

Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина РАМН,
Москва

Изменение возможностей химиотерапии немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) с введением в практику новых противоопухолевых препаратов - состояние проблемы в 2002 г.

Н.И. Переводчикова, А. Ф. Маренич

За последнее десятилетие появился ряд современных препаратов (таксаны, навельбин, гемцитабин, иринотекан), применение которых с производными платины существенно изменило возможности химиотерапии НМРЛ, позволив отнести эту форму рака к опухолям, чувствительным к химиотерапии.

Проблема лечения рака лёгкого – одна из наиболее значительных проблем современной онкологии.

Ежегодно в мире раком лёгкого заболевают более миллиона человек и, если учесть, что число умерших от этого заболевания близко к числу заболевших (ежегодно регистрируется более 900 тыс. смертей от рака лёгкого), очевидна социально-экономическая значимость проблемы предупреждения и лечения рака лёгкого.

В России в 2000 г. раком лёгкого заболело 63,1 тыс. человек, а число умерших от этого заболевания составило 58,9 тыс., т. е. отношение количества умерших к числу заболевших («груз заболевания») составляет 0,93 (общемировой показатель 0,86) [1].

Около 75–80% больных раком лёгкого составляют больные немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). В эту сборную группу, выделенную ещё в 70-е годы прошлого века, когда стало очевидно своеобразие МРЛ, вошли все остальные типы рака лёгкого – плоскоклеточный или эпидермоидный, аденокарцинома, крупноклеточный рак и некоторые другие, более редкие его формы, такие как недифференцированный, аденосквамозный и бронхиолоальвеолярный.

Учитывая то обстоятельство, что более половины больных НМРЛ уже неоперабельны в момент установления диагноза, либо в связи с местнораспространённым процессом, либо в связи с наличием отдалённых метастазов, очевидна актуальность разработки методов консервативной терапии этой формы рака, до 80-х годов считавшейся нечувствительной к химиотерапии.

В наше время лекарственная терапия НМРЛ – один из наиболее динамично развивающихся разделов клинической химиотерапии опухолевых заболеваний.

Если до 80-х годов возможности химиотерапии НМРЛ были настолько ограничены, что использование ее не имело практического значения, то с введением в практику производных платины и разработкой платиносодержащих режимов комбинированной химиотерапии появились реальные основания для включения химиотерапии в систему лечения больных НМРЛ.

Введение в практику ряда новых противоопухолевых препаратов, таких как навельбин, таксаны, гемцитабин, ингибиторы топоизомеразы I, а также исследования 90-х годов по неоадьювантной химиотерапии и комбинации химиотерапии с лучевой терапией, принципиально изменили представления о роли химиотерапии в лечении больных НМРЛ.

Реальным стало использование этого метода не только в поздних стадиях заболевания при диссеминации процесса, но и на более ранних этапах в качестве одного из компонентов комплексного лечения НМРЛ.

Наконец, в самые последние годы на основе трансляционных исследований по переносу в клинику результатов изучения молекулярно-биологических особенностей рака легкого наметились перспективы принципиально новых возможностей терапии этой формы рака.

Химиотерапия распространенных форм НМРЛ

Чувствительность НМРЛ к различным противоопухолевым препаратам представлена в табл. 1.

Как видно из этой таблицы, классические цитостатики, использовавшиеся до 90-х годов, не обладали выраженной активностью при НМРЛ.

В 80-е годы в практику вошли производные платины (цисплатин и несколько позже карбоплатин). Несмотря на относительно невысокую противоопухолевую активность этих препаратов при использовании в качестве монокимиотерапии при НМРЛ, оказалось, что применение их в составе лекарственных комбинаций позволяет не только получить клинический эффект (обычно частичную ремиссию) у 25–30% больных с распространенным НМРЛ, но и несколько увеличить их выживаемость.

В рандомизированных исследованиях было доказано преимущество комбинированной химиоте-

рапии с включением цисплатина или карбоплатина по сравнению с монокимиотерапией этими препаратами.

Наиболее часто для проведения химиотерапии НМРЛ использовали комбинацию цисплатина с этопозидом, которая на длительное время стала стандартом химиотерапии НМРЛ и используется до настоящего времени.

Попытки сравнить ряд режимов комбинированной химиотерапии, включающих производные платины, не выявили существенных преимуществ какого-либо из них – выживаемость в основном зависела от общего состояния (Performance status) и числа органов, пораженных метастазами. Однако включение платины в состав лекарственных комбинаций оказалась самостоятельным прогностическим фактором, определяющим увеличение выживаемости при химиотерапии [2].

Медиана выживаемости больных распространенным НМРЛ, получающих комбинированную химиотерапию, в 90-е годы составляла 6–8 мес и лишь 20–30% больных жили более 1 года. Эти скромные результаты требовали объективного подтверждения целесообразности химиотерапии у больных с распространенным НМРЛ.

Мета-анализ индивидуальных данных 1190 больных НМРЛ III–IV стадии, включенных в 11 рандомизированных исследований по сравнению результатов комбинированной химиотерапии и наилучшей симптоматической терапии (Best supportive care – BSC), проведенный Коллора-

Таблица 1
Противоопухолевая активность отдельных препаратов при НМРЛ (%)

Годы	Препараты	Эффективность (%)
До 1980	Циклофосфан	20–23
	Метотрексат	20–22
	CCNU	13–17
	Доксорубин	18–20
	Винкристин	15–20
	Винбластин	15–18
	Митомицин С	18–22
1980–1990	Цисплатин	15–20
	Карбоплатин	10–17
	Этопозид	15–18
	АСNU	15–20
	Ифосфамид	15–18
	Виндезин	10–15
После 1990	Навельбин	12–40
	Таксол (паклитаксел)	21–24
	Таксотер (доцетаксел)	23–34
	Гемцитабин (гемзар)	20–27
	Иринотекан	18–32
	Топотекан	20–26

тивной группой по изучению результатов лечения НМРЛ (NSCL CSG) [37], показал, что риск смерти к 1-му году составил 0,73 для больных, получавших химиотерапию, по сравнению с пациентами на BSC. Абсолютный выигрыш выживаемости составляет 10%, медиана выживаемости больше на 6 нед.

