

В.А. ГОРБУНОВА
А.Е. КУЗЬМИНОВ
Н.Ф. ОРЕЛ

РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Новый отечественный противоопухолевый препарат Араноза в комбинации с доксорубицином и винкристином в качестве второй линии химиотерапии диссеминированного мелкоклеточного рака легкого

В большинстве развитых стран рак легкого является наиболее распространенной формой опухоли у мужчин и остается одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем. Ежегодно в мире регистрируется 1,4 млн новых случаев рака легкого, из них 58% приходится на развитые страны. Ежегодно в мире диагностируется 11 млн новых случаев рака, из которых 1,4 составляет рак легкого. Свыше 1 млн умирает ежегодно от рака легкого.

В Европе в 2004 г. зарегистрировано приблизительно 3 млн новых случаев и 1,7 млн смертей от рака. Рак легкого занимает 1-е место (375 000 новых случаев и 340 000 смертей).

При отсутствии эффективных превентивных мероприятий заболеваемость раком легкого возрастет к концу 2030-го до 2,2 млн. В 2000 г. раком легкого заболело 63,1 тыс. человек, составляя 14,1% (в 1980 г. – 15,4%) в структуре заболеваемости населения России. Среди 170 000 новых случаев рака легкого, диагностированных в 2002 г., приблизительно 25% (или около 42 000) составляет мелкоклеточный рак легкого (МРЛ).

МРЛ характеризуется высокой злокачественностью, тенденцией к быстрой диссеминации, но также более высокой чувствительностью к химио- и лучевой терапии. Он относится к низко дифференцированным нейроэндокринным опухолям и иногда может сопровождаться различными паранеопластическими синдромами. Несмотря на стандартную классификацию по TNM, практически используемым явля-

ется стадирование МРЛ на локализованный и распространенный процесс (классификация Veterans Administration Lung Cancer Study Group). При локализованном МРЛ опухолевое поражение ограничено одним гемотораксом с вовлечением в процесс регионарных и контрлатеральных лимфоузлов корня и средостения и ипсилатеральных надключичных лимфоузлов. Распространенным МРЛ считается процесс, выходящий за пределы локализованного. Локализованную стадию процесса имеют лишь 30% первично диагностируемых больных. Отдаленные результаты лечения МРЛ остаются неудовлетворительными, хотя они заметно улучшились за предыдущее десятилетие.

Эффективными препаратами для лечения МРЛ являются цисплатин, эпопозид, доксорубицин, циклофосфан, топотекан, таксаны, гемзар, иринотекан. Их эффективность колеблется от 25 до 50% (29).

В настоящее время одним из основных режимов при МРЛ является комбинация эпопозид + цисплатин, которая может использоваться как самостоятельно, так и в комбинации с лучевой терапией. Продолжают изучаться комбинации с новыми препаратами на основе цисплатина или карбоплатина. Так, по данным японских исследователей (30) режим цисплатин + иринотекан оказался эффективнее цисплатина и эпопозиды, и на основании этого схема PI признана в Японии стандартом лечения локализованной формы МРЛ. Однако в североамериканском исследовании эти данные не были подтверждены (33).

В целом в терапии МРЛ на настоящий момент времени следует подчеркнуть тенденцию к увеличению

роли хирургического лечения при ранних стадиях заболевания, раннее начало лучевой терапии в качестве химио-лучевой терапии, обязательное профилактическое облучение головного мозга у больных с полной ремиссией, повышение роли симптоматической терапии с целью улучшения качества жизни больных.

Особое место занимает разработка новых режимов 2-й линии химиотерапии с целью улучшения отдаленных результатов.

Прогноз пациентов, которые прогрессируют на первой линии химиотерапии, чрезвычайно плохой. Медиана выживаемости таких пациентов при паллиативном лечении от 2 до 3 месяцев. Чем больше длительность ремиссии после завершения первой линии химиотерапии, тем больше вероятность достижения объективного эффекта при проведении 2-й линии лечения. При длительности ремиссии более 3-х месяцев, как правило, возобновляют первую линию лечения. Вероятность повторного объективного эффекта достигает 50%.

