на 2 группы: пациенты 1-й группы (n=22) получали комбинацию гемцитабина с цисплатином, 2-й (n=24) — цисплатина с этопозидом. Обе группы больных были сопоставимы по основным прогностическим признакам. Эффективность лечения больных комбинацией гемцитабин + цисплатин (63,6%) оказалась достоверно (p<0,05) более высокой по сравнению со схемой цисплатин + этопозид (29,2%), и имела более благоприятный профиль токсичности.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, гемцитабин, цисплатин, этопозид.

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНАЦІЇ ГЕМЦИТАБИНА З ЦИСПЛАТИНОМ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНЬ

В.Д. Захарычев, В.М. Сovenko

Резюме. Оцінена ефективність використання гемцитабіну в комбінації з цисплатином у 1 лінії лікування хворих на розповсюджений недрібноклітинний рак легень (НДРЛ). 46 хворих НДРЛ III-IV стадії, які раніше не отримували хіміотерапію, розділили на 2 групи: пацієнти 1-ї групи (n=22) отримували комбінацію гемцитабіна з цисплатином, 2-ї (n=24) — цисплатина з этопозидом. Обидві групи хворих були співставні за основними прогностичними ознаками. Ефективність лікування хворих комбінацією гемцитабін + цисплатин (63,6%) була достовірно (p<0,05) більш високою в порівнянні із схемою цисплатин + этопозид (29,2%) та мала більш сприятливий профіль токсичності.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легень, хіміотерапія, гемцитабін, цисплатин, этопозид.

COMBINATION GEMCITABINE/CYSPLATIN FOR ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)

V.D. Zakharychev, V. M. Sovenko

Summary. Here we present our experience of chemotherapy by gemcitabine plus cisplatin comparing with cisplatin plus etoposide for advanced NSCLC. 46 previously untreated with chemotherapy patients with NSCLC in III-IV stages, were divided to 2 groups: in the 1 group patients (n=22) received gemcitabine and cisplatin in combination, in the 2 group (n=24) cisplatin plus etoposide. Both groups were equable by basic prognostic features. Efficacy of treatment in the 1 group was for certain (p 0,05) more effective (63,6%) than in the 2 group (29,2%), scheme of treatment in the 1 group had more propitious profile of toxicity.

Key words: non-small cell lung cancer, chemotherapy, gemcitabine, cisplatin, etoposide.

Адрес для переписки:

Захарычев Валерий Дмитриевич,
Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, кафедра онкологии,
04211, Киев, ул. Приозерная 12, кв. 104.

ВВЕДЕНИЕ

Среди впервые выявляемых больных немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) до 80% случаев диагностируют распространенную стадию заболевания (IIIб–IV), что не позволяет выполнить радикальную операцию. В лечении таких пациентов решающее значение приобретают химиотерапия, лучевая терапия или их сочетанное применение. Химиотерапевтическое лечение, включающее комбинации цисплатина с другими цитостатическими средствами, существенно влияет на выживаемость пациентов с НМРЛ. Внедрение в клини-

ческую практику новых химиотерапевтических препаратов с более высокой клинической активностью и более низкой токсичностью, может улучшить результаты химиотерапии больных НМРЛ. Одним из таких препаратов является гемцитабин — антипиримидиновый антиметаболит, который приобретает международное признание в лечении пациентов с широким спектром злокачественных опухолей [10].

Гемцитабин может назначаться в режиме монотерапии пациентам, у которых применение цисплатина является неприемлемым. При этом

учитывается, что монотерапия гемцитабином является равно эффективной по сравнению со схемами, содержащими препараты платины, и характеризуется меньшей токсичностью [10]. Благодаря проведенным сравнительным исследованиям в настоящее время гемцитабин применяют для лечения пациентов с НМРЛ III или IV стадии, как в режиме монотерапии [12], так и в составе различных химиотерапевтических схем [5, 6].