В 90-е годы в практику вошел ряд новых противоопухолевых препаратов, активных при НМРЛ – навельбин (винорельбин), таксан – таксол (паклитаксел) и таксотер (доцетаксел), гемцитабин (гемзар), ингибиторы топоизомеразы I – иринотекан и топотекан. Их противоопухолевая активность при НМРЛ в качестве первой и второй линии суммированы Н. Hansen [17]. Приводим модифицированную таблицу из его публикации 1998 г. (табл. 2), в которую дополнительно включены данные об активно изучающихся в последнее время в порядке I–III фазы при НМРЛ двух новых препаратов – оксалиплатине и новом антиметаболите МТА (multitargeted antifolate – мультиферментный антифолат) антифолиевом препарате, ингибирующем несколько энзимов (тимидилат синтетазу, дигидрофосат редуктазу и глицинамид рибонуклеотид формилтрансферазу) [25].

Выраженная противоопухолевая активность навельбина, таксанов и гемцитабина, обладающих оригинальным механизмом действия, послужила основанием к их интенсивному изучению при НМРЛ. Появилось множество публикаций по результатам клинического изучения этих препаратов в моно- и полихимиотерапии с сообщениями о впечатляющих результатах [11, 12, 18, 22, 30].

Однако современная объективная оценка результатов применения нового препарата подразу-

мевает не только получение данных о его непосредственной эффективности (процент полных и частичных ремиссий), но и сведений о качестве жизни больных в процессе химиотерапии и влиянии последней на выживаемость.

Получение этих данных возможно при проведении больших мультицентровых рандомизированных исследований с тщательной статистической обработкой полученных результатов при учете распределения прогностических факторов в сравниваемых группах больных.

Первым из новых препаратов в клинику вошел винкалкалоид навельбин, который при клинических испытаниях по II фазе оказался эффективным именно при НМРЛ и, к настоящему времени, для определенной группы больных, в частности, лиц пожилого возраста, является методом выбора в связи с его хорошей переносимостью.

В 1994 г. в рандомизированном исследовании Le Chevalier и сотр. показано преимущество комбинации цисплатина с навельбином по сравнению с одним навельбином и виндезином с навельбином при НМРЛ. Комбинация навельбина с цисплатином оказалась не только статистически достоверно более эффективной (30% эффективности по сравнению с 14% и 19%), но и обеспечивала большую выживаемость (медиана выживаемости 40 нед по сравнению с 32 и 31 нед) [31].

Рандомизированное исследование по сравнению комбинации навельбина с цисплатином и цисплатина при НМРЛ, выполненное группой SWOG, показало, что комбинация эффективна у 26% больных (2% полных + 24% частичных ремиссий), в то время как один цисплатин оказался эффективным у 12% больных (частичные ремиссии), медиана выживаемости при использовании

Таблица 2
Новые препараты при лечении НМРЛ

Препарат	Больные, не получавшие ХТ				Больные, получавшие ХТ			
	Число исследований	Число больных	Эффект, %	95% CI	Число исследований	Число больных	Эффект, %	95% CI
Таксол	7	259	27	(21–33)	3	70	13	(6–23)
Таксотер	6	205	26	(19–32)	2	88	17	(7–23)
СРТ-11 (иринотекан)	3	151	36	(29–44)	2	48	6	(4–25)
Топотекан	3	115	11	(5–18)	0	–	–	–
Навельбин	3	361	20	(13–26)	3	43	5	(3–24)
Гемцитабин	5	398	21	(16–25)	1	25	32	(11–43)
Оксалиплатин	1	33	15	(9–21)	–	–	–	–
МТА	2	75	21	(15–27)	1	67	21	(15–27)

комбинации составила 8 мес и 36% больных жили более года, в то время как при монокимиотерапии цисплатином эти показатели составляли 6 мес и 20% соответственно. Авторы пришли к выводу о статистически достоверном преимуществе комбинации навельбина и цисплатина, приняв ее для группы SWOG в качестве стандарта для сравнения (reference regimen) [52].

Та же группа SWOG провела рандомизированное исследование по сравнению комбинации паклитаксела (таксола) в дозе 225 мг/м² и карбоплатина АUC-6 1 раз в 3 нед с комбинацией навельбин – цисплатин. Результаты (эффективность 28% и 28%, медиана выживаемости 8 и 8 мес, выживаемость более 1 года 36% и 38%) были одинаковыми. Переносимость режима таксол – карбоплатин была лучше, но фармакоэкономический анализ показал, что стоимость лечения в этом режиме в 2 раза больше, чем в режиме навельбин – цисплатин [24].

В 2001 г. были подведены итоги большого мультицентрового исследования TAX-326, показавшие, что по 2-летней выживаемости комбинация навельбин + цисплатин уступает комбинации таксола с цисплатином (табл.3) [40].

Все 3 группы были схожи по профилю токсичности, за исключением выраженной анемии, которая значительно чаще отмечалась в группе с навельбином (2,1%, 3,9%, 9,4% циклов соответственно) и выраженной тромбоцитопении, которая несколько чаще отмечалась в группе 2.

Особый интерес среди новых препаратов привлекают к себе таксаны, эффективность которых при НМРЛ составляет около 26%. Появился ряд сообщений об эффективности комбинаций, содержащих таксаны, порядка 40–60%. Как обычно, в рандомизированных исследованиях эти показатели оказались ниже.

В рандомизированном исследовании ECOG показано, что комбинация таксола с цисплатином имеет преимущество перед стандартной комбинацией цисплатина с этопозидом. Сравнивались 3 режима комбинированной химиотерапии:

1) цисплатин 75 мг/м² в 1-й день + этопозид 100 мг/м² в 1, 2, 3-й дни;

2) таксол 250 мг/м² 24-часовая инфузия в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² во 2-й день + G-CSF 5 мкг/кг с 3-го дня до восстановления показателей лейкоцитов 10 000;

3) таксол 135 мг/м² в виде 24-часовой инфузии в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² во 2-й день.

Достоверно лучшие результаты были получены при использовании комбинации таксола с цисплатином по сравнению с комбинацией этопозид – цисплатин не только в отношении эффективности (31% и 26% по сравнению с 12%), но, самое главное, выживаемость при применении таксола – цисплатина была достоверно выше (медиана 10,3 и 9,6 по сравнению 7,4 мес, пережили 1 год 40,4% и 37,3% больных по сравнению с 31%) [6, 24].

