

Съвременно лекарствено лечение при болни с белодробен карцином

Д-р Жасмина Михайлова, гм, доц. Юлиан Райнов, гм

Клиника по хематология и онкология, Военномедицинска академия, София

Въведение

Независимо от значителния напредък в диагностиката и лечението на белодробния карцином (БК), той остава основна причина за смърт при злокачествени заболявания. Статистиката сочи, че годишно по света се диагностицират над 1,2 милиона нови случаи и 85% от тях умират до петата година.¹ В Европа заболяемостта от БК е 386 300 случая (12.1% от общата заболяемост от злокачествени заболявания), като 334 800 умират.¹ Смъртността от БК е по-голяма от тази, причинена от рак на млечната жлеза, дебелото черво и простата, взети заедно.¹ Въпреки че се среща по-често при мъже, честотата му при жени през последните години нараства. При тях това е резултат от увеличеното тютюнопушене, което рефлектира в нарастване и на смъртността.² На лице е обаче и тревожна тенденция за нарастване на заболяемите от БК и при непушачите. При последните той почти винаги е аденокарцином и се появява 4 до 5 пъти по-често при жени.

Доказаната директна връзка между стадия на болестта и преживяемостта на пациентите поставя сериозно въпроса за диагностициране на БК в ранен стадий. За съжаление, най-честите симптоми като задух, рецидивиращи пневмонии, промени в характера на кашлицата, кръвохрак, болка, умора и загуба на апетит са неспецифични. Така при болни с минимални оплаквания в повече от половината заболяването се диагностицира в авансирал стадий. Резултатите от скрининг, извършен върху рискови групи с компютърно-томографски изследвания и редовни визити, са обект на разнопосочни дискусии и заключения.³

Недребноклетъчен карцином на белия дроб (NSCLC)

Представлява 80-85% от всички форми на БК и включва аденокарцином (40%), плоскоклетъчен (35%) и голямклетъчен карцином (35%). Напоследък се отчита тенденция към увеличаване честотата на аденокарцином. През последните 20 години петгодишната преживяемост за всички стадии се промени незначително – от 6% за 1986 г. до 14% 2006 г. Тези данни могат да бъдат обяснени с няколко факта: възраст при диагностициране на NSCLC (средно 69 години), висока степен на коморбидност, липса на значим напредък и при трите терапевтични подхода – хирургия, лъчелечение и

химиотерапия. Въпреки това появата през последните години на нови лекарства, най-вече тези от групата на т. нар. таргетна терапия, както и разработването на нова терапевтична концепция, касаеща индивидуализираната терапия на базата на фармакогенетични анализи, разшири перспективите за лечението на NSCLC.

Химиотерапия при метастазирал NSCLC

Известно е, че около половината от пациентите с NSCLC се диагностицират в метастазирал стадий. От груга страна, голяма част от болните с операбилен карцином през различно дълъг период, свободен от заболяване, рецидивират. Така повече от 80% от болните с NSCLC на някакъв етап от развитие на заболяването си се нуждаят от системно лекарствено лечение.

Резултатите от първия мета-анализ при 1190 пациенти с метастазирал NSCLC показват, че цисплатина-базираната химиотерапия намалява с 27% риска от смърт. Тя подобрява средната преживяемост с 6 седмици, а едногодишната – с 10%.⁴ И груги проучвания доказват, че цисплатина-базираната терапия, освен увеличаване на

Клинично изпитване	Брой болни	Туморен отговор (%)	Средна преживяемост (месеци)	Едногодишна преживяемост (%)
SWOG 9509¹²				
Vinorelbine + CDDP	207	27	8	33
Paclitaxel + Carboplatin	201	27	8	36
ECOG 1594¹				
Paclitaxel + Carboplatin	299	15	8	34
Gemcitabine + CDDP	301	21	8	36
Paclitaxel + CDDP	303	21	8	31
Docetaxel + CDDP	304	17	7.5	31
Italian Lung Cancer Project¹³				
Paclitaxel + Carboplatin	201	32	9	43
Gemcitabine + CDDP	205	30	9	37
Vinorelbine + CDDP	201	30	9	37

Таблица 1. Рандомизирни фаза III клинични изпитвания за лечение на метастазирал NSCLC.

