ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО: ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ ДЕКАДЕ XXI ВЕКА

А.М. Гарин, Р.Ю. Насырова
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Рухиона Юсуфджановна Насырова r.nasyrova@mail.ru

В обзоре представлены данные о распространенности рака легкого (РЛ) в РФ и мире. Обсуждается эффективность различных скрининговых методик, применяемых для выявления больных РЛ, ценность различных диагностических методов. Представлены данные о современной лекарственной терапии немелкоклеточного РЛ, построенной на основе дуплетов цисплатина и карбоплатина, используемых в 1-й линии терапии, а также дуплетов, не содержащих цисплатин или карбоплатин, обычно применяемых во 2-й линии терапии, и таргетных препаратов, назначаемых отдельно или в комбинации с химиотерапией. Указана эффективность отдельных режимов химиотерапии, приведены данные об одно-, иногда двухгодичной выживаемости, медианы выживаемости, основные проявления токсичности комбинаций, дозы лекарств и подробные схемы их назначения.

Ключевые слова: рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, скрининг, спиральная компьютерная томография, лечение диссеминированного немелкоклеточного рака легкого, цисплатин, карбоплатин

DISSEMINATED NON SMALL-CELL LUNG CANCER: POSSIBILITIES OF DRUG THERAPY IN THE FIRST DECADE OF THE XXI CENTURY

A.M. Garin, R. Yu. Nasyrova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

In the review the data on the incidence of lung cancer in Russia and the world is presented. Effectiveness of different screening methods used to identify patients with lung cancer, the value of different diagnostic methods is discussed. The data on the current drug therapy of non small-cell lung cancer, built on the basis of doublets of cisplatin and carboplatin used in the first line therapy, as well as on the doublets without cisplatin or carboplatin, generally used in the second line therapy and target therapies which are prescribed separately or in combination with chemotherapy. Indicated the efficiency of certain chemotherapy regimens, data on one-year, sometimes two-year survival, median survival, the major toxicity of combinations, doses, drugs and detailed diagrams of their prescription.

Key words: lung cancer, non small-cell lung cancer, screening, spiral computed tomography, treatment of metastatic non small-cell lung cancer, cisplatin, carboplatin

Введение

Прежде чем приступить к описанию проблем лекарственной терапии диссеминированного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), которым посвящена данная статья, необходимо обозначить исторические вехи этого заболевания.

1492 г. — Христофор Колумб получил «в подарок» от американских индейцев сушеные листья табака. В XVI в. «отрава» распространилась в Европе, а затем и в мире [1].

1815 г. — R.T.G. Laennec впервые описал рак легкого (РЛ) как самостоятельную болезнь [2].

1913 г. — выполнена первая в мире лобэктомия, а в 1933 г. — пульмонэктомия по поводу РЛ [3, 4].

1950 г. — R. Doll и A. Hill доказали виновность табакокурения в возникновении РЛ [5].

1954–1962 гг. — патологи обозначили 2 формы РЛ — мелкоклеточный (МРЛ) и НМРЛ.

Клиницисты приняли данную классификацию потому, что эти 2 формы существенно различались по клиническому течению, симптоматике и отличительным возможностям хирургического, лучевого и лекарственного лечения. Однако в ближайшем будущем и термин НМРЛ выйдет из употребления, так как уже признана гетерогенность этой формы РЛ.

Эпидемиология

РЛ — наиболее распространенная опухоль в мире, ежегодно от этой болезни умирают более 1 500 000 человек (1 790 000 — в 2008 г.). РЛ — главный онкологический «киллер» у мужчин и захвативший «онкологический эшафот» у женщин, обогнав «киллеров меньшего масштаба» — рак шейки матки, яичников и толстой кишки [6].

Распространенность РЛ в России также высока. В 2008 г. РЛ был диагностирован у 56 767 человек,

что составило 20,4 % всех злокачественных опухолей у мужчин и 3,9 % — у женщин. Всего от РЛ в том же году умерли 51 364 больных, что составило 27,8 % среди причин смертности от онкологических заболеваний у мужчин и 7 % — у женщин [7].

Зловещая роль курения в развитии РЛ многократно доказана. Только 15 % случаев РЛ не имеют отношения к экспозиции табака на слизистую бронхов. НМРЛ диагностируется у 75–80 % больных РЛ, МРЛ — только у 15 %.

Скрининг

Дорогостоящие и трудоемкие скрининговые программы по выявлению больных РЛ, проведенные в США на 200 000 участниках и предусматривавшие регулярные рентгеновские исследования грудной клетки и цитологическое исследование мокроты, не привели к снижению смертности, а показали лишь некоторое увеличение резектабельности [8–10].

Более перспективным представляется использование метода спиральной компьютерной томографии (СКТ), преимущество которого над описанной выше методикой было продемонстрировано в ряде международных исследований. Так, в 2005 г. Н. Ohmatsu были доложены результаты скринингового обследования пациентов с помощью рентгенографии органов грудной клетки и исследования мокроты за период 1975–1993 гг. ($n = 26\ 338$), а также СКТ органов грудной клетки с исследованием мокроты за период 1993–2004 гг. ($n = 18\ 331$). РЛ был выявлен у 0,16 и 0,44 % обследованных, при этом стадия Ia установлена в 42 и 74 % случаев, Ib — в 12 и 5,3, II стадия — в 14 и 5,3, III — в 21,3 и 10,5, IV — в 12 и 5,3 %. Средний размер опухоли составил 30,4 и 17,3 мм, 5-летняя выживаемость после лечения — 48,8 и 80,4 % соответственно [11].

