

## МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

М.Б. Бычков, Э.Н. Дгебуадзе, С.А. Большакова

*В настоящее время ведутся исследования новых методов терапии при МРЛ. С одной стороны, разрабатываются новые схемы и комбинации с меньшим уровнем токсичности и большей эффективностью, с другой стороны, изучаются новые препараты. Основной целью проводимых исследований является увеличение выживаемости пациентов и уменьшение частоты рецидивов. Необходимо продолжить изучение эффективности новых препаратов с новым механизмом действия.*

Рак легкого является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире. Немелкоклеточная (НМРЛ) и мелкоклеточная (МРЛ) формы рака легкого встречаются в 80–85% и 10–15% случаев, соответственно [41]. Как правило, мелкоклеточная его форма чаще всего встречается у курящих и очень редко у некурящих больных.

МРЛ относится к наиболее злокачественно текущим опухолям и характеризуется коротким анамнезом, быстрым течением, имеет тенденцию к раннему метастазированию. Мелкоклеточный рак легкого является опухолью, высокочувствительной к химиотерапии, при этом у большинства пациентов можно получить объективный эффект. При достижении полной регрессии опухоли проводится профилактическое облучение головного мозга, что позволяет уменьшить риск отдаленного метастазирования и увеличить уровень общей выживаемости [4].

При диагностике МРЛ особое значение имеет оценка распространенности процесса, определяющая выбор терапевтической тактики. После морфологического подтверждения диагноза (бронхоскопия с биопсией, трансторакальная пункция, биопсия метастатических узлов) проводится компьютерная томография (КТ) грудной клетки и брюшной полости, а также КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (с контрастированием) и сканирование костей.

В последнее время появились сообщения о том, что позитронно-эмиссионная томография позволяет дополнительно уточнить стадию процесса.

При МРЛ, как и при других формах рака легкого, используется стадирование по международной системе TNM, однако большинство больных МРЛ уже имеют на момент установления диагноза III–IV стадию заболевания, в связи с этим до настоящего времени не потеряла свое значение классификация, согласно которой различают локализованную и распространенную формы заболевания.

При локализованной стадии МРЛ опухолевое поражение ограничено одним гемитораксом с вовлечением в процесс регионарных и ipsilateralных лимфатических узлов корня и средостения, а также и ipsilateralных надключичных лимфатических узлов, когда технически можно выполнить облучение с использованием одного поля.

Распространенной стадией заболевания считается процесс, когда опухолевое поражение не ограничено одним гемитораксом, с наличием контралатеральных лимфогенных метастазов или опухолевого плеврита.

Стадия процесса, определяющая терапевтические возможности, является основным прогностическим фактором при МРЛ [1].

### *Прогностические факторы*

1. Степень распространенности процесса: у больных с локализованным процессом (не выходящим за пределы грудной клетки) достигаются лучшие результаты при химиолучевой терапии.

2. Достижение полной регрессии первичной опухоли и метастазов: отмечается существенное увеличение длительности жизни и имеется возможность полного выздоровления.

3. Общее состояние больного: пациенты, начинающие лечение в хорошем состоянии, имеют более высокую эффективность лечения, большую выживаемость, чем пациенты в тяжелом состоянии, истощенные, с выраженными симптомами болезни, гематологическими и биохимическими изменениями.

### **Принципы терапии мелкоклеточного рака легкого**

Оперативное лечение показано только при ранних стадиях МРЛ (T1–2N0–1). Оно должно дополняться послеоперационной полихимиотерапией (4 курса). У данной группы больных 5-летняя выживаемость составляет 39% [33].

Лучевая терапия приводит к регрессии опухоли у 60–80% пациентов, однако в самостоятельном виде она не увеличивает продолжительность жизни из-за появления отдаленных метастазов [9].

Химиотерапия является краеугольным камнем лечения МРЛ. Среди активных препаратов следует отметить: циклофосфан, доксорубин, винкристин, этопозид, топотекан, иринотекан, паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, винорельбин. Их эффективность в монотерапии колеблется от 25 до 50% [23, 35]. В табл. 1 представлены схемы современной комбинированной химиотерапии МРЛ.

