

О.П. Колеснік, А.І. Шевченко, А.В. Каджоян, В.О. Кузьменко, А.О. Кабаков, В.В. Михайлов

## Роль неоад'ювантної та ад'ювантної хіміотерапії у лікуванні хворих на рак легені (огляд літератури)

Запорізький державний медичний університет

Одержано 30.04.2018

Прийнято до друку 01.06.2018

На сьогодні рак легені (РЛ) є лідером у структурі захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень в усьому світі. Щороку у світі діагностують більш ніж 1,6 млн нових випадків захворювання на РЛ, а смертність від РЛ становить понад 1,2 млн людей. Прогнозується, що до 2035 р. смертність від РЛ сягне 3 млн осіб на рік. Лідером за захворюваністю є Центральна і Східна Європа (53,5 випадку на 100 тис. населення). У статті на підставі даних спеціалізованої наукової літератури проаналізовано сучасні підходи до неоад'ювантної (НАПХТ) та ад'ювантної поліхіміотерапії (АПХТ) при лікуванні хворих на недрібноклітинний РЛ. Проведення НАПХТ та АПХТ є важливим етапом лікування хворих на РЛ, оскільки дозволяє покращити загальну та безрецидивну виживаність пацієнтів. При проведенні НАПХТ вдається досягнути радикальної резекції R0 40,0% (пеметрексед/цисплатин), 29,0% (карбоплатин/паклітаксел) та 18,0% (цисплатин/вінбластин) відповідно. Профіль токсичності є невід'ємним компонентом у виборі схеми поліхіміотерапії. Крайня переносимість схеми збільшує кількість проведених циклів хіміотерапії, що в свою чергу покращує показники виживаності та якості життя. Переносимість схеми цисплатин/віндезин становить 45,0–69,0%, карбоплатин/паклітаксел — 57% та пеметрексед/цисплатин — 81,0% відповідно.

**Ключові слова:** недрібноклітинний рак легені; неоад'ювантна хіміотерапія; ад'ювантна хіміотерапія.

На сьогодні рак легені (РЛ) є лідером у структурі захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень в усьому світі. Щороку у світі діагностують більш ніж 1,6 млн нових випадків захворювання на РЛ, а смертність від РЛ становить понад 1,2 млн людей. Прогнозується, що до 2035 р. смертність від РЛ сягне 3 млн осіб на рік. Лідером за захворюваністю є Центральна і Східна Європа (53,5 випадку на 100 тис. населення) [1].

Згідно з даними Американської протиракової спільноти (American Cancer Society), 5-річна виживаність хворих на РЛ залежить від стадії захворювання. Так, при IA1 стадії недрібноклітинного раку легені (НДКРЛ) 5 років проживають 92,0% пацієнтів, IA2 — 83,0%, IA3 — 77,0%, при IIA стадії цей показник становить 60,0%, а при IIB стадії — 53,0%. При III стадії спостерігається значне зниження загальної виживаності (ЗВ). Таким чином, при IIIA стадії 5 років прожило 36,0% пацієнтів, IIIB — 26,0%, IIIC — лише 13,0%. Низькими залишаються показники ЗВ при IV стадії РЛ (10,0% — IVA, <1,0% — при IVB стадії) [1].

Методами лікування РЛ є: хірургічний, хіміотерапія, променева, таргетна терапія та імунотерапія.

При НДКРЛ I–II стадії основним методом лікування є хірургічне втручання. Операцією вибору є лобектомія та пульмонектомія, залежно від розповсюдженості захворювання. Виконання атипової резекції можливе лише у хворих із супутньою патологією, що не дає змоги виконати операції більшого обсягу, та тільки після ретельного вивчення стану лімфатичних вузлів. Однак після хірургічного лікування у частини пацієнтів виникає прогресування захворювання. Так, 60,0% хворих з I–III стадіями НДКРЛ після хірургічного лікування мають рецидив онкологічної патології [2].

Саме тому проведення додаткового лікування є актуальним [3]. Застосування ад'ювантної (АПХТ) та неоад'ювантної поліхіміотерапії (НАПХТ) покращує ЗВ пацієнтів із НДКРЛ, яким проведено хірургічне лікування [4, 5].

