



Диссеминированный немелкоклеточный рак легкого, возможности лекарственной терапии в первой декаде XXI века

А.М. Гарин, Р.Ю. Насырова

Адрес для переписки: Август Михайлович Гарин, agarin@mail.ru

В статье обсуждаются вопросы лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Приведены режимы терапии НМРЛ с указанием дозы лекарств, эффективности, медианы выживаемости, основных проявлений токсичности. В первой линии терапии диссеминированного НМРЛ применяются лекарственные дуплеты на основе цисплатина или карбоплатина, в качестве второго компонента платиновых комбинаций могут использоваться паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, винорелбин, пеметрексед, этопозид или иринотекан. Во второй линии терапии применяются комбинации, не содержащие цисплатин или карбоплатин. Таргетные препараты эрлотиниб и gefитиниб увеличивают медиану выживаемости у больных с мутациями EGFR преимущественно при аденокарциномах легкого. Бевацизумаб повышает активность ряда химиотерапевтических комбинаций.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, таргетная терапия

Рак легкого (РЛ) – наиболее распространенная опухоль в мире: ежегодно от этой болезни умирают более 1,5 млн человек (1 790 000 – в 2008 г.). РЛ – главный онкологический киллер у мужчин. У женщин РЛ также «захватил онкологический эшафот», потеснив «палачей меньшего масштаба» – рак шейки матки, рак яичников, рак толстой кишки [1]. Соответствует мировым тенденциям и Россия: по данным за 2008 г.,

РЛ диагностирован у 56 767 человек (20,4% от всех опухолей у мужчин и 3,9% – у женщин). От РЛ умерли 51 364 больных, что составило 27,8% в структуре онкологической смертности у мужчин и 7% – у женщин [2]. Хотя наша статья посвящена проблемам лекарственной терапии, обозначим исторические вехи этой ужасной болезни. 1492 г. – Христофор Колумб получил «в подарок» от американских

индейцев сушеные листья табака. В XVI веке «отравы» распространилась в Европе, а затем и в мире [3]. Как самостоятельную болезнь РЛ впервые описал R.T. Laennec в 1815 г. [4].

В 1913 г. впервые в мире выполнена лобэктомия, а в 1933 г. – пульмонэктомия по поводу рака легкого [5, 6]. В 1950 г. R. Doll и A.V. Hill доказали роль табакокурения в возникновении РЛ [7].

В 1954–1962 гг. прошлого века патологи выделили 2 формы РЛ – мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Клиницисты подхватили эту классификацию, поскольку эти 2 формы существенно различались по клиническому течению, симптоматике и возможностям хирургического, лучевого и лекарственного лечения. К НМРЛ относят плоскоклеточный рак, аденокарциномы и крупноклеточный рак.

РЛ возникает из мультипотентных стволовых клеток бронхиального эпителия; мелкоклеточный – в центральных крупных проводящих воздух бронхах, плоскоклеточный – в сегментарных проксимальных бронхах, аденокарциномы – в периферических бронхах и бронхиолах.

МРЛ диагностируется у 15% больных РЛ, НМРЛ – у 75–80%. В настоящее время признана гетеро-



генность НМРЛ из-за различий в молекулярной характеристике подтипов, в ответе субвариантов на одну и ту же терапию, в сроках жизни. По всей видимости, термин «немелкоклеточный рак легкого» скоро выйдет из употребления. Однако пока он широко распространен, мы остановимся на анализе терапевтических вмешательств при этой форме РЛ.

Первый опыт химиотерапии НМРЛ связывают с азотистыми производными иприта в 40-х годах прошлого века [8].

Опустим подробности создания и применения разных химиопрепаратов [9] и перейдем к описанию дуплетов лекарств, построенных на основе платиновых производных (цисплатина и карбоплатина). Эти производные признаны стандартными компонентами двойными комбинаций, применяемых в первой линии терапии НМРЛ, второй участник дуплета может варьироваться.

Многие больные РЛ первично диагностируются в поздних стадиях. В России в 2008 г. III и IV стадии зарегистрированы при первичном обращении больных в 46,3% случаев. Кроме того, у большинства пациентов II и III стадий разовьются рецидивы и метастазы после хирургического лечения: во II стадии – в 50%, в III стадии – в 70%.