### Лечение больных с локализованной формой МРЛ

Эффективность современной терапии данной формы МРЛ колеблется от 65% до 90%, с полной регрессией опухоли у 45–75% больных и медианой выживаемости 18–24 мес [15, 38]. Больные, начавшие лечение в хорошем общем состоянии (PS 0–1) и ответившие на индукционную терапию, имеют шансы на 5-летнюю безрецидивную выживаемость.

При локализованной форме МРЛ проводится химиотерапия (ХТ) по одной из вышеуказанных схем (2–4 курса) в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) на область первичного очага, корня легкого и средостения с подведением суммарной очаговой дозы 30–45 Гр (50–60 Гр по

изоэффекту) [6, 7, 37]. Начало лучевой терапии должно быть максимально приближено к началу химиотерапии, т.е. лучше всего ЛТ начинать либо на фоне проведения 1–2 курсов химиотерапии, либо после проведения оценки эффективности лечения двух курсов ХТ.

Больным, у которых достигнута полная ремиссия, рекомендуется проведение профилактического облучения головного мозга в суммарной дозе 30 Гр в связи с высоким риском (до 70%) метастазирования в головной мозг [4].

Медиана выживаемости больных с локализованной формой МРЛ при использовании комбинированного лечения составляет 16–24 мес, при этом 2-летняя выживаемость равна 40–50%, 5-летняя – 10%. У группы больных, начавших лечение в хорошем общем состоянии, возможности достижения 5-летней выживаемости составляют 25% [15, 38].

### Лечение больных с распространенной формой МРЛ

У таких больных основным методом лечения является комбинированная химиотерапия в тех же режимах, а облучение проводится только по специальным показаниям. Общая эффективность химиотерапии составляет 70%, но полная регрессия достигается только у 20% больных [15]. В то же время, выживаемость пациентов при достижении полной регрессии опухоли достоверно

Таблица 1

Схемы современной комбинированной химиотерапии МРЛ

Препараты	Схема химиотерапии	Интервал между курсами
EP Цисплатин Этопозид	80 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день 120 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1,2,3-й дни	1 раз в 3 нед
CDE Циклофосфамид Доксорубин Этопозид	1000 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день 45 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день 100 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1,2,3-й дни или 1,3,5-й дни	1 раз в 3 нед
CAV Циклофосфамид Доксорубин Винкристин	1000 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день 50 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день 1,4 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день	1 раз в 3 нед
AVP Нимустин (CCNU) Этопозид Цисплатин	2–3 мг/кг внутривенно в 1-й день 100 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 4,5,6-й дни 40 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1,2,3-й дни	1 раз в 4–6 нед
CODE Цисплатин Винкристин Доксорубин Этопозид	25 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день 1 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день 40 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день 80 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1,2,3-й дни	1 раз в неделю в течение 8 нед
ТС Паклитаксел Карбоплатин	135 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день AUC 5 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день	1 раз в 3–4 нед
TP Доцетаксел Цисплатин	75 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день 75 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день	1 раз в 3 нед
IP Иринотекан Цисплатин	60 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1,8,15-й дни 60 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день	1 раз в 3 нед
GP Гемцитабин Цисплатин	1000 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1,8-й дни 70 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день	1 раз в 3 нед

выше, чем при получении частичной регрессии, и приближается к выживаемости больных с локализованной формой МРЛ.

При метастатическом поражении костного мозга, отдаленных лимфатических узлов, при метастатическом плеврите основным методом лечения является химиотерапия. При метастатическом поражении лимфатических узлов средостения с синдромом сдавления верхней полой вены целесообразно применять комбинированное лечение (химиотерапию в сочетании с лучевой). При метастатическом поражении костей, головного мозга, надпочечников методом выбора является лучевая терапия. При метастазах в головной мозг лучевая терапия в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр позволяет получить клинический эффект у 70% больных, причем, у половины из них регистрируется полная регрессия опухоли по данным КТ [4]. В последнее время появились сообщения о возможности использования системной химиотерапии при метастазах в головной мозг. В табл. 2 представлена современная тактика лечения различных форм МРЛ.

### Терапевтическая тактика при рецидиве МРЛ

Несмотря на высокую чувствительность к химиотерапии и лучевой терапии МРЛ, это заболевание имеет высокий уровень рецидивов, в таком случае выбор препаратов для химиотерапии второй линии зависит от уровня ответа на первую линию лечения, длительности безрецидивного промежутка и от локализации метастатических очагов.