Применение СКТ с целью скрининга РЛ, несомненно, является перспективной методикой, позволяющей обнаруживать заболевание на ранних стадиях, что способствует улучшению результатов лечения. Однако внедрение этого метода в большинстве российских клиник ограничено в связи с высокой стоимостью спиральных томографов.

Симптомы и диагностика

Ранний РЛ не имеет специфических симптомов. В 15 % случаев РЛ эти симптомы вообще отсутствуют. Симптоматика может быть разделена на 4 группы:

- симптомы, обусловленные первичной опухолью (кашель, кровохарканье);
- симптомы, связанные с внутригрудным распространением первичной опухоли (боли, дисфагия, синдром сдавления верхней полой вены);
- симптомы, ассоциированные с экстрагрудным распространением метастазов;
- симптомы завершающего этапа болезни.

Среди паранеопластических синдромов, характерных для НМРЛ, — гиперкальциемия, эктопическая продукция паратиреоидного гормона, остеопатия, лейкомоидные реакции, эозинофилия, гиперкоагуляция, тромбоцитопеническая пурпура, гинекомастия, дерматомиозиты. При МРЛ отмечаются синдром антидиуретического гормона, гипонатриемия, гиперкоагуляция, выработка эктопического адренокортикотропного гормона и синдром Кушинга, миастенический синдром Итона–Ламперта, мозжечковая атаксия, подострая сенсорная нейропатия.

Главным методом диагностики РЛ считается компьютерная томография (КТ). Точность метода составляет 70 %. Лимфатические узлы (ЛУ) диаметром более 1,5 см рассматриваются как опухолевые, < 1 см — как норма. КТ дает информацию об инвазии, присутствии жидкости и статусе ЛУ, а также о поражении печени, надпочечников и других органов.

Рентгенография грудной клетки остается вспомогательным методом, не дающим полного представления о медиастинальных ЛУ, инвазии грудной клетки и органов средостения.

Позитронно-эмиссионная томография является более точным по сравнению с КТ методом в отношении характеристики медиастинальных ЛУ и отдаленных скрытых метастазов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) также имеет ряд преимуществ перед КТ относительно выявления метастазов в корне легкого и медиастинальных ЛУ.

У 2/3 больных РЛ может быть визуализирован при бронхоскопии. Взятие биопсии и последующий гистологический анализ имеют ключевое значение для диагноза.

Медиастиноскопия, ультразвуковое исследование, исследование костного мозга, КТ головного мозга, мокроты, бронхиальных смывов — все эти методы имеют вспомогательное значение при формировании диагноза РЛ.

Лечение диссеминированного НМРЛ

Первый опыт химиотерапии (ХТ) НМРЛ связывают с применением в 40-х годах прошлого века азотистых производных иприта [12].

В настоящее время признана гетерогенность НМРЛ из-за различий в молекулярной характеристике подтипов, разного ответа субвариантов на одну и ту же терапию, различных сроков жизни. Термин НМРЛ, вероятно, скоро выйдет из употребления, но, пока он широко распространен, мы остановимся на схемах лекарственной терапии этой формы РЛ.

У многих больных РЛ первично диагностируется на поздних стадиях. В России в 2010 г. III и IV стадии зарегистрированы при первичном обращении пациентов более чем в 69 % случаев, при этом у 37 % обратившихся за помощью выявлена IV стадия заболевания. Кроме того, у большинства больных

II и III стадий отмечено развитие рецидивов и метастазов после хирургического лечения: во II стадии – в 50 %, в III – в 70 % наблюдений [13].

Хирургия и лучевая терапия в этих случаях «умыывают руки», уступая дорогу лекарственной терапии, возможности которой пока ограничены. Борьба идет за продление жизни пациентов.

Опустим подробности создания и применения разных химиопрепаратов (многие из них этапные) и перейдем к описанию современных схем ХТ НМРЛ, построенных на основе дуплетов платиновых производных (цисплатин и карбоплатин).

Начиная с 90-х годов было замечено, что использование комбинаций на основе цисплатина дает наибольший положительный эффект, приводит к самому продолжительному времени до развития рецидива РЛ, обеспечивает наиболее высокий процент пациентов, выживших в течение 1 года, и лучшую медиану выживаемости. Производные платины (цисплатин и карбоплатин) были признаны базовыми компонентами двойных комбинаций, применяемых в 1-й линии терапии НМРЛ, при этом второй участник двухкомпонентных комбинаций (дуплет) может варьироваться. Это могут быть паклитаксел (ТАХ), доцетаксел (ТХТ), гемцитабин (GEM), винорелбин (VRB), иринотекан (IRI).

Таким образом, в арсенале современной лекарственной терапии НМРЛ имеются дуплеты, построенные на основе цисплатина (DDP) и карбоплатина (AUC-6), применяемые в 1-й линии лечения, а также дуплеты, не содержащие цисплатин или карбоплатин и используемые обычно во 2-й линии терапии, а также таргетные препараты, назначаемые отдельно или в комбинации с ХТ.

Далее будут указаны эффективность отдельных режимов, медианы выживаемости (безрецидивная и общая), годовая и иногда двухгодичная выживаемость, основные проявления токсичности комбинаций, дозы лекарств и подробные схемы их назначения.