К сожалению, несмотря на то, что за последнее десятилетие в практику вошло большое количество новых эффективных противоопухолевых препаратов, большинство из них, как показали последние исследования, не добавляют оптимизма в лечении мелкоклеточного рака легкого. Наиболее эффективными режимами в качестве второй линии химиотерапии являются CAV, топотекан, которые показали равную эффективность, медиану выживаемости, однако при лечении топотеканом был отмечен более выраженный симптоматический эффект (9, 10); стандартный режим лечения EP в качестве первой линии химио-

терапии эффективен и в качестве второй линии лечения рецидивного МРЛ у пациентов, резистентных к САУ (4). Оказались эффективными и режимы с включением паклитаксела – у пациентов, рефрактерных к первой линии химиотерапии СДЕ. При лечении паклитакселом в комбинации с карбоплатином достигнута медиана выживаемости в 31 неделю (11). В большинстве других исследований режимов второй линии химиотерапии, с включением гемцитабина, иринотекана, доцетаксела, винорельбина, перорального этопозида объективный эффект лечения достигается при рецидивном МРЛ от 11% до 40%. Однако медиана длительности эффекта слишком коротка и не превышает 30 недель (3, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18).

В данное время изучаются новые таргетные препараты при рецидивном МРЛ – синтетические ретиноиды (19), ингибиторы тирозинкиназы (20, 28), матриксных металлопротеиназ (21, 22), фарнезил трансферазы (23), протеосом (24), mTOR (25), ингибиторы ангиогенеза (26,27). Однако результаты этих исследований на данный момент, как правило, отрицательные и не влияющие на значение медианы выживаемости. Привлекают внимание два исследования: в одном из них использование талидомида (ингибитор неагиогенеза) в течение 2 лет после ЕР позволило получить однолетнюю выживаемость 42% и медиану выживаемости 10 месяцев при диссеминированном МРЛ (31). При исследовании гливека (ингибитор рецепторов факторов роста) в комбинации с кампто у ранее леченных больных контроль роста опухоли достигнут в 37,8% (эффект – 11,8%, стабилизация – 26%, выживаемость – 5,7 месяцев) (32).

В отделении химиотерапии РОНЦ РАМН был разработан новый режим химиотерапии 2-й линии при диссеминированном мелкоклеточном раке легкого на основе отечественного противоопухолевого препарата аранозы. Араноза – 3-а-L-арабинопиранозил-1/-метил-1-нитрозомочевина синтезирована в лаборатории химического синтеза в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 1975 году и представляет собой

Режим лечения	Количество пациентов	Полный эффект	Частичный эффект	Стабилизация	Прогрессирование
Доцетаксел/цисплатин	4		2	1	1
Этопозид/цисплатин	9	–	4	4	1
АСНУ/этопозид/цисплатин	5		2	2	1
Иринотекан/цисплатин	5	1	2	2	–
Нитруллин/этопозид/Цисплатин	1	–	1	–	–
Этопозид/карбоплатин	1	–	1	–	–
Химиолучевая терапия с использованием режима этопозид/цисплатин	2	2	–	–	–
Рефрактерные	25	2(8%)	11 (44%)	9 (36%)	3(12%)
Чувствительные	2	1	1	–	–
Всего	27	3(11,1%)	12 (44,4%)	9(33,3%)	3(11,1%)

Использовался следующий режим химиотерапии II линии рецидивирующего мелкоклеточного рака легкого – араноза 1000 мг в 1, 2-й дни в/в струйно + доксорубцин 40 мг/м² в 1-й день в/в струйно + винкрестин 2 мг в 1-й день в/в струйно, цикл повторялся каждый 21 день

метильное производное нитрозомочевины, в котором носителем цитотоксической группы является моносахарид L-арабиноза. Араноза – это противоопухолевое алкилирующее средство, ингибирующее синтез ДНК в опухолевых клетках. По экспериментальным данным, араноза обладает более высокой противоопухолевой активностью,

чем ее ближайшие структурные аналоги – стрептозотин и нитрозометилмочевина.

При I фазе клинического изучения аранозы было показано, что дозолимитирующей токсичностью является миелосупрессия, зарегистрированная при дозе более 792 мг/м² у 55,5% больных (всего в исследовании участвовал 71 больной) в виде лей-