Принято различать больных с чувствительным рецидивом МРЛ, т.е. имевших в анамнезе полный или частичный эффект от первой линии химиотерапии и наличием прогрессирования не менее чем через 3 мес после окончания индукционной химиотерапии. В этом случае, возможно, повторно использовать схему лечения, на фоне которой выявлен эффект. Существуют пациенты с рефрактерным рецидивом, т.е. когда отмечается прогрессирование заболевания в процессе первой линии химиотерапии или менее чем через 3 мес после ее окончания. Прогноз заболевания у больных МРЛ особенно неблагоприятен для пациентов с рефрактерным рецидивом – в этом случае медиана выживаемости после диагностики рецидива не превышает 3–4 мес. При наличии реф-

рактерного рецидива целесообразно применение ранее не использовавшихся цитостатиков и/или их комбинаций.

В последнее время изучаются и уже используются новые препараты в терапии МРЛ, к ним относятся гемцитабин, топотекан, винорельбин, иринотекан, таксаны, а также таргетные препараты.

**Гемцитабин.** Гемцитабин является аналогом деоксидина и относится к пиримидиновым антиметаболитам. По данным исследования Y. Cornier и соавт., его эффективность в монотерапии составила 27%, по результатам датского исследования уровень общей эффективности составляет 13% [8]. Поэтому стали изучать комбинированные режимы химиотерапии с включением гемцитабина. В итальянском исследовании проводилось лечение по схеме PEG (гемцитабин, цисплатин, эпопози-д), при этом уровень объективной эффективности составил 72%, однако отмечена высокая токсичность [10]. London Lung Group опубликовали данные рандомизированного исследования III фазы по прямому сравнению двух схем лечения GC (гемцитабин + цисплатин) и PE. Различий в медианах выживаемости не было получено, здесь также отмечен высокий уровень токсичности схемы GC [20].

**Топотекан.** Топотекан – это водорастворимый препарат, являющийся полусинтетическим аналогом камптотецина, он не обладает перекрестной токсичностью с другими цитостатиками, использующимися при лечении МРЛ. Результаты некоторых исследований отмечают его эффективность и при наличии резистентных форм заболевания [3, 11, 13, 39, 40]. Также в этих работах выявлена хорошая переносимость топотекана, характеризующаяся управляемой некумулятивной миелосупрессией, низким уровнем негематологической токсичности и значительным уменьшением клинических проявлений заболевания [2, 12, 29, 30]. Использование топотекана во второй линии терапии МРЛ одобрено приблизительно в 40 странах мира, включая США и Швейцарию.

**Винорельбин.** Винорельбин является полусинтетическим винкакалоидом, который участвует в предотвращении процессов деполимеризации тубулина. По данным некоторых исследований, уровень ответа при монотерапии винорельбином составляет 17% [16, 21]. Было также выявлено, что комбинация винорельбина и гемцитабина является достаточно эффективной и обладает

Таблица 2  
Современная тактика лечения МРЛ

Локализованный процесс	Распространенный процесс
<p><b>1. Химиотерапия</b> Схема EP: эпопози-д + цисплатин Схема CAV: циклофосфамид+ доксорубин+ винкристин</p> <p><b>2. Лучевая терапия</b> Ранняя одновременно с 1-м или 2-м курсом ХТ Поздняя – с 3-м курсом ХТ Суммарная доза ЛТ – 45 Гр</p> <p><b>3. При наличии полной регрессии</b> Проводится профилактическое облучение головного мозга – СОД 30 Гр</p>	<p><b>1. Химиотерапия</b> Схемы EP, CAV или CDE (4–6 курсов)</p> <p><b>2. Лучевая терапия</b> Проводится на отдельные очаги поражения</p>

невысоким уровнем токсичности. В работе J.D. Hainsworth и соавт. уровень частичной регрессии составил 28% [19]. Несколько исследовательских групп оценивали эффективность и токсический профиль комбинации карбоплатина и винорельбина [18, 24]. Полученные данные указывают на то, что эта схема активно работает при мелко-клеточном раке легкого, однако, токсичность ее довольно высока, в связи с чем, необходимо определить оптимальные дозы для вышеуказанной комбинации.