Дуплеты на основе цисплатина (DDP)

- *Этопозид + цисплатин.* Эффект регистрируется в 38 % случаев, стабилизация – в 29 %. Медиана общей выживаемости – 7,5 мес, годовая выживаемость – 32 %. Токсичность III–IV степени: рвота – 10 %, гранулоцитопения – 60 %, тромбоцитопения – 24 % наблюдений [14].
- *Паклитаксел + цисплатин.* Эффективность – 28 %, медиана времени до прогрессирования – 4,2 мес, медиана общей выживаемости – 9,8 мес, годовая выживаемость – 38 %, двухгодичная – 15 %. Токсичность III–IV степени: нейтропения – 51 %, фебрильная нейтропения – 4 %, анемия – 9 %, тошнота/рвота – 14 %, артралгия/миалгия – 9 %, астения – 10 %, периферическая нейропатия – 7 % наблюдений [15].

- *Доцетаксел + цисплатин.* Эффект регистрируется в 31,7 % случаев, медиана общей выживаемости – 11,3 мес, годовая выживаемость – 46 %, двухгодичная – 21 %. Токсичность: нейтропения III–IV степени – 74,8 %, анемия – 6,9 %, тромбоцитопения – 2,7 %, инфекция – 8,4 %, рвота – 7,9 %, легочная токсичность – 9,6 %, диарея – 6,7 %, астения – 12,3 % наблюдений [16, 17].

- *Гемцитабин + цисплатин.* Эффективность – 30,4 %, медиана безрецидивной выживаемости – 5,6 мес, медиана общей выживаемости – 9,1 мес, годовая выживаемость – 39 %. Побочные эффекты III–IV степени: гранулоцитопения – 56,8 %, тромбоцитопения – 50,4 %, анемия – 25 %, фебрильная нейтропения – 4,6 %, рвота – 23 %, одышка – 7 % наблюдений [18].

- *Винорелбин + цисплатин.* Эффективность – 26 %, медиана времени до прогрессирования – 4 мес, медиана общей выживаемости – 8 мес, годовая выживаемость – 36 %, двухгодичная – 12 %. Побочные эффекты III–IV степени: гранулоцитопения – 59 %, тромбоцитопения – 5 %, анемия – 21 %, рвота – 20 %, запоры – 3 %, флебиты – 3 % наблюдений [17, 19].

- *Иринотекан + цисплатин.* Эффективность – 29 %, медиана общей выживаемости 11–12 мес. Годовая выживаемость – 37 % [20].

Подробные схемы и особенности назначения препаратов представлены в табл. 1.

Дуплеты на основе карбоплатина (CBDCА)

- *Паклитаксел + карбоплатин.* При применении в 1-й линии терапии общий эффект равен 25–32 %, медиана времени до прогрессирования – 6,5 мес, медиана общей выживаемости 8,6–11 мес, годовая выживаемость – 36 %. Во 2-й линии терапии эффективность – 18,6 %, медиана времени до прогрессирования – 3,5 мес, медиана общей выживаемости – 7,8 мес. Побочные эффекты III–IV степени: нейтропения – 57 %, тромбоцитопения – 10 %, анемия – 13 %, рвота – 4 %, сенсорная нейропатия – 13 %, гипонатриемия – 3 % наблюдений [21, 22].

Для более дозированного введения карбоплатина, рассчитанного не по площади поверхности тела, а в зависимости от уровня гломерулярной фильтрации, используется специальная формула Калверта (Calvert): доза CBDCА = клиренс креатинина + 25 × AUC (площадь под кривой графика, характеризующего линейную зависимость между концентрацией платины и временем ее выведения). Обычно этот показатель равен 5–6 при комбинированной терапии, 7 – при монотерапии, 2 – при еженедельном введении. Так, если у больного клиренс креатинина равен 60 мл/мин, то доза CBDCА для этого пациента будет

