

Мелкоклеточный рак легкого: состояние проблемы к 2013 году и изменения за последние 40 лет

БЫЧКОВ МАРК БОРИСОВИЧ

В статье дается описание мелкоклеточного рака легкого, история развития методов его диагностики и лечения. Приводятся данные о современных алгоритмах лечения распространенной и локализованной стадии, роли профилактического облучения головного мозга, освещаются вопросы таргетной терапии и хирургического лечения.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, химиолучевая терапия, метастазы в мозг, хирургическое лечение.

Контактная информация:

М.Б. Бычков, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РМН, mbychkov77@yandex.ru

Рак легкого — главная проблема современной онкологии. Это связано с высокой заболеваемостью (первое место среди других злокачественных опухолей у мужчин в России), а также большой смертностью (первое место как у мужчин, так и у женщин в России и в мире). Каждый четвертый мужчина среди общего числа вновь зарегистрированных онкологических больных и каждый третий, умирающий от этих болезней — это больные раком легкого. От рака легкого ежегодно умирает больше больных, чем от рака молочной железы, толстой кишки, поджелудочной железы, почки и простаты вместе взятых.

Мелкоклеточный рак (МРЛ) — особая форма рака легкого, которая вначале 70-х годов прошлого столетия была выделена в отдельную группу благодаря необычному клиническому течению: быстрому росту первичной опухоли, раннему метастазированию, высокой чувствительности к лучевой и химиотерапии.

Что же изменилось в проблеме МРЛ за последние 40 лет?

Во-первых, по данным из США и стран Европы отмечено выраженное уменьшение доли

пациентов с МРЛ среди больных раком легкого с 25-30% в 60-80-х годах прошлого столетия до 15-18% в начале нынешнего. Ученые объясняют этот факт активной борьбой с курением, приведшей к уменьшению числа курящих и количества выкуриваемых сигарет в сутки.

Во-вторых, за эти же годы значительно уменьшилось количество больных с распространенной стадией заболевания к моменту установления диагноза с 75% до 60%, что соответствует увеличению числа пациентов с локализованной стадией с 25% до 40%. В эти годы произошли также изменения в выборе I линии химиотерапии МРЛ. Если ранее в качестве I линии обычно использовалась схема CAV (циклофосфамид + доксорубин + винкристин), то сегодня I линией химиотерапии МРЛ является схема EP (этопозид + цисплатин). Эти изменения были связаны с большей эффективностью схемы EP, её меньшей токсичностью и, главное, более удобным использованием в комбинации с лучевой терапией.

Произошли изменения и в морфологической классификации МРЛ. Если в прежних классификациях МРЛ подразделялся на под-

Таблица 1. **Что изменилось в проблеме МРЛ за последние 40 лет (сводные данные)**

	1974-1990	1990-2012
Частота МРЛ	25-30%	15-20%
Локализованная стадия	25%	40%
Распространенная стадия	75%	60%
I линия лечения	CAV*	EP*
Морфология МРЛ	Подгруппы: овсяноклеточный, лимфоцитоподобный и др.	Мелкоклеточный Мелкоклеточный комбинированный
Роль ПОМ**	Только при ПР**	Также и при ЧР**
Стадирование	Локализованная и распространенная стадия	По системе TNM

*CAV – циклофосфан + доксорубин + винкристин; EP – этопозид + цисплатин

**ПОМ – профилактическое облучение мозга, ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия

группы (овсяноклеточный, лимфоцитоподобный, фузиформный и др.), то в новой классификации рака легкого (2004) остались лишь мелкоклеточный рак и мелкоклеточный комбинированный рак. Эти и другие изменения в проблеме МРЛ за последние годы представлены в таблице 1 [1].

За эти годы также появились новые цитостатики, активные при МРЛ: таксаны (паклитаксел, доцетаксел); аналоги камптотецина (иринотекан и топотекан); синтетический аналог антрациклина — амрубицин; антиметаболит дезоксицитидина — гемцитабин (Гемзар); многоцелевой антифолат — пеметрексед (Алимта); имидазотетризиновый аликлирующий препарат — темозоломид (Темодал). Все вышеназванные препараты изучались при МРЛ и показали активность в I и II линиях лечения и в различных комбинациях.