Режим таксол 135 мг/м² в виде 24-часовой инфузии + цисплатин 75 мг/м² каждые 3 нед был избран группой ECOG в качестве стандартного и организовано мультицентровое рандомизированное исследование, в котором при НМРЛ сравнивались 4 режима:

1) таксол 135 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² каждые 3 нед;

2) таксол 225 мг/м² + карбоплатин АUC-6 каждые 3 нед;

3) цисплатин 75 мг/м² + таксотер 75 мг/м² каждые 3 нед;

4) цисплатин 100 мг/м² + гемцитабин 1,0 г/м² в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.

Таблица 3

Рандомизированное сравнительное исследование трех режимов химиотерапии при НМРЛ III–IV стадии (TAX-326)

Режим лечения	Число больных	ОЭ (%)	Медиана выживаемости (мес)	1-летняя выживаемость (%)	2-летняя выживаемость (%)
Таксотер 75 мг/м ² Цисплатин 75 мг/м ² 1 раз в 3 нед	408	31,6	10,9	47	21
Таксотер 75 мг/м ² Карбоплатин АUC, 6 1 раз в 3 нед	406	23,9	9,1	38	16
Навельбин 25 мг/м ² в 1,8,15,22-е дни Цисплатин 100 мг/м ² в 1-й день, интервал 28 дней	404	24,5	10	42	14

Противоопухолевая активность и токсичность этих терапевтических режимов представлены в табл. 4 и 5.

При практически одинаковой эффективности изученных комбинаций, соотношение их противоопухолевой активности и токсичности оказалось наиболее благоприятным для комбинации таксола с карбоплатином, которая и была рекомендована для практического применения.

В мультицентровом рандомизированном исследовании EORTC сравнивалась эффективность комбинации цисплатин 80 мг/м² + тенипозид 100 мг/м² (в 1, 2, 3-й дни) и комбинации цисплатин 100 мг/м² + таксол 175 мг/м². Эффективность первой комбинации оказалась равной 29%, второй – 47%, однако, промежуточный анализ не выявил существенной разницы в выживаемости больных (медиана для обеих групп около 9 мес) [47].

Таким образом, в рандомизированных исследованиях доказана возможность увеличения выживаемости больных НМРЛ при использовании комбинации навельбин – цисплатин, таксол – цисплатин и таксол – карбоплатин и преимущество их перед ранее считавшейся стандартной комбинацией этопозид – цисплатин.

Таксотер (доцетаксел) вошел в клиническую практику позже таксола и соответственно менее изучен, но его противоопухолевая активность при НМРЛ доказана.

В качестве первой линии химиотерапии его эффективность при НМРЛ 24% (19–32), в качестве второй линии – 17%.

В двух рандомизированных исследованиях показано, что применение таксотера в дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 нед у больных НМРЛ, прогрессирующих на комбинированной химиотерапии с использованием производных платины, и у ранее нелеченных больных улучшает выживаемость по сравнению с использованием симптоматической терапии (BSC) [42, 49].

В комбинации с цисплатином эффективность таксотера составляет, по данным различных авторов, от 30% до 52% с медианой выживаемости 10 мес [16].

По небольшому опыту РОНЦ им. Н. Н. Блохина (25 больных НМРЛ), эффективность комбинации таксотер 75 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² составила 37,5%, комбинации таксотер + карбоплатин (AUC-6) – 22,2%.

В упомянутом выше исследовании ECOG комбинация, включающая таксотер с цисплатином,

Таблица 4
Эффективность комбинированной химиотерапии НМРЛ (рандомизированное исследование ECOG)

Режим	Число больных	Эффективность (%)	Время до прогрессирования (мес)	Медиана выживаемости (мес)	Жили > 1 года
Таксол + цисплатин	282	21,3	3,5	7,8	36%
Таксол + карбоплатин	272	15,3	3,3	8,2	35%
Таксотер + цисплатин	273	17,3	3,6	7,4	31%
Гемцитабин + цисплатин	278	21	4,5	8,1	38%
Всего	1015	18,5%	3,6	7,8	33%

Таблица 5
Токсичность 4 режимов комбинированной химиотерапии (ECOG)

Режим	Нейтропения IV степени (%)	Тромбоцитопения IV степени (%)	Фебрильная нейтропения (%)	Токсичность IV степени (%)
Таксол + цисплатин	55	2	16	69
Таксол + карбоплатин	42	1	3	57
Таксотер + цисплатин	49	1	10	66
Гемцитабин + цисплатин	37	26	4	70

оказалась близкой по эффективности к комбинации таксол – цисплатин, гемцитабин – цисплатин и таксол – карбоплатин.

В исследовании ТАН-326 были обнаружены некоторые преимущества комбинации таксотер + цисплатин перед комбинацией навельбин + цисплатин. Изучение таксотера при НМРЛ продолжается, причём активно изучаются режимы еженедельного введения этого препарата.

Гемцитабин (гемзар) – новый препарат из группы антиметаболитов – привлек к себе внимание в связи с хорошей переносимостью и выраженной противоопухолевой активностью в качестве второй линии химиотерапии при НМРЛ. Эффективность в качестве первой линии – 21%, второй – 25%.

В двух рандомизированных исследованиях показана выраженная противоопухолевая активность комбинации гемцитабина с цисплатином при НМРЛ. При сравнении этой комбинации с одним цисплатином эффективность комбинации оказалась достоверно выше, чем эффективность цисплатина (32% по сравнению с 10%, медиана выживаемости

9,1 по сравнению с 7,6 мес, выживаемость более 1 года 39% и 28% соответственно) [45].

В двух рандомизированных исследованиях [32, 38] подтверждена противоопухолевая активность гемзара при НМРЛ, сопоставимая с активностью комбинации цисплатин + этопозид, при меньшей токсичности (табл. 6).

В рамках III фазы клинических испытаний, были проведены рандомизированные исследования по сравнительной оценке режима GP со стандартным режимом лечения EP (табл. 7).

Комбинация GP превосходила по эффективности комбинацию EP (40,6% и 21,9% соответственно, $p=0,02$). Большая эффективность сочеталась с достоверным увеличением времени до прогрессирования заболевания (6,9 мес и 4,3 мес соответственно, $p=0,01$), причем, ухудшения качества жизни не наблюдалось. Статистически достоверной разницы в выживаемости в 2 группах отмечено не было (8,7 мес и 7,2 мес соответственно, $p=0,18$).