Эффективность режима ArDV



Рисунок 1

Таблица 2

Характеристики пациентов	
Количество больных	27
Средний возраст	56 лет (42-76)
Общее количество проведенных курсов ArDV	95
Среднее количество курсов на каждого пациента	3,5 (1-8 курсов)
Оценка эффективности	
Полный эффект	1 пациент
Длительность ремиссии	29 месяцев
Частичный эффект	7 пациентов
Медиана длительности частичного эффекта (оценена по 5 больным)	9 недель с 95% ДИ от 2, 7 нед до 20,7 нед
Стабилизация	8 пациентов
Медиана длительности стабилизации (оценена по 5 больным)	10,3 недели
Прогрессирование	11 пациентов (40,74%)
Объективный эффект	8 пациентов (29,6%)
Контроль роста опухоли (объективный эффект+стабилизация)	16 пациентов (59,3%)
Медиана времени до прогрессирования (ТТР) (оценена по 23 больным)	13 недель с 95% ДИ от 3,7 нед до 22 нед
Медиана выживаемости (оценена по 19 больным)	5 мес. (142 дня) с 90% ДИ от 8 дн. до 276 дн.
Медиана выживаемости у пациентов с объективным эффектом	10 мес.

копии и у 22% больных – в виде тромбоцитопении. У 72,8% отмечены тошнота и рвота и у 10,2% – переходящая диарея. Незначительные изменения почечной и печеночной функции по биохимическим показателям, лихорадка и флебиты наблюдались у отдельных больных, главным образом, при дозах выше 528 мг/м². Для II фазы рекомендован режим 550-800 мг/м² внутривенно струйно в 5% растворе глюкозы 3 дня подряд или через день с интер-

валом 4 недели. II фаза клинического изучения аранозы у 337 больных, страдающих различными злокачественными опухолями, проведена в качестве кооперированного мультицентрового исследования в ведущих онкологических институтах бывшего Советского Союза (1). В результате II фазы подтверждена отмеченная еще при I фазе эффективность препарата при злокачественной диссеминированной меланоме кожи; обнаружена эффективность при саркомах матки, раке молочной железы, головы и шеи, лимфосаркомах и лимфогранулематозе, немелкоклеточном раке легкого. При дальнейшем клиническом изучении аранозы при диссеминированной меланоме была показана равная эффективность с даркарбазином, который до последнего времени остается стандартом в лечении диссеминированной меланомы. В 1996 году араноза разрешена ФК МЗ РФ для клинического применения при диссеминированной меланоме кожи. Изучение аранозы при других опухолях ограничено. Близость химической структуры аранозы к стрептозотину демонстрирует высокую эффективность при нейроэндокринных опухолях и позволяет предположить эффективность аранозы у больных мелкоклеточным раком легкого. Араноза изучалась в комбинации с циклофосфаном, винкристином, метотрексатом и лучевой терапией при мелкоклеточном раке легкого, объективный эффект составил 49,5% (2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование за период с 1999 по 2005 гг. включено 27 пациентов

с подтвержденным гистологически или цитологически рецидивным мелкоклеточным раком легкого. Четверо пациентов на момент установки диагноза имели локализованный процесс, 23 – распространенный. Все пациенты в первую линию лечения получили платиносодержащие режимы химиотерапии. Двоим пациентам с локализованным процессом на первом этапе проводилось химиолучевое лечение с использованием режима эпопозид/цисплатин, с достижением полного эффекта лечения, подтвержденным бронхоскопией с исследованием биопсийного материала, однако ремиссия составила менее 1 месяца. Большинство пациентов были рефрактерны к первой линии лечения (25 человек) – то есть прогрессировали во время проведения лечения либо в течение 3-х месяцев после завершения первой линии химиотерапии. В таблице 1 приведены режимы химиотерапии, использовавшиеся в качестве первой линии химиотерапии, и их эффективность. Среди пациентов, оказавшихся чувствительными к первой линии химиотерапии, одному было проведено 5 курсов химиотерапии нитруллин + эпопозид + цисплатин с частичным эффектом и длительностью ремиссии 12 месяцев, второму – 4 курса химиотерапии ACNU+эпопозид+цисплатин с частичным эффектом, в последующем был проведен курс консолидирующей лучевой терапии с полным эффектом и длительностью ремиссии 6 месяцев.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов была оценена эффективность режима ArDV.