В таблице 2 показана активность различных цитостатиков при МРЛ. Как видно из таблицы, многие препараты оказались эффективными при этом заболевании, но наиболее активными являются циклофосфамид, доксорубин, винкристин, паклитаксел, топотекан, иринотекан, этопозид, амрубицин.

Безусловно, появление новых препаратов, активных в монотерапии, привело к появлению и новых режимов на их основе. На рисунке 1 показано изменение схем лечения в историческом ракурсе.

Наиболее распространенными схемами лечения МРЛ в настоящее время являются EP (этопозид + цисплатин), IP (иринотекан + цисплатин) и CAV (циклофосфан + доксорубин + винкристин).

Таблица 2. **Активность отдельных цитостатиков при МРЛ (сводные данные)**

Препараты	Активность
Циклофосфан	25-31%
Ифосфамид	20-25%
Доксорубин	20-25%
Винкристин	25-40%
Цисплатин	18-20%
Карбоплатин	20-40%
Паклитаксел	36-48%
Доцетаксел	25-30%
Гемцитабин	14-27%
Топотекан	20-39%
Иринотекан	26-47%
Навельбин	16-27%
Этопозид	28-50%
Амрубицин	38%

Рисунок 1. Изменение схем ХТ при МРЛ в историческом ракурсе



Распространенная стадия МРЛ

К моменту установления диагноза у 60-75% больных (в зависимости от страны проживания) выявляется распространенная стадия заболевания. Применение вышеуказанных схем комбинированной химиотерапии (ХТ) приводит к достижению объективного эффекта у 60-80% пациентов. В таблице 3 представлены результаты ХТ распространенного МРЛ (рМРЛ) в отделении химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН.

Как видно из таблицы, наибольшей активностью при лечении распространенной стадии МРЛ обладают схемы иринотекан + цисплатин и этопозид + цисплатин.

При прогрессировании болезни во II линии ХТ обычно назначают схему CAV или топотекан. В последние годы для II линии был изучен синтетический аналог антрациклинов — амрубицин, который показал свое преимущество по сравнению с топотеканом в рандомизированном исследовании II фазы (таблица 4) [2].

В 2008 г. FDA разрешил применение амрубицина для II линии ХТ при МРЛ в США. В настоящее время проводится международное исследование III фазы для сравнения амрубицина и топотекана во II линии ХТ больных МРЛ.

В таблице 5 представлены ключевые моменты современной терапии МРЛ.

Таблица 3. Результаты химиотерапии рМРЛ

Схемы ХТ	Число б-х	Линия ХТ	Общий эффект	Токсичность III-IV ст.	
				нейтропения	анемия
Доцетаксел + Цисплатин	33	I	54,9%	37%	-
Иринотекан + Цисплатин	44	I	78,6%	40,7%	15,6%
Нидран + Этопозид + Цисплатин	68	I	64,7%	59,2%	22,2%
Араноза + Доксорубин + Винкристин	43	II	23,2%	12,8%	2,2%
Этопозид + Цисплатин	119	I	68,1%	39%	-

Успехи, достигнутые при лечении диссеминированного МРЛ за последние 40 лет, привели к значительному увеличению 1-летней выживаемости (с 12% до 1980 г. к 39,3% после 2000 г., т. е. более чем в 3 раза), а также к увеличению медианы выживаемости (с 4 мес. в 1972 г. до 10,2 мес. к 2006 г., т. е. более чем в 2,5 раза).

Локализованная стадия

Локализованная стадия МРЛ — потенциально излечимая болезнь. Основным методом лечения этой стадии МРЛ является химиолучевая терапия (ХЛТ). Стандартом современной ХТ для комбинации с облучением является схема EP (этопозид + цисплатин). По данным норвеж-

ских клинических испытаний (1980-2002 гг.), при сравнении эффективности схем EP и SEV (циклофосфан + эпирубицин + винкристин) в комбинации с ЛТ в суммарной дозе 45 Гр было отмечено значимое увеличение 2-х и 5-летней общей выживаемости в 3 раза при использовании схемы EP (таблица 6) [3].