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

В арсенале лекарственной терапии НМРЛ – дуплеты, построенные на основе цисплатина и карбоплатина, дуплеты, не содержащие цисплатин или карбоплатин, применяемые обычно во второй линии терапии, и таргетные препараты, назначаемые раздельно или в комбинации с химиотерапией.

В обзоре мы укажем дозы лекарств, эффективность отдельных режимов, медианы выживаемости – безрецидивную и общую, годовичную и иногда двухгодичную выживаемость, основные проявления токсичности комбинаций.

Дуплеты на основе цисплатина (DDP)

Схема 1. EP – этопозид (VP-16) + цисплатин

VP-16 – внутривенная инфузия в течение более часа в дозе 120 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни. Препарат растворяется в 0,9%-ном растворе хлорида натрия (NaCl) в концентрации 0,2–0,4 мг/мл.

DDP – введению цисплатина предшествует внутривенная гидратация – введение >1000 мл 0,9%-ного раствора NaCl в течение 2–4 часов. Затем следует внутривенная инфузия цисплатина в течение 60 минут в дозе 60 мг/м², растворенном в 150 мл 0,9%-ного раствора NaCl. После инфузии цисплатина вновь проводится гидратация 1000 мл 0,9%-ного раствора NaCl в течение 2–4 часов.

Курс терапии повторяют каждые 3 недели.

Эффект регистрируется в 38%, стабилизация – в 29% случаев; медиана общей выживаемости составляет 7,5 месяца, годовичная выживаемость – 32%.

Токсичность 3–4-й степени: рвота – 10%, гранулоцитопения – 60%, тромбоцитопения – 24% [10].

Схема 2. TP – паклитаксел (TAX) + цисплатин

TAX – введению препарата предшествует премедикация – дексаметазон 20 мг внутрь накануне вечером и утром в день введения TAX, дифенгидрамин 50 мг внутривенно струйно перед введением паклитаксела, ранитидин 50 мг или циметидин 300 мг внутривенно в 25–100 мл 0,9%-ного раствора NaCl или 5%-ного раствора декстрозы в течение 5–30 минут за 30 минут до введения TAX. Паклитаксел вводят в дозе 200 мг/м² в 0,9%-ном растворе NaCl или 5%-ном растворе декстрозы в течение 3 часов в 1-й день, повторно через 3 недели. Концентрация таксола в растворе – 0,3–1,2 мг/мл.

DDP – гидратация до и после введения цисплатина описана в схеме 1. DDP вводится в дозе 80 мг/м² внутривенно в 1-й день в течение 30 минут в 100–250 мл 0,9%-ного

раствора NaCl, вливания препарата повторяют через 3 недели.

Эффект регистрируется в 28% случаев, медиана времени до прогрессирования – 4,2 месяца, медиана общей выживаемости – 9,8 месяца, годовичная выживаемость – 38%, двухгодичная – 15%.

Токсичность 3–4-й степени: нейтропения – 51%, фебрильная нейтропения – 4%, анемия – 9%, тошнота/рвота – 14%, артралгия/миалгия – 9%, астения – 10%, периферическая нейропатия – 7% [11].

Схема 3. DP – доцетаксел (ТХТ) + цисплатин

ТХТ – введению доцетаксела предшествует премедикация – дексаметазон 8 мг внутрь вечером накануне введения ТХТ, 8 мг внутрь утром перед введением, 8 мг внутрь через час после введения и 8 мг вечером в день введения доцетаксела и по 8 мг внутрь по одному разу на следующий день и через день после. Доцетаксел вводится внутривенно по 75 мг/м² в 1-й день каждые 3 недели. Инфузия длится более часа. Препарат растворяется в 0,9%-ном растворе NaCl в концентрации 0,3–0,74 мг/мл.

DDP – гидратация до введения цисплатина и после описана в схеме 1. Препарат назначается в дозе 75 мг/м² в 100–250 мл 0,9%-ного раствора NaCl в 1-й день. Повторные введения – через 3 недели.

Эффект регистрируется в 31,7% случаев, медиана общей выживаемости составляет 11,3 месяца, годовичная выживаемость – 46%, двухгодичная – 21%.

