

Немелкоклеточный рак легкого: перспективы химиотерапии

Е.В. Реутова, А.Ф. Маренич

Рак легкого (РЛ) по-прежнему ведущая причина смерти от злокачественных новообразований во всем мире, а результаты его лечения остаются неудовлетворительными, прежде всего из-за поздней диагностики. Ежегодно в мире опухоли легкого диагностируются примерно у 1,2 млн. человек, а более 1 млн. больных умирает от РЛ. В структуре всей онкологической заболеваемости на РЛ приходится 12,8%. Показатели 5-летней выживаемости при РЛ выглядят весьма удручающе: даже в странах с самыми высокими стандартами здравоохранения выживаемость составляет всего 15%, а при среднем уровне развития медицины – лишь 5–7% [1, 2]. В России РЛ среди других злокачественных опухолей занимает первое место по заболеваемости у мужчин, а по смертности – первое место среди мужчин и женщин. В 2008 г. РЛ в России заболело 56 767 человек, а умерло 51 364 человека.

Согласно морфологической классификации Всемирной организации здравоохранения выделяют 4 основные группы РЛ: мелкоклеточный, плоскоклеточный, аденокарциному и крупноклеточный рак. Три последних относятся к **немелкоклеточному раку легкого (НМРЛ)**, который составляет 80–85% случаев РЛ.

На разных этапах лечения до 80% больных НМРЛ нуждаются в лекарственном лечении: для больных с диссеминированным опухолевым процессом **химиотерапия (ХТ)** является основным методом лечения, при местнораспространенных формах РЛ проводится предоперационная (неоадьювантная) терапия, на ранних стадиях в ряде случаев целесообразно проведение послеоперационной (адьювантной) терапии, а при неоперабельном местнораспространенном РЛ оптимально назначение сочетанной химиолучевой терапии.

За последние 40 лет достигнут определенный прогресс в химиотерапии НМРЛ [3]. Внедрение в клиническую практику режимов с цисплатином достоверно улучшило показатели выживаемости по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией.

Первая линия лечения диссеминированного НМРЛ

Появление в середине 1990-х годов группы новых цитостатиков – паклитаксела, доцетаксела, гемцитабина, винорелбина и чуть позднее – пеметрекседа и создание но-

вых комбинированных режимов на основе цисплатина и карбоплатина позволили добиться дальнейшего улучшения результатов лечения НМРЛ. Эффективность и показатели выживаемости при назначении этих режимов практически одинаковы [4–8].

Наиболее часто применяются следующие комбинации:

- паклитаксел + цисплатин;
- гемцитабин + цисплатин;
- доцетаксел + цисплатин;
- паклитаксел + карбоплатин;
- пеметрексед + цисплатин.

Последняя комбинация оказалась наиболее эффективной при аденокарциноме легкого. Это связано с механизмом действия пеметрекседа, являющегося мощным ингибитором тимидилатсинтазы (ТС) и других внутриклеточных фолат-зависимых ферментов. Отмечена гетерогенность экспрессии ТС у пациентов с различными гистологическими вариантами НМРЛ, причем минимальная экспрессия ТС определяется в аденокарциноме.

В рандомизированном исследовании, где сравнивались два режима ХТ – гемцитабин + цисплатин и пеметрексед + цисплатин – у нелеченых больных с IIIB и IV стадиями НМРЛ, было показано достоверное улучшение выживаемости у больных с аденокарциномой и крупноклеточным РЛ, получавших комбинацию с пеметрекседом, что может быть объяснено снижением уровня экспрессии ТС у этих пациентов. Результаты этого исследования послужили основанием для предпочтительного выбора режима пеметрексед + цисплатин в качестве первой линии ХТ у больных с неплюскоклеточным НМРЛ [9].

Анализ клинических исследований показал, что режимы, содержащие цисплатин, более эффективны, чем режимы с карбоплатином, однако достоверных различий по выживаемости не обнаружено [10, 11]. Выбор комбинации до последнего времени был основан на индивидуальных особенностях конкретного больного с учетом спектров токсичности обоих препаратов.

На этом этапе эффективность первой линии ХТ вышла на плато: частота ремиссий при удовлетворительном общем состоянии больного составляет 25–35%, время до прогрессирования – 4–6 мес, медиана продолжительности жизни – 8–10 мес, однолетняя выживаемость – 30–40%, двухлетняя – 10–15%.