Одновременная ХЛТ с «ранним» и «поздним» началом ЛТ

«Ранняя» ЛТ обычно начинается с первым циклом ХТ, а «поздняя» с III-IV циклами. В исследовании Movsas В. с соавторами [4] было проведено сравнение этих двух методов ХЛТ, в котором было показано, что число полных ремиссий, медиана выживаемости и 5-летняя выживаемость при «ранней» ЛТ были в 1,5 раза выше по сравнению с «поздней» (таблица 7).

Таблица 4. Сравнительная оценка амрубицина и топотекана во II линии лечения больных МРЛ (рандомизированное исследование II фазы)

	Число больных	ОЭ		
		всего	чувствительные	рефрактерные
Амрубицин	30	38%	53%	17%
Топотекан	29	13%	21%	0%

Таблица 5. Основные принципы современной терапии МРЛ

Стадия МРЛ	Схемы лечения
Распространенная	Этопозид + Цисплатин (EP) Этопозид + Карбоплатин (EC) Иринотекан + Цисплатин (IP) Иринотекан + Карбоплатин (IC) ПОМ при любом эффекте (ПР, ЧР, Стаб.)
Локализованная	Одновременная ХТ и ранняя ЛТ ПОМ при ПР и ЧР
II линия	CAV Топотекан Амрубицин

Таблица 7. «Ранняя» и «поздняя» ЛТ при локализованном МРЛ

Показатель	Лучевая терапия	
	«ранняя» с I циклом ХТ	«поздняя» с IV циклом ХТ
Полная ремиссия		
Медиана выживаемости, мес.	27	19
5-летняя выживаемость, %	40%	27%
ХТ – схема EP: Этопозид 100 мг/м ² 1-3 дни Цисплатин 80 мг/м ² 1-й день	Лучевая терапия: СД – 45 Гр по 2 фракции в день	

Таблица 6. Одновременная химиолучевая терапия при локализованном МРЛ

Схемы ХТ	Число больных	Медиана выживаемости, мес.	Выживаемость	
			2 года	5 лет
PE	110	14,5	25%	10%
SEV	108	9,7	Р=0,001 8%	Р=0,001 3%

До сих пор остается дискуссионным вопрос о роли фракционирования ЛТ при локализованном МРЛ. Так, было показано увеличение числа полных ремиссий, 3-х и 5-летней выживаемости при облучении 2 раза в день, однако этот метод гиперфракционирования не нашел широкого применения из-за высокого числа эзофагитов III-IV степени (до 40%).

Таким образом, по данным Oncology Stat. [5] стандартом лечения локализованного МРЛ остается платиносодержащая ХТ в комбинации с одновременной ЛТ. Химиолучевая терапия увеличивает выживаемость по сравнению с одной ХТ, а гиперфракционная ЛТ (2 раза в день) увеличивает выживаемость по сравнению с ЛТ 1 раз в день. Применение ХЛТ позволяет получить объективное улучшение у 80-90% пациентов, полную ремиссию у 20-40%, медиана выживаемости составляет 18-24 мес. и 5-летняя выживаемость — 20-25%. Одновременная ХЛТ имеет преимущество над последовательной терапией, а «ранняя» ЛТ — над «поздней».

Роль профилактического облучения головного мозга (ПОМ)

До начала 2000 г. ПОМ рекомендовалось всем больным локализованным МРЛ, достигшим полной ремиссии после ХТ или ХЛТ. ПОМ значительно снизило риск метастазирования в мозг и увеличило выживаемость (таблица 8). По данным Patel S. et al [6], при оценке 670 больных МРЛ 2-х и 5-летняя выживаемость у больных, получивших ПОМ, была почти в 2 раза больше.

В 2007 г. в ряде стран Европы было проведено большое рандомизированное исследование, в котором оценивалась роль ПОМ у больных с распространенным МРЛ, лечившихся с эффектом (таблица 9) [7].