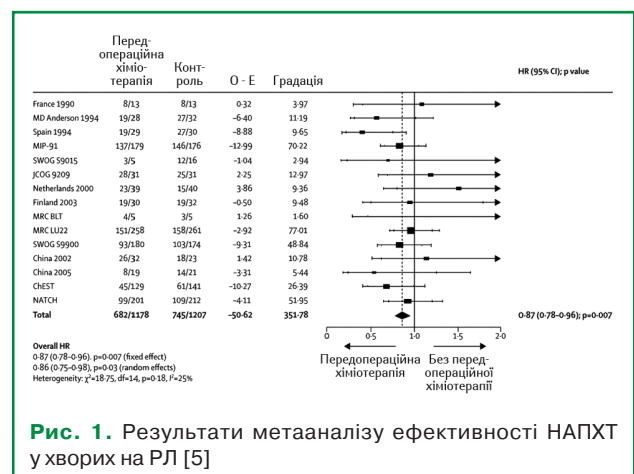
На рис. 1–3 показано метааналіз досліджень ефективності НАПХТ у хворих на НДКРЛ [5]. Як видно з даних представлених рисунків, відмічається статистично значуще підвищення виживаності хворих, яким проведено додаткове передопераційне хіміотерапевтичне лікування.

Згідно зі стандартами NCCN 2018 р. (рис. 4), НАПХТ слід призначати при II або IIIA (T3, N1) стадії захворювання. Найбільш ефективним такий вид лікування є у пацієнтів з N2 «позитивними» лімфатичними вузлами [6, 7]. За даними W. Song

та співавторів (2010 р.), проведення НАПХТ дозволяє поліпшити резектабельність і виживаність пацієнтів із НДКРЛ [8].

Однак невирішеним залишається питання вибору найефективнішої схем НАПХТ. Наразі чіткої відповіді на це питання немає.

Вважається, що одним із найважливіших показників ефективності НАПХТ є кількість об'єктивних відповідей пухлини. Так, G. Verleg та співавтори у своєму дослідженні, опублікованому у 2009 р., показали, що при терапії комбінацією пеметрексед/цисплатин об'єктивна відповідь пухлини на лікування відзначена у 35,0% хворих із I–III стадіями НДКРЛ, стабілізацію захворювання зафіксовано у 59,0% пацієнтів, прогресування — у 6,0% [9]. У схожому дослідженні V. Nogonha та співавторів (2018 р.) при застосуванні пеметрекседу у монорежимі кількість об'єктивних відповідей (повна і часткова відповіді) становила при НАПХТ 36,4%, прогресування захворювання відзначалося у 12,5% пацієнтів. При цьому R0-резекцію вдалося виконати у 40,0% пацієнтів [7]. В аналогічному дослідженні D. De Candis та співавторів (2003 р.) при проведенні хіміотерапії у неоад'ювантному режимі за схемою карбоплатин/паклітаксел визначили, що радикальну операцію вдалося виконати у 29,0% пацієнтів [10]. За даними D. Johnson та співавторів (1991 р.), при використанні схеми цисплатин/вінбластин операція була виконана у 18,0% хворих, причому R0-резекція досягнута у 10,0% прооперованих [11].



**Рис. 1.** Результати метааналізу ефективності НАПХТ у хворих на РЛ [5]

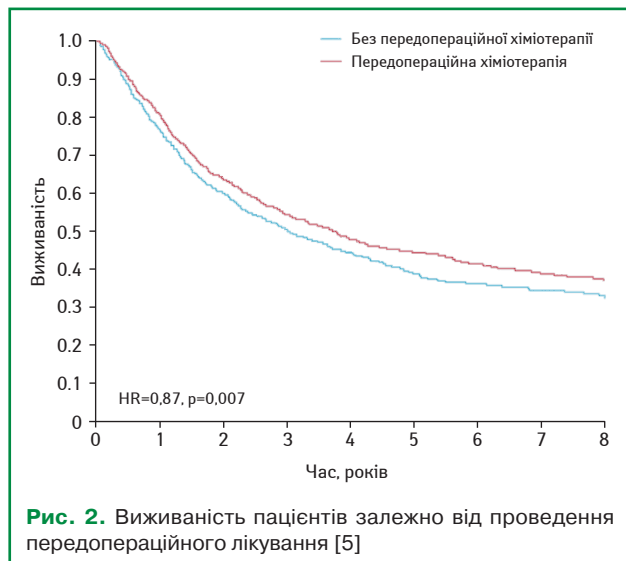


Рис. 2. Вживаність пацієнтів залежно від проведення передопераційного лікування [5]

Важливим є вплив НАПХТ на виживаність пацієнтів на ранніх стадіях НДКРЛ (ІВ, ІІА стадії). Безрецидивна виживаність (БРВ) хворих на НДКРЛ ІІ стадії після проведення НАПХТ пеметрекседом з подальшим хірургічним лікуванням становила 38 міс (95,0% СІ 28,1–47,9 міс) і при ІІІА стадії 21,0 міс (95,0% СІ 13,7–28,3 міс). Дворічна БРВ сягала 70,5 і 45,9% відповідно [3].