Таблица 1. Дуплеты на основе цисплатина

EP	Этопозид (VP-16)	Цисплатин (DDP)
Премедикация	Нет	До инфузии DDP: в/в гидратация > 1000 мл 0,9 % NaCl в течение 2–4 ч. После инфузии DDP: гидратация 1000 мл 0,9 % NaCl в течение 2–4 ч
Способ и время введения	В/в инфузия продолжительностью > 1 ч	В/в инфузия продолжительностью 1 ч
Доза, мг/м ²	120	60
Разведение	В 0,9 % растворе NaCl до концентрации 0,2–0,4 мг/мл	В 150 мл 0,9 % раствора NaCl
Кратность	1, 2 и 3-й дни	Курс терапии повторяют каждые 3 нед
PC	Паклитаксел (TAX)	Цисплатин (DDP)
Премедикация	Дексаметазон – 20 мг внутрь накануне вечером и утром в день введения, дифенгидрамин – 50 мг в/в струйно перед введением, ранитидин – 50 мг или циметидин – 300 мг в/в на 25–100 мл раствора 0,9 % NaCl или 5 % декстрозы в течение 5–30 мин за 30 мин до введения TAX	До инфузии DDP: в/в гидратация > 1000 мл 0,9 % NaCl в течение 2–4 ч. После инфузии DDP: гидратация 1000 мл 0,9 % NaCl в течение 2–4 ч
Способ и время введения	В/в инфузия продолжительностью до 3 ч	В/в инфузия продолжительностью 0,5 ч
Доза, мг/м ²	200	80
Разведение	В 0,9 % растворе NaCl или 5 % растворе декстрозы до концентрации 0,3–1,2 мг/мл	100–250 мл 0,9% раствора NaCl
Кратность	В 1-й день, повтор – через 3 нед	В 1-й день, повтор – через 3 нед
DC	Доцетаксел (TXT)	Цисплатин (DDP)
Премедикация	Дексаметазон – по 8 мг внутрь вечером накануне введения, утром перед введением, через час после введения и вечером в день введения и по одному разу на следующий день и через день после введения	До инфузии DDP: в/в гидратация > 1000 мл 0,9 % NaCl в течение 2–4 ч
Способ и время введения	В/в инфузия продолжительностью > 1 ч	В/в инфузия продолжительностью 0,5 ч
Доза, мг/м ²	75	75
Разведение	В 0,9 % растворе NaCl до концентрации 0,3–0,74 мг/мл	100–250 мл 0,9 % раствора NaCl
Кратность	В 1-й день, повтор – каждые 3 нед	В 1-й день, повтор – через 3 нед
GP	Гемцитабин (GEM)	Цисплатин (DDP)
Премедикация	Нет	До инфузии DDP: в/в гидратация > 1000 мл 0,9 % NaCl в течение 2–4 ч. После инфузии DDP: гидратация 1000 мл 0,9 % NaCl в течение 2–4 ч
Способ и время введения	В/в инфузия в течение 0,5–1 ч	В/в инфузия продолжительностью 0,5–2 ч
Доза, мг/м ²	1000	100
Разведение	В 0,9 % растворе NaCl	100–250 мл 0,9 % раствора NaCl
Кратность	1, 8, 15-й дни	Каждые 28 дней
NC	Винорелбин (VRB)	Цисплатин (DDP)
Премедикация	Нет	До инфузии DDP: внутривенная гидратация > 1000 мл 0,9 % NaCl в течение 2–4 ч. После инфузии DDP: гидратация 1000 мл 0,9 % NaCl в течение 2–4 ч
Способ и время введения	В/в инфузия в течение 6–10 мин	В/в инфузия продолжительностью 1 ч
Доза, мг/м ²	25	100
Разведение	В 0,9 % растворе NaCl или 5 % декстрозы (концентрация препарата – 0,3 мг/мл)	100–250 мл 0,9 % раствора NaCl
Кратность	1, 8, 15-й дни; каждые 28 дней	Каждые 28 дней
IC	Иринотекан (IRI)	Цисплатин (DDP)
Премедикация	Нет	До инфузии DDP: в/в гидратация > 1000 мл 0,9 % NaCl в течение 2–4 ч. После инфузии DDP: гидратация 1000 мл 0,9 % NaCl в течение 2–4 ч
Способ и время введения	В/в инфузия продолжительностью 0,5 ч	В/в инфузия продолжительностью ½ ч
Доза, мг/м ²	60	80
Разведение	В 250 мг 5 % раствора декстрозы	В 120 мл 0,9 % раствора NaCl
Кратность	1, 2 и 15-й дни и затем каждые 4 нед	В 1-й день, повтор – через 4 нед

равна $(60 + 25) \times 6$ для комбинированной терапии и $(60 + 25) \times 7$ – для монорежима, т.е. 510 и 595 мг соответственно.

Клиренс креатинина (скорость клубочковой фильтрации – СКФ) вычисляют по формуле Кокрофта (Cocroft):

$$\text{СКФ} = \frac{k \times (140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела}}{\text{креатинин крови}},$$

где $k = 1,05$ для женщин и $1,23$ – для мужчин, масса тела пациента – в кг, креатинин крови – в мкмоль/л.

Доза креатинина (мг) = $(\text{СКФ} + 25) \times (\text{AUC})$.

- *Доцетаксел + карбоплатин*. Эффективность – 24 %, медиана времени до прогрессирования – 5 мес, медиана общей выживаемости – 9,4 мес. Возможные осложнения III–IV степени: миелосупрессия, фебрильная нейтропения, астения, легочная токсичность [23].
- *Гемцитабин + карбоплатин*. Эффективность – 29,2 %, медиана времени до прогрессирования – 4,75 мес, медиана общей выживаемости – 8 мес. Возможные осложнения III–IV степени: миелосупрессия, тромбоцитопения, анемия [24].
- *Винорелбин + карбоплатин*. Эффективность – 7,7 %, медиана времени до прогрессирования – 3,6 мес, медиана общей выживаемости – 7,6 мес. Побочные эффекты III–IV степени: нейтропения – 12,8 % наблюдений [25].
- *Алимта (неметрексед) + карбоплатин*. Эффективность – 25 %, выживаемость без прогрессирования – 4,9 мес, общая выживаемость – 7,3 мес. Побочные эффекты III–IV степени: нейтропения, анемия [26].

Подробные схемы и особенности назначения препаратов приведены в табл. 2.