У больных первой группы метастазы в мозг появлялись в 2,5 раза реже, а медиана 1-летней

Таблица 8. Оценка роли ПОМ при МРЛ (n=670)

Выживаемость	без ПОМ	с ПОМ	P
2 года	23%	42%	< 0,001
5 лет	11%	19%	< 0,001
10 лет	6%	9%	< 0,001

Таблица 9. ПОМ при распространенном МРЛ. Мультицентровое исследование (Голландия, Великобритания, Бельгия)

	Больные с МРЛ, без mts в мозг, после 4-6 курсов ХТ с эффектом. ЛТ СОД — 25-30 Гр	
	с ПОМ	без ПОМ
Число больных	134	142
Частота развития mts в мозг	16,8%	41,3%
Медиана выживаемости без прогрессирования	3,8 мес.	3 мес.
Медиана общей выживаемости	6,7 мес.	5,4 мес.
1-летняя выживаемость	27,1% (p=0,003)	13,3%

выживаемости увеличилась в 2 раза. Учитывая эти данные, в настоящее время ПОМ рекомендуется всем больным МРЛ (независимо от стадии болезни), достигшим полной или частичной регрессии после 4-6 курсов ХТ или после ХЛТ.

Таргетная терапия МРЛ

Большинство таргетных препаратов, которые исследовались и нашли свое применение при НМРЛ, были изучены также и при МРЛ. В таблице 10 показаны результаты изучения ряда из них при МРЛ. К сожалению, ни один

Таблица 10. Таргетная терапия при МРЛ (сводные данные)

Мишень	Препарат	Фаза испытаний	Результат
Матриксные металлопротеиназы	Маримастан	III	Отрицательный
c-kit	Иматиниб	II	Отрицательный
EGFR	Гефитиниб	II	Отрицательный
Vcl-2	Облимерсен	II	Отрицательный
mTOR	Темсиролимус	II	Отрицательный
Ганглиозиды	Вакцина ВЕС-2	III	Отрицательный
EGFR + VEGF	Вандетаниб	II	Отрицательный
Ангиогенез	Бевацизумаб	II	Положительный
	Талидомид	III	Отрицательный

из них не показал свою активность при этом заболевании [8].

Для МРЛ в настоящее время еще не определен молекулярный патогенез. Для таргетной терапии были изучены многие варианты, однако большинство исследований были проведены у «нетаргетной популяции».

Хирургическое лечение

В течение многих лет МРЛ считался «терапевтическим» раком [9]. Однако в последнее время в связи с частым выявлением более ранних стадий заболевания начали пересматриваться показания к хирургическому лечению МРЛ. Ряд онкологов-хирургов меняет свои представления о месте хирургического лечения МРЛ, чему способствуют также возможности адъювантной химиотерапии.

В таблице 11 представлены новейшие данные о результатах хирургического лечения МРЛ, из которой следует, что после операции по данным разных авторов 5-летняя выживаемость при I-II стадии МРЛ колеблется от 22% до 53%, а при III-IV стадии — от 6 до 22,6%.

Однако сегодня хирургия не может рассматриваться как стандарт лечения для большинства больных МРЛ. Выбор операции обоснован лишь при первой стадии болезни. Оперативное лечение может быть использовано и при второй стадии МРЛ, однако этот факт подтвержден недостаточным количеством клинических исследований [16].

Заключение

Мелкоклеточный рак легкого — особая форма рака легкого, характеризующаяся коротким анамнезом, скрытым течением, быстрым ростом и метастазированием, высокой первоначальной чувствительностью к лучевой и химиотерапии. За последние 40 лет в проблеме мелкоклеточного рака легкого произошли значительные изменения: почти в 2 раза уменьшилось число заболевших этой формой рака, увеличилось количество пациентов с локализованной стадией. Изменилась I линия лечения МРЛ: если ранее это была схема CAV (циклофосфан + доксорубин + винкристин), то в настоящее время I линией лечения стала схема EP (этопозид + цисплатин).