Попытки повысить эффективность ХТ за счет добавления третьего препарата не оправдали ожиданий [12]. Создание новых неплатиносодержащих комбинаций, включа-

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, отделение химиотерапии.
Елена Валерьевна Реутова – канд. мед. наук, врач-онколог.
Александр Федорович Маренич – канд. мед. наук, ст. научный сотрудник.

ющих современные цитостатики III поколения, также не привело к улучшению результатов лечения [13]. Они могут быть рекомендованы только для определенной группы ослабленных больных как менее токсичные.

Долгое время оставался открытым вопрос о продолжительности первой линии ХТ [14–18]. Оптимальным считается проведение 4 курсов платиносодержащей ХТ. Мы в своей клинической практике проводим до 6 курсов, если после 4-го курса ХТ эффект продолжает нарастать.

В большинство клинических исследований включаются больные в хорошем общем состоянии – с оценкой по шкале общесоматического статуса (performance status – PS) 0–1 балл. Однако, поскольку современная ХТ дает возможность уменьшить симптомы болезни и улучшить качество жизни, оправданно ее назначение пациентам с оценкой по PS 2 балла. Для больных с оценкой по PS 3 балла и более стандартом остается проведение симптоматической терапии.

Согласно последним эпидемиологическим данным, 2/3 больных с вновь диагностированным НМРЛ находятся в возрасте старше 65 лет, а половина больных – старше 70 лет. Пожилые пациенты, как правило, не включаются в клинические исследования, поэтому трудно экстраполировать полученные результаты на эту многочисленную и весьма гетерогенную группу. Впрочем, в нескольких исследованиях подтверждена сопоставимость результатов лечения пожилых и более молодых пациентов с НМРЛ [19]. Переносимость ХТ также была удовлетворительной.

Описанные выше комбинации цитостатиков применяются также в качестве адъювантной и неоадъювантной терапии. Результаты нескольких исследований подтвердили, что адъювантная ХТ у больных с I–III стадией НМРЛ достоверно улучшает безрецидивную и 4–5-летнюю выживаемость после радикального хирургического лечения [20–23]. Неоадъювантная ХТ, согласно данным многочисленных исследований, улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости у больных с III стадией НМРЛ.

Вторая линия лечения НМРЛ

В настоящее время Международной ассоциацией по изучению рака легкого и Управлением по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США (FDA) для второй линии лечения НМРЛ рекомендованы пеметрексед (Алимта), доцетаксел (Таксотер) и эрлотиниб (Тарцева) [24–26]. Эффективность пеметрекседа и доцетаксела одинакова, однако пеметрексед менее токсичен [27]. Есть данные, что пеметрексед активнее у больных с аденокарциномой [28].

В нашем отделении применяются этопозид, винорелбин, паклитаксел, гемцитабин в монотерапии, а также в комбинации с платиновыми производными в зависимости от клинической ситуации.

Назначение второй линии ХТ приводит к повышению качества жизни и увеличению выживаемости пациентов с распространенным НМРЛ.

При прогрессировании болезни после второй линии ХТ больным в удовлетворительном состоянии может быть рекомендовано лечение эрлотинибом/гефитинибом или участие в клинических испытаниях.

Достижения последних лет

На протяжении длительного времени выбор схем и режимов лечения больных НМРЛ носил эмпирический характер и опирался в основном на клинические параметры. Будущее развитие ХТ при НМРЛ сфокусировано на индивидуальном научно обоснованном выборе терапии.

Несмотря на скромные результаты ХТ, показатели выживаемости при НМРЛ могут значительно варьировать – от нескольких недель до нескольких лет у отдельных пациентов. Молекулярная гетерогенность опухоли – главная причина того, что у больных НМРЛ с одинаковыми стадией заболевания и гистологическим вариантом опухоли могут наблюдаться различные исходы и ответы на лечение.

На современном этапе имеются реальные возможности для прицельного создания режимов ХТ с учетом индивидуальных особенностей опухоли и клинических характеристик больных, что в итоге должно привести к повышению эффективности противоопухолевой терапии. Определение и учет **факторов прогноза** позволят уже на ранних стадиях болезни выявить больных с высоким риском рецидива и рекомендовать им адъювантную ХТ. Для больных с распространенным НМРЛ важная роль молекулярных маркеров заключается в предсказании эффекта от конкретного режима ХТ.