Комбинации, не содержащие цисплатин или карбоплатин

- *Доцетаксел + гемцитабин*. Эффективность при использовании во 2-й линии терапии – 34 %, медиана общей выживаемости – 8 мес, однолетняя выживаемость – 28 %. Побочные эффекты III–IV степени: тромбоцитопения – 11 %, астения – 14 %, миалгия – 5 % наблюдений [27].
- *Доцетаксел + винорелбин*. Эффективность при применении во 2-й линии терапии – 12,5 %, медиана времени до прогрессирования – 5,5 мес, медиана общей выживаемости – 7 мес. Побочные эффекты III–IV степени: нейтропения – 24 %, фебрильная нейтропения – 21 % наблюдений [28].
- *Доцетаксел + иринотекан*. Эффективность – 35,2 %, медиана общей выживаемости – 9 мес, однолетняя выживаемость – 41,4 %. Побочные эффекты: нейтропения (различной степени) – 85,2 % наблюдений, диарея [29].

- *Доцетаксел + митомицин*. Эффективность – 42 % (по данным японских авторов, в других исследованиях не подтверждена) [30].
 - *Винорелбин + паклитаксел*. Общий эффект отмечен у 27 % пациентов, из них стабилизация – у 30 % больных [31].
 - *Гемцитабин + винорелбин*. Эффективность – 22 %, стабилизация – 43 %. Осложнения III–IV степени: нейтропения – 64 %, анемия – 16 %, инфекция – 10 %, гепатотоксичность – 7 % наблюдений [32].
 - *Пеметрексед + оксалиплатин*. Эффективность – 28 %, медиана времени до прогрессирования – 4,9 мес, медиана общей выживаемости – 7 мес. Побочные эффекты III–IV степени: нейтропения, анемия [26].
- Подробные схемы и особенности назначения препаратов представлены в табл. 3.

Таргетные препараты в терапии НМРЛ

В течение последних лет в качестве опции лечения НМРЛ получила развитие таргетная терапия. В арсенал противораковых препаратов при этой форме заболевания входят эрлотиниб (тарцева), гефитиниб (иресса) и бевацизумаб (авастин).

Мишенью первых двух препаратов служит EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), экспрессирующийся при плоскоклеточном РЛ в 58 %, а при аденокарциноме легкого – в 39 % случаев.

Эрлотиниб и гефитиниб – малые молекулы, торозящие тирозинкиназный домен рецепторов, следствием чего является инактивация сигнальных белков, стимулирующих опухолевую пролиферацию.

Стали известны молекулярные маркеры, предсказывающие активность этих двух препаратов при НМРЛ, – это мутации EGFR в 19-м и 21-м экзонах. Так, было показано, что применение ирессы при наличии указанных мутаций дает эффект в 70 % случаев, а при их отсутствии – только в 10 %. Аналогичные данные получены и в отношении использования тарцевы. Среди других молекулярных факторов, связанных, по-видимому, с эффектом этих препаратов, – амплификация EGFR, полисомия 7-й хромосомы, гиперэкспрессия гена *PTEN* (phosphatase and tensin homolog – фосфатаза и гомолог тензина), позитивный E-cadherin, мутации Trp53.

Благоприятный исход терапии тарцевой и ирессой наблюдался у больных азиатской расы, пациентов с наличием аденокарциномы (особенно ее разновидности – бронхиоло-альвеолярного рака), женщин, никогда не куривших, с малой потерей массы тела, не получавших ранее ХТ.

Доказана эффективность использования при НМРЛ антиангиогенного фактора бевацизумаба: при сочетании с ХТ медиана выживаемости превышает 12 мес [33–37]. Комбинированные режимы бевацизумаба с подтвержденной эффективностью представлены

Таблица 2. Дуплеты на основе карбоплатина

СР	Паклитаксел (ТАХ)	Карбоплатин (CBDCA)
Премедикация	Дексаметазон – 20 мг внутрь накануне вечером и утром в день введения, дифенгидрамин – 50 мг в/в струйно перед введением, ранитидин – 50 мг или циметидин – 300 мг в/в на 25–100 мл раствора 0,9 % NaCl или 5 % декстрозы в течение 5–30 мин за 30 мин до введения ТАХ	Нет
Способ и время введения	В/в инфузия в течение 3 ч	В/в инфузия в течение ¼–½ ч
Доза	175–225 мг/м ²	Калькулируемая доза AUC-6
Разведение	В 0,9 % растворе NaCl или 5 % декстрозы в концентрации 0,3–1,2 мг/мл	В 50–150 мл 5 % раствора декстрозы
Кратность	В 1-й день, повтор – через 3 нед	В 1-й день, повтор – каждые 3 нед
ДС	Доцетаксел (ТХТ)	Карбоплатин (CBDCA)
Премедикация	Дексаметазон – по 8 мг внутрь вечером накануне введения, утром перед введением, через час после введения и вечером в день введения и по одному разу на следующий день и через день после введения	Нет
Способ и время введения	В/в инфузия в течение 1 ч	В/в инфузия в течение ¼–½ ч
Доза	75 мг/м ²	Калькулируемая доза AUC-6
Разведение	0,9 % NaCl или 5 % декстрозы до концентрации 0,3–0,74 мг/мл	В 50–150 мл 5 % раствора декстрозы
Кратность	1, 8 и 15-й дни и затем каждые 4 нед	В 1-й день, повтор – каждые 3 нед
СГ	Гемцитабин (GEM)	Карбоплатин (CBDCA)
Премедикация	Нет	Нет
Способ и время введения	В/в инфузия в течение ½–2 ч	В/в инфузия в течение ¼–½ ч
Доза	1000 мг/м ²	Калькулируемая доза AUC-5
Разведение	В 25–100 мл 0,9 % раствора NaCl	В 50–150 мл 5 % раствора декстрозы
Кратность	В 1-й и 8-й дни	В 1-й день, повтор – каждые 3 нед
CarboNv	Винорелбин (VRB)	Карбоплатин (CBDCA)
Премедикация	Нет	Нет
Способ и время введения	В/в инфузия в течение 8–10 мин	В/в инфузия в течение ¼–½ ч
Доза	25 мг/м ²	В калькулируемой дозе AUC-3
Разведение	В 25–100 мл 0,9 % раствора NaCl	В 50–150 мл 5 % раствора декстрозы
Кратность	В 1-й и 15-й дни	В 1-й и 15-й дни, повтор – каждые 2 нед
АС	Алимта (пеметрексед, PEM)	Карбоплатин (CBDCA)
Премедикация	Для профилактики недостаточности фолатов за день и в день введения алимты принимают фолиевую кислоту 0,5–1,0 мг и витамин В ₁₂ по 1000 мкг в/м 1 раз в 9 нед	Нет
Способ и время введения	В/в инфузия в течение 10 мин	В/в инфузия в течение ¼–½ ч
Доза	600 мг/м ²	Калькулируемая доза AUC-6
Разведение	В 0,9 % растворе NaCl	В 50–150 мл 5 % раствора декстрозы
Кратность	В 1-й день, повтор – каждые 3 нед	В 1-й день, повтор – каждые 3 нед