При распространенной стадии заболевания краеугольным камнем лечения является метод комбинированной химиотерапии. В I линии лечения это схема EP, а во II линии — схема CAV или топотекан. При локализованной стадии основным методом лечения является химиолучевая терапия (одновременная или последовательная). В качестве химиотерапии используется схема EP, а лучевая терапия проводится в суммарной дозе 40-50 Гр. Профилактическое облучение мозга проводится у всех больных, достигших полной или частичной ремиссии. Хирургическое лечение целесообразно при T1-2N0M0; при других стадиях пока нет научных обоснований. Таргетная терапия, к сожалению, оказалась неэффективной при МРЛ.

Таблица 11. Результаты хирургического лечения больных МРЛ (данные 2006-2009 гг.)

Авторы	Число больных	5-летняя выживаемость		
		I-II ст.	III-IV ст.	общая
Chandra V. et al., 2006 [10]	67	38%	16%	
Lim E. et al., 2007 [11]	51			61%
Моисеев П. И., Жарков В. В. с соавт., 2007 [12]	130	28,1%	22,6%	25,7%
Hanagiri T. et al., 2009 [13]	53	I ст. – 55%	II-III ст. – 38%	34,3%
Takashi I. et al., 2009 [14]	36	53%		57,5%
Трахтенберг А. Х. с соавт., 2009 [15]	210	I ст. – 43% II ст. – 22,8%	III ст. – 6%	17,9%

В 2009 г. Международная Ассоциация по изучению рака легкого (IASLC) рекомендовала начиная с 2011 г. подразделять МРЛ не как в прошлом — на локализованную и распространенную стадии, — а стадировать, как и другие формы рака легкого, по системе TNM. Было также отмечено, что клиническое и патологоанатомическое стадирование по системе TNM являются важными в оценке результатов лечения больных этим заболеванием. Во всех клинических испытаниях при МРЛ необходимо будет провести стратификацию больных по стадиям как при хирургическом лечении, так и при комбинированных методах для сравнения результатов лечения и выработки рекомендаций для будущих исследований. Таким образом, стадирование по системе TNM станет стандартом во всех случаях МРЛ и термины «локализованная» и «распространенная» стадия в будущем применяться не будут.

Литература

1. Travis W.D. et al. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization of Tumors. Vol 10, IARC Press, Lyon, France, 2004.
2. Onoda S., Masuda N., Seto T. et al. Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301 J. Clin. Oncol, 2006; 24:5448-5453.
3. Sundstrom S. et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years follow-up. J. Clin. Oncol, 2002; 20:4665-4672.
4. Movsas B. et al. Radiotherapy patterns of care study in lung carcinoma. J. Clin. Oncol, 2003; 21, 4553-59.
5. By Elsevier, Small Cell lung Cancer: New Therapies Needed for SCLC, 2012, Elsevier Inc., 1-3.
6. Patel S. Macdonald OK, Suntharalingam M. Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. Cancer, 2009; 15:842-850.
7. Slotman B., Faivre-Finn C., Kramer G. et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N. Engl. J., 2007; 357:664-672.
8. Krug L. M., Pietanza M. C. Emerging therapies in SCLC. ASCO educational book, 2009, 455-460.
9. Переводчикова Н. И., Бычков М. Б. Мелкоклеточный рак легкого. — М.: Медицина, 1984.
10. Chandra V. et al. The role of pulmonary resection in SCLC. Mayo Clin. Proc., 2006; 81, 5, 619-24.
11. Lim E. et al. The role of surgery in the treatment of limited disease SCLC: time to reevaluate. J. T. O. 2008, 3, 11, 1267-71.
12. Моисеев П. И., Жарков В. В. Роль хирургии в комбинированном лечении больных МРЛ: собственный опыт (1991-2000). Материалы XI Российской онкологической конференции. — Москва, 2007.
13. Hanagiri T. et al. Results of surgical treatment of SCLC. J. T. O., 2009, 4, 8, 964.
14. Takashi I. et al. Role of surgery in SCLC. Retrospective analysis of 1991-2007. XIII WCLC, San Francisco, 2009.
15. Трахтенберг А. Х., Иванов В. П. Хирургическое лечение при мелкоклеточном раке легкого // Рак легкого/Под ред. А. Х. Трахтенберга. — М., 1992, 94-100.
16. Valleres E. Up to Date, 2009.