В аналогічному дослідженні G. Verpler і співавторів (2009 р.) однорічна ЗВ пацієнтів, які отримали лікування пеметрекседом з подальшим хірургічним втручанням, становила 84,6%, дворічна — 71,0%, БРВ відповідно — 67,5 і 51,3% [9]. При використанні схеми карбоплатин/паклітаксел медіана виживаності сягала 15,0 міс, одно- і дворічна виживаність становила 51,0 і 22,0% відповідно [10]. У дослідженні M. Davidov та співавторів (2011 р.) при використанні схеми гемцитабін/цисплатин у неоад'ювантному режимі однорічна виживаність досягала 74,4%, однак прогресування захворювання при використанні цієї схеми відмічено у 30,0% пацієнтів [12].

У дослідженні [7] V. Noronha та співавторів (2018 р.) вивчали ефективність НАПХТ при використанні схеми пеметрексед/цисплатин порівняно з відсутністю лікування у хворих на РЛ з N2-позитивним статусом. Медіана БРВ становила 15,0 міс у пацієнтів, які отримували НАПХТ, проти 8,0 міс у пацієнтів, які не одержували терапії. Медіана ЗВ: 25,0 проти 12,0 міс (рис. 5) [7].

Невід'ємною частиною лікування пацієнтів із НДКРЛ є проведення післяопераційної хіміотерапії. АПХТ до-

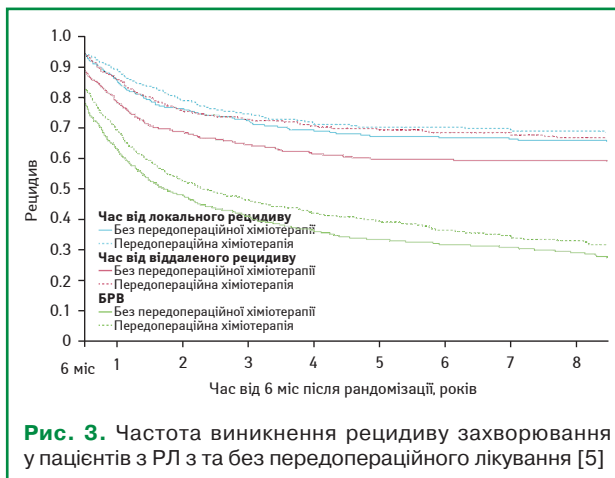


Рис. 3. Частота виникнення рецидиву захворювання у пацієнтів з РЛ з та без передопераційного лікування [5]

цільна навіть на ранніх стадіях РЛ, що доведено у багатьох рандомізованих дослідженнях [13–15]. Так, в дослідженні JBR.10, в якому брали участь 482 пацієнти, проводили АПХТ за схемою цисплатин/вінорельбін. Встановлено абсолютну перевагу ЗВ та БРВ пацієнтів після АПХТ порівняно з хворими, які не отримували додаткового післяопераційного лікування. Так, ЗВ пацієнтів у групі АПХТ становила 69,0%, тоді як у пацієнтів без АПХТ 5-річна ЗВ сягала 54,0%. Медіана ЗВ — 94,0 міс проти 73,0 міс (p=0,01) відповідно. У схожому багатоцентровому дослідженні CALGB9633, в яке залучено 344 пацієнти з НДКРЛ ІВ стадії, хворим проводилася АПХТ за схемою карбоплатин/паклітаксел. У пацієнтів відмічалася статистично значуще покращення 4-річної ЗВ (71,0% проти 59,0%) при проведенні АПХТ [15].

Отримані дані свідчать про високу ефективність та задовільну переносимість цього АПХТ у пацієнтів з НДКРЛ.