Токсичность: нейтропения 3–4-й степени отмечается в 74,8%, анемия – 6,9%, тромбоцитопения – 2,7%, инфекция – 8,4%, рвота – 7,9%, легочная токсичность – 9,6%, диарея – 6,7%, астения – 12,3% случаев [12, 13].

Схема 4. GP – гемцитабин (GEM) + цисплатин

GEM – внутривенная инфузия 1000 мг/м² в течение 30–60 минут в 0,9%-ном растворе NaCl в 1, 8, 15-й дни.

ОНКОЛОГИЯ



DDP – 100 мг/м² в 100–250 мл 0,9%-ного раствора NaCl в течение 30–120 минут. Гидратация до цисплатина и после него описана в схеме 1. Цикл повторяют каждые 28 дней. Эффективность отмечается в 30,4% случаев, медиана безрецидивной выживаемости составляет 5,6 месяца, медиана общей выживаемости – 9,1 месяца, одногодичная выживаемость – 39%. Побочные эффекты 3–4-й степени: гранулоцитопения – 56,8%, тромбоцитопения – 50,4%, анемия – 25%, фебрильная нейтропения – 4,6%, рвота – 23%, одышка – 7% [14].

Схема 5. VP – винорелбин (VRB) + цисплатин

VRB – внутривенная инфузия 25 мг/м² в течение 6–10 минут в 0,9%-ном растворе NaCl или 5%-ном растворе декстрозы (концентрация препарата 0,3 мг/мл). Препарат вводится в 1, 8 и 15-й дни каждые 28 дней.

DDP – внутривенная инфузия 100 мг/м² в 100–250 мл 0,9%-ного раствора NaCl в течение 1 часа в 1-й день. Повторное введение каждые 28 дней. Гидратация до и после DDP описана в схеме 1.

Эффективность – 26%, медиана времени до прогрессирования – 4 месяца, медиана общей выживаемости – 8 месяцев, одногодичная выживаемость – 36%, двухгодичная выживаемость – 12%.

Побочные эффекты 3–4-й степени: гранулоцитопения – 59%, тромбоцитопения – 5%, анемия – 21%, рвота – 20%, запоры – 3%, флебиты – 3% [13, 15].

Схема 6. IP – иринотекан (Iri) + цисплатин

Iri – 60 мг/м² внутривенно в 1, 2 и 15-й дни каждые 4 недели, растворяется в 250 мг 5%-ного раствора декстрозы.

DDP – 80 мг/м² растворяется в 120 мл 0,9%-ного раствора NaCl и вводится внутривенно в течение 30 минут в 1-й день, повторные введения через 4 недели. Гидратация до и после DDP описана в схеме 1. Эффект – 29%, медиана общей выживаемости – 11–12 месяцев, через 1 год выживают 37% [16].

Дуплеты на основе карбоплатина

Схема 7. PC – паклитаксел + карбоплатин (CBDCA)

TAX – 175–225 мг/м² растворяют в 0,9%-ном растворе NaCl или 5%-ном растворе декстрозы в концентрации 0,3–1,2 мг/мл и вводят внутривенно инфузионно в течение 3 часов в 1-й день, повторяют через 3 недели.

CBDCA в калькулируемой дозе AUC 6 (англ. area under curve – площадь под кривой) вводится инфузионно – 50–150 мл в 5%-ном растворе декстрозы в течение 15–30 минут в 1-й день, повтор каждые 3 недели.

В 1-й линии терапии общий эффект составляет 25–32%, медиана времени до прогрессирования – 6,5 месяца, медиана общей выживаемости – 8,6–11 месяцев, 1 год выживают 36% больных. Во 2-й линии терапии общий эффект – 18,6%, медиана времени до прогрессирования – 3,5 месяца, медиана общей выживаемости – 7,8 месяца.

Побочные эффекты 3 и 4-й степени: нейтропения – 57%, тромбоцитопения – 10%, анемия – 13%, рвота – 4%, сенсорная нейропатия – 13%, гипонатриемия – 3% [17, 18].

Для более дозированного карбоплатина – не по площади тела, а в зависимости от уровня клубочковой фильтрации – используется специальная формула Калверта (Calvert):

доза CBDCA =

(клиренс креатинина + 25) × AUC, где AUC – это площадь под прямой 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 CBDCA для этого пациента будет равна (60 + 25) × 6 для комбинированной терапии и (60 + 25) × 7 для монорежима, соответственно 510 мг и 595 мг.