Результаты I этапа клинических испытаний свидетельствуют, что введение гемцитабина по еженедельной схеме путем 30-минутной в/в инфузии в течение 3-х недель с последующим однонедельным перерывом хорошо переносится больными, ранее не получавшими химиотерапию. Дозолимитирующими побочными эффектами такого лечения являются обратимая гепатотоксичность и непродолжительная миелосупрессия [7]. В дальнейшем было установлено, что доза гемцитабина равная 1250 мг/м² 1 раз в неделю (в 1-й, 8-й, 15-й день) является оптимально толерантной. Во II фазе клинических исследований изучали эффективность гемцитабина в режиме монотерапии в качестве препарата первой линии при лечении больных НМРЛ. Сводные данные свидетельствуют о 20–26% эффективности такого лечения у больных НМРЛ III–IV стадии, причем в ряде исследований отмечена полная регрессия опухоли, медиана выживаемости колебалась от 7 до 9,4 мес, общая частота отмены лечения из-за побочных эффектов составляла от 1,2% до 8,3% [3].

Эти данные явились основанием для проведения нашего исследования, целью которого было изучение эффективности и степени токсичности комбинации гемцитабин + цисплатин в сравнении с применяемой для лечения больных НМРЛ схемой цисплатин + этопозид.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее исследование включили 46 больных распространенным НМРЛ (IIIa (N2), IIIб, IV стадии), ранее не получавших химиотерапию. Больных распределили на 2 группы: 1-я группа (n=22) — получали лечение комбинацией гемцитабин + цисплатин, 2-я группа (n=24) — комбинацией цисплатин + этопозид.

Из числа пациентов 1-й группы IIIa (N2) стадию заболевания диагностировали у 7 (31,8%) больных, IIIб — у 6 (27,3%) и IV — у 9 (40,9%); плоскоклеточный рак — у 7 (31,8%), аденокарциному — у 15 (68,2%). Больным этой группы гемцитабин вводили в дозе 1000–1200 мг/м² в 1-й и 8-й дни, цисплатин в дозе 80–100 мг/м² — в 1-й, либо во 2-й день. Курс лечения повторяли каждые 3 недели. Повторные курсы лечения (3 и более) провели 13 больным, из них 5 пациентам — 6 курсов.

У 9 (37,5%) пациентов 2-й группы выявили заболевание IIIa (N2) стадии, у 6 (25,0%) — IIIб и у 9 (37,5%) — IV. Плоскоклеточную форму рака диагностировали у 14 (58,3%) пациентов, аденокарциному — у 10 (41,7%). Химиотерапию проводили по

схеме: цисплатин в дозе 100 мг/м² в 1-й день, этопозид в дозе 80–100 мг/м² в 1-й, 2-й и 3-й день. Курсы лечения повторяли каждые 4 недели. Повторные курсы провели 20 больным, из них 18 пациентам — 4 и более. Достоверных различий в исследуемых группах больных по основным прогностическим признакам не было. У больных обеих групп (в 1-й — у 7 (31,8%), во 2-й — у 5 (20,8%)) в комплексе с химиотерапевтическим лечением применяли локальную гипертермию в высокочастотном магнитном поле. Как показал опыт клиники, локальная магнитотермия улучшает как непосредственные, так и отдаленные результаты проводимой химиотерапии у больных распространенным раком легкого, что объясняет полученные нами в данном исследовании несколько более высокие результаты эффективности используемых режимов химиотерапии в обеих группах в сравнении с таковыми у других исследователей [1, 2].

До начала лечения у всех больных обеих групп диагноз верифицировали при цитоморфологическом исследовании материала, полученного либо при бронхоскопии, либо при пункционной биопсии опухоли. Распространенность опухолевого заболевания устанавливали на основании результатов бронхоскопического, рентгенологического исследования, в том числе КТ органов грудной и брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости, при показаниях — радионуклидных методов исследования. Динамику изменения размеров опухоли, увеличенных лимфоузлов и отдаленных метастазов (при их наличии) регистрировали до начала лечения и после каждого цикла химиотерапии. Оценка эффективности лечения определяли в соответствии с критериями RECIST [14], токсичность оценивали по шкале CTC-NCIC.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Критерием эффективности лечения считали уровень ответа на проводимую терапию — полная или частичная регрессия опухоли, стабилизация или прогрессирование заболевания. В 1-й группе полную регрессию опухоли зарегистрировали у 2 (9,1%) пациентов (у 1 — с плоскоклеточной карциномой и у 1 — с аденокарциномой); частичную регрессию опухоли (уменьшение объема опухоли на 30% и более) — у 12 (54,5%); стабилизацию роста опухоли — у 8 (36,4%). Во 2-й группе общий эффект, проявившийся частичной регрессией опухоли, отметили у 7 (29,2%) пациентов, еще у 7 (29,2%) — стабилизацию заболевания, у 10 (41,6%) — продолжение прогрессирования заболевания. Таким образом, общий эффект схемы гемцитабин + цисплатин превысил результаты применения комбинации цисплатин + этопозид — 63,6±10,5% и 29,2±9,5% (p<0,05), соответственно. Важен также тот факт, что при применении второй схемы полную регрессию опухоли не наблюдали ни в одном случае.

