



# Применение бевацизумаба и пеметрекседа в первой линии терапии и в поддерживающей терапии немелкоклеточного рака легкого: обсуждение клинических случаев

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Д.А. Богомолов,  
И.Д. Климова, С.С. Сидорова, Е.А. Лихова

Адрес для переписки: Денис Юрьевич Юкальчук, dyuyu558@mail.ru

*В статье разбираются клинические случаи, иллюстрирующие эффект назначения цисплатина, пеметрекседа, бевацизумаба в качестве первой линии терапии у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, с последующим переводом на поддерживающую терапию (бевацизумаб + пеметрексед) до прогрессирования заболевания.*

*Поддерживающая терапия пеметрекседом и бевацизумабом используется у пациентов, получавших эти препараты с эффектом в первой линии терапии, хорошо переносится и приводит к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению со стандартными схемами лечения.*

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, цисплатин, пеметрексед, бевацизумаб

## Введение

Актуальность проблемы рака легкого в Иркутской области связана с ростом заболеваемости, высокой смертностью и неудовлетворительными результатами лечения. Рак легкого занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости мужчин Иркутской области – 49,29% (в общем по России – 39,19%), он же остается лидером среди причин смертности от злокачественных опухолей – 39,0% (в общем по России – 35,28%) [1, 2]. Более 60% больных немелкокле-

точным раком легкого обращаются с распространенным опухолевым процессом в III или IV стадии заболевания [1, 2]. При стандартной терапии платиновыми режимами данная группа пациентов имеет медиану выживаемости 8–10 месяцев, а время до прогрессирования составляет 4–6 месяцев [3].

В связи с неизлечимостью заболеванием и в целом непродолжительным выживанием больных распространенным немелкоклеточным раком легкого основными целями лечения являются максималь-

ное продление жизни, облегчение симптомов заболевания и сохранение качества жизни [4]. Очевидно, что терапия должна быть короткой по продолжительности, чтобы уменьшить потенциальную токсичность. Рекомендуется не более 4–6 циклов, в зависимости от эффекта от лечения, с последующим переводом на поддерживающую терапию [5].

Комбинация «пеметрексед + цисплатин» наиболее эффективна при неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого [4]. Использование бевацизумаба в первой линии лечения и поддерживающей терапии немелкоклеточного рака легкого увеличивает медиану общей выживаемости и выживаемости до прогрессирования [4].

Рассмотрим клинические случаи пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, которые демонстрируют эффективность использования в первой линии терапии препаратов (бевацизумаб + пеметрексед + цисплатин) до 4 курсов с последующим переводом на поддерживающую терапию (бевацизумаб + пеметрексед) до прогрессирования заболевания [6, 7].



### Клинические случаи

**Случай 1.** Мужчина, пенсионер, курильщик с 40-летним стажем, возраст 68 лет. Впервые обратился в клинику в ноябре 2009 г. с жалобами на кашель с отхождением слизистой мокроты, осиплость голоса, одышку при небольшой физической нагрузке, похудание за 1 год на 10 кг.

При фибробронхоскопии выявлена опухоль верхнедолевого бронха левого легкого с распространением на междолевую шпору и дистальную часть левого главного бронха. Цитологически: картина аденокарциномы. Гистологически: немелкоклеточная карцинома легкого G3. Результаты компьютерной томографии: верхняя доля левого легкого в ателектазе и представлена образованием треугольной формы, при этом верхнедолевой бронх конически сужен за счет перибронхиального роста опухоли, центральный рак левого верхнедолевого бронха с множественными метастазами в паренхиму легких, лимфатические узлы, тело пятого поясничного позвонка.

Проведено четыре курса полихимиотерапии по схеме: бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в 1 раз в 21 день, пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 21 день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 21 день. На фоне лечения кашель и одышка купировались, на контрольной компьютерной томографии – верхняя доля левого легкого расправлена, ателектаз купирован (рис. 1). Учитывая эффект на фоне первой линии химиотерапии, пациент переведен на поддерживающую терапию «бевацизумаб + пеметрексед» в прежних дозах.