Клиренс креатинина (скорость клубочковой фильтрации, СКФ) рассчитывается по формуле Кокрофта (Cockcroft):

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

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

Доза креатинина (мг) = (СКФ + 25) × AUC,

где AUC – это площадь под прямой.

Схема 8. DC – доцетаксел + карбоплатин

TXT – внутривенная инфузия 75 мг/м² в 0,9%-ном растворе NaCl или 5%-ном растворе декстрозы в течение часа в 1-й день. Концентрация раствора – 0,3–0,74 мг/мл. Цикл повторяют каждые 3 недели. Премедикация перед введением доцетаксела указана в схеме 3.

CBDCA – в дозе AUC 6 – внутривенная инфузия в 5%-ном растворе декстрозы в течение 15–30 минут в 1-й день. Дозы карбоплатина повторяют 1 раз в 3 недели.

Эффект – 24%, медиана времени до прогрессирования – 5 месяцев, медиана общей выживаемости – 9,4 месяца.

Возможные осложнения 3 и 4-й степени: миелосупрессия, фебрильная нейтропения, анемия, легочная токсичность [19].

Схема 9. GC – гемцитабин + карбоплатин

GEM – внутривенная инфузия 1000 мг/м² в 25–100 мл 0,9%-ного раствора NaCl в течение 30–60 минут в 1 и 8-й дни.

CBDCA – внутривенная инфузия в течение 15–30 минут в дозе AUC 5 в 50–150 мл 5%-ного раствора декстрозы в 1-й день.

Цикл повторяют каждые 3 недели. Эффект – 29,2%, медиана времени до прогрессирования – 4,75 месяца, медиана общей выживаемости – 8 месяцев.

Возможные осложнения 3–4-й степени: миелосупрессия, тромбоцитопения, анемия [20].

Схема 10. VC – винорелбин + карбоплатин

VRB – 45 мг/м² внутрь в 1 и 15-й дни и CBDCA в дозе AUC 3 внутривенно в 1 и 15-й дни. Цикл повторяют с интервалом в 2 недели.



Эффект – 7,7%, медиана времени до прогрессирования – 3,6 месяца, медиана общей выживаемости – 7,6 месяца. Побочные эффекты 3 и 4-й степени: нейтропения – 12,8% [21].

Схема 11. АС – Алимта (пеметрексед, PEM) + карбоплатин

PEM – 600 мг/м² вводится внутривенно в течение 10 минут в 0,9%-ном растворе NaCl 1 раз в 3 недели. Для профилактики недостаточности фолатов за день и в день введения Алимты принимают фолиевую кислоту 0,5–1,0 мг и витамин В₁₂ по 1000 мкг внутримышечно 1 раз в 9 недель.

СВДСА – внутривенная инфузия препарата в дозе АUC 6, растворенного в 50–150 мл 5%-ного раствора декстрозы, в течение 15–30 минут в 1-й день.

Введение обоих препаратов повторяют каждые 3 недели.

Эффект – 25%, выживаемость без прогрессирования – 4,9 месяца, общая выживаемость – 7,3 месяца. Побочные эффекты 3 и 4-й степени: нейтропения, анемия [21].

Комбинации, не содержащие цисплатин или карбоплатин

Схема 12. DG – доцетаксел + гемцитабин

ТХТ – внутривенная инфузия 30 мг/м² в 0,9%-ном растворе NaCl или 5%-ном растворе декстрозы в течение 1 часа в 1, 8 и 15-й дни. Премедикация доцетаксела описана в схеме 3.

GEM – внутривенная инфузия 1000 мг/м² в 0,9%-ном растворе NaCl в течение 30–60 минут в 1 и 8-й день. Цикл повторяют каждый 28-й день.

Эффект при 2-й линии терапии – 34%, медиана общей выживаемости – 8 месяцев, одногодичная выживаемость – 28%.

Побочные эффекты 3 и 4-й степени: тромбоцитопения – 11%, астенция – 14%, миалгия – 5% [22].