Учитывая то, что не у всех больных возможно использование производных платины, особый

Таблица 6

Сравнительная эффективность гемзара и комбинации этопозид + цисплатин (EP) у больных с НМРЛ III–IV стадии

Исследование	Режим лечения (мг/м ²)	Число больных	Ожидаемый эффект (%)	Медиана выживаемости	Токсичность III–IV степени
Perng E. et al., 1997 [38]	Гемзар 1250 в 1,8,15-й дни	25	19,2	37 нед	Лейкопения 3,7% Тромбоцитопения 7,4%
	Цисплатин 80 в 1-й день + этопозид 80 в 1,8,15-й дни	25	20,8	49 нед	Лейкопения 30,7% Тромбоцитопения 7,7%
Manegold C. et al., 1997 [32]	Гемзар 1000 в 1,8,15-й дни	69	18,2	6,6 мес	Лейкопения 4% Тромбоцитопения <3%
	Цисплатин 100 в 1 день + этопозид 100 в 1,2,3-й дни	69	5,3	7,6 мес	Лейкопения 24% Тромбоцитопения <3%

Таблица 7

Сравнение эффективности комбинации гемзар + цисплатин с комбинацией EP при НМРЛ III–IV стадии

Исследование	Режим лечения	Число больных	Ожидаемый эффект (%)	Медиана выживаемости (мес)
Cardenal, 1999	Гемзар 1250 мг/м ² в 1,8-й дни Цисплатин 100 мг/м ² в 1-й день Цикл 21 день	69	40,6	8,7
	Этопозид 100 мг/м ² в 1,2,3-й дни Цисплатин 100 мг/м ² в 1-й день Цикл 21 день	64	21,9	7,2

интерес вызывают комбинации, не содержащие этих препаратов.

При НМРЛ наиболее активно изучаются комбинации на основе гемцитабина. Опубликован ряд сообщений по использованию комбинаций гемзара с таксолом, гемзара с таксотером и гемзара с навельбином, общая эффективность которых колеблется от 22% до 46%, с медианой выживаемости 7,5–14 мес (табл. 8).

Наибольший опыт применения комбинаций таксола и гемцитабина был сообщён Р. Kosmidis в 2000 г. [26]: 169 больных НМРЛ получали комбинированную химиотерапию таксолом 200 мг/м² (3-часовая инфузия) в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² в 1, 8, 15-й дни, каждые 21 день. Общая эффективность составила 28,7%. Основным побочным эффектом была нейтропения (в том числе III–IV степени) у 10,5% больных.

Иринотекан (КАМПТО) – полусинтетическое производное камптотецина, ингибитор топоизомеразы I, обладает определённой противоопухолевой активностью при НМРЛ – порядка 11–36%, с длительностью ремиссии 2–4 мес и медианой выживаемости – до 42 нед.

Эффективность комбинации иринотекана с цисплатином в ряде исследований колебалась от 33% до 52%, с медианой выживаемости от 10,2 до 12,7 мес [20, 34, 35]. Эти данные послужили основанием для проведения III фазы изучения комбинации иринотекан + цисплатин по сравнению со

стандартной в Японии комбинации цисплатин + виндезин и с иринотеканом в монорежиме. Режимы лечения и результаты представлены в табл.9. Всего в исследование включены 398 больных с III–IV стадией НМРЛ.

Общая эффективность у больных, получавших иринотекан + цисплатин (43%) была выше, чем в группе виндезин + цисплатин (31%) или иринотекан в монорежиме (21%). Вместе с тем, медиана выживаемости во всех трех группах оказалась примерно одинаковой: 11,6 мес, 10,9 мес, 10,6 мес соответственно. В подгруппе больных с IV стадией заболевания выживаемость у пациентов, получавших иринотекан с цисплатином, была несколько выше, чем в двух других группах: 12,4 мес, 8,7 мес и 9,7 мес соответственно. Аналогичные результаты были получены еще в одном исследовании по III фазе, при сравнении комбинаций иринотекан + цисплатин и виндезин + цисплатин [36].

Алимта (пеметрексед, МТА, LY231514) – многоцелевой антифолат, механизм действия которого заключается в нарушении метаболизма фолиевой кислоты за счет блокирования нескольких участвующих в нем ферментов – тимидилат синтетазы [15], дегидрофолат редуктазы и глицинамид рибонуклеотидформил трансферазы [50]. В результате этого нарушается синтез пуринов и тимидина, необходимых для синтеза ДНК [48].

При НМРЛ проведено несколько исследований по изучению алимты в монотерапии в качестве

Таблица 8
Эффективность гемзара в комбинации с таксанами и навельбином (сводные данные 1998–2000 гг.)

Комбинация	Число больных	Ожидаемый эффект (%)	Медиана выживаемости (мес)	Годы
Гемзар + таксол	254	22–46	7,5–14	1998–2000
Гемзар + таксотер	108	25–44	10,1–13	1998–1999
Гемзар + навельбин	234	27–46	9,0–12,1	1998–2000

Таблица 9
III фаза изучения комбинации иринотекана и цисплатина при НМРЛ III–IV стадии

Исследование	Режим лечения (мг/м ²)	Ожидаемый эффект (%)	Медиана выживаемости (мес)
Masuda N., 1999 [34]	Цисплатин 80 в 1-й день Иринотекан 60 в 1,8,15-й дни	43	11,6
	Цисплатин 80 в 1-й день Виндезин 3 в 1,8,15-й дни	31	10,9
	Иринотекан 100 в 1,8,15-й дни	21	10,6

первой линии лечения. Объективный эффект в этих исследованиях составил 14% и 23%, медиана времени до прогрессирования 4,5 и 3,8 мес, медиана выживаемости 9,8 и 9,6 мес [39]. Наиболее частым и серьезным видом токсичности была гематологическая – нейтропения III–IV степени у 27–36% больных. Кожная сыпь III–IV степени наблюдалась у 32–39% больных, ее удавалось купировать и предупреждать назначением дексаметазона. Другие виды токсичности – стоматит, диарея, рвота. Как показали исследования с другими антифолатами, транзиторное повышение трансаминаз являлось характерным и не лимитирующим.