В клинических исследованиях часто встречается информация о потенциальных прогностических и предикативных факторах. Прогностическими факторами служат характеристики заболевания и пациента, влияющие на исход болезни (обычно выживаемость) независимо от проводимой терапии. Предикативные факторы представляют собой клинические, клеточные или молекулярные маркеры, которые предсказывают ответ на терапию (уменьшение опухоли или увеличение выживаемости). Таким образом, прогностические факторы определяют влияние характеристик пациента и собственно заболевания на исход, тогда как предикативные факторы связывают эти характеристики с эффектом от проводимой терапии.

При РЛ стадия заболевания, общее состояние, пол и потеря массы тела традиционно рассматриваются как важные прогностические факторы. Недавний анализ базы данных, включающей 12 тыс. пациентов, показал, что гистологический тип опухоли не является прогностическим фактором для НМРЛ IIIB–IV стадии [29–31].

Последнее десятилетие ознаменовалось созданием большого числа новых противоопухолевых препаратов. Это произошло благодаря фундаментальным **открытиям в молекулярной биологии**: были выделены десятки генов-супрессоров опухолевого роста и определены основные пути передачи сигналов в клетке.

Практически всегда при РЛ наблюдается **инактивация супрессорных биохимических каскадов**. В частности,

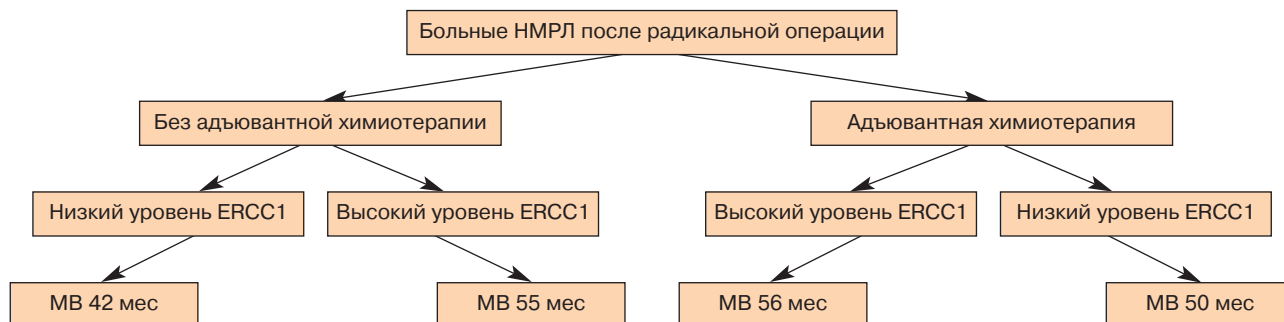


Рис. 1. Значение экспрессии ERCC1 для прогноза и выбора лечения при НМРЛ. MB – медиана выживаемости.

возникают нарушения в работе сигнальных путей, ассоциированных с белками RB1 и p53, что приводит к безостановочному делению клетки вследствие потери контроля над клеточным циклом. Инактивация p53 также сопровождается угнетением процессов программируемой клеточной гибели, что способствует возникновению новых онкоассоциированных мутаций.

В отличие от многих других типов опухолей при РЛ довольно часто обнаруживаются небольшие **интрагенные мутации**. Подобная особенность открывает многообещающие перспективы для разработки новых противоопухолевых средств. В отличие от макромутаций (амплификаций и делеций локусов хромосом) микромутации могут приводить к образованию новых изоформ белков, при этом опухолевая клетка приобретает качественные молекулярные отличия от нормального эпителия, что облегчает поиск мишеней для противоопухолевых препаратов [32]. Появление **таргетных препаратов** – значительный шаг к улучшению результатов лечения.