**Иринотекан.** Основываясь на результатах исследования II фазы Japan Clinical Oncology Group начали рандомизированное исследование III фазы JCOG-9511 по прямому сравнению двух схем химиотерапии цисплатин + иринотекан (PI) и цисплатин + этопозид (PE) у ранее нелеченных пациентов с МРЛ [27]. В первой комбинации доза иринотекана составила 60 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8-й и 15-й дни, цисплатина – 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждые 4 нед, во второй комбинации цисплатин вводили в дозе 80 мг/м<sup>2</sup>, этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й дни, каждые 3 нед. Всего в первой и второй группе было проведено по 4 курса химиотерапии. В работу планировалось включить 230 больных, однако, набор был остановлен после проведения предварительного анализа полученных результатов (n=154), так как выявлено достоверное увеличение выживаемости в группе, получающей лечение по схеме PI (медиана выживаемости равна 12,8 против 9,4 месяцев, соответственно). Однако следует отметить, что только 29% больных, рандомизированных в группу PI, смогли получить необходимую дозу препаратов. По данным этого исследования, схема PI была признана в Японии стандартом лечения локализованной формы МРЛ. В связи с небольшим количеством пациентов данные этой работы необходимо было подтвердить.

Поэтому в Северной Америке было начато исследование III фазы [32]. С учетом уже имеющихся результатов дозы препаратов были редуцированы. В схеме PI доза цисплатина составила 30 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, иринотекана – 65 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни 3-недельного цикла. Что касается токсичности, то диарея IV степени не была зарегистрирована, предварительные данные по эффективности ожидаются.

**Таксаны.** В работе J.E. Smyth и соавт. проводилось изучение эффективности доцетаксела 100 мг/м<sup>2</sup> в монотерапии у ранее леченных больных (n=28), объективная эффективность составила 25% [32].

В исследование ESOG включено 36 ранее нелеченных пациентов с МРЛ, которые получали паклитаксел 250 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии каждые 3 нед [14]. При этом уровень частичной регрессии составил 30%, в 56% случаев была зарегистрирована лейкопения IV степени. Однако интерес к этому цитостатику не ослабевал, в связи с чем, в США было начато Intergroup Study, где изучалась комбинация паклитаксела с этопозидом и цисплатином (TEP) или карбоплатином – (TEC) [26]. В первой группе химиотерапия проводилась по схеме TEP (паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, этопозид 80 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й дни и цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, при этом обязательным

условием было введение колониестимулирующих факторов с 4-го по 14-й дни), в схеме PE дозы препаратов были идентичными. Более высокий уровень токсичности наблюдался в группе TEC, к сожалению, различий в медиане выживаемости не было получено (10,4 против 9,9 месяцев).

M. Reck и соавт. представили данные рандомизированного исследования III фазы, в котором в одной группе изучалась комбинация TEC (паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в 4-й день, этопозид в 1–3-й дни в дозе 125 мг/м<sup>2</sup> и 102,2 мг/м<sup>2</sup> пациентам с I–IIIВ и IV стадией заболевания, соответственно, и карбоплатин AUC 5 в 4-й день), в другой группе – CEV (винкристин 2 мг в 1-й и 8-й дни, этопозид с 1-го по 3-й день в дозе 159 мг/м<sup>2</sup> и 125 мг/м<sup>2</sup> больным с I–IIIВ и IV стадией и карбоплатин AUC 5 в 1-й день) [28]. Медиана общей выживаемости составила 12,7 против 10,9 месяцев, соответственно, однако, полученные различия недостоверны (p=0,24). Уровень токсических реакций был приблизительно одинаков в обеих группах. По данным других исследований, аналогичных результатов не получилось, так что на сегодняшний день препараты таксанового ряда редко применяются при лечении мелко-клеточного рака легкого.

В терапии МРЛ исследуются новые направления лекарственного лечения, имеющие тенденцию к переходу от неспецифических лекарственных средств к так называемой таргетной терапии, направленной на определенные гены, рецепторы, ферменты. В ближайшие годы именно характер молекулярно-генетических нарушений будет определять выбор лекарственных схем лечения у больных МРЛ.