Для изучения комбинации алипта + цисплатин по II фазе был предложен режим – алипта 500 мг/м² в 1-й день, цисплатин 75 мг/м² в 1-й день с интервалом в 21 день [39]. В исследование включен 31 больной IIIВ и IV стадии НМРЛ. Эффективность лечения составила 42%.

На сегодняшний день можно считать доказанной эффективность при НМРЛ новых комбинаций таксол – карбоплатин, таксол – цисплатин, таксотер – цисплатин, навельбин – цисплатин, гемцитабин – цисплатин. Однако вопрос о выборе оптимального режима остается открытым.

По-видимому, может быть использована любая из этих комбинаций и выбор терапевтической тактики для каждого конкретного больного определяется возможной переносимостью.

В ряде текущих исследований изучается целесообразность применения при НМРЛ тройных комбинаций (таксол + карбоплатин + гемцитабин, таксотер + карбоплатин + гемцитабин, навельбин

+ цисплатин + гемцитабин, навельбин + ифосфамид + гемцитабин), а также целесообразность последовательного применения трех наиболее активных современных противоопухолевых препаратов.

Показано, что включение третьего препарата в оптимальные двойные комбинации существенно повышает токсичность терапевтического режима.

Исследуется противоопухолевая активность комбинаций, не содержащих производные платины (гемцитабин + навельбин, таксотер + навельбин, таксол + гемцитабин, таксотер + иринотекан, таксол + навельбин, гемцитабин + топотекан). Показана возможность их использования в случае невозможности применения платиносодержащих комбинаций. Интересным подходом является попытка применения таксанов в новом еженедельном режиме монокимиотерапии [25].

В табл. 10 приведены наиболее популярные современные режимы комбинированной химиотерапии НМРЛ.

Вторая линия химиотерапии при НМРЛ

Если в начале 90-х годов дискуссионным оставался вопрос о первой линии химиотерапии НМРЛ – обсуждался вопрос целесообразно ли проводить её, или следует ограничиться симптоматической терапией, то в настоящее время, когда необходимость использования химиотерапии при НМРЛ доказана, на повестке дня стоит вопрос о химиотерапии второй линии у больных с первичной и вторичной резистентностью к химиотерапии.

Таблица 10
Наиболее часто используемые режимы комбинированной химиотерапии НМРЛ

Режим	Схема лечения
Этопозид Цисплатин	120 мг/м ² в 1, 3, 5-й дни 80 мг/м ² в 1-й день 1 раз в 3 нед
Таксол Цисплатин	175 мг/м ² в течение 3 ч – 1-й день 80 мг/м ² в/в 1 раз в 3 нед
Таксол Карбоплатин	175 мг/м ² в течение 3 ч – 1-й день AUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед
Навельбин Цисплатин	25 мг/м ² 1 раз в 7 дней – 3 нед 80 мг/м ² в 1-й день 1 раз в 4 нед
Гемзар Цисплатин	1000 мг/м ² 1 раз в 7 дней – 3 нед 80 мг/м ² 1 раз в 4 нед
Таксотер Цисплатин	75 мг/м ² в 1-й день 75 мг/м ² в 1-й день, интервал 3 нед

Даже при использовании лучших современных терапевтических режимов при НМРЛ, через определённый срок возникает прогрессирование процесса и встаёт вопрос – исчерпаны ли возможности химиотерапии. В этом отношении весьма показательны результаты исследования по применению таксотера у больных НМРЛ, ранее получавших цисплатиносодержащие режимы [8, 27], показавшие, что использование этого препарата достоверно улучшает качество жизни.

Монохимиотерапия таксотером в дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 нед в настоящее время считается стандартом второй линии химиотерапии НМРЛ [51].

Использование таксотера в еженедельном режиме по эффективности сопоставимо с трёхнедельными режимами и отличается лучшей переносимостью [4, 14, 51].

Низкодозовый еженедельный режим таксола (таксол 80 мг/м² еженедельно, 6 нед) позволил получить частичный эффект у 17% больных и стабилизацию у 43% больных, получавших в качестве первой линии лечения таксотер с цисплатином.

Таксол, использованный в тех же дозах без перерывов, оказался эффективным у 29% больных (5,2% полных эффектов), стабилизация имела место у 42% больных (медиана выживаемости – 40 нед). Токсичности III–IV степени – не отмечено [23].

В рандомизированном исследовании Р. Влау и соавт. [5] эффективность таксотера и таксола в качестве второй линии химиотерапии (у больных, прогрессирующих после химиотерапии с использованием производных платины, но без таксанов) оказалась одинаковой.

Гемзар в качестве второй линии (после химиотерапии с включением таксанов) эффективен у 26% больных [43].

Анализ результатов лечения 800 больных III–IV стадии НМРЛ, получавших, как минимум, две линии химиотерапии: 1-я – платиносодержащие режимы, 2-я – большей частью таксотер (60,5%), 3-я – гемзар, показал, что эффективность первой линии была 20,9%, второй – 16,3%, третьей – 2,3%, четвертой линии – объективных эффектов не было. Контроль за ростом опухоли снижался с 62,8% в первой линии до 21,4% в четвертой линии. Общая выживаемость с момента установки диагноза составила 16,4 мес, 1-летняя – 81,2%, 2-летняя – 18,7%. Медиана выживаемости от последних линий лечения (III и IV) была 4 мес и 2,3 мес соответственно [33].

В целом, следует признать целесообразность использования химиотерапии второй линии и даже возможность применения химиотерапии третьей линии при НМРЛ в случае, если состояние больного не препятствует её проведению.

Химиотерапия при местно-распространенном раке легкого

Платиносодержащие режимы комбинированной химиотерапии, разработанные в процессе лечения больных с распространенным НМРЛ, при местнораспространенном НМРЛ используются в сочетании с лучевой терапией.

Мета-анализ индивидуальных данных 11 рандомизированных исследований показал, что использование платиносодержащих комбинаций в сочетании с облучением на 10% снижает риск смерти у больных НМРЛ по сравнению с одной лучевой терапией [2].

На 35-й сессии ASCO в 1999 г. W. Curran четко сформулировал положение, что при местнораспространенном НМРЛ (стадии IIIA и IIIB) у больных в хорошем общем состоянии без выраженного падения массы тела использование комбинированной платиносодержащей химиотерапии в сочетании с облучением имеет преимущество перед чисто лучевой терапией [9]. К настоящему времени это подтверждено 5 крупными мультицентровыми рандомизированными исследованиями, показавшими статистически достоверное улучшение выживаемости при использовании химиолучевой терапии по сравнению с чисто лучевой терапией [10, 21, 29, 46, 47].