В 1-й группе больных, получавших гемцитабин + цисплатин, наиболее клинически значимы-

ми токсическими проявленнями були гематологічні: анемія (III ступені — у 3 (13,6%) больних), нейтропенія (I–II ступені — у 8 (36,4%), III–IV ступені — у 5 (22,7%)), тромбоцитопенія (I–II ступені — у 2 (9,1%)). Однак обычно побочні ефекти проходили в перерыве от одного до другого введения цисплатина. Частота случаев снижения или пропуска дозы гемцитабина возрастала с количеством проведенных циклов лечения и на 6-м цикле достигала 30%.

При применении комбинации гемцитабин + цисплатин наблюдали более благоприятный профиль токсичности. Нейтропению III–IV ступені диагностировали в 5 (22,7%) случаев, тогда как при применении комбинации цисплатин + этопозид — в 8 (33,3%). Тромбоцитопенія I-й и II-й ступені возникала более часто в 1-й группе больних, однако это различие не было статистически достоверным (2 (9,1%) и 2 (8,3%) соответственно). Количество больних с анемией III ступені в обеих группах было сравнимым (3 (13,6%) и 5 (20,8%) соответственно), тем более что ни в одном случае не потребовалось трансфузии эритроцитов. Тошнота и рвота явилась вторым по частоте осложнением после миелосупрессии, несмотря на широкое использование антагонистов 5HT₃-рецепторов (новобан, зофран, осетрон) и кортикостероидов в качестве антиэметиков (4 (18,2%) и 6 (25,0%) больних соответственно). Алопецию III ступені наблюдали у 2 (9,1%) больних 1-й группы и у 11 (45,8%) — 2-й.

Проведенное химиотерапевтическое лечение 2 курсами гемцитабин + цисплатин позволило у 4 (18,2 %) больних 1-й группы выполнить радикальные хирургические операции в объеме пульмонэктомии. У 1 из этих пациентов на месте локализации перибронхиальной опухоли в прикорневой зоне, определяемой при КТ до начала химиотерапии, во время торакотомии выявили плотную рубцовую ткань вокруг сосудов корня легкого и по перикарду. При гистологическом исследовании операционного материала элементов злокачественной опухоли не обнаружили, лишь в одном из

удаленных лимфоузлов средостенія выявили метастаз рака легкого.

Результаты 2 сравнительных рандомизированных исследований [10, 11] по изучению эффективности применения гемцитабина в режиме монотерапии и стандартной комбинации этопозид + цисплатин у больних НМРЛ III–IV ступені, приведены в таблице 1.

Как следует из приведенных данных, нет статистически достоверных различий выживаемости в обеих группах больних. Однако переносимость гемцитабина в виде монотерапии лучше, чем схемы этопозид + цисплатин.

Результаты применения гемцитабина в комбинации с другими препаратами, эффективными при лечении больних НМРЛ, свидетельствуют о выраженном синергизме противоопухолевого действия сочетания гемцитабин + цисплатин, что сделало этот режим наиболее популярным среди исследователей. На конгрессе ASCO-2000 были приведены данные ECOG о выборе наиболее эффективных режимов комбинированной химиотерапии 1163 больних НМРЛ (табл. 2). Схема химиотерапии гемцитабин + цисплатин оказалась одной из наиболее эффективных по значению показателя выживаемости. Медиана времени до прогрессирования при этой комбинации также была наибольшей — 4,2 мес.