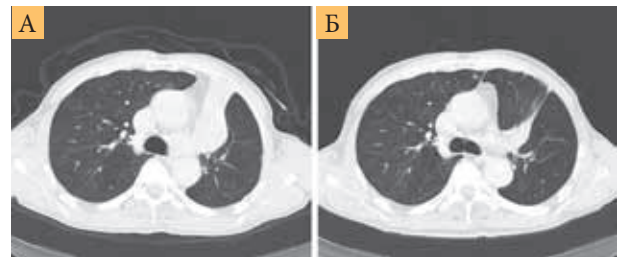
В декабре 2012 г. перенес операцию по поводу гангренозного аппендицита, разлитого гнойного перитонита. Были выполнены аппендэктомия, санация и дренирование брюшной полости. Это не повлияло на основное лечение, после месячного перерыва химиотерапия была продолжена без коррекции доз.

Ситуация на январь 2014 г.: пациент жив, с момента постановки диагноза немелкоклеточного рака легких IV стадии прошло более 4 лет без прогрессирования, масса

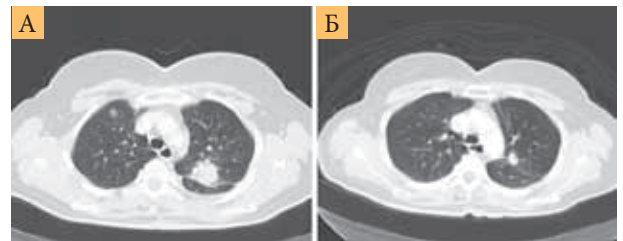
тела стабильная (62 кг). Всего проведено 70 курсов паллиативной полихимиотерапии, сохраняются жалобы на осиплость голоса. Состояние по шкале общего состояния онкологического больного Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) – 1. Пациент продолжает наблюдаться, придерживается активного образа жизни, не курит, ведет домашнее хозяйство (20 голов скота). Гематологической токсичности за весь период лечения не зафиксировано. Планируется продолжение терапии бевацизумабом и пеметрекседом до прогрессирования.

**Случай 2.** Женщина, работает медицинской сестрой, никогда не курила, возраст 52 года. Обратилась в январе 2010 г. с жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке, осиплость голоса, кашель со скудной мокротой, иногда с прожилками крови, заложенность носа, похудание на 6 кг за 6 месяцев. Из анамнеза – жалобы с октября 2009 г., в декабре 2009 г. обследована в областной клинической больнице, где была выполнена операция – торакотомия, биопсия опухоли верхней доли левого легкого, атипичная резекция нижней доли левого легкого. Гистологически: бронхоальвеолярный рак. Направлена в онкодиспансер. При обследовании по компьютерной томографии: периферический рак верхней доли левого легкого, множественные метастазы в паренхиму левого легкого.

Проведено четыре курса полихимиотерапии по схеме: бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в 1 раз в 21 день, пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 21 день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 21 день. На фоне лечения практически все симптомы заболевания купированы, сохраняется одышка при значительной физической нагрузке. На мультиспиральной компьютерной томографии констатирована стабилизация заболевания. Пациентка продолжает работать, одна воспитывает внучку. Переведена на поддерживающую терапию «бевацизумаб + пеметрексед» в прежних дозах.



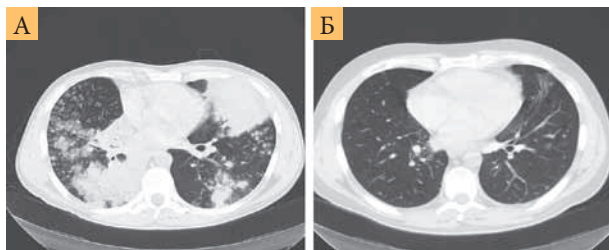
**Рис. 1.** Результаты компьютерной томографии, показывающие эффект на химиотерапии первой линии цисплатином, пеметрекседом и бевацизумабом: декабрь 2009 (А), март 2010 (Б)



**Рис. 2.** Результаты компьютерной томографии, показывающие частичную регрессию первичного очага на химиотерапии пеметрекседом и бевацизумабом: январь 2010 (А), январь 2014 (Б)

Ситуация на январь 2014 г.: пациентка жива, проведено 70 курсов паллиативной полихимиотерапии, рентгенологически подтверждена частичная регрессия опухоли (рис. 2). Масса тела стабильная (57 кг). Сохраняются жалобы на одышку при значительной физической нагрузке. Состояние по шкале ECOG – 1. Пациентка продолжает работать и ведет активный образ жизни. За 4 года терапии нежелательные явления лечения, отмеченные пациенткой, были связаны с сопутствующей патологией – тяжелым декомпенсированным сахарным диабетом, диабетической нефропатией. Проведено несколько стационарных курсов лечения в эндокринологическом стационаре. Гематологической и негематологической токсичности зафиксировано не было. Планируется продолжение терапии бевацизумабом и пеметрекседом до прогрессирования.