Основные задачи, которые стоят перед специалистами, занимающимися лечением больных НМРЛ (клиницистами, онкогенетиками, молекулярными биологами), могут быть сформулированы следующим образом:

- дальнейшее изучение молекулярных маркеров-предикторов для отбора больных, чувствительных к определенному виду лекарственного лечения;
- преодоление резистентности к ингибиторам тирозинкиназы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста – epidermal growth factor receptor);
- определение показаний к назначению антиангиогенных препаратов;
- развитие новых видов таргетной терапии;
- определение показаний и выбор конкретных препаратов для поддерживающей терапии.

Рассмотрим наиболее важные из известных на сегодняшний день маркеров-предикторов.

В исследованиях было показано, что резистентность к цисплатину связана с повышением экспрессии генов **ERCC1** и **RRM1** (ribonucleotide reductase M1 – регуляторная субъединица рибонуклеотидредуктазы). Для развития резистентности к препаратам платины чрезвычайно важны механизмы репарации ДНК. ERCC1 (excision repair cross-complementing 1) – белок репарации ДНК, участвующий в

удалении нуклеотидов, в том числе поврежденных препаратами платины.

Связь между уровнем экспрессии мРНК ERCC1 и резистентностью к цисплатину была подтверждена в клинических исследованиях [33]. Снижение экспрессии гена ERCC1 при НМРЛ определяет повышенную чувствительность к цисплатину. Эти данные стали основанием для предположения о том, что экспрессия ERCC1 в опухоли может предсказать улучшение от цисплатинсодержащей адъювантной ХТ. В крупном клиническом исследовании IALT по адъювантной терапии НМРЛ было достигнуто улучшение выживаемости у больных со сниженным уровнем белка ERCC1 [34]. В контрольной группе, не получавшей ХТ, корреляция была обратной: низкий уровень ERCC1 сопровождался снижением выживаемости, возможно, за счет дальнейшего накопления мутаций (рис. 1).

RRM1 – одна из мишеней гемцитабина. Снижение экспрессии гена RRM1 определяет чувствительность к гемцитабину и ведет к увеличению выживаемости у больных НМРЛ, получающих гемцитабин, в особенности при его сочетании с цисплатином на фоне сниженной экспрессии гена ERCC1 [35]. Проводятся исследования, в которых изучается клиническое значение ERCC1 и RRM1 при НМРЛ и для выбора оптимального сочетания цитостатиков [36]. Алгоритм выбора режима с включением препаратов платины и гемцитабина представлен на рис. 2.

Экспрессия гена **BRCA1** (breast cancer susceptibility gene 1) также коррелирует с ERCC1. Гиперэкспрессия BRCA1 определяет чувствительность к таксанам, сниженная – к производным платины. BRCA1 и стадия заболевания могут рассматриваться как независимые предикторы выживаемости – высокий уровень BRCA1 у больных НМРЛ является плохим прогностическим фактором [37].

Рецептор эпидермального фактора роста EGFR (представитель многочисленного семейства HER) регулирует важные механизмы канцерогенеза – пролиферацию, ангиогенез, инвазию и метастазирование, а также служит молекулярной мишенью для противоопухолевой терапии. Его действие заключается в активации нескольких важных нисходящих сигнальных путей в клетке: Ras/Raf/Mek и PI3K/Akt/mTOR. Гиперэкспрессия EGFR при НМРЛ коррелирует с распространенностью заболевания и плохим прогнозом.