По результатам исследований F. Cardenal и соавторов [4], эффективность применения схемы гемцитабин + цисплатин превосходила таковую комбинации этопозид + цисплатин (40,6% в сравнении с 21,9%; $p=0,02$). Большая эффективность такого лечения сочеталась с достоверным увеличением периода до прогрессирования заболевания. Достоверных различий в медиане выживаемости в изучаемых группах не было (8,7 мес. в сравнении с 7,2 мес.). В результате лечения больних комбинацией гемцитабин + цисплатин реже возникали токсические осложнения, такие как алопеция III ступені (13% против 51%) и нейтропения IV ступені (28% против 56%), однако чаще тромбоцитопения IV ступені (16% против 5%).

Таблица 1

Сравнительная эффективность гемцитабина и комбинации этопозид + цисплатин при лечении больних НМРЛ III–IV ступені

Исследование	Режим лечения	Количество больних	Общий эффект (%)	Медиана выживаемости	Токсичность III–IV ст. (по ВОЗ)
R. Perng et al., 1997	Гемцитабин — 1250 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й день	25	19,2	37 нед.	Лейкопения — 3,7%, тромбоцитопения — 7,4%
	Цисплатин — 80 мг/м в 1-й день + этопозид — 80 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й день	25	20,8	49 нед.	Лейкопения — 30,7%, тромбоцитопения — 7,7%
C. Manogold et al., 1997	Гемцитабин — 1000 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й день	69	18,2	6,6 мес.	Лейкопения — 4%, тромбоцитопения <3%
	Цисплатин — 100 мг/м ² в 1-й день + этопозид 100 мг/м ² в 1-й, 2-й, 3-й день	69	15,3	7,6 мес.	Лейкопения — 24%, тромбоцитопения <3%

Таблиця 2

Сравнительная эффективность схем комбинированной химиотерапии больных НМРЛ (по результатам ECOG)

Режим	Количество больных	Общий эффект (%)	Медиана выживаемости (мес.)	1-летняя выживаемость (%)	2-летняя выживаемость (%)	Медиана времени до прогрессирования (мес)
Гемцитабин + цисплатин	288	22,0	8,1	36,0	13,7	4,2
Паклитаксел + цисплатин	288	21,0	7,8	31,0	10,5	3,4
Доцетаксел + цисплатин	289	17,5	7,4	31,0	11,5	3,6
Паклитаксел + карбоплатин	290	17,0	8,1	34,0	11,4	3,1

Однако более высокая частота общего эффекта, достигнутая при лечении больных по схеме гемцитабин + цисплатин, не сочеталась с статистически достоверным улучшением выживаемости. Авторы считают, что для обнаружения различий в выживаемости было пролечено недостаточное количество пациентов (n=135). Результаты нашего исследования также подтверждают более высокий непосредственный эффект комбинации гемцитабин + цисплатин по сравнению с режимом этопозид + цисплатин, но окончательное суждение будет сделано нами по показателям выживаемости в исследуемых группах больных.

В материалах ASCO–2002 проблема лечения больных НМРЛ занимала ведущее место. При этом наибольшее число публикаций было посвящено гемцитабину. Проанализировав результаты рандомизированных клинических исследований, проведенных за последние 10 лет и включавших 8468 больных НМРЛ, Н. Raftopoulos и соавторы (abstr. 1284) показали, что комбинации производных платины с цитостатиками последнего поколения (таксаны, гемцитабин и др.) достоверно увеличивают медиану выживаемости до 9,2 мес.

V. Georgoulas и соавторы [8] в своем исследовании показали, что главным прогностическим фактором эффекта лечения являются результаты гистологического исследования. При применении цисплатина и доцетаксела достоверно больший общий эффект (40%) отметили у больных с плоскоклеточной карциномой в сравнении с таковым у больных с аденокарциномой (23%). В то же время авторы наблюдали обратную зависимость при применении гемцитабина и доцетаксела: у больных с аденокарциномой общий эффект составил 43%, у больных с плоскоклеточным раком – 23%.

Аналогичные данные о большей эффективности гемцитабина у больных с аденокарциномой были получены при анализе наших результатов. Однако для достоверности этого постулата необходимо накапливать наблюдения и продолжить исследование, в котором выживаемость при различных гистологических формах НМРЛ будет первичным критерием оценки.