как триплетами (паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб; гемцитабин + цисплатин + бевацизумаб), так и дуплетами (доцетаксел + бевацизумаб; эрлотиниб – Тагс + бевацизумаб). Схемы и особенности назначения препаратов приведены в табл. 4.

Заключение

Диссеминированный НМРЛ чувствителен к противоопухолевым ХТ-препаратам. В 1-й линии терапии следует применять лекарственные дуплеты на основе платиновых производных – цисплатина или карбоплатина. Оба этих препарата на современном этапе являются

стандартными компонентами дуплетов. В качестве второго компонента комбинаций может использоваться любое из следующих лекарств: паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, винорелбин, пеметрексед, этопозид, иринотекан. Медиана общей выживаемости составляет 10 мес, годовая выживаемость достигает 30–38 %. Применение таргетных препаратов эрлотиниба и gefitiniba способствует увеличению медианы выживаемости у больных с мутациями EGFR, преимущественно при аденокарциномах легкого. При использовании бевацизумаба отмечено повышение активности ряда ХТ-комбинаций.

Таблица 3. Комбинации, не содержащие цисплатин или карбоплатин

DG	Доцетаксел (TXT)	Гемцитабин (GEM)
Премедикация	Дексаметазон – по 8 мг внутрь вечером накануне введения, утром перед введением, через час после введения и вечером в день введения и по одному разу на следующий день и через день после введения	Нет
Способ и время введения	В/в инфузия в течение 1 ч	В/в инфузия в течение 0,5–1 ч
Доза, мг/м ²	30	1000
Разведение	В 0,9 % растворе NaCl или 5 % декстрозы	В 25–100 мл 0,9 % раствора NaCl
Кратность	1, 8 и 15-й дни каждые 4 нед, повтор цикла – через 28 дней	1-й и 8-й дни, повтор цикла – через 28 дней
DV	Доцетаксел (TXT)	Винорелбин (VRB)
Премедикация	Дексаметазон – по 8 мг внутрь вечером накануне введения, утром перед введением, через час после введения и вечером в день введения и по одному разу на следующий день и через день после введения	Нет
Способ и время введения	В/в инфузия в течение 1 ч	В/в инфузия в течение 6–10 мин
Доза, мг/м ²	60–75	25
Разведение	В 0,9 % растворе NaCl или 5 % декстрозы; концентрация TXT в растворе 0,3–0,74 мг/мл	В 0,9 % растворе NaCl или 5 % декстрозы; концентрация VRB в растворе 0,5–3,0 мг/мл
Кратность	В 1-й и 8-й дни	В 1-й и 8-й дни
DI	Доцетаксел (TXT)	Иринотекан (IRI)
Премедикация	Дексаметазон – по 8 мг внутрь вечером накануне введения, утром перед введением, через час после введения и вечером в день введения и по одному разу на следующий день и через день после введения	Нет
Способ и время введения	В/в инфузия в течение 1 ч	В/в инфузия в течение 0,5–1 ч
Доза, мг/м ²	60	60
Разведение	В 0,9 % растворе NaCl или 5 % декстрозы	В 250 мг 5 % раствора декстрозы
Кратность	В 1-й и 8-й дни, повтор – каждые 3 нед	В 1-й и 8-й дни, повтор – каждые 3 нед
DM	Доцетаксел (TXT)	Митомоцин (MMC)
Премедикация	Дексаметазон – по 8 мг внутрь вечером накануне введения, утром перед введением, через час после введения и вечером в день введения и по одному разу на следующий день и через день после введения	Нет
Способ и время введения	В/в инфузия в течение 1 ч	В/в инфузия – медленно, через венозный катетер
Доза, мг/м ²	60	8
Разведение	В 0,9 % растворе NaCl или 5 % декстрозы	В 0,9 % растворе NaCl из расчета 2 мг активного вещества на 5 мл растворителя
Кратность	В 1-й день, повтор – каждые 4 нед	В 1-й день, повтор – каждые 4 нед
VT	Винорелбин (VRB)	Паклитаксел (TAX)
Премедикация	Нет	Дексаметазон – 20 мг внутрь накануне вечером и утром в день введения, дифенгидрамин – 50 мг в/в струйно перед введением, ранитидин – 50 мг или циметидин – 300 мг в/в на 25–100 мл 0,9 % раствора NaCl или 5 % декстрозы в течение 5–30 мин за 30 мин до введения TAX
Способ и время введения	В/в инфузия в течение 6–10 мин	В/в инфузия в течение 0,5–1 ч
Доза, мг/м ²	25	175
Разведение	В 0,9 % растворе NaCl или 5 % декстрозы; концентрация VRB в растворе 0,5–3,0 мг/мл	В 0,9 % растворе NaCl
Кратность	В 1-й и 2-й дни, повтор – каждые 3 нед	В 1-й день, повтор – каждые 3 нед
GV	Гемцитабин (GEM)	Винорелбин (VRB)
Премедикация	Нет	Нет
Способ и время введения	В/в инфузия в течение 0,5–2 ч	В/в инфузия в течение 6–10 мин
Доза, мг/м ²	1000	25
Разведение	В 25–100 мл 0,9 % раствора NaCl	В 0,9 % растворе NaCl или 5 % декстрозы; концентрация VRB в растворе 0,5–3,0 мг/мл
Кратность	В 1-й и 8-й дни	В 1-й и 8-й дни, повтор – каждые 3 нед