преживяемостта, води и до по-добър контрол на симптомите и по-добро качество на живот на болните.⁵ Този вид лекарствено лечение, въпреки своята все още незадоволителна ефективност, остава все още стандартен лечебен подход, особено при болни със запазено общо състояние и средна възраст.⁶

Цисплатина-съдържаща химиотерапия

От 80-те години на XX век цисплатината (CDDP), постигна туморен отговор до 20%, е ключов медикамент в лечението на NSCLC. Нейните комбинации CDDP + *Etoposide* (ЕЕ), CDDP + *Vinblastine* (CV), CDDP + *Vindesine* (CV) и CDDP + *Mitomycin C* + *Ifosfamide* (MIC) бяха стандартни противотуморни режими, използвани до средата на 90-те години. През последните десет години няколко нови медикаменти, прилагани в комбинация с цисплатина, извоюваха мястото си като нов стандарт при лекарствено лечение на NSCLC – това са таксаните *Paclitaxel* и *Docetaxel*, инхибиторите на микротубулната полимеризация, винка-алкалоидът *Vinorelbine*, блокиращ делителното вретено на туморните клетки, камптотехинът *Irinotecan*, инхибитор на топоизомераза I, и нуклеозидният аналог *Gemcitabine*, действащ най-вече чрез блокиране на рибонуклеотид-редуктазата.

Комбинациите на цисплатина с някои от новите медикаменти показаха увеличен туморен отговор до 40-60%, повишена средна обща преживяемост, като едногодишната достигна до 40-60%. В няколко рандомизирани проучвания, сравнени с най-добри поддържащи грижи⁷ и със старите комбинации с платина.^{8, 9, 10} новите комбинации доказаха по-висока ефективност и по-приемлив токсичен профил. Това постави въпроса за най-ефективната комбинация на цисплатина с някои от новите противотуморни агенти. През последните години няколко рандомизирани проучвания сравниха различни такива комбинации, но не установиха достоверни различия по отношение на ефективността на нито една от тях.^{11, 12, 13} Проучването на ECOG 1594 сравни комбинацията CDDP + *Paclitaxel* (24-часова инфузия) с комбинациите CDDP + *Docetaxel*, CDDP + *Gemcitabine* и *Carboplatina* + *Paclitaxel* (3-часова инфузия).¹¹ Югозападната онкологична група (SWOG) иницира рандомизирано изпитване в III фаза, сравняващо комбинацията *Carboplatina* + *Paclitaxel* със стандартния за SWOG режим CDDP + *Vinorelbine*.¹² В това изпитване и двата режима показаха сходна ефективност (туморен отговор и преживяемост), сравними с тези от проучването на ECOG 1594. *Scagliotti G. et al.*¹³ сравниха ефективността на комбинацията CDDP + *Gemcitabine* срещу *Paxlitaxel* + *Carboplatin* и CDDP + *Vinorelbine* и установиха, че по отношение на ефективност нито една от комбинациите не постига по-добри резултати, в сравнение с останалите данни, сходни с тези на SWOG и ECOG. Тези резултати доказаха, че всичките комбинации могат да претендират за адекватна стандартна терапия на болните с авансирал NSCLC.

Анализирани бяха и възможностите, които имат двата платинови медикамента (цисплатина и карбоплатина) при лекарственото лечение на NSCLC. Известни са значителни странични действия цисплатина, висока еметогенност (изразено гагене и повръщане), бъбречна токсичност (изискваща слежение на креатининов клирънс и адекватна хидратация) ото- и невротоксичност. Поради тези причини карбоплатината се яви като водещ противотуморен агент в лечението на NSCLC, а карбоплатина-базираната химиотерапия се оказа алтернативата на цисплатина-базираните режими. Първоначалните сравнителни проучвания показаха еквивалентност на двата платинови аналога, при по-ниска токсичност за карбоплатината.^{11, 12} Данните обаче от последни публикувани клинични изпитвания оспорват терапевтична еквивалентност на двата медикамента. В рандомизирано проучване на *Rosell R. et al.*¹⁴ при нелекувани болни с метастазирал NSCLC и използване на *Paclitaxel* 200 mg/m² с *Carboplatina* или с CDDP 80 mg/m² на всеки 3 седмици, наблюдават средна преживяемост от 8,2 месеца при първата комбинация и 9,8 месеца при втората (p=0.019). Данните от оценката на двезгодишна преживяемост не показват достоверно различие (9% с/у 15%). Неутропения и тромбоцитопения са по-чести при комбинацията с карбоплатина, докато гагене, повръщане и нефротоксичност са характерни за цисплатина-съдържащия режим. Като цяло, честотата на сериозни странични действия е ниска с равномерно разпределение между двете сравнявани комбинации. Подобно са предварителните резултати от проучването TAX 326, където *Docetaxel* е комбиниран с CDDP или с *Carboplatin*.¹⁵ Натрупаните напоследък данни сочат, че при лечението на NSCLC цисплатина и карбоплатина нямат еднаква ефективност. Карбоплатината е адекватна алтернатива на цисплатината само в случаи, когато пациентът има контраиндикации за приложение на цисплатина – сърдечна недостатъчност, непозволяваща хиперхидратация, синдром на горна празна вена или наличие на сериозни неврологични или слухови заболявания.