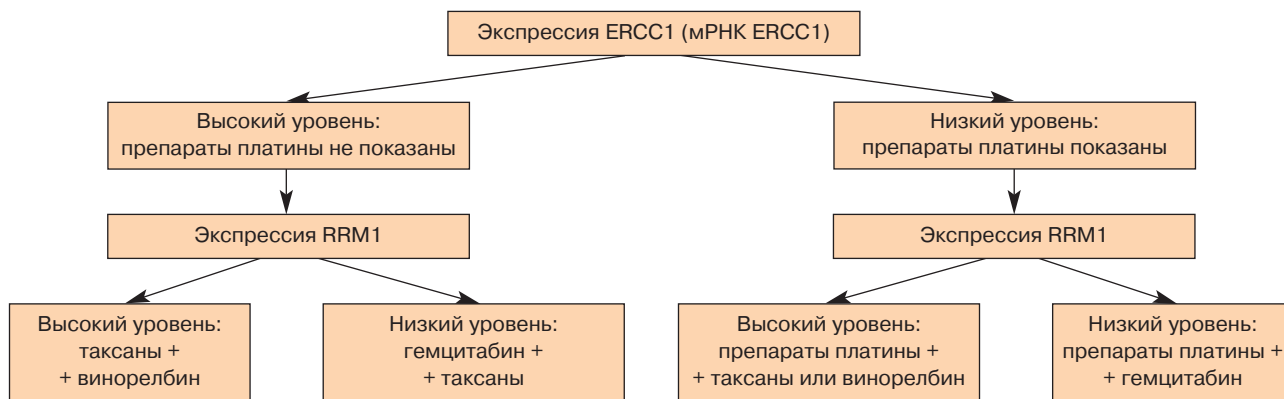


Рис. 2. Алгоритм выбора режима химиотерапии при НМРЛ с включением препаратов платины и гемцитабина.

Существует несколько возможных путей воздействия на EGFR, один из которых – использование **моноклональных антител**, направленных против внеклеточного лигандсвязывающего домена.

Цетуксимаб – моноклональные антитела к EGFR. В сочетании со стандартной платиносодержащей ХТ первой линии у больных распространенным НМРЛ цетуксимаб улучшает результаты лечения при различных гистологических вариантах опухоли, что подтверждается результатами метаанализа [38]. В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании FLEX показано достоверное улучшение объективного эффекта и выживаемости при добавлении цетуксимаба к стандартной ХТ независимо от гистологического варианта опухоли, наличия мутаций KRAS и EGFR, амплификации EGFR. Добавление цетуксимаба к ХТ привело к увеличению частоты объективного ответа с 29 до 36% ($p = 0,01$), повышению однолетней выживаемости с 42 до 47% и достоверному увеличению медианы общей выживаемости – 11,3 против 10,1 мес ($p = 0,04$) [39]. Было отмечено, что кожная сыпь, появившаяся после первого цикла лечения цетуксимабом, является маркером улучшения выживаемости [40].

Другой путь воздействия на EGFR – применение малых молекул, ингибирующих внутриклеточный домен тирозинкиназы EGFR. Клинический опыт применения специфических **тирозинкиназных ингибиторов** (ТКИ) показывает, что регрессия опухоли наблюдается лишь у 10–15% случайно отобранных пациентов, страдающих НМРЛ. При дальнейшем анализе было выявлено, что ответ на терапию чаще наблюдается у женщин азиатского происхождения, страдающих аденокарциномой, некурящих. Результаты многочисленных исследований показали, что степень чувствительности к терапии определяется типом мутаций, активирующих EGFR. Анализ образцов опухолевой ткани пациентов, ответивших на этот вид лечения, позволил выявить около 30 различных соматических мутаций в домене EGFR. Частота соматических мутаций в киназном домене EGFR в аденокарциноме легкого колеблется от 10 до 50% [41]. Мутации чаще встречаются у женщин, некурящих, больных из Азии, что и определяет более высокую эффективность ТКИ у этой популяции больных НМРЛ. Более 80% мутаций об-

наруживаются в экзонах 19 и 21, и именно при этих мутациях объективный ответ на лечение более высокий (84,2%), чем при менее распространенных мутациях.

Мутации EGFR определяют лучший прогноз при НМРЛ и при проведении цитотоксической ХТ [42]. Первоначально представители первого поколения ТКИ – gefitinib и erlotinib – назначались во второй-третьей линии лечения больных с аденокарциномой легкого. Однако результаты рандомизированного клинического исследования IPASS, проведенного в 87 центрах стран Тихоокеанского региона, подтвердили целесообразность и преимущество назначения gefitinib в первой линии лечения у больных с мутациями EGFR. Ранее нелеченные и некурящие пациенты с распространенной аденокарциномой легкого были рандомизированы на две группы, одна из которых получала gefitinib, вторая – комбинированный режим ХТ (паклитаксел + карбоплатин). Медиана времени до прогрессирования была практически одинаковой – 5,7 мес в группе gefitinib и 5,8 мес в группе комбинированной ХТ. Объективный эффект был выше при назначении gefitinib – 43 против 32% ($p = 0,0001$). Однако у больных с мутациями EGFR объективный эффект в группе gefitinib был еще более высоким – 71 против 47% [43]. В подгруппе больных с мутациями EGFR однолетняя безрецидивная выживаемость была значительно выше в группе gefitinib по сравнению с ХТ – 25 и 7%. Противоположная закономерность наблюдалась в отсутствие мутаций EGFR: объективный эффект и безрецидивная выживаемость были выше в группе ХТ. Следует отметить лучшую переносимость gefitinib.