Следует отметить, что среди 8 пациентов с объективным эффектом двое имели чувствительную к химиотерапии первой линии форму мелкоклеточного рака легкого. При использовании режима ArDV у одного зарегистрирована полная, у другого частичная регрессия опухоли. У больного с полным эффектом длительность ремиссии составила 116 недель, общая выживаемость – 138 недель; у больного с частичным

Таблица 3. Токсичность режима ArDV (для оценки использовалась шкала CTC-NCIC)

Степень	I	II	III	IV
Анемия	8(29,6%)	7(25,9%)	–	–
Лейкопения	4(14,8%)	10(37%)	2(7,4%)	2(7,4%)
Нейтропения	2(7,4%)	4(14,8%)	7(25,9%)	2(7,4%)
Тромбоцитопения	15(55,5%)	4(14,8%)	–	–
Рвота	1(3,7%)	1(3,7%)	1(3,7%)	–
Тошнота	1(3,7%)	4(14,8%)	1(3,7%)	–
Анорексия	1(3,7%)	1(3,7%)	–	–
Слабость	1(3,7%)	1(3,7%)	–	–
Нефротоксичность	2(7,4%)	–	–	–

эффектом длительность ремиссии составила 24 недели, общая выживаемость – 44 недели.

Исследуемый режим оказался многообещающим в отношении пациентов с метастазами в головной мозг – у 4 из 10 пациентов с регистрацией полный эффект при поражении в головном мозге.

Ни один пациент не был исключен из исследования ввиду токсичности.

Токсичность 3/4 степени была зарегистрирована со стороны гематологических показателей – лейкопения у 4 пациентов (16%), нейтропения у 8 пациентов (32%), тошнота/рвота была отмечена у одного больного, у которого в качестве премедикации не были назначены антиэметики из группы блокаторов серотониновых 5-HT₃ рецепторов (Таблица 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Режим ArDV в качестве 2-й линии химиотерапии диссеминированного мелкоклеточного рака легкого имеет достаточно высокую эффективность и хорошую переносимость. Многообещающими оказались результаты при метастазах в головной мозг. Настоящее исследование продолжается. 

Список литературы:

- Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A., Orel N.F., et al. Aranoza – a new nitrosourea derivative with antitumor action. Phase I-II trials. *Int. J. of Experimental and Clinical Chemotherapy*. 1992, v.5, N4, 231-236.
- Когония Л.М. Хлорэтильные и сахаросодержащие производные нитрозомочевины в химиотерапии диссеминированных форм злокачественных опухолей. Автореферат докторской диссертации. Москва. 1990.
- Johnson DH, Greco FA, Strupp J, et al.: Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 8 (10): 1613-7, 1990.
- Evans WK, Osoba D, Feld R, et al.: Etoposide (VP-16) and cisplatin: an effective treatment for relapse in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 3 (1): 65-71, 1985.
- Chute JP, Kelley MJ, Venzon D, et al.: Retreatment of patients surviving cancer-free 2 or more years after initial treatment of small cell lung cancer. *Chest* 110 (1): 165-71, 1996.
- Ardizzone A, Hansen H, Dombernowsky P, et al.: Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 15 (5): 2090-6, 1997.
- Smit EF, Fokkema E, Biesma B, et al.: A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 77 (2): 347-51, 1998.
- Chute JP, Venzon DJ, Hankins L et al. Outcome of patients with small cell lung cancer during 20 years of clinical research at the US National Cancer Institute. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:901-912. Medline.
- von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al.: Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17 (2): 658-67, 1999.
- S. Moreau, S. Labrune, M. Gozy, V. Giraud, F. Le Guillou, S. Blivet and T. Chinet Second-line chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine (CAV) in patients with small cell lung cancer (SCLC) initially treated with platinum and etoposide. *Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings*. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 7325
- Harry J.M. Groen, Eelco Fokkema, Bonne Biesma, Bibi Kwa, John W.G. van Putten, Pieter E. Postmus, Egbert F. Smit. Paclitaxel and Carboplatin in the Treatment of Small-Cell Lung Cancer Patients Resistant to Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Etoposide: A Non Cross-Resistant Schedule. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 17, Issue 3 (March), 1999: 927
- De Vore R, Blanke C, Denham C et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with previously treated small-cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:451a.
- Smyth JF, Smith IE, Sessa C et al. Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. The Early Clinical Trials Group of the EORTC. *Eur J Cancer* 1994;30A:1058 1060.
- Smit EF, Fokkema E, Biesma B et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998;77:347 351.
- Jassem J, Karnicka-Mlodkowska H, van Pottelsberghe C et al. Phase II study of vinorelbine (Navelbine) in previously treated small cell lung cancer patients. *EORTC Lung Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer* 1993;29A:1720 1722.
- Groen HJ, Smit EF, Haaxma-Reiche H et al. Carboplatin as second line treatment for recurrent or progressive brain metastases from small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:1696 1699.
- Dudec AZ, Lesniewski-kmak K, Bliss RL et al. Pilot phase II study of gemcitabine and vinorelbine in patients with recurrent or refractory small cell lung cancer. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2004 Jul-Dec; 18(3-4): 275-90.
- Schuette W; Nagel S; Juergens S; Bork I; Wollschlaeger B; Schaedlich S; Blanzburg T Phase II trial of gemcitabine/irinotecan in refractory or relapsed small-cell lung cancer *Clin Lung Cancer*. 2005; 7(2):133-7
- B. J. Schneider, F. Worden, S. Gadgeel, C. Hodges, R. Parchment, J. Zwiebel, M. Kraut and G. Kalemkerian Phase II study of fenretinide in patients with small cell lung cancer (SCLC) with progression after first- or second-line chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 7299
- A. M. Moore, D. Estes, R. Govindan, J. Vinson, C. Calley, M. Yu, L. Einhorn and N. Hanna A phase II trial of gefitinib in patients with chemosensitive and chemorefractory relapsed neuroendocrine cancers. A Hoosier Oncology Group Trial *Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings*. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 7160
- Rigas JR, Denham CA, Rinaldi D, et al. Adjuvant targeted therapy in unresectable lung cancer: the results of two randomized placebo-controlled trials of BAY 12-9566, a matrix metalloproteinase inhibitor (MMPi). *Lung Cancer* 2003; 41 [suppl 2]: S34 [abstr 0107]
- Shepherd FA, Giaccon G, Seymour I, et al. Prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of rnrinastat after response to first-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4434-39.
- Heymach JV, DC Porre PM, DcVorc RF, et al. Phase II study of the famesyl transferase inhibitor (TI) R115777 (Zarcs-tra) in patients with relapsed small cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 319a [abstr 1275].
- Johl 1, Chansky K, Lara PN, Davies AM, Bold R, Gandara DR. The proteosome inhibitor PS-341 {Bortezomib} in platinum (plat)-trratcd extensive-stage small cell lung cancer (E-SCT.C): a SWOC (0327) phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005: I.HA 7047.
- Pandya KJ, Lev' DE, Hidalgo M, et al. A randomized, phase II ECOG trial of two dose levels of temsirolimus (CCI-779) in patients with extensive stage small cell lung cancer in remission after induction chemotherapy: a preliminary report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005: I.RA 7005.
- Phase III randomized study of carboplatin and etoposide with versus without thalidomide in patients with limited or extensive stage small cell lung cancer. Protocol IDs: LLCC STUDY-12, EU-20207 NCT00061919. Available at: http://www.nci.nih.gov/clinical_trials (accessed Aug 24, 2005).
- Phase II randomized study of ZD6474 in patients with small cell lung cancer who responded to induction chemotherapy with or without radiotherapy. Protocol IDs: CAN-NCIC-BR20, ZENECA-6474IT./0005, NCT00066313. Available at: 1.clinicaltrials (accessed Aug 24, 2005).
- G. K. Dy, A. A. Miller, S. Mandrekar, M.-C. Aubry, R. M. Langdon, S. E. Schild, J. R. Jett, A. Adjei CALGB, NCCTG A phase II NCCTG/CALGB trial of imatinib (STI571) in patients (pts) with c-kit-expressing relapsed small cell lung cancer (SCLC) *Journal of Clinical Oncology*, Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 7048.
- М.Б. Бычков, Э.Н. Дребуадзе, С.А. Большакова, Мелкоклеточный рак легкого, Практическая онкология 2005, т.6 №4; 213-219
- Nodak, Nishiwaki Y., Kawahara M. e.a. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small – cell lung cancer. *N. Eugl.J. Med.* 2003 v 346, p 85-91
- Lee S, James L, Mohmmaed-Ali V. A phase II study of carboplatin/etoposide e. a. with Thalidomide in small cell lung cancer *Proc.ASCO* 2002 v 21, ab. 1251
- Mavroudis D., Souglakos J., Kalykaki A e. a. A phase I-II Study of imatinib mesylate (Glivec) in combination with irinotecan in combination with irinotecan in patients with relapsed or refractory small cell lung cancer. *Eur.J. of cancer* v 3, №2 suppl. №1148p332
- Corey J. Lanqer, M.D., F.A.C.P. Роль системной терапии в лечении рака легкого в Северной Америке. Тезисы докладов конференции «профилактика и лечение злокачественных опухолей, связанных с курением»; Москва 2006