Следващият дискуссионен въпрос е дали тройните комбинации от цитостатици са по-ефективни от двойните. Предклиничните данни при солидни тумори обосновават приложението на три цитостатика със синергична активност, тъй като е възможна редукция на дозите при запазен терапевтичен отговор и непроменена токсичност. За съжаление при NSCLC, въпреки окуражаващите резултати при клинични изпитвания фаза II, рандомизираните проучвания фаза III не успяха да докажат по-висока ефективност на тройните комбинации над стандартните двойни комбинации от противотуморни агенти. Публикуваният наскоро метаанализ на тези проучвания потвърждава, че при авансирал NSCLC приложението на тройна комбинация от цитостатици може да се осъществява само в границите на клинични проучвания, тъй като е с недоказан терапевтичен ефект.¹⁶

При NSCLC възниква и въпрос дали неплатиновите двойни комбинации са толкова ефективни,

както платина-съдържащите. Всичките нови противотуморни агенти са тествани в двойни комбинации във фаза II проучвания и резултатите са показали сходна ефективност с тази на цисплатина-съдържащите двойни комбинации, но при по-мек токсичен профил. Рандомизирани проучвания, сравняващи „head to head“ цисплатина-базирана и нецисплатина-базирана двойни комбинации, потвърждават тези данни.^{17, 18, 19} Така Kosmidis P. et al.²⁰ при нелекувани болни с авансирал NSCLC оценяват ефективността и токсичността на комбинацията Paclitaxel + Gemcitabine (PG) и Paclitaxel + Carboplatin (PC) и установяват сходна едногодишна преживяемост, съответно в 41.7% и 41.4% от болните.

Втора линия химиотерапия

При прогресиране на заболяването след първа линия на лечение при болни с добро общо състояние е възможно приложението на втора линия химиотерапия. Като монотерапия медикаментите от старата генерация (*Cisplatin*, *Vindesine*, *Etoposide* и *Epirubicin*) имат до 10% туморен отговор. При новите медикаменти, приложени след прогресия на първа линия, туморният отговор варира от 0 до 23%, като с най-висока ефективност сред тях е *Docetaxel*. При този противотуморен агент, използван за втора линия, туморният отговор достига до 15%. Тези данни са потвърдени от фаза III проучванията на Shepherd F. et al.²¹, където *Docetaxel* (75 mg/m² на две седмици), прилаган при болни с прогресирал на първа линия NSCLC, е показал по-висока ефективност спрямо най-добри поддържащи грижи или спрямо ефекта, постигнат от *Ifosfamide* или *Vinorelbine*.²² И двете проучвания установяват подобряване и на качеството на живот.

Мултиаргетният антифолат *Pemetrexed* също показва активност при втора линия на лечение при авансирал NSCLC.²³ Рандомизирано проучване, сравняващо *Pemetrexed* с *Docetaxel* при болни, прогресирали на първа линия на лечение, доказва еквивалентност на двата медикамента и достигната средна преживяемост съответно от 8.3 и 7.9 месеца.²⁴

Ролята на химиотерапията като трета линия лечение на NSCLC е твърде дискутабилна.²⁵

Химиотерапия при възрастни пациенти

Над 60% от болните с NSCLC са на възраст над 65 години и провеждането на химиотерапия при тях се затруднява от налични придружаващи заболявания. Поради очаквана увеличена токсичност в тези случаи се предпочитат монохимиотерапия. Рандомизирано проучване, сравняващо *Vinorelbine* с най-добри поддържащи грижи, доказва полза от неговото приложение при възрастни болни поради по-висока едногодишна преживяемост – 32% срещу 14% от болните.²⁶ В друго рандомизирано изпитване Frasci G. et al.²⁷ сравняват ефективността на монотерапия с *Vinorelbine* и комбинацията му с *Gemcitabine* и установява по-добра едногодишна в групата болни, лекувани с комбинация (30% срещу 13%). В проучването на Gridelli C. et al.²⁸ със същия дизайн комбинацията от *Vinorelbine* и *Gemcitabine*, сравнена само с *Vinorelbine* или *Gemcitabine*, не ус-

тановява по-добра преживяемост. Не съществува проспективно рандомизирано фаза III проучване за приложението на цисплатина-базирана химиотерапия при възрастни болни. Ретроспективният анализ на големите фаза III проучвания показват, че няма значима разлика между възрастни и млади пациенти както по отношение на туморния отговор, така по отношение на преживяемостта, при наблюдавана малко по-висока токсичност при възрастните.²⁹

Индивидуализирана химиотерапия

Едно от бъдещите направления в развитието на химиотерапията на солидните тумори е определянето на избора на медикамент в зависимост от анализа на определени биомаркери. Последните се използват за определяне на чувствителността или резистентността към даден цитостатик. Понастоящем много проучвания са насочени към фармакогенетиката, при която лекарственото лечение се индивидуализира на базата на наличие или липса на определени генни маркери, като полиморфизми, генни мутации или свърхекспресия на транскрипти, таргетни за определени медикаменти.