Эффективным оказалось использование комбинированной химиотерапии, включающей производные платины в плане неoadъювантной предоперационной химиотерапии у больных НМРЛ IIIa стадии.

Как известно, больные НМРЛ с метастазами в медиастинальные лимфатические узлы (N2) имеют 5-летнюю послеоперационную выживаемость около 2%. Предоперационная (неoadъювантная) химиотерапия, как было показано в рандомизированных исследованиях, более чем в 3 раза увеличивает выживаемость больных, получивших перед операцией 3 курса платиносодержащей комбинированной химиотерапии, по сравнению с контрольной группой, подвергшейся лишь операции (табл. 11) [41, 44].

В ряде исследований показано, что предоперационная химиолучевая терапия позволяет перевести больных НМРЛ IIIA–IIIB стадией в операбельное состояние и существенно улучшить их выживаемость [3].

Результаты многочисленных исследований по неoadъювантной химиотерапии и химиолучевой терапии, выполненных в 90-х годах в США и странах Западной Европы, позволяют считать использование этих методов апробированным компонентом комплексного лечения больных НМРЛ.

Можно надеяться, что использование новых более активных терапевтических режимов позволит улучшить полученные на сегодня результаты.

Таблица 11

Предоперационная химиотерапия при НМРЛ (IIIА стадия) (рандомизированные исследования)

Автор	Лечебная тактика	Число больных	Химиотерапия	Эффект %	Предоперационная лучевая терапия	Выживаемость		
						медиана (мес)	2 года	5 лет
Roth J.A. et al., 1994 [44]	Химиотерапия + операция	28	СЕР x 3	39	66 Гр	64	60%	40%
	Операция	32	–	–	66 Гр	11	25%	18%
Rosell R. et al, 1994 [44]	Химиотерапия + операция	30	МIP x 3	60	50 Гр	26	25%	13%
	Операция	30	–	–	50 Гр	8	8%	0

Значительно меньше ясности в вопросе об адъювантной послеоперационной химиотерапии НМРЛ. Убедительных доказательств ее целесообразности нет. До настоящего времени проблема адъювантной химиотерапии НМРЛ составляет предмет клинических исследований, в определенной степени оправданных двумя старыми рандомизированными исследованиями, в которых было зарегистрировано увеличение безрецидивного периода и тенденция к увеличению общей выживаемости при использовании комбинаций цисплатина, доксорубина и циклофосфана после оперативного лечения НМРЛ [19, 28].

Первые результаты применения молекулярно-нацеленных (таргетных) противоопухолевых препаратов при НМРЛ

Принципиально новым направлением в разработке химиотерапии опухолевых заболеваний является использование данных молекулярно-биологических исследований для создания новых терапевтических средств.

Так называемые трансляционные исследования используют молекулярно-биологические различия между нормальными и опухолевыми клетками, идентифицируя перспективные препараты, имеющие своей мишенью прогрессию опухолевого цикла, нарушение пути передачи сигнала, неоангиогенез и включение апоптоза. Ожидается, что использование этих новых препаратов позволит увеличить выживаемость больных НМРЛ.

Особенности этих препаратов определяют необходимость новых подходов к их клиническим испытаниям. Эта проблема вызывает особый интерес и еще не решена должным образом. Очевидно, что важнейшим критерием эффективности этих препаратов может быть выживаемость. Соответственно в ряде клинических испытаний препараты этой группы используются в сочетании с традиционными противоопухолевыми препаратами и оценивается в первую очередь их влияние на выживаемость.

В настоящее время испытывается около 300 новых «таргетных» (от target – мишень) препаратов, имеющих своей мишенью рецепторы эпидер-

Таблица 12

Молекулярно-нацеленная (таргетная) терапия рака лёгкого (в скобках – фаза клинических испытаний)

Мишень	Препараты
Рецепторы эпидермального фактора роста EGFR	Cetuximab (C225, Erbitux) {I–II} Erlotinib (OSI-774, CP-358 774 – Tarceva) {I–II} Cefitinib (ZD 1839, Iressa) {III} CI-1033 {I}, GW-2016 {I}
Рецепты васкулярного эндотелиального роста VEGF	Semaxinib (SU 5416); Avastin {II}
Онкогены семейства RAS	Ингибитор фарнезилтрансферазы Zarnestra (R 115 777) {I–II} Lonafarnib (SCH66336) {I–I}
Протеинкиназа С-альфа	Антисмысловые нуклеотиды ISIS 3521 {I–II–III}; PK5 412 {I}
Метаболизм эйкозаноидов (циклооксигеназа 2)	Ингибитор COX2 Celecoxib {I–II} Exisulunid (sulindac sulfone) {I–II}

мального фактора роста, рецепторы васкулярного эндотелиального фактора роста, онкогены семейства RAS, протеинкиназу С-альфа, метаболизм эйкозаноидов (циклооксигеназа 2). В табл. 12 представлены данные о некоторых препаратах, которые проходят в настоящее время клинические испытания при НМРЛ.

Большинство из них изучается в порядке I–II фазы клинических испытаний, некоторые готовы к III фазе или уже проходят клинические испытания III фазы при НМРЛ (иресса, тарцева).

Наибольший интерес среди изученных при НМРЛ таргетных препаратов вызвал ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста – препарат иресса (ZD 1839). Особенностью этого препарата явилось то, что при использовании двух дозовых режимов (250 и 500 мг/сут) у больных НМРЛ, прогрессирующих на комбинации доцетаксела и цисплатина, иресса обнаружила противоопухолевую активность порядка 18,4–19%, с выраженным улучшением качества жизни больных.

Однако в двойном слепом рандомизированном исследовании, в котором 1093 ранее нелеченных больных НМРЛ III–IV стадии получали комбинированную химиотерапию по схеме гемцитабин + цисплатин с добавлением ирессы 250 мг/сут (1-я группа), или 500 мг/сут (2-я группа), или с плацебо (3-я группа) достоверной разницы в показателях эффективности и выживаемости получено не было.

Специфическим побочным эффектом ирессы были диарея и кожные высыпания [13].