Таблица 3. (Окончание)

АО	Пеметрексед (Алимта, PEM)	Оксалиплатин
Премедикация	Для профилактики недостаточности фолатов за день и в день введения алиимты принимают фолиевую кислоту 0,5–1,0 мг и витамин В ₁₂ по 1000 мкг в/м 1 раз в 9 нед	Нет
Способ и время введения	В/в инфузия в течение 10 мин	В/в инфузия в течение 2 ч
Доза, мг/м ²	500	100
Разведение	В 10 мл 0,9 % раствора NaCl	В 10–20 мл 5 % раствора декстрозы до 5 мг/мл во флакон; для перфузии 250–500 мл 5 % раствора декстрозы
Кратность	В 1-й день, повтор – каждые 3 нед	В 1-й день, повтор – каждые 3 нед

Таблица 4. Таргетные препараты

PCB	Паклитаксел (TAX)	Карбоплатин (CBDCA)	Бевацизумаб (BV)
Премедикация	Дексаметазон – 20 мг внутрь накануне вечером и утром в день введения, дифенгидрамин – 50 мг в/в струйно перед введением, ранитидин – 50 мг или циметидин – 300 мг в/в на 25–100 мл 0,9 % раствора NaCl или 5 % декстрозы в течение 5–30 мин за 30 мин до введения TAX	Нет	Нет
Способ и время введения	В/в инфузия в течение 3 ч	В/в инфузия в течение ¼–½ ч	В/в инфузия в течение 1,5 ч
Доза	200 мг/м ²	Калькулируемая доза AUC-6	7,5 или 15 мг/кг
Разведение	В 0,9 % растворе NaCl или 5 % декстрозы в концентрации 0,3–1,2 мг/мл	В 50–150 мл 5 % раствора декстрозы	В 100 мл 0,9 % раствора NaCl
Кратность	В 1-й день, повтор – через 3 нед	В 1-й день, повтор – каждые 3 нед	В 1-й день, повтор – каждые 3 нед
GCB	Гемцитабин (GEM)	Цисплатин (DDP)	Бевацизумаб (BV)
Премедикация	Нет	До инфузии DDP: в/в гидратация > 1000 мл 0,9 % NaCl в течение 2–4 ч. После инфузии DDP: гидратация 1000 мл 0,9 % NaCl в течение 2–4 ч	Нет
Способ и время введения	В/в инфузия в течение 0,5–2 ч	В/в инфузия продолжительностью 1 ч	В/в инфузия в течение 1,5 ч
Доза	1250 мг/м ²	80 мг/м ²	7,5 или 15 мг/кг
Разведение	В 25–100 мл 0,9 % раствора NaCl	В 200 мл 0,9 % раствора NaCl	В 100 мл 0,9 % раствора NaCl
Кратность	В 1-й и 8-й дни	В 1-й день, повтор – каждые 3 нед	В 1-й день, повтор – каждые 3 нед
DB	Доцетаксел (TXT)	Бевацизумаб (BV)	
Премедикация	Дексаметазон – по 8 мг внутрь вечером накануне введения, утром перед введением, через час после введения и вечером в день введения и по одному разу на следующий день и через день после введения	Нет	
Способ и время введения	В/в инфузия в течение 1 ч	В/в инфузия в течение 1,5 ч	
Доза	30 мг/м ²	15 мг/кг	
Разведение	В 0,9 % растворе NaCl или 5 % декстрозы	В 100 мл 0,9 % раствора NaCl	
Кратность	В 1-й день, повтор – каждые 3 нед	В 1-й день, повтор – каждые 3 нед	
EB	Эрлотиниб (Tarce)	Бевацизумаб (BV)	
Премедикация		Нет	
Способ и время введения	Перорально во время еды	В/в инфузия в течение 1,5 ч	
Доза	150 мг	15 мг/кг	
Разведение	Нет	В 100 мл 0,9 % раствора NaCl	
Кратность	Ежедневно	В 1-й день, повтор – каждые 3 нед	