## Таргетная терапия

**Таргетная терапия анти-CD56.** Известно, что клетки мелко-клеточного рака легкого экспрессируют CD56 [25]. Он экспрессируется периферическими нервными окончаниями, нейроэндокринными тканями, миокардом. Для подавления экспрессии CD56 были получены конъюгированные моноклональные антитела N901-bR. В I фазе исследования приняли участие пациенты (n=21) с рецидивом МРЛ, им в течение 7 дней проводилась инфузия препарата [31]. В одном случае была зарегистрирована частичная регрессия опухоли, длительность которой составила 3 мес. В работе British Biotech (I фаза) изучали моноклональные антитела mAb, которые конъюгируются в токсин DM1. DM1 ингибирует полимеризацию тубулина и микротрубочек, что приводит к смерти клетки. Исследования в этой области продолжаются.

**Талидомид.** Имеется мнение о том, что рост солидных опухолей зависит от процессов неоангиогенеза. С учетом роли неоангиогенеза в росте и развитии опухолей разрабатываются препараты, направленные на прекращение процессов ангиогенеза.

Например, талидомид был известен как лекарственное средство против бессонницы, который впоследствии перестал применяться в связи с наличием у него тератогенных свойств. К сожалению, механизм его антиангиоген-

ного действия не известен, однако, талидомид блокирует процессы васкуляризации, индуцированные фактором роста фибробластов и эндотелиальным фактором роста [5]. Во II фазе исследования 26 больным с ранее нелеченным МРЛ было проведено 6 курсов стандартной химиотерапии по схеме PE, а затем в течение 2 лет они получали лечение талидомидом (100 мг в день) с минимальным уровнем токсичности [22]. У 2 пациентов зарегистрирована ПР, у 13 – ЧР, медиана выживаемости составила 10 мес, 1-летняя выживаемость – 42%. С учетом полученных многообещающих результатов решено начать исследования III фазы по изучению талидомида.

*Ингибиторы матриксной металлопротеиназы.* Металлопротеиназы являются важными ферментами, участвующими в неопластическом росте, основной их ролью является участие в процессах ремоделирования ткани и продолженного роста опухоли. Как выяснилось, инвазия опухоли, а также ее метастазирование зависят от синтеза и высвобождения этих ферментов опухолевыми клетками. Некоторые ингибиторы металлопротеиназы уже синтезированы и опробованы при мелкоочаговом раке легкого, как, например, маримастат (British Biotech) и BAY12-9566 (Bayer).

В большом исследовании по изучению маримастата участвовало более 500 больных с локализованной и диссеминированной формами мелкоочагового рака легкого, после проведения химиотерапии или химиолучевого лечения одной группе пациентов назначали мари-

мастат (10 мг 2 раза в день), другой – плацебо [34]. Увеличения выживаемости получить не удалось. В работе по изучению BAY12-9566 в группе изучаемого препарата было отмечено уменьшение выживаемости, поэтому исследования ингибиторов металлопротеиназы при МРЛ были прекращены.

Также при МРЛ проводили изучение препаратов, *ингибирующих рецепторы тирозинкиназы (гефитиниб, иматиниб)* [17]. Только при исследовании иматиниба (гливек) были получены обещающие результаты, в связи с чем, продолжают работы в этом направлении.

Таким образом, в заключение следует еще раз подчеркнуть, что в настоящее время ведутся исследования новых методов терапии при МРЛ. С одной стороны, разрабатываются новые схемы и комбинации с меньшим уровнем токсичности и большей эффективностью, с другой стороны, изучаются новые препараты. Основной целью проводимых исследований является увеличение выживаемости пациентов и уменьшение частоты рецидивов. Необходимо продолжить изучение эффективности новых препаратов с новым механизмом действия. В этом обзоре представлены результаты некоторых исследований, в которых отражены данные химиотерапии и таргетной терапии. Таргетные препараты обладают новым механизмом действия, что дает основание надеяться на возможность более успешного лечения такого заболевания, как мелкоочаговый рак легкого.