Схема 13. DV – доцетаксел + винорелбин

ТХТ – внутривенная инфузия 60–75 мг/м² в 0,9%-ном растворе

NaCl или 5%-ном растворе декстрозы в течение часа в 1-й день; концентрация доцетаксела в растворе – 0,3–0,74 мг/мл. Премедикация описана в схеме 3.

VRB – 25 мг/м² в 0,9%-ном растворе NaCl или 5%-ном растворе декстрозы, концентрация препарата в растворе – 0,5–3,0 мг/мл.

Оба препарата вводятся в 1 и 8-й дни.

Эффективность во 2-й линии терапии – 12,5%, медиана времени до прогрессирования – 5,5 месяца, медиана общей выживаемости – 7 месяцев.

Побочные эффекты 3 и 4-й степени: нейтропения – 24%, фебрильная нейтропения – 21% [23].

Схема 14. DI – доцетаксел + иринотекан

ТХТ – внутривенная инфузия 60 мг/м² в 0,9%-ном растворе NaCl или 5%-ном растворе декстрозы в течение часа в 8-й день. Премедикация доцетаксела описана в схеме 3.

Iri – внутривенно по 60 мг/м² в 1 и 8-й дни.

Цикл повторяют каждые 3 недели. Эффект зарегистрирован в 35,2% случаев, медиана общей выживаемости – 9 месяцев, 1 год выживают 41,4%.

Побочные эффекты: нейтропения – 85,2% (разной степени), диарея [24].

Схема 15. DM – доцетаксел + митомицин (ММС)

ТХТ – 75 мг/м² внутривенно с премедикацией в 1-й день. ММС – 8 мг/м² внутривенно в 1-й день. Митомицин вводят медленно в растворе, через венозный катетер из-за раздражающего действия на вены.

Цикл повторяют каждые 4–5 недель.

Эффект отмечен в 42% случаев, по данным японских авторов; не подтвержден в других исследованиях [25].

Схема 16. VT – винорелбин + паклитаксел

VRB – внутривенная инфузия 25 мг/м² в 0,9%-ном растворе NaCl

или 5%-ном растворе декстрозы в течение 5–10 минут в 1 и 2-й дни. TAX – внутривенная инфузия 175 мг/м² в 1-й день.

Цикл повторяют каждые 3 недели. Эффект – 27%, стабилизация – 30% [26].

Схема 17. GV – гемцитабин + винорелбин

GEM – 1000 мг/м² внутривенно в 1 и 8-й дни.

VRB – 25 мг/м² в 1 и 8-й дни.

Цикл повторяют каждые 3 недели. Эффект – 22%, стабилизация – 43%. Осложнения 3 и 4-й степени: нейтропения – 64%, анемия – 16%, инфекция – 10%, гепатотоксичность – 7% [27].

Схема 18. AO – пеметрексед (Алимта) + оксалиплатин (ОХА)

PEM – 500 мг/м², десятиминутная внутривенная инфузия, растворяется в 10 мл 0,9%-ного раствора NaCl, в 1-й день. О витаминной профилактике см. схему 11.

ОХА – 100 мг/м², двухчасовая внутривенная инфузия в 5%-ном растворе декстрозы, в 1-й день.

Цикл повторяют каждые 3 недели. Эффект – 28%, медиана времени до прогрессирования – 4,9 месяца, медиана общей выживаемости – 7 месяцев.

Побочные эффекты 3 и 4-й степени: нейтропения, анемия [21].

Таргетные препараты в терапии НМРЛ

В течение последних лет как опция лечения НМРЛ получила развитие таргетная терапия. В арсенале противораковых препаратов при этой форме рака – эрлотиниб (Тарцева), gefitinib (Иресса) и bevacizumab (Авастин).

Мишень первых двух препаратов – EGFR (epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста), который экспрессируется в 58% случаев при плоскоклеточном раке легкого и в 39% при аденокарциноме легкого.

Эрлотиниб и gefitinib – малые молекулы, тормозящие тирозинкиназный домен рецепторов, следствием чего является инактивация

Онкология



сигнальных белков, стимулирующих опухолевую пролиферацию.