**Случай 3.** Мужчина, работает преподавателем в университете, курильщик с 20-летним стажем, возраст 41 год. Впервые пациент поступил в декабре 2009 г. с жало-



**Рис. 3. Результаты компьютерной томографии, показывающие регрессию метастазов в легкие на химиотерапии пеметрекседом и бевацизумабом: январь 2010 (А), декабрь 2013 (Б)**

бами на кашель с обильным выделением слизистой мокроты, одышку при небольшой физической нагрузке, общую слабость по вечерам, утомляемость, потливость. При фибробронхоскопии выявлен рак верхней доли правого легкого. Гистологически: бронхоальвеолярный рак. Результаты компьютерной томографии: справа практически все сегменты легочной паренхимы с признаками легочной инфильтрации. Слева инфильтрация больше распространена субплеврально. В корне справа наличие увеличенных пакетов лимфатических узлов  $72 \times 21$  мм, сдавливающих просвет верхнедолевого бронха и прорастающих сосуды корня правого легкого. На фоне инфильтрации легочной паренхимы прослеживаются множественные полости распада и просветы бронхов. В головном мозге, брюшной полости и малом тазу метастазов не выявлено.

Проведено четыре курса полихимиотерапии по схеме: бевацизумаб  $7,5$  мг/кг в/в 1 раз в 21 день, пеметрексед  $500$  мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 21 день, цисплатин  $75$  мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 21 день. На фоне лечения кашля и бронхореи нет, одышка возникает только при значительной нагрузке. Масса тела  $75,5$  кг ( $+3,5$  кг с начала терапии). Пациент продолжает работать, ведет активный образ жизни. На компьютерной томографии констатирована частичная регрессия опухоли. Пациент переведен на поддерживающую терапию «бевацизумаб + пеметрексед» в прежних дозах.

Ситуация на январь 2014 г.: пациент жив, с момента постановки диагноза немелкоклеточного рака легких

IV стадии прошло более 4 лет без прогрессирования (рис. 3). Проведено 69 курсов паллиативной полихимиотерапии. Масса тела составляет  $92,0$  кг ( $+20$  кг с начала лечения), дозы препаратов были своевременно пересчитаны. Сохраняются жалобы на одышку при значительной физической нагрузке. Состояние по шкале ECOG – 1. Пациент продолжает работать. За весь период наблюдения и лечения не наблюдалось ни гематологической, ни негематологической токсичности. Планируется продолжение терапии бевацизумабом и пеметрекседом до прогрессирования, контрольное обследование (мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и малого таза) каждые 3 месяца.

## Обсуждение

Рассмотренные клинические случаи иллюстрируют потенциальный благоприятный эффект в отношении отдаленных результатов лечения при назначении бевацизумаба и пеметрекседа в первой линии терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого. Все пациенты продолжают получать пеметрексед и бевацизумаб в поддерживающей терапии в течение четырех лет с продолжающейся частичной ремиссией. Данная схема лечения позволяет не только увеличить медиану общей выживаемости, но и значительно продлить время до прогрессирования и сохранить качество жизни и социальный статус больного.

При выборе и проведении терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого следует учитывать, что заболевание на этой стадии является неизлечимым. Именно поэтому основными задачами лечения являются увеличение продолжительности жизни больных (одни и двухлетняя выживаемость), улучшение качества жизни (облегчение симптомов заболевания, профилактика и лечение осложнений терапии), сбалансированность терапевтического эффекта (в том

числе выживаемости) с качеством жизни пациентов [4].