Таким образом, проведение таргетной терапии с помощью ТКИ EGFR в первой линии лечения не только показано больным с наличием мутации EGFR в опухоли, но и имеет значительное преимущество над стандартной химиотерапией. Это нашло подтверждение в нескольких исследованиях фазы III.

Досрочно закончено исследование EURTAC, в котором впервые на европейской популяции больных НМРЛ с мутацией EGFR показано преимущество эрлотиниба перед ХТ. Объективный эффект эрлотиниба составил 54,5%, ХТ – 10,5%, безрецидивная выживаемость – 9,4 против 5,2 мес

($p < 0,0001$) [44]. Эти результаты подтверждают необходимость определения молекулярного профиля опухоли у всех больных НМРЛ для выбора тактики лечения на разных стадиях болезни. Если статус мутации неизвестен, предпочтение следует отдавать ХТ.

Проводилось сравнительное исследование гефитиниба и эрлотиниба во второй линии лечения больных распространенной аденокарциномой легкого (включались только некурящие женщины). Достоверных различий по времени до прогрессирования и объективной эффективности отмечено не было [45].

Несмотря на первоначальный объективный ответ на лечение ТКИ, практически у всех пациентов через несколько месяцев развивается резистентность к этим препаратам и, как следствие, прогрессирование болезни. Молекулярный анализ тканей рецидивирующей опухоли показывает наличие мутаций EGFR, свидетельствующих об устойчивости к этим препаратам. Большинство больных НМРЛ, не имеющих соматических мутаций EGFR, исходно резистентны к лечению ТКИ. Кроме того, около 20% больных с мутациями EGFR также исходно не отвечают на ТКИ [46]. Таким образом, проблема преодоления резистентности к ТКИ представляется чрезвычайно важной.

Возможные механизмы резистентности опухоли к обратимым ТКИ:

- исходная резистентность из-за мутации гена KRAS;
- делеция или инактивация гена фосфатазы PTEN помимо резистентности к ТКИ определяет плохой прогноз [47, 48];
- амплификация гена MET может быть причиной первичной и приобретенной резистентности [49, 50];
- второстепенные мутации EGFR (T790M или другие) и инсерционная мутация в экзоне 20 EGFR также могут быть причиной развития первичной или вторичной резистентности [51].

Специфическая мутация T790M в экзоне 20 EGFR приводит к замене треонина на метионин в положении 790. Более громоздкая метиониновая цепь обеспечивает устойчивость клеток опухоли к воздействию ТКИ за счет пространственного перекрытия доступа к участку связывания АТФ. После проведения терапии ТКИ I поколения мутация T790M возникает в 50% случаев, обуславливая приобретенную невосприимчивость к действию эрлотиниба и гефитиниба.

Одной из стратегий для преодоления или профилактики приобретенной резистентности к ТКИ является использование препаратов с более высокой способностью к связыванию – **ингибиторов тирозинкиназы необратимого действия**. Недавно опубликованные данные экспериментальных исследований подтверждают правильность этой стратегии [52].

Афатиниб (BIBW 2992) – новый высокоселективный необратимый ТКИ II поколения. Афатиниб специфически блокирует *in vitro* и *in vivo* ферментную активность тирозинкиназы при “диком” типе EGFR и HER2 так же хорошо, как

при наличии мутации L858R, чувствительной к эрлотинибу и при резистентной к эрлотинибу двойной мутации L858R/T790M. В исследовании I фазы показана хорошая переносимость препарата [53]. Целью проводимого сейчас международного рандомизированного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования IIb/III фазы (LUX-Lung 1) является определение эффективности афатиниба у больных НМРЛ, получавших ранее 1–2 платиносодержащих режима ХТ и у которых имеется прогрессирование на фоне терапии эрлотинибом или гефитинибом.