Незважаючи на поліпшення виживаності, що спостерігається після проведення НАПХТ та АПХТ, не можна ігнорувати і токсичність такого виду лікування. Згідно з аналізом LACE щонайменше 33,0% хворих не проходять необхідну кількість курсів НАПХТ та АПХТ в зв'язку з токсичністю ІІ і ІІІ ступеня, яка виникає у 66,0% пацієнтів. У деяких дослідженнях частота гематологічних небажаних явищ сягала позначки 85,0%.

Доведено, що ефективність НАПХТ та АПХТ залежить від кількості курсів проведеного лікування, що в свою чергу корелює з токсичністю лікування.

Як видно із таблиці, при використанні схеми пеметрексед/цисплатин у дослідженні NCT00349089 «TREAT» (2013 р.)

108



National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines Version 3.2018 Non-Small Cell Lung Cancer

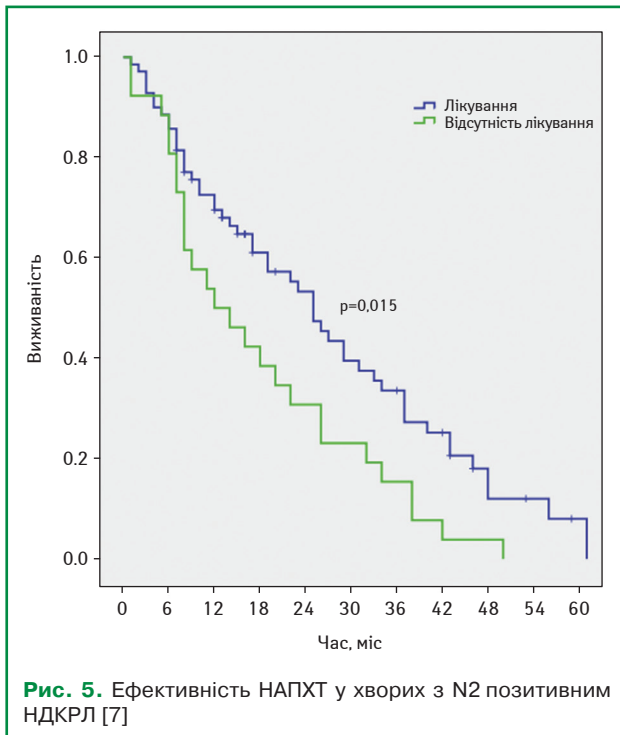
### CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR NEOADJUVANT AND ADJUVANT THERAPY

- Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> days 1 and 8; vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8, 15, 22, every 28 days for 4 cycles<sup>a</sup>
- Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> day 1; vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8, 15, 22, every 28 days for 4 cycles<sup>b,c</sup>
- Cisplatin 75–80 mg/m<sup>2</sup> day 1; vinorelbine 25–30 mg/m<sup>2</sup> days 1 + 8, every 21 days for 4 cycles
- Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> day 1; etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> days 1–3, every 28 days for 4 cycles<sup>b</sup>
- Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> day 1; gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8, every 21 days for 4 cycles<sup>d</sup>
- Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> day 1; docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> day 1 every 21 days for 4 cycles<sup>e</sup>
- Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> day 1, pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> day 1 for nonsquamous every 21 days for 4 cycles<sup>f</sup>

### Chemotherapy Regimens for Patients with Comorbidities or Patients Not Able to Tolerate Cisplatin

- Carboplatin AUC 6 day 1, paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> day 1, every 21 days for 4 cycles<sup>g</sup>
- Carboplatin AUC 5 day 1, gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8, every 21 days for 4 cycles<sup>h</sup>
- Carboplatin AUC 5 day 1, pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> day 1 for nonsquamous every 21 days for 4 cycles<sup>i</sup>

Рис. 4. Схеми НАПХТ та АПХТ згідно з рекомендаціями NCCN 2018 р.



процент небажаних явищ становив 10,0%. Так, за даними G. Verleg та співавторів (2009 р.), НАПХТ з використанням пеметрекседу вдалося в повному обсязі провести у 81,0% пацієнтів [9]. При використанні інших схем хіміотерапії, як показано у таблиці, процент небажаних явищ становив від 17,5 до 73,0%.

Водночас при застосуванні пеметрекседу відмічається досить низька токсичність. Найбільш частими негативними проявами поліхіміотерапії є нейтропенія — 63,4% (13,4% III–IV ступеня), слабкість — 43,9%, нудота/блювання — 57,3%, підвищення рівня трансаміназ — 22,0% [3].