Цисплатината дълго време беше крайъгълен камък в химиотерапията на NSCLC. Като всички алкилиращи агенти, тя блокира ДНК-репликацията, предизвиквайки специфични разкъсвания в нейната структура. Туморната клетка има няколко пътя, по които успява да „поправи“ увредите на ДНК. Възстановяването на ДНК чрез откъсване и поправяне на увредения нуклеотид (NER nucleotide excision repair) е един от основните пътища, определящ резистентността към платинови аналози. Генът ERCC1 (excision repair cross complementation group-1) е основният ген на NER-пътя.

През последните години много изследвания установиха пряката връзка между експресията на ERCC1mRNA и проявената резистентност към цисплатина, карбоплатина и оксалиплатина при болни с овариален, стомашен, колоректален карцином и с NSCLC.^{30, 31, 32, 33}

Рибонуклеотид-редуктазата (RR) е ензим, участващ в синтеза на ДНК, при който има две субединици – M1 и M2. RRM1 определя субстратната специфичност на ензима и има тумор-супресивни функции. Данните показват, че свърхекспресията на RR е свързана с резистентност към *Gemcitabine*.³⁴ *Gemcitabine* е хидрофобен агент и неговата клетъчна пенетрация зависи от наличието на един транспортен протейн hENT1, чийто дефицит е свързан *in vitro* с резистентност към *Gemcitabine*.³⁵

Микротубулите са полимери, които образуват самостоятелно α/β -тубулин димери, особено важни за растежа и деленето на клетката. В резистентността към винка-алкалоидите и таксаните най-вероятно участват множество нарушения на микротубулите, възникнали на базата на увеличена или намалена експресия на няколко транскрипта. Налице са данни, които сочат, че увеличената експресия на β -тубулин изотип

клас III е отговорна за резистентността към *Paclitaxel*.³⁶

Нуклеотидните полиморфизми са едни от най-честите промени, установявани в генетичните последователности. Полиморфизмите обясняват индивидуалните различия в метаболизма, ефективността и страничните действия на лекарствата, представлявайки специфична характеристика за всеки болен. Така XPD (excision repair cross complementing group 2) участва във възстановяването на ДНК, подобно на ERCC1. По този начин полиморфизмите на XPD могат да модулират възстановяващата се способност на туморна ДНК и по този начин могат да бъдат маркери на химиочувствителността към цисплатина.³⁷

Таргетна терапия при NSCLC

Развитието в разгадаването на биологията на NSCLC доведе до поява на медикаменти, насочени специфично към определени туморни рецептори, фактори или сигнални пътища, които имат съществено значение за инвазивността и метастатичния потенциал.

Ангиогенезата, образуването на нови съдове за изхранване при нараснал над 2 cm обем на туморна маса е значим фактор в развитието и разпространението на злокачествения процес.³⁸ VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) е основен митогенен фактор за ендотелните клетки при много солидни тумори. При NSCLC свръхекспресията на VEGF е свързана с увеличен риск от рецидив, метастазирание и смъртност.^{39, 40} В тази посока е използването на хуманизираното моноклонално антитяло

Bevacizumab за лечение на солидни тумори. Неговата доказана клинична активност (особено при приложение успоредно с химиотерапия) е показала увеличаване на преживяемостта на нелекувани болни с метастазирал колоректален карцином.⁴¹ При нелекувани болни с авансирал NSCLC комбинацията от *Bevacizumab* в два различни дозови режима (7.5 mg/kg и 15 mg/kg) с *Paclitaxel* + *Carboplatin* (PC) е постигнал достоверно по-дълъг свободен от прогресия интервал с по-високодозовия режим.⁴² В последващо рандомизирано фаза III проучване при 878 нелекувани болни с метастазирал NSCLC и неплюскоклетъчна хистология комбинацията от *Bevacizumab* (15 mg/kg) + *Paclitaxel-Carboplatina*, сравнена с химиотерапия *Paclitaxel* + *Carboplatina*, е постигнала по-голяма обща средна преживяемост (12.3 срещу 10.3 месеца, $p=0.003$), като едно- и двугодишната преживяемост за двете групи е била съответно 51% срещу 44% и 23% срещу 15%.⁴³ Това са първите публикувани резултати при болни с NSCLC, където добавянето към стандартна химиотерапия на таргетен медикамент удължава преживяемостта. Обаче най-често, понякога и фатално, усложнение са хеморагиите, наблюдавани предимно при болни с плоскоклетъчен вариант на NSCLC.⁴²