Стали известны молекулярные маркеры, которые предсказывают активность этих двух препаратов при НМРЛ, – это мутации EGFR в 19 и 21-м экзонах. Так, было показано, что Иресса приводит к эффекту при наличии указанных мутаций в 70% случаев, а без мутаций только в 10%. Аналогичные данные получены и от применения Тарцевы. Среди других молекулярных факторов, по-видимому, связанных с эффектом этих препаратов, – амплификация EGFR, полисомия 7-й хромосомы, гиперэкспрессия гена *pten*, позитивный E-cadherin, мутации Trp53.

Определены клинические факторы, связанные с благоприятным исходом терапии Тарцевой и Ирессой: больные азиатской расы; с аденокарциномой, особенно с ее вариантом – бронхиоло-альвеолярным раком; женский пол, без анамнеза табакокурения, с малой потерей веса, не получавшие ранее химиотерапию.

Доказана эффективность антиангиогенного фактора бевацизумаба при НМРЛ, при сочетании с химиотерапией медиана выживаемости превышает 12 месяцев [28, 29, 30, 31, 32, 33].

Ниже представлены комбинационные режимы бевацизумаба.

Схема 19. РСВ – паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб (Bv)

TAX – 200 мг/м² внутривенно в 1-й день.

CBV – 6 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Bv – внутривенная инфузия 15 мг/кг в 100 мл 0,9%-ного раствора NaCl. Первое введение бевацизумаба осуществляется в течение 90 минут, при хорошей переносимости время последующих инфузий уменьшается до 60 и 30 минут. Цикл повторяют каждые 3 недели.

Схема 20. GCB – гемцитабин + цисплатин + бевацизумаб

GEM – 1250 мг/м² внутривенно в 1 и 8-й дни.

DDP – 80 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Bv – внутривенная инфузия 7,5 мг/кг или 15 мг/кг в 1-й день.

Цикл повторяют каждые 3 недели.

Схема 21. DB – доцетаксел + бевацизумаб

TXT – 75 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Bv – 15 мг/кг внутривенно в 1-й день.

Цикл повторяют каждые 3 недели.

Схема 22. EB – эрлотиниб (Tarс) + бевацизумаб

Tarс – по 150 мг внутрь ежедневно. Bv – 15 мг/кг внутривенно в 1-й день.

Повторяют каждые 3 недели.

Заключение

Диссеминированный НМРЛ чувствителен к химиотерапевтическим противоопухолевым препаратам. В первой линии терапии следует применять лекарственные дуплеты на основе платиновых производных – цисплатина или карбоплатина. Эти 2 препарата на современном этапе являются стандартным компонентом дуплетов. В качестве второго компонента комбинаций может быть любое из названных далее лекарств – паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, винорелбин, пеметрексед, этопозид, иринотекан. Медиана общей выживаемости равна 10 месяцам, годовая выживаемость достигает 30–38%. Таргетные препараты эрлотиниб и gefitinib увеличивают медиану выживаемости у больных с мутациями EGFR преимущественно при аденокарциномах легкого. Бевацизумаб повышает активность ряда химиотерапевтических комбинаций. ☺