Опубликованы результаты II фазы изучения афатиниба у больных аденокарциномой легкого, ранее получавших ХТ, с мутациями в экзонах 18–21 EGFR [54]. Из 11 больных с инсерционными мутациями в экзоне 20 у одного пациента был достигнут подтвержденный частичный эффект и у 3 – стабилизация опухолевого процесса. Из 10 больных с другими мутациями EGFR объективный эффект зарегистрирован у 7 человек. Таким образом, объективный ответ у больных с редкими мутациями, получавших афатиниб, был сопоставим с результатами лечения больных с мутациями 19/L858R. С скромные результаты лечения афатинибом больных с инсерционными мутациями в 20-м экзоне дают основания для применения более высоких доз или комбинированных режимов у этих пациентов.

На конгрессе ESMO в 2010 г. были представлены результаты II фазы клинического исследования афатиниба у 129 больных аденокарциномой легкого с мутациями EGFR/HER1 в качестве первой и второй линии лечения [55]. Непосредственная эффективность была высокой (57%) независимо от линии лечения. Медиана времени до прогрессирования у всей группы больных составила 14 мес, медиана выживаемости – 24 мес. Продолжаются 2 клинических исследования по сравнению афатиниба и ХТ у нелеченных больных НМРЛ, имеющих мутации EGFR/HER1. Полученные к настоящему времени данные подтверждают, что афатиниб может быть применен для лечения больных НМРЛ с первичной и приобретенной резистентностью к эрлотинибу.

Еще один механизм развития приобретенной резистентности к ТКИ – повышенная экспрессия переносчика ABCG2 [56]. Данные доклинических исследований показали, что повышенная экспрессия рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) также может способствовать резистентности к обратимым ТКИ, однако это пока не нашло подтверждения в клинических исследованиях [57].

Помимо необратимых ТКИ предлагается использовать блокирование альтернативных сигнальных путей, таких как c-Met или ALK.

На ежегодном конгрессе ASCO в 2010 г. были опубликованы результаты рандомизированного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования, в котором изучалось добавление к эрлотинибу **ARQ 197** – перорального селективного не-АТФ-конкурентного ингибитора c-Met-рецепторов тирозинкиназы. Оказалось, что добав-

ление ARQ 197 удлиняет время до прогрессирования (16,1 по сравнению с 9,7 нед, $p < 0,05$) у леченных ранее больных с распространенным НМРЛ, не усиливая токсичности. Лучшие результаты наблюдались у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ, “диким” типом EGFR и наличием мутации KRAS [58].

Ангиогенез является фундаментальным процессом для опухолевого роста и метастазирования, который контролируется различными факторами с проангиогенной и антиангиогенной активностью. **Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)** – один из наиболее важных проангиогенных факторов, вовлеченных в опухолевый ангиогенез. Функции семейства VEGF осуществляются через воздействие на VEGF-специфические тирозинкиназные рецепторы – VEGFR типов 1–3. Важную роль в канцерогенезе играют также тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и основной фибробластный фактор роста (bFGF).

Первым антиангиогенным препаратом был **бевацизумаб** – моноклональное антитело, блокирующее связывание VEGF с его высокоаффинными рецепторами. В двух больших клинических исследованиях продемонстрировано, что добавление бевацизумаба к ХТ у нелеченых больных НМРЛ удлиняет время до прогрессирования и повышает общую выживаемость [59]. Подобные результаты были получены и во второй линии лечения [60]. В клиническом испытании II–III фазы (ECOG 4599) сравнивались результаты лечения больных, получавших комбинацию паклитаксел + карбоплатин с бевацизумабом или без него. В группе с бевацизумабом было отмечено повышение частоты полных и частичных ремиссий (35 против 15%, $p < 0,0001$), увеличение безрецидивного периода (6,2 против 4,5 мес, $p < 0,0001$) и медианы продолжительности жизни (12,3 против 10,3 мес, $p = 0,0075$) [61]. Однако добавление бевацизумаба к комбинации паклитаксела и карбоплатина повышало риск нежелательных явлений – нейтропении, геморрагического синдрома, кровохарканья, артериальной гипертензии. Вследствие этого, а в особенности из-за повышенного риска развития угрожающих жизни кровотечений применение данной комбинации одобрено в качестве первой линии лишь у отдельных групп больных. Определены относительные противопоказания к применению бевацизумаба: плоскоклеточный рак, прилегание или инвазия опухолью крупных сосудов, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, эпизоды кровохарканья в анамнезе. Не следует назначать вместе с бевацизумабом комбинацию гемцитабина и карбоплатина или любую другую комбинацию, характеризующуюся риском тромбоцитопении IV степени $>10\%$.