Рецепторът за епидермалния растежен фактор EGFR или ErbB1 е най-изучаваният трансмембранен тирозин-киназен рецептор от семейството на ErbB. Към него принадлежат също ErbB2 (Her-2/neu), ErbB3 (HER3) и ErbB4 (HER 4). Имунохистохимично е установено, че експресията на EGFR и HER-2 при пациенти с NSCLC е между 45-90% и 20-

Автори, година	Лечение	Приложение	Проучване	Резултат
Fukuoka, M. et al. ⁵¹ (2003)	Gefitinib	2 или 3 линия	II/IDEAL-1	Позитивен Туморен отговор в 18.4% Ср. преживяемост 7.6 м.
Kris, M. et al. ⁵² (2003)	Gefitinib	3 линия или след нея	II/IDEAL-2	Позитивен Туморен отговор 12% Едногодишна преживяемост 25%
Thatcher, T. et al. ⁵³ (2005)	Gefitinib срещу placebo	2 или 3 линия	III/ISEL	Негативен Полза за азиатци и непущачи
Sheperd, F. et al. ⁴⁵ (2005)	Erlotinib срещу placebo	2 или 3 линия	III	Позитивен Увеличена обща преживяемост с 2 месеца
Giaccone, G. et al. ⁴⁷ (2004)	Gefitinib+Gem+CDDP срещу Gem+CDDP	1 линия	III/INTACT 1	Негативен
Herbst, R. et al. ⁴⁸ (2004)	Gefitinib+Carbo+Paclitaxel срещу Carbo+Pacli	1 линия	III/INTACT 2	Негативен
Gatzemeier, U. et al. ⁵⁰ (2004)	Erlotinib+G em+CDDP срещу Gem+CDDP	1 линия	III/TALENT	Негативен
Herbst, R. et al. ⁴⁹ (2005)	Erlotinib+Carbo+Paclitaxel срещу Carbo+Paclitaxel	1 линия	III/TRIBUTE	Негативен
Sandler, A. et al. ⁴³ (2006)	Bevacizumab+Carbo+Paclitaxel срещу Carbo+Paclitaxel	1 линия при неплюскоклетъчен	III	Позитивен Увеличена обща преживяемост с 2 месеца

Таблица 2. Лечение на NSCLC с тирозин-киназни инхибитори.

30%.⁴⁴ Понастоящем няколко от тези нови агенти имат клинично приложение и надеждата е те да променят хода на заболяването. Така при болни с рефрактерен на химиотерапия NSCLC приложение на *Gefitinib* и *Erlotinib*, перорални тирозин-киназни инхибитори на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR-TKI) показаха ефективност и добър контрол на симптомите при болни, при които химиотерапия вече не може да бъде прилагана и те са оставени само на подпомагащи грижи. Наскоро рандомизирано фаза III проучване при болни с авансирал NSCLC доказа ползата на *Erlotinib* срещу плацебо с обща преживяемост 6.7 месеца срещу 4.7 месеца ($p < 0.001$).⁴⁵

Последващи проучвания установиха, че специфични мутации на EGFR (exons 18-21) са отговорни за по-голяма ефективност на лекарството при болни с аденокарцином, при азиатската раса, при непущачи и при жени.⁴⁶ Тирозин-киназните инхибитори на рецептора за епидермалния растежен фактор обаче, използвани в комбинация с химиотерапия, не показаха повишена ефективност.^{47, 48, 49, 50} На Табл. 2 са посочени данни от досега публикуваните клинични изпитвания при лечение на NSCLC с тирозин-киназни инхибитори.

Химиотерапия при локално авансирал NSCLC

При поставяне на диагноза около 25% от болни с NSCLC са с локално авансирало заболяване, т.е. налице е IIIB нерезектабилен стадий. За последните десет години комбинираният лечебен подход на лъчетерапия с химиотерапия е стандартен за болни в добро общо състояние и възраст под 70 години. Мета-анализът на 22 рандомизирани проучвания, сравняващи лъчетерапията самостоятелно и последвана от химиотерапия, доказва значителната полза от приложението на цисплатина-базирано лечение както при последваща, така и с едновременно приложена лъчетерапия, при намаляване на риска от смърт с 10% и кореспондиращо с абсолютна полза по отношение на преживяемостта от 3% за 2 години и 2% за 5 години. Последният анализ на фаза III RTOG проучване също потвърди ползата от последователно приложение на химиотерапия.⁵⁴ Има обаче проучвания, при