**ВИСНОВКИ**

1. Проведення НАПХТ та АПХТ є важливим етапом лікування хворих на РЛ, що дозволяє поліпшити ЗВ та БРВ пацієнтів із НДКРЛ.

2. При проведенні НАПХТ за різними схемами вдається досягнути радикальної резекції R0 40,0% (пеметрексед/цисплатин), 29,0% (карбоплатин/паклітаксел) та 18,0% (цисплатин/вінбластин) відповідно.

3. Профіль токсичності є невід’ємним компонентом у виборі схеми поліхіміотерапії. Краща переносимість лікування збільшує кількість проведених циклів хіміотерапії, що в свою чергу покращує показники виживаності та якості життя. Переносимість схеми цисплатин/віндезин становила від 45,0 до 69,0%, при схемі карбоплатин/паклітаксел — 57,0% та пеметрексед/цисплатин — 81,0% відповідно.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Fedorenko Z.P., Mykhailovych Yu.I., Gulak L.O. et al. (2015) Rak v Ukraini, 2015–2016 [Cancer in Ukraine, 2015–2016]. Buletен Natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy, 18 [in Ukrainian].  
 2. Mountain C.F. (1997) Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest, 111: 1710–1717.

**Таблиця.** Характеристика режимів хіміотерапії

Дослідження	Рік публікації	Загальна кількість пацієнтів	Стадія захворювання	Режим хіміотерапії	Кількість циклів	Нейтропенія III/IV ступеня, %	ЗВ
ALPI	2003	1209	I, II, IIIA	Цисплатин/віндезин	3	28,0	p=0,589
IALT	2004	1867	I, II, III	Цисплатин	3/4	17,5	p<0,03
BLT	2004	381	I, II, III	Цисплатин	3	40,0	p=0,90
JBR 10	2005	482	IB, II	Цисплатин/вінорельбін	4	73,0	p=0,04
ANTA	2006	840	IB, II, IIIA	Цисплатин/вінорельбін	4	85,0	p=0,017
CALG8 9633	2008	344	IB	Карбоплатин/паклітаксел	4	35,0	p=0,12
NCT00349089 (TREAT)	2013	132	IB, IIA, IIB і T3N1	Пеметрексед/цисплатин	4	10,0	p<0,001

3. Zhang L., Wei Ou, Qianwen L. et al. (2014) Pemetrexed plus carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with curative resected non-squamous non-small cell lung cancer. Thoracic Cancer, 5: 50–56.  
 4. Pignon J., Tribodet H., Scagliotti G. et al. (2008) Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J. Clin. Oncol., 26: 3552–3559.  
 5. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group (2014) Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet, 383 (9928): 1561–1571.  
 6. Vansteenkiste J., De Ruyscher D., Eberhardt W. et al. (2013) Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol., 24 (6): 89–98.  
 7. Noronha V., Zanwar S., Joshi A. et al. (2018) Original article practice patterns and outcomes for pemetrexed plus platinum doublet as neoadjuvant chemotherapy in adenocarcinomas of lung: looking beyond the usual paradigm. Clin. Oncol., 30: 23–29.  
 8. Song W., Zhou N., Wang W. et al. (2010) Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. J. Thorac. Oncol., 5: 510–516.  
 9. Bepler G., Sommers K., Cantor A. (2008) Clinical efficacy and predictive molecular markers of neoadjuvant gemcitabine and pemetrexed in resectable non-small-cell lung cancer. J. Thorac Oncol., 3(10): 1112–1118.  
 10. De Candis D., Stani S., Bidoli P. et al. (2003) Induction chemotherapy with carboplatin/paclitaxel followed by surgery or standard radiotherapy and concurrent daily low-dose cisplatin for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J. Clin. Oncol., 26(3): 265–269.  
 11. Johnson D., Strupp J., Greco F. et al. (1991) Neoadjuvant cisplatin plus vinblastine chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. Cancer, 68(6): 1216–1220.  
 12. Davidov M., Polotzky B., Marenich A. et al. (2011) Gemcitabine combined with cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in stage IB–IIIA non-small cell lung cancer. Anticancer Drugs, 22(6): 569–575.  
 13. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group (1995) BMJ, 311(7010): 899–909.  
 14. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al. (2005) Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med., 352(25): 2589–2597.  
 15. Strauss G., Wang X., Maddaus M. et al. (2011) Adjuvant chemotherapy (AC) in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Long-term follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9633. J. Clin. Oncol., 29(15): 7015–7015.