Примечание. В/в – внутривенно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Haddadin S., Perry M.C. History of small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2011;12(2):87–93.
2. Rosenblatt M.B. Lung cancer in the 19th century. *Bull Hist Med* 1964;38:395–25.
3. Morrison Davies H. Recent advances in the surgery of the lung and pleura. *Br J Surg* 1913;1(2):228–58.
4. Horn L., Johnson D.H., Evarts A. Graham and the first pneumonectomy for lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3268–75.
5. Doll R., Hill A.B. Smoking and carcinoma of the lung preliminary report. *BMJ* 1950;2:739–48.
6. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. *Global Cancer Statistics, 2002*. CA 2003;55:74–108.
7. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 году. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2010;21(2):52–86.
8. Berlin N.I., Buncher C.R., Fontana R.S. et al. The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program: results of the initial screen (prevalence): early lung cancer detection: introduction. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:545–9.
9. Fontana R.S., Sanderson D.R., Woolner L.B. et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991;67(4 Suppl):1155–64.
10. Melamed M.R., Flehinger B.J., Zaman M.B. et al. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984;86(1):44–53.
11. Eguchi K., Henschke C. Meeting Summary of the 12th International Conference on Screening for Lung Cancer: Nara, Japan, April 2005. *J Thorac Oncol* 2006;1:190–7.
12. Karnofsky D.A., Craven L.F., Burchenal J.A. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948;1:634–51.
13. *Lung Cancer*. Dana-Farber Cancer Institute. A. Skarin, P. Lorigan, eds. Elsevier, 2007.
14. Bonomi P., Kim K., Fairclough D., et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000;18(3):623–31.
15. Rossel R., Gatzemeier U., Betticher D.C., et al. Phase III randomized trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002;13(10):1539–49.
16. Shiller J.H., Harrington D., Belani C.P., et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92–8.
17. Fossella F., Pereira J.R., von Pawel J., et al. Randomized multinational phase III study of docetaxel + platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3016–27.
18. Sandler A.B., Nemunaitis J., Denham C., et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2000;18:122–30.
19. Wozniak A.J., Crowley J.J., Balcerzak S.P., et al. Randomized trial comparing cisplatin + cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16(17):2459.
20. Nagao K.A., Fukuoka M., Fujita A., et al. A phase II study of irinotecan combined with cisplatin in non-small cell lung cancer. *CPT-11 Lung Cancer Study Group. Gan To Kagaku Ryoho* 2000;27(3):413–21.
21. Kelly K., Granley J., Bunn P.A. Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001;19(13):3210–8.
22. Pallis A.G., Syrigos K., Kotsakis A. et al. Second-line paclitaxel/carboplatin versus vinorelbine/carboplatin in the patients who have advanced non-small-cell lung cancer pretreated with non-platinum based chemotherapy: a multicenter randomized phase II study. *Clin Lung Cancer* 2011;12(2):100–9.
23. Herbst R.S., Langer C.J. Epidermal growth factor receptors as a target for cancer treatment: the emerging role of IMC-C225 in the treatment of lung and head and neck cancers. *Semin Oncol* 2002;29(1 Suppl 4):27–36.
24. Sederholm C., Hillerdal G., Lamberg K., et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus gemcitabine alone in treatment of locally advanced or metastatic NSCLC: the Swedish lung cancer group. *J Clin Oncol* 2005;23:8380–8.
25. *Cancer – matrix manual*. 5th edition – a multidisciplinary. E.H. Lin, R. Losano, eds. Advanced Medical Pub Inc, 2010.
26. Kosmas C., Tsavaris N., Vadiaka M., et al. Gemcitabine and docetaxel as second-line chemotherapy for patients with non-small-cell lung carcinoma who fail prior paclitaxel plus platinum-based regimens. *Cancer* 2001;92(11):2902–10.
27. Muñoz A., Rubio I., Mañé J.M., et al. Phase II study of docetaxel/vinorelbine in patients with non-small-cell-lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Clin Lung Cancer* 2002;4(3):168–73.
28. Azzoli C.G., Baker S. Jr., Temin S., et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6251–66.
29. Beretta G. *Mitomycin C.: fifty years' medical experience*. Turin: Edizioni Minerva Medica, 2004.
30. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний*. Под ред. Н.И. Переводчикова. М.: Практическая медицина, 2011.
31. Katakani N., Nishimura T., Sigiura T. et al. Vinorelbine plus gemcitabine in the treatment of chemotherapy naive stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. Available from: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=10&abstractID=2773
32. Dasonville O., Bozec A., Fischel J.L., Milano G. EGFR targeting therapies: monoclonal antibodies versus tyrosine kinases inhibitors. Similarities and differences. *Grit Rev Oncol Hemat* 2007;62(1):53–61.
33. Fukuoka M., Yano S., Giaccone G., et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 2003;21(12):2237–46.
34. Perer-Soler R., Chachoua A., Hammond L.A., et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3238–47.
35. Thatcher N., Chang A., Parikh P., et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366(9496):1527–37.
36. Stewart D.J. Targeted therapy in non-small cell lung cancer. In: *Targeted Cancer Therapy*. Kurzrock R. and Markman M. eds. Humana Press, 2008.
37. Sandler A., Gray R., Perry M.C., et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355(24):2542–50. *Eur Heart J* 2009;30(19):2369–413.