Активная разработка новых таргетных препаратов позволяет надеяться на улучшение результатов лечения больных НМРЛ.

Заключение

1. За последнее десятилетие появился ряд современных препаратов (таксаны, навельбин, гемцитабин, иринотекан), применение которых с производными платины существенно изменило возможности химиотерапии НМРЛ, позволив отнести эту форму рака к опухолям, чувствительным к химиотерапии.

Литература

1. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ. – М. 2000.
2. Albain K.S., Crowley J.J., Le Blanc M. et al. Survival determinants in extensive stage non-small cell lung cancer. The Southwest Oncology Group experience. J. Clin. Oncol. 1991; 9: 1618–1626.
3. Albain K.S., Rusch V.W., Crowley J.J. et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stage IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. J. Clin. Oncol. 1995; 13(8): 1880–1892.
4. Ardizzoia A., Fagnani D., Giordano M. et al. Weekly docetaxel in pretreated advanced NSCLC patients: a phase II Italian trial. Proc. ASCO. 2002; 21: 228b. Absrt. 2730.
5. Blay P., Esteban E., Fra J. et al. Randomized phase II study of weekly docetaxel versus paclitaxel inj second line advanced NSCLC: a Group Oncologico del Norte (GON) study. Proc. ASCO. 2002; 21: 214b. Abstr. 2675.

2. Производные платины пока остаются основой современной комбинированной химиотерапии НМРЛ, однако для больных, которые не могут их переносить, разработаны комбинации на основе гемцитабина, включающие таксаны либо навельбин, по эффективности сопоставимые с платиносодержащими схемами.

3. Применение лучших современных терапевтических режимов, в первую очередь таксанов, гемцитабина либо навельбина в сочетании с производными платины, повысило чувствительность НМРЛ к химиотерапии с 30% до 40%, с увеличением медианы выживаемости с 6–8 до 8–10 мес, и 1-летнюю выживаемость с 30% до 40–50%.

4. Ни один из новых эффективных режимов химиотерапии не может быть достоверно признан наилучшим. Выбор терапевтического режима для каждого больного зависит от его переносимости для данного пациента.

5. Оправдана попытка проведения второй линии химиотерапии с использованием препаратов нового поколения (таксаны, иринотекан, гемзар) у больных НМРЛ с первичной или развившейся резистентностью к первой линии лечения.

6. Использование производных платины достоверно улучшает результаты лучевой терапии при местнораспространенном НМРЛ.

7. Предоперационная неоадьювантная химиотерапия и химиолучевая терапия с последующей операцией могут считаться апробированным методом и рассматриваться как один из вариантов лечения при III стадии НМРЛ.

8. Нет убедительных доказательств эффективности послеоперационной адьювантной химиотерапии при НМРЛ, хотя имеются основания для продолжения дальнейших клинических исследований в этом направлении.

9. Развитие трансляционных исследований по разработке новых терапевтических средств на основе данных о молекулярно-биологических особенностях НМРЛ позволяет надеяться на улучшение результатов лечения этой формы злокачественных новообразований.

6. *Bonomi P., Kim K., Chang A. et al.* Phase III trial comparing etoposide (E), cisplatin (C) versus Taxol (T) with cisplatin G-CSF (G) versus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Proc. ASCO. 1996; 15: A1145.
7. *Bonomi P., Kim K., Johnson D.* Phase III experience with paclitaxel in non-small cell lung cancer. North American experience// Taxanes in lung cancer therapy/ Ed. Johnson D. and Klastersky J., Marcel Dekker, NY. 1998: 81.
8. *Burris H.A., Eckardt J., Fields S. et al.* Phase II trials of Taxotere in patients with non-small cell lung cancer. Proc. ASCO. 1993; 12: 335.
9. *Curan W.J.* Issues in the nonoperative management of patients with locally advanced non-small cell lung cancer. Proc. ASCO. 1999. Educational book Ed. Perry M.C. ASCO. 1999: 370–373.
10. *Dillman R.O., Herndon J., Seagren S.L. et al.* Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: Seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. J. Nat. Cancer Inst. 1996; 88: 1210–1215.
11. *Fossella F.* Docetaxel (Doc) for non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 1997; 18, (suppl. 2): 62–63.
12. *Fukuoka M.* Camptothecines. Lung Cancer. 1997; 18 (suppl 2): 57.
13. *Giaccone G., Johnson D.H., Manegold C. et al.* A phase III clinical trial of ZD1839 (Iressa) in combination with Gemcitabine and Cisplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced NSCLC (INTACT1). Ann. Oncol. 2002; 13, (suppl. 5): Abstr. 40.
14. *Gervias R., Ducolone A.M.D., Breton J.I. et al.* Multicenter randomized phase II trial of docetaxel (taxotere) 75 mg/m² q3w versus 40 mg/m² weekly in patients with pretreated NSCLC. Proc. ASCO. 2002; 21: 310a. Abstr. 1238.
15. *Grindey G.B., Shih C., Barnett C.J. et al.* LY231514, a novel pyrrolopyrimidine antifolate that inhibits thymidylate synthase (TS) (abstr.). Proc. Ann. Meet. Amer. Assoc. Cancer Res. 1992; 33: Abstr. 411.
16. *Gralla R.J.* Docetaxel trials in non-small cell lung carcinoma. Taxanes in lung cancer ed. Johnson D., Klastersly J., NY, Marcel Dekker. 1998: 105–115.
17. *Hansen H.* Is there any impact of new drugs on the outcome of lung cancer. 23th ESMO Educational book. 1998: 27–31.
18. *Hansen H.* The effect of gemcitabine in NSCLC. Lung Cancer. 1997;18 (suppl. 2): 60–61.
19. *Holmes A.C.* Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large cell undifferentiated carcinoma. Chest. 1994; 106 (6 suppl.): 293–296.
20. *Jagasia M., Langer C., Yunis F. et al.* Preliminary results of a multi-center phase II trial of weekly cisplatin (CDDP) and CPT-11 in patients with advanced NSCLC; a Vanderbilt Cancer Center Affiliate Network study. Proc. ASCO. 1999; 18: 510a. Abstr. 1967.
21. *Jeremic B., Shibamoto Y., Acimovic L. et al.* Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small cell lung cancer: A randomized study. J. Clin. Oncol. 1996; 14: 1065–1070.
22. *Johnson D.H.* Paclitaxel-combination chemotherapy in non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 1997; 18 (suppl. 2): 55–56.
23. *Juan Vidal O., Albert A., Campos J.M. et al.* Low-dose weekly paclitaxel as second-line treatment for advanced NSCLC: a phase II study. Proc. ASCO. 2002; 21: 320a. Abstr. 1277.
24. *Kelly K., Crowley J., Bunn R.B. et al.* A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (PC) versus vinorelbine plus cisplatin (VC) in untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A Southwest Oncology Group (SWOG) trial. Proc. ASCO. 1999; 18: Abstr. 1777.
25. *Kelly K.* Future Directions for New Cytotoxic Agents in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Proc. ASCO. 2000. Educational book. 2000: 357–367.
26. *Kosmidis P.A., Bacoyiannis C., Mylonakis N. et al.* A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin vs. paclitaxel plus gemcitabine in advanced NSCLC. ASCO. 2000; 19: 488a. Abstr. 1908.
27. *Kunitoh H., Koshiro W., Taisuke O. et al.* Phase II trial of docetaxel in previously untreated advanced non-small cell lung cancer: a Japanese cooperative Study. J. Clin. Oncol. 1996; 14: 1649–1655.
28. *Lad T., Rubinstein L., Sadeghi A.* The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 1988; 6(1): 9–17.
29. *Le Chevalier T., Arriagada R., Quoix E. et al.* Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung cancer: First analysis of a randomized trial in 353 patients. J. Nat. Cancer. Inst. 1991; 83: 417–423.
30. *Le Chevalier T.* Vinorelbine (Navelbine) in non-small cell carcinoma. Lung Cancer. 1997; 18 (suppl 2): 58–59.
31. *Le Chevalier T., Brisgand D., Doillard J.Y. et al.* Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. J. Clin. Oncol. 1994; 12(2): 360–367.
32. *Manegold C., Bergman B., Chemaissani A. et al.* Single-agent gemcitabine vs cisplatin-etoposide: results of a randomized phase III study in locally advanced NSCLC. Ann. Oncol. 1997; 8: 525–529.
33. *Massarelli E., Andre F., Liu D.D. et al.* A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including a platin and docetaxel for recurrent NSCLC. Proc. ASCO. 2002; 21: 331a. Abstr. 1323.