които комбинирането на химиотерапия с лъчетерапия не показва предимство над самостоятелното ѝ приложение. Това вероятно се дължи на използвани ниски и радиосензибилизиращи дози на медикаменти.⁵⁵ Така в последващите проучвания се сравняват едновременно приложение на химиотерапия (в адекватни дози) с лъчетерапия срещу последователно приложение на двата метода (Табл. 3), като в повечето от тях преживяемостта и токсичността са по-високи при едновременния подход, а не при последователния.^{56, 57, 58}

Новите медикаменти от трета генерация също са оценявани при едновременно приложение с лъчетерапия. Така в проучването на GALGB 9431 болни с III стадий на болестта са рандомизирани на лечение с CDDP + *Gemcitabine*, CDDP + *Paclitaxel* и CDDP + *Vinorelbine*, като едновременна лъчетерапия е в обем от 66 Gy. При приемлива токсичност предварителният анализ е показал средна преживяемост за трите групи съответно 17.2, 14.1 и 17.7 месеца.⁵⁹ Комбинацията от седмично приложение на *Paclitaxel* и *Carboplatin* при едновременно лъчелечение води до туморен отговор 70% и двегодишна преживяемост в 40% от болните.⁶⁰ Тъй като локалният контрол е един от основните проблеми при III стадий на NSCLC, някои проучвания включват и хирургично лечение при селектирани болни. В тези случаи индукционната химиотерапия е последвана от едновременно приложение на химио-лъчетерапия, след което следва хирургично лечение. Наблюдаван е туморен отговор в 50% при индукционната химиотерапия, а тригодишна преживяемост – в 25% от болните.⁶¹

Агювантна и неоагювантна химиотерапия при резектабилен NSCLC

Много години хирургичното лечение беше единствено при болни с резектабилен NSCLC. Въпреки радикалните резекции, петгодишната преживяемост за болните в стадий pT1pN0 е 67% и намалява до 23% при болни с ултраселатерално засягане на медиастинални лимфни възли pN2.⁶² Основна причина за смърт след радикална хирургическа резекция е далечното метастазиране. Угължаването на преживяемостта и подобряването на прогнозата при тази група би могло да се осъществи с добавяне на лекарствено лечение – химиотерапия преди (неоагювантна) или след (агювантна) хирургична интервенция.

В мета-анализа на NSCLC Cooperative Group от 1995 г. върху осем клинични проучвания при 1394 болни, лекувани с цисплатина-базирана химиотерапия и медикаменти от втора генерация, се установява 13% редукция на риска от смърт в полза на химиотерапията, при абсолютна полза върху дву- и петгодишна преживяемост (съответно 3% и 5%). Тези данни стимулираха провеждането на няколко рандомизирани III фаза клинични изпитвания (Табл. 4), повечето от които доказаха полза от приложение на системна следоперативна химиотерапия.^{63, 64, 65, 66, 67, 68, 69} LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) мета-анализът, който обеду-

Автор, година	Брой болни	Преживяемост	Последователна (ХТ-ЛТ)	Едновременна (ХТ-ЛТ)	p
Furuse, K. et al. ⁵⁶ (1999)	314	2 г.	27.4	34.6	0.04
RTOG 9410 Curran, W. et al. ⁵⁷ (2003)	611	2 г.	31	37	0.04
GLOT/GEPC Fournel, P. et al. ⁵⁸ (2001)	207	2 г.	24	35	0.55

Таблица 3. Фаза III проучвания за химио-лъчетерапия при локално-авансирал НДБК.

нява данни от проучванията ALPI, ANITA, BLT, IALT и BR-10 върху 4584 пациенти, показва абсолютната полза върху преживяемостта от следоперативна химиотерапия.⁷⁰

Прегонеративната (неоаглювантна) химиотерапия при резектабилно заболяване е оценена в няколко фаза II-клинични изпитвания и е показала много добри резултати по отношение на резектабилността на NSCLC. При рандомизирано проучване на 60 болни в IIIA стадий значима полза върху преживяемостта е съобщена след приложение на прегонеративна химиотерапия.^{71, 72} Резултатите от голямо рандомизирано проучване при 373 болни на неоаглювантната химиотерапия при резектабилно заболяване също показват значителна полза от приложението ѝ, въпреки липса на статистическа значимост.⁷³ Очаква се резултатите от няколкото нови клинични изпитвания в САЩ и Европа, наскоро завършили набирание на пациенти, да отговорят на въпросите за реалната полза от неоаглювантна химиотерапия при операбилен NSCLC, ефективност и токсичност на новите медикаменти и брой на курсове, реализирани прегонеративно.