**Роль неоадьювантної і адьювантної хіміотерапії в ліченні больных раком легкого (обзор литературы)**

*А.П. Колесник, А.И. Шевченко, А.В. Каджоян, В.А. Кузьменко, А.О. Кабаков, В.В. Мухайлов*  
**Запорожский государственный медицинский университет**

**Резюме.** На сегодня рак легкого (РЛ) является лидером в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований во всем мире. Ежегодно в мире диагностируют более 1,6 млн новых случаев заболевания РЛ, а смертность от РЛ составляет более 1,2 млн человек. Прогнозируется, что к 2035 г. смертность от РЛ достигнет 3 млн человек в год. Лидером по заболеваемости является Центральная и Восточная Европа (53,5 случая на 100 тыс. населения). В статье на основании данных специализированной научной литературы проанализированы современные подходы к неоадьювантной (НАПХТ) и адьювантной полихимиотерапии (АПХТ) в лечении больных немелкоклеточным РЛ. Проведение НАПХТ и АПХТ является важным этапом лечения больных РЛ, так как позволяет улучшить общую и безрецидивную выживаемость пациентов. При проведении НАПХТ удается достичь радикальной резекции R0 40,0% (пеметрексед/цисплатин), 29,0% (карбоплатин/паклітаксел) и 18,0% (цисплатин/вінбластин) соответственно. Профиль токсичности является неотъемлемым компонентом при выборе схемы полихимиотерапии. Лучшая переносимость схемы увеличивает количество проведенных циклов химиотерапии, что в свою очередь улучшает показатели выживаемости и качества жизни. Переносимость схемы цисплатин/віндезин составляла 45,0–69,0%, при схеме карбоплатин/паклітаксел — 57% и пеметрексед/цисплатин — 81,0% соответственно.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого; неоадьювантная химиотерапия; адьювантная химиотерапия.

### The role of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in the treatment of patients with lung cancer (review)

*O.P. Kolesnik, A.I. Shevchenko, A.V. Kadzhoian, V.A. Kuzmenko, A.O. Kabakov, V.V. Mykhailov*

**Zaporizhzhia State Medical University**

**Summary.** Today, lung cancer (LC) is the leader in the morbidity and mortality rate of malignant neoplasms in the world. Every year, more than 1.6 million of new cases of LC are diagnosed in the world, and mortality from LC is more than 1.2 million. Suggest that in 2035, mortality from LC will be 3 million people per year. Leaders in morbidity are Central and Eastern Europe (53.5 cases per 100,000 population). In this article modern approaches to neoadjuvant polychemotherapy (NAPCT) and adjuvant polychemotherapy (APCT) in the treatment of patients with non-small cell LC were analyzed according on the grounds of specialized literature. NAPCT and APCT are important stages in the treatment of patients with LC, because it allows can improve overall and disease-free survival of patients. When NACT is performed, a radical resection of R0 can be achieved in 40.0% for pemetrexed/cisplatin,

29.0% for carboplatin/paclitaxel and 18.0% for cisplatin/vinblastin. The toxicity profile is an integral part of the choice scheme of polychemotherapy. The better tolerance of the scheme increases the number of chemotherapy cycles, which improves survival and quality of life. The regimen of the cisplatin/vindesin tolerability was from 45.0 to 69.0%, with carboplatin/paclitaxel was 57% and pemetrexed/cisplatin was 81.0%.

**Key words:** non-small cell lung cancer; neoadjuvant chemotherapy; adjuvant chemotherapy.

*Адреса:*

*Колеснік Олексій Петрович  
69091, Запоріжжя, вул. Нижньодніпровська, 4/238  
Запорізький державний медичний університет  
Тел.: (097) 315-31-78  
Факс: (0612) 96-34-96  
E-mail: oleksiikolesnik@gmail.com*

*Correspondence:*

*Kolesnik Oleksiy  
4/238 Nyzhnodniprovska str., Zaporizhzhia 69091  
Zaporizhzhia State Medical University  
Tel.: (097) 315-31-78  
Fax: (0612) 96-34-96  
E-mail: oleksiikolesnik@gmail.com*