С появлением препаратов пеметрексед и бевацизумаб поддерживающая терапия непилоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого сыграла огромную роль в увеличении медианы выживаемости и времени до прогрессирования [4]. В комбинации цисплатина и пеметрекседа общая эффективность составила 45% при медиане времени до прогрессирования 10,9 месяцев [8]. Клинически значимые преимущества в выживаемости доказаны при аденокарциноме и крупноклеточном раке при использовании комбинации пеметрекседа и цисплатина в качестве первой линии терапии с последующей поддерживающей терапией пеметрекседом при медиане выживаемости в 16,9 месяцев [9]. Анализ результатов лечения 862 больных немелкоклеточным раком легкого комбинацией «пеметрексед/цисплатин» показал увеличение общей выживаемости более одного года у пациентов с аденокарциномой [10] с наименьшей гематологической токсичностью [11]. Распространенный немелкоклеточный рак легкого характеризуется быстрым прогрессированием, поэтому такое преимущество знаменует новый этап в лечении пациентов с распространенным раком легкого [5]. Важно, что достигнутое улучшение не требует длительной индукционной химиотерапии [5]. По данным международного клинического исследования ECOG1594, проведение более четырех курсов химиотерапии в первой линии терапии немелкоклеточного рака легкого увеличивает токсичность без изменения общей выживаемости [3, 5]. Больным после четырех курсов индукционной терапии с достигнутой ремиссией или стабилизацией может быть рекомендована поддерживающая терапия пеметрекседом в комбинации с бевацизумабом либо без него (если препараты применяли в первой линии) при непилоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого [4].



Немаловажен и вопрос переносимости химиотерапевтического лечения: отсутствие гематологической и негематологической токсичности в рассмотренных клинических случаях позволило сохранить качество жизни и социальный статус пациентов на протяжении всего периода лечения. Преимущества режима «цисплатин + пеметрексед» в первой линии терапии немелкоклеточного рака легкого по комбинированному показателю безопасности и выжи-

ваемости, наблюдавшиеся в анализе выживаемости без лекарственно-обусловленных токсических эффектов III и IV степени, позволяют говорить о благоприятном соотношении клинической пользы и риска при использовании этой комбинации у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого [11].

### Заключение

Следует отметить, что поддерживающая терапия пеметрек-

седом и бевацизумабом хорошо переносится и приводит к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению со стандартными схемами терапии, предлагая, таким образом, новый вариант терапии для пациентов с распространенным неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, у которых не отмечено прогрессирования после химиотерапии первой линии. ☺

### Литература

1. Чисов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М., 2013.
2. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2013 // www.iood.ru
3. Артамонова Е.В. Поддерживающая терапия при распространенном НМПЛ. «ЗА» // www.rosoncweb.ru/events/2012/11/13/video/amfiteatr/13/12/
4. Горбунова В.А. Практические рекомендации RUSSCO: НМПЛ // www.rosoncweb.ru/events/2012/11/13/video/seliger/15/11/
5. Peters S., Adjei A.A., Gridelli C. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. Suppl. 7. P. vii56–64.
6. Bankhead Ch., Writer St. ECCO-ESMO: two drugs better for NSCLC maintenance // www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ECCO-ESMO/28755
7. West Dr. Follow-up on AVAPERL Trial of Maintenance Alimta/Avastin vs. Avastin Alone // www.cancergrace.org/lung/2011/12/21/follow-up-on-avaperl-trial-of-maintenance-alimtaavastin-vs-avastin-alone/
8. Алимта при лечении немелкоклеточного рака легкого // Вестник хирургии Армении им. Г.С. Тамазяна. 2012 // www.med-practic.com/rus/1063/19483/Алимта%20при%20лечении%20немелкоклеточного%20%20рака%20легкого/article.more.html
9. Paz-Ares L.G., de Marinis F., Dediu M. et al. PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 23. P. 2895–2902.
10. Rossi A., Ricciardi S., Maione P. et al. Pemetrexed in the treatment of advanced non-squamous lung cancer // Lung Cancer. 2009. Vol. 66. № 2. P. 141–149.
11. Scagliotti G.V., Park K., Patil S. et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study // Eur. J. Cancer. 2009. Vol. 45. № 13. P. 2298–2303.

### Administration of bevacizumab and pemetrexed as a first line therapy and maintenance therapy of patients with non-small cell lung carcinoma: clinical case discussion

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, D.A. Bogomolov, I.D. Klimova, S.S. Sidorova, Ye.A. Likhova  
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Chair of Oncology

Contact person: Denis Yuryevich Yukalchuk, dyuyu558@mail.ru

*Here we discuss clinical cases of using cisplatin, pemetrexed, bevacizumab as a first line therapy in patients with nonsquamous non-small cell lung carcinoma followed by using a maintenance therapy (bevacizumab + pemetrexed) until disease progression. Maintenance therapy with pemetrexed and bevacizumab is administered to patients with response or disease stabilization after first line therapy. Maintenance treatment is well tolerated and resulted to significant increase of progression free survival as well as overall survival in comparison with standard therapeutic protocols.*

**Key words:** non-small cell lung carcinoma, chemotherapy, cisplatin, pemetrexed, bevacizumab