Дребноклетъчен карцином на белия дроб (SCLC)

Доказва се в 12-15% от всички БК и неговата честота се снижава най-вече поради намаляване на тютюнопушенето, както и поради настъпили промени в патологичната класификация.^{74, 75} SCLC е агресивен тумор, характеризира се с висока пролиферативна активност и ранно системно далечно метастазирание. Въпреки неговата висока химио- и лъчечувствителност, общата преживяемост на болните е много ниска. За последните тридесет години SCLC остава най-нелечимото заболяване сред всички химио-чувствителни тумори. За пациенти, диагностицирани в разпространен стадий, средната преживяемост е между 7 и 12 месеца, а петгодишната е само 2%, докато при тези с ограничен стадий средната преживяемост е между 12-20 месеца, а петгодишна преживяемост достигат около 10-20% от болните. Комбинираната химиотерапия, включваща цисплатина и *Etoposide*, е все още основно стандартно лечение за ограничен и разпространен стадий.⁷⁶

Ограничено заболяване

Мета-анализ от 13 проспективни, рандомизирани проучвания, сравняващи приложението на химиотерапия с комбинация от химио- и лъчетерапия, показват подобрене на тригодишната преживяемост с 5% в полза на комбинирано лечение.⁷⁷ Ползата от комбинирано лечение е по-голяма в случаите, когато лъчетерапията се започне до 30 дни след началото на химиотерапията. Така се добавят нови 5-10% към петгодишната преживяемост при химиотерапия с цисплатина и *Etoposide*, комбинирана с ранна лъчетерапия.⁷⁶

Приложението на профилактично облъчване на мозъка също е стандартно поведение при лечение

на болни със SCLC и с ограничено заболяване. Прилага се при пациенти, при които химио-лъчетерапията е постигнала пълна или много добра частична ремисия. Мета-анализ на всички рандомизирани проучвания върху профилактична лъчетерапия на мозъка при ограничено заболяване показват повишаване на тригодишната преживяемост с 5,4% в сравнение с болни, при които лъчелечение не е прилагано.⁷⁸

Разпространено заболяване

Комбинираната химиотерапия с *Etoposide* и/или цисплатина и карбоплатина в адекватни дози от 4 до 6 цикъла (на всеки 3 седмици) е съвременен стандарт за лечение на болни с метастазирал SCLC. Намаляването на гозите при болни с лошо обективно състояние или при възрастни може да компрометира ефективността, поради което се препоръчва използване на растежни фактори и антибиотична профилактика.^{76, 79}

След завършване на първа линия на лечение при около 80% от пациентите с ограничено и при почти всички пациенти с разпространено заболяване се наблюдава рецидив. Наскоро публикувано рандомизирано проучване показва ефективност по отношение на преживяемостта и качеството на живот на пациентите при болни с прогресия на заболяването след приложението на втора линия на лечение. Засега *Topotecan* е единственият медикамент, регистриран в света за лечение на рецидивирал SCLC.⁸⁰

Причини за терапевтични неуспехи

При болните със SCLC са изпитвани различни терапевтични стратегии, като редуване на химиотерапевтични режими с липсваща кръстосана резистентност, високо-дозова химиотерапия, увеличаване на броя на медикаментите в схемата, поддържащо лечение. За съжаление те показва ефективност при другите солидни тумори, но се оказва неефективни при SCLC. Въвеждането на трета генерация химиотерапевтични медикаменти или таргетната терапия също не постигна задоволителни резултати. Последните могат да се свържат и с факта, че SCLC възниква почти винаги при дългогодишни пушачи с придружаваща тежка сърдечна патология, което не благоприятства ефекта на химиотерапия. Освен това съществуват много неясноти по отношение на биологията на туморния процес, молекулярната патогенеза, като единствен хипотетичен прекурсор е пулмоналната невроендокринна хиперплазия. От всички биологични маркери специално внимание заслужава *c-kit*, тъй като в 70% се експресира при болни със SCLC.⁸¹ И въпреки че предклиничните модели показва ефективност на *Imatinib mesilate* при *c-kit*-експресиращи клетъчни линии на SCLC, клиничните изпитвания фаза II не потвърдиха това.⁸²

In vitro експериментални данни сочат, че Gefitinib блокира EGFR-сигналния път при клетъчни линии от SCLC дори при слаба експресия на рецептора⁸³ и въпреки че първите проучвания фаза