## Литература

1. Бычков М.Б. Мелкоклеточный рак легкого. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 2005. – P. 203-208.
2. Anzai H, Frost P, Abuzzese JL. Synergistic cytotoxicity with combined inhibition of topoisomerase (Topo) I and II // Proc. Amer. Assoc. Cancer. Res. – 1992. – Vol. 33. – P. 431.
3. Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P. et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization of Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 15. – P. 2090-2096.
4. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP. et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with non-small cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Collaborative Group // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 476-484.
5. Bauer KS, Dixon SC, Figg WD. et al. Inhibition of angiogenesis by thalidomide requires metabolic activation, which is species-dependent // Biochem. Pharmacol. – 1998. – Vol. 55. – P. 1827-1834.
6. Bleebe NM, Girling DJ, Machin D. et al. A randomized trial of three or six courses of etoposide cyclophosphamide methotrexate and vincristine or six courses of etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer (SCLC). I: survival and prognostic factors. Medical Research Council Lung Cancer Working Party // Brit. J. Cancer. – 1993. – Vol. 68. – P. 1150-1156.
7. Bleebe NM, Girling DJ, Machin D. et al. A randomized trial of three or six courses of etoposide cyclophosphamide methotrexate and vincristine or six courses of etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer (SCLC). II: quality of life. Medical research Council Lung Cancer Working Party // Brit. J. Cancer. – 1993. – Vol. 68. – P. 1157-1166.
8. Cormier Y, Eisenbauer E, Muldal A. et al. Gemcitabine is an active new agent in previously untreated extensive small cell lung cancer (SCLC). A study of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // Ann. Oncol. – 1994. – Vol. 5. – P. 283-285.
9. Cullen M, Morgan D, Gregory W. et al. Maintenance chemotherapy for anaplastic small cell carcinoma of the bronchus: a randomized, controlled trial // Cancer Chemother. Pharmacol. – 1986. – Vol. 17. – P. 157-160.
10. De Marinis F, Migliorino MR, Paoluzzi L. et al. Phase I/II trial of gemcitabine plus cisplatin and etoposide in patients with small-cell lung cancer // Lung Cancer. – 2003. – Vol. 39. – P. 331-338.
11. Depierre A, von Pawel J, Hans K. et al. Evaluation of topotecan (Hycamtin™) in relapsed small cell lung cancer (SCLC). A multicentre phase II study // Lung Cancer. – 1997. – Vol. 18 (Suppl. 1). – P. 35.