34. Masuda N., Fukuoka M., Negoro S. et al. Randomized trial comparing cisplatin (CDDP) and CPT-11 versus CDDP and vindesine (YDS) versus CPT-11 alone in advanced NSCLC: a multicenter phase II study. Proc. ASCO. 1999; 18: 459a.
35. Masuda N., Fukuoka M., Fujita A. et al. A phase II trial of combination of CPT-11 and cisplatin for advanced non-small cell lung cancer. CPT-11 Lung cancer study group. Brit. J. Cancer. 1998; 7: 251–256.
36. Второй 15. Mho S., Nagao K., Nishiwaki Y. et al. Randomized multicenter phase II trial of irinotecan (CPT-11) and cisplatin (CDDP) versus CDDP and vindesine (YDS) in patients with advanced non-small cell lung cancer. Proc. ASCO. 1999; 18: 492a.
37. 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. Brit. Med. J. 1995; 311 (7010): 899–909.
38. Perra R.P., Chen Y.M., Ming-Lin J. et al. Gemcitabine vs combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable NSCLC in a phase II randomized study. J. Clin. Oncol. 1997; 15,5: 2097–2102.
39. Postmus P.E., Green M.R. Overview of MTA in the treatment of NSCLC. Semin. Oncol. 1999; 26, 1 (suppl. 4): 31–36.
40. Rodriguez J., Pawel J., Pluzanska A. et al. A multicenter, randomized phase III study of docetaxel + cisplatin (DC) and docetaxel + carboplatin (DCB) vs vinorelbine + cisplatin (VC) in chemotherapy-na-ve patients with advanced and metastatic non small cell lung cancer. Proc. ASCO. 2001; 20: 314a. Abstr. 1252.
41. Rosell R., Gomez-Codina J., Camps C. et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. New Engl. J. Med. 1994; 330 (3): 153–158.
42. Roszkowsky K. On behalf of Tax 308 Study Group Taxotere (Docetaxel) versus best supportive care (BSC) in chemotherapy naive patients with unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC): final results of the phase III study. Taxotere in the treatment of NSCLC. International Clinical Update meeting. NY. 2000: 8.
43. Rosvold E., Langer C.J., Schilder R. et al. Salvage therapy with gemcitabine in advanced NSCLC progressing after prior carboplatin – paclitaxel (CP). Proc. ASCO. 1998; 17: 467a. Abstr. 1797.
44. Roth J.A., Fossella F., Komaki R. et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. J. Natl. Cancer. Inst. 1994; 86 (9): 673–680.
45. Sandler A., Nemunaitis J., Dehnam C. et al. Phase III study of cisplatin (C) with or without gemcitabine (G) in patients with advanced non-small cell lung cancer. Proc. ASCO. 1988; 17, 454a: (Abstr. 1747).
46. Sause W., Scott C., Taylor S. et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88–08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. J. Nat. Cancer. Inst. 1996; 87: 198–205.
47. Schaake-Koning, Van Den Bogert W., Dalesio O. et al. Effect of concomitant cisplatin and radiotherapy in inoperable non-small cell lung cancer. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 524–530.
48. Schilsky R.L. Antimetabolites// The Chemotherapy Source Book/ Perry M.C., editor. Baltimore (MD): Williams & Wilkins. 1992: 301–315.
49. Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R. A prospective randomised 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.
50. Shih C., Gosset L., Gates S. et al. LY231514 and polyglutamates exhibit potent inhibition against both human dihydrofolate reductase (DHFR) and thymidylate synthase (TS): multiple folate enzyme inhibition [abstract]. Ann. Oncol. 1997; 7 (Suppl. 1): 85.
51. Schutte W., Nogel S., Lautenschlager C. et al. Randomized phase III study of weekly versus three-weekly docetaxel as second-line chemotherapy for advanced NSCLC. Proc. ASCO. 2002; 21: 308a. Abstr. 1228.
52. Wozniak A.J., Crawley 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; 16, N7: 2459–2465.

Поступила в редакцию 13.11.2002 г.