II бяха негативни⁸⁴, напоследък се появиха данни, че *Gefitinib* е ефективен при болни със SCLC, които никога не са пушили.⁸⁵ Наскоро публикувано фаза III проучване върху 92 пациенти, отговорили на първа линия химиотерапия, са били рандомизирани да получат *Talidomid* или плацебо, като приложението на антиангиогенезна терапия е довело до увеличаване на преживяемостта от 8.7 на 11.7 месеца.⁸⁶ И други антиангиогенезни агенти също са в процес на проучване при ДКБК. Напоследък се забелязва намален интерес на фармацевтичните компании и онколозите към изпитването на нови медикаменти и лечебни стратегии при болни със SCLC.⁸⁷

Заклучение

Понастоящем противотуморната химиотерапия е основен метод за лечение на болни с метастазирал NSCLC. Няколко от изпитваните нови противотуморни агенти доказаха предимства пред старата генерация цитостатици по отношение на ефективност и намалена хематологична и нехематологична токсичност. Въпреки това влиянието на тези нови агенти и техни комбинации върху преживяемостта на болните е слабо. Индивидуализираната химиотерапия и приложението на таргетна терапия маркират нови терапевтични стратегии при NSCLC. При болни с локално авансирал нерезектабилен NSCLC едновременно приложение на химиотерапия и лъчелечение води до увеличена преживяемост. Доказана е неоспоримо ползата от адювантната химиотерапия при болни с резектабилно заболяване.

В близко бъдеще се очаква приложението на нови медикаменти и молекули да промени коренно подхода на лечение на БК, значимо да се увеличи свободният от рецидив период и преживяемостта на пациентите.

Литература

- Ferlay J, P. Autier, M. Boniol et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-592
- Levi F F, Lucchini, E. Negri et al. Cancer mortality in women 1990-1994, and an overview of trends from 1955 to 1994. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1477-1516
- Black C R, de Verteuil, S. Walzer et al. Population screening for lung cancer using computer tomography, is there evidence of clinical effectiveness? A systematic review of the literature. *Thorax* 2007; 62: 131-138
- Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909
- Bunn P.A et K. Kelly. New chemotherapeutic agents prolong and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1087-1100
- Loriot Y J-C Soria, T. Le Chevalier. Expanding role of chemotherapy in lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17, Suppl. 10: 101-107
- Roszkowski K, A. Pluzanska, M. Krzakowski et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy naive patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000; 27: 145-157
- Bonomi P, K. Kim, D. Fairclough 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: 623-631
- Giaccone G, T. Sprinter, C. Debruyne et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2133-2141
- Crino L, G. Scagliotti, S. Ricci et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3522-3530
- Schiller J, D. Harrington, C. Belani et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98
- Kelly K, J. Crowley, P. Bunn et al. A randomized phase III trial of paclitaxel plus cisplatin 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: 3210-3218
- Scagliotti G, F. De Marinis, M. Rinaldi et al. Italian Lung Cancer Project, Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4285-4291
- Rosell R, U. Gatzemeier, D. Betticher et al. Phase III randomized trial comparing paclitaxel/carboplatin versus paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002; 13: 1539-1549
- Fossella F, J. Pereira, J. von Pawel et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combination versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: The TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3016-3024
- Delbalgo C, S. Michiels, N. Syz et al. Benefits of adding a drug to a single agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 470-484
- Georgoulas V, E. Papadakis, A. Alexopoulos et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet* 2001; 357: 1478-1484
- Gridelli C, C. Gallo, F. Shepherd F et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN investigators and the National Cancer Institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3025-3034
- Smit E, J. Van Meerbeeck, P. Lianes et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group – EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3909-3917
- Kosmidis P, S. Mylonakis, C. Nicolaidis et al., Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in for advanced non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3578-3585
- Shepherd F, J. Dancey, R. Ramlau et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non small cell lung cancer previously treated with platinum based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-2103
- Fossella F, R. De Vore, R. Kerr et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum containing regimens. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-2362
- Postmus P, K. Mattson, J. von Pawel et al. Phase II trial of MTA (LY231514) in patients (Pts) with non small cell lung cancer (NSCLC) who relapsed after previous platinum or non platinum chemotherapy. *Eur J Cancer* 1999; 35 (4): S249, Abst. 985
- Hanna N, F. Shepherd, F. Fossella et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597
- Massarelli E, F. Andre, D. Liu et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 39: 55-61
- Elderly Lung Vinorelbine Italian Study (ELVIS) Group: Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66-72
- Frasci G, V. Lorusso, N. Panza et al. Gemcitabine plus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2529-2536
- Gridelli C, F. Perrone, C. Gallo et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non small cell lung cancer: The Multicentre Italian Lung Cancer in Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 363-372
- Gridelli C, M. Aapro, A. Ardizzone et al. Treatment of advanced non small cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3125-3137
- Shirota Y, J. Stoehlmacher, J. Brabender et al. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4298-4304

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.