Литература

1. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61. № 2. P. 69–90.
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 году // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2010. Т. 2. Прил. 1.
3. Haddadin S., Perry M.C. History of small-cell lung cancer // *Clin. Lung Cancer.* 2011. Vol. 12. № 2. P. 87–93.
4. Rosenblatt M.B. Lung cancer in the 19th century // *Bull. Hist. Med.* 1964. Vol. 38. P. 395–425.
5. Davies H. Recent advances in the surgery of the lung and pleura // *Br. J. Surg.* 1913. Vol. 1. P. 228–257.
6. Horn L., Johnson D.H., Everts A., Graham and the first pneumonectomy for lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 19. P. 3268–3275.
7. Doll R., Hill A.B. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report // *BMJ.* 1950. Vol. 2. № 4682. P. 739–748.
8. Karnofsky D.A., Craven L.F., Burchenal J.A. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma // *Cancer.* 1948. Vol. 1. P. 634–651.
9. Lung Cancer: Dana Farber Cancer Institute Handbook / Ed. by P. Lorigan. Elsevier, 2007.
10. Bonomi P., Kim K., Chang A., Johnson D. Phase III trial comparing etoposide cisplatin versus taxol with cisplatin-G-CSF versus taxol-cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial // *Proc. ASCO.* 1996. Vol. 15. P. 382. Abstr. 1145.
11. Rosell R., Gatzemeier U., Betticher D.C. et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 13. № 10. P. 1539–1549.
12. Schiller 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. Vol. 346. № 2. P. 92–98.
13. Fossella F., Pereira J.R., von Pawel J. et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 16. P. 3016–3024.
14. 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 // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. № 1. P. 122–130.
15. Wozniak A.J., Crowley J.J., Balcerzak S.P. et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. № 7. P. 2459–2465.
 16. Nagao K., 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. Vol. 27. № 3. P. 413–421.
 17. Kelly K., Crowley 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. Vol. 19. № 13. P. 3210–3218.
 18. Pallis A.G., Syrigos K., Kotsakis A. et al. Second-line paclitaxel/carboplatin versus vinorelbine/carboplatin in 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. Vol. 12. № 2. P. 100–105.
 19. Van Putten J. et al. Phase II study of docetaxel and carboplatin combination as second line treatment in metastatic non-small cellular lung cancer // *Prog. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 21. Abstr. 2167.
 20. Sederholm C., Hillerdal G., Lamberg K. et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 33. P. 8380–8388.
 21. Cancer – Matrix Manual / Ed. by E.H. Lin. 5th ed. Madison, WI: Advanced Medical Pub. Inc, 2010.
 22. Tsavaris N., Kosmas C., Vadiaka M. et al. Gemcitabine and docetaxel as second-line chemotherapy in NSCLC failing prior paclitaxel plus platinum based regimens // *Prog. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 20. Abstr. 1360.
 23. Lopez-Vivanco G., Muñoz A., Abon G. et al. Second line chemotherapy with docetaxel (D) and vinorelbine (V) for non-small-cell cancer previously treated with platinum-based chemotherapy // *Prog. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 20. Pt. 2. P. 268b. Abstr. 2822.
 24. Miller V.A., Azzoli C.G. *Advances in the metastatic NSCLC // Lung Cancer* / Ed. by R.J. Ginsberg. Hamilton: BC Decker, 2002.
 25. Beretta G. *Mitomycin C.* Turin: Edizioni Minerva Medica, 2004.
 26. Бычков М.Б. Немелкоклеточный рак легкого // Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчикова. М., 2011.
 27. Katakani N., Nishimura T., Sigiura T. et al. Vinorelbine plus gemcitabine in the treatment of chemotherapy naive stage IIIB/IV NSCLC // *Prog. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 20. Abstr. 2773.
 28. Dassonville O., Bozec A., Fischel J.L., Milano G. EGFR targeting therapies: monoclonal antibodies versus tyrosine kinase inhibitors. Similarities and differences // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007. Vol. 62. № 1. P. 53–61.
 29. 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) // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 12. P. 2237–2246.
 30. Pérez-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. Vol. 22. № 16. P. 3238–3247.
 31. 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. Vol. 366. № 9496. P. 1527–1537.
 32. Stewart D.J. Targeted therapy in non-small cell lung cancer // *Targeted Cancer Therapy* / Ed. by R. Kurzrock, M. Markman. Humana Press, 2008.
 33. 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. Vol. 355. № 24. P. 2542–2550.

Disseminated non-small-cell lung cancer: drug therapy in the first decade of the 21st century

A.M. Garin, R.Yu. Nasyrova

Federal state budgetary institution 'N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences'

Contact person: Avgust Mikhaylovich Garin, agarin@mail.ru

The article addresses drug therapy of non-small-cell lung cancer (NSCLC). Doses, regimens, efficacy data, median survival and common toxicity reactions are discussed. Cisplatin-based or carboplatin-based double combinations are used as first-line treatment of disseminated NSCLC; paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine, pemetrexed, etoposide or irinotecan may be added as second components of platinum-based combinations. For the second-line therapy non-cisplatin-based or non-carboplatin-based combinations are used. Targeted agents erlotinib and gefitinib improve median survival predominantly in lung adenocarcinoma patients with EGFR mutations. Bevacizumab improves activity of number of chemotherapeutic combinations.

Key words: non-small-cell lung cancer, chemotherapy, targeted therapy

ОНКОЛОГИЯ