12. Dowlati A, Levitan N, Gordon N.H. et al. Phase II and pharmacokinetic/pharmacodynamic trial of sequential topoisomerase I and II inhibition with topotecan and etoposide in advanced non-small-cell lung cancer // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 47. – P. 141-148.
13. Eckardt J, Gralla R, Pallmer M.C. et al. Topotecan (T) as second-line therapy in patients with small cell lung cancer (SCLC): a phase II study // *Ann. Oncol.* – 1996. – Vol. 7 (Suppl. 5). – P. 107.
14. Ettinger D.S., Finkelstein D.M., Sarma R.P. et al. Phase II study of paclitaxel in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 13. – P. 1430-1435.
15. Evans W.K., Shepherd F.A., Feld R. et al. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1985. – Vol. 3. – P. 1471-1477.
16. Furuse K, Kubota K, Kawabara M. et al. Phase II study of vinorelbine in heavily previously treated small cell lung cancer. Japan Lung Cancer Vinorelbine Group // *Oncology.* – 1996. – Vol. 53. – P. 169-172.
17. Gamou S, Hunts J, Harigai H. et al. Molecular evidence for lack of epidermal growth factor receptor gene expression in small cell lung carcinoma cells // *Cancer Res.* – 1987. – Vol. 47. – P. 2668-2673.
18. Gridelli C, Rossi A, Barletta E. et al. Carboplatin plus vinorelbine plus G-CSF in elderly patients with extensive-stage small-cell lung cancer: a poorly tolerated regimen. Results of a multicenter phase II study // *Lung Cancer.* – 2002. – Vol. 36. – P. 327-332.
19. Hainsworth J.D., Burris III H.A., Erland J.B. et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of patients with relapsed or refractory small cell lung cancer: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network // *Cancer. Invest.* – 2003. – Vol. 21. – P. 193-199.
20. James L.E., Rudd R., Gower N. et al. A phase III randomized comparison of gemcitabine/carboplatin (GC) with cisplatin/etoposide (PE) in patients with poor prognosis small cell lung cancer (SCLC) // *Proc. Amer. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 21. – Abstr. 1170.
21. Jassem J, Karnicka-Mlodkowska H, van Pottelsberghe C. et al. Phase II study of vinorelbine (Navelbine) in previously treated small cell lung cancer patients. EORTC Lung Cancer Cooperative Group // *Europ. J. Cancer.* – 1993. – Vol. 29A. – P. 1720-1722.
22. Lee S.M., James L.E., Mobmmaed-Ali V. et al. A phase II study of carboplatin/etoposide with thalidomide in small cell lung cancer (SCLC) // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 21. – Abstr. 1251.
23. Lowe braun S, Bartolucci A, Smalley R.V. et al. The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma // *Cancer.* – 1979. – Vol. 44. – P. 406-413.
24. Mackay H.J., O'Brien M., Hill S. et al. A phase II study of carboplatin and vinorelbine in patients with poor prognosis small cell lung cancer // *Clin. Oncol. – (R. Coll. Radiol.)*. – 2003. – Vol. 15. – P. 181-185.
25. Moolenaar C.E., Muller E.J., Schol D.J. et al. Expression of neural cell adhesion molecule-related sialoglycoprotein in small cell lung cancer and neuroblastoma cell lines H69 and CHP-212 // *Cancer. Res.* – 1990. – Vol. 50. – P. 1102-1106.
26. Niell H.B., Herndon J.E., Miller A.A. et al. Final report of a randomized phase III Intergroup trial of etoposide (VP-16) and cisplatin (DDP) with or without paclitaxel (TAX) and G-CSP in patients with extensive stage small cell lung cancer (ED-SCLC) // *Lung Cancer.* – 2003. – Vol. 41 (Suppl. 2). – S. 81.
27. Noda K, Nishiwaki Y, Kawabara M. et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etiposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer // *New Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 346. – P. 85-91.
28. Reck M, von Pawel J, Macha H.N. et al. Randomized phase III trial of paclitaxel< etoposide, and carboplatin versus carboplatin, and vincristine in patients with small-cell lung cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2003. – Vol. 95. – P. 1118-1127.
29. Rinaldi D, Lorman N, Brierre J. et al. A phase I-II trial of topotecan and gemcitabine in patients with previously treated, advanced non-small cell lung cancer (LOA-3) // *Cancer. Invest.* – 2001. – Vol. 19. – P. 467-474.
30. Rinaldi D, Lorman N, Brierre J. et al. A phase II trial of topotecan and gemcitabine in patients with previously treated, advanced nonsmall cell lung carcinoma // *Cancer.* – 2002. – Vol. 95. – P. 1274-1278.
31. Roy D.C., Ouellet S, Le Houillier et al. Elimination of neuroblastoma and small-cell lung cancer cells with an antineural cell adhesion molecule immunotoxin // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1996. – Vol. 88. – P. 1136-1145.
32. Sandler A, Langer C, Bunn Jr.P.A. et al. Interim safety analysis of irinotecan and cisplatin combination chemotherapy for previously untreated extensive small cell lung cancer // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 22. – Abstr. 2537.
33. Seifter E.J., Ihde D.C. Therapy of small cell lung cancer: a prospective on two decades of clinical research // *Semin. Oncol.* – 1988. – Vol. 15. – P. 278-299.
34. Shepherd F.A., Giaccone G, Seymour L. et al. Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of marimastat after response to first-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: a trial of national Cancer. Institute of Canada – Clinical Trials Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 4434-4439.
35. Smith I.E., Evans B.D. Carboplatin (JM8) as a single agent in combination in the treatment of small cell lung cancer // *Cancer. Treat. Rev.* – 1985. – Vol. 12 (Suppl. A). – P. 73-75.
36. Smyth J.F., Smith I.E., Sessa C. et al. Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. The Early Clinical Trials Group of EORTC // *Europ. J. Cancer.* – 1994. – Vol. 30A. – P. 1058-1060.

37. Spiro S.G., Soubami R.L., Geddes D.M. et al. Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial // Brit. J. Cancer. – 1989. – Vol. 59. – P. 578-583.
38. Sundstrom S., Bremnes RM., Kaasa S. et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, Epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from randomized phase III trial with 5 year'follow-up // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 4665-4672.
39. von Pawel J., Depierre A., Hans K. et al. Topotecan (Hycamtin™) in small cell lung cancer (SCLC) after failure of first line therapy: multicentre phase II study // Europ. J. Cancer. – 1997. – Vol. 33. (Suppl. 8). – P. S229.
40. von Pawel J., Schiller J.H., Shepherd F.A. et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 658-667.
41. Wu A.H., Henderson B.E., Thomas D.C. et al. Secular trends in histologic types of lung cancer // J. Natl. Cancer. Inst. – 1986. – Vol. 77. – P. 53-56.

Поступила в редакцию 16.11.2005 г.