ВЫВОДЫ

Гемцитабин является эффективным и безопасным препаратом для терапии первой линии у пациентов с распространенным НМРЛ, который может быть использован как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими химиотерапевтическими лекарствами. Низкий профиль токсичности гемцитабина позволяет использовать его для лечения пожилых пациентов, а также лиц с распространенной стадией заболевания.

Комбинация гемцитабин + цисплатин является одной из наиболее эффективных двойных комбинаций для лечения больных распространенным НМРЛ.

Имеющиеся данные о большем количестве положительных результатов применения гемцитабина для лечения больных с аденокарциномой по сравнению с таковыми у больных с плоскоклеточным раком представляются важными в связи с преобладанием распространенности аденокарциномы (свыше 60%).

Включение гемцитабина в состав бесплатиновых режимов лечения делает возможным проведение химиотерапии у больных с наличием противопоказаний к применению цисплатина.

Перспективы практической реализации проведенного исследования, по нашему мнению, заключаются в возможности более широкого клинического использования комбинации гемцитабин + цисплатин не только в случаях распространенного НМРЛ, но и в качестве неoadьювантной химиотерапии на более ранних стадиях заболевания (II–IIIa стадии) с целью увеличения резектабельности и безрецидивной выживаемости больных НМРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мединец Ю. Р., Смоланко И. И. Устройство для высокочастотной терапии внутренних органов. Патент Украины № 25542А от 30.10.98.
2. Смоланко И. И. (1999) Эффективность малоинвазивной трансторакальной термохимиотерапии при комбинированном лечении больных раком легкого. Украинский журнал малоинвазивной та ендоскопічної хірургії, 3(4): 32–35.

3. *Abratt R.P., Bezvoda W.R., Falkson G. et al.* (1994) Efficacy and safety profile of gemcitabine in NSCLC: Phase II study. *J. Clin. Oncol.*, 12: 1535–1540.
4. *Cardenal F., Lopez-Carlerizo M.P., Anton A. et al.* (1999) Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin vs. etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC. *J. Clin. Oncol.*, 17(1): 12–18.
5. *Cornelia P.* (2001) Phase III trial of cisplatin/gemcitabine with or without vinorelbine and paclitaxel in advanced NSCLC. *Semin. Oncol.*, 28 (2 Suppl. 7): 7–10.
6. *Costa A. et al.* (2000) Preliminary results of a randomized phase III trial comparing four cisplatin-based regimens in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). World Lung Conference, Tokyo, Sep. 11–15: A.85.
7. *Fossella F.V., Lippman S., Tarassof P. et al.* (1995) Phase I/II study of gemcitabine, an active agent for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 14: 371, Abstr. 1144.
8. *Georgoulas V., Samonis G., Papadakis E. et al.* (2001) Comparison of docetaxel/cisplatin to docetaxel/gemcitabine as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: early results of a randomized trial. *Lung cancer*, 34 (Suppl. 4): 47–51.
9. *Manegold C., Bergman B., Chemaissoni A. et al.* (1997) Single-agent gemcitabine vs. cisplatin-etoposide: results of a randomized phase III study in locally advanced NSCLC. *Ann. Oncol.*, 8: 525–529.
10. *Manegold C., Zatloucal P., Krejcy K. et al.* (2002) Gemcitabine in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Invest. New Drugs*, 18(1): 29–42.
11. *Perng R.P., Chen Y.M., Ming-Lui J. et al.* (1997) Gemcitabine versus the combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperative non-small cell lung cancer in a phase II randomized study. *J. Clin. Oncol.*, 15(5): 2097–2102.
12. *Vensteenkiste J., Vendebroek J., Nackaets K. et al.* (2000) Gemcitabine monotherapy versus cisplatin-based chemotherapy in symptomatic advanced NSCLC: a prospective randomized comparison of symptom control. *Lung Cancer*, 29: 48.
13. *Wilson J., Burkes R., Shepherd F.A. et al.* (2002) Single agent gemcitabine for elderly patients with NSCLC. A phase II study. *Ibid*, 19: 547a, Abstr. 2157.
14. *Therasse P., Arbuck S., Eisesenhauer E. et al.* (2000) New guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 92, №3, February, 2, p. 205–216.