Несколько новых ингибиторов ангиогенеза изучаются в клинических исследованиях.

BIBF 1120 – новый пероральный тройной ингибитор ангикиназы, который одновременно воздействует на 3 ключевых семейства рецепторов: VEGFR, PDGFR и FGFR. Данный препарат отличается от других ингибиторов ангиогенеза не только механизмом действия, но и фармакокине-

тическими характеристиками. Препарат удобен в применении, хорошо переносится, не вызывает выраженных нежелательных эффектов – кровотечений, кожных реакций, гипертензии или гематологических осложнений у больных с различными гистологическими вариантами НМРЛ [62]. Это особенно важно для больных плоскоклеточным НМРЛ, которым не показано лечение бевацизумабом. Поскольку BIBF 1120 метаболизируется без участия CYP450, лекарственные взаимодействия не ожидаются, что позволяет назначать необходимую сопутствующую терапию.

Проведено клиническое исследование BIBF 1120, в котором оценивалась эффективность препарата у больных НМРЛ любой гистологии с прогрессированием на первой-второй линиях ХТ. Препарат назначали в дозе 150 или 250 мг дважды в сутки. Контроль роста опухоли был достигнут у 59% больных. Медиана времени до прогрессирования составила 1,6 мес для всей группы больных, причем достоверных различий в зависимости от дозы не наблюдалось. Однако стратификационный анализ показал, что у больных с оценкой по шкале ECOG 0–1 балл медиана времени до прогрессирования составляла 2,9 мес, а медиана выживаемости – 9,5 мес. Не было зарегистрировано связанных с лечением выраженных кровотечений или артериальной гипертензии выше II степени. Не отмечалось существенных различий по частоте и выраженности нежелательных явлений в зависимости от гистологического варианта опухоли. Переносимость была сопоставима в обеих группах, и только подъем концентрации печеночных ферментов в плазме чаще наблюдался при назначении большей дозы [63].

В настоящее время проводится дальнейшее изучение BIBF 1120 в рамках двух клинических исследований III фазы, цель которых оценить наличие эффекта от добавления BIBF 1120 к стандартной ХТ (пеметрекседо или доцетакселу) у больных распространенным НМРЛ во второй линии лечения.

Число новых антиангиогенных препаратов, представляющих клинический интерес, постоянно растет. В будущем антиангиогенное лечение НМРЛ потребует установления биомаркеров эффективности и резистентности [64].

Маловероятно, что какой-либо один сигнальный путь управляет онкогенезом, поэтому одновременное блокирование множества сигнальных путей может быть более эффективным, особенно у больных НМРЛ. В настоящее время изучается большое количество **мультитаргетных тирозинкиназных ингибиторов**, включая сунитиниб – ингибитор VEGFR, PDGFR, c-kit и Flt-3, сорафениб – ингибитор C-Raf, B-Raf, VEGFR, PDGFR-b, c-kit и Flt-3, вандетаниб – ингибитор VEGFR, EGFR и RET-тирозинкиназных рецепторов, мотезаниб – ингибитор VEGFR, PDGFR и c-kit.

Вандетаниб – мультитаргетный ТКИ, который в настоящее время изучается в клинических исследованиях III фазы. При добавлении вандетаниба к доцетакселу в исследовании ZODIAC отмечено достоверное удлинение времени до прогрессирования. Проспективный анализ возможных

связей между клиническим ответом и опухолевыми биомаркерами подтвердил, что количество копий гена EGFR и наличие его мутаций могут иметь предикативную ценность для отбора больных на терапию вандетанибом и доцетакселом.

В исследовании ZEAL выявлена тенденция к удлинению времени до прогрессирования и общей выживаемости при добавлении вандетаниба к пеметрекседу. По предварительной оценке вандетаниб и эрлотиниб продемонстрировали равные эффективность, время до прогрессирования и общую выживаемость.

В исследовании ZEPHYR при применении вандетаниба было выявлено повышение общей выживаемости по сравнению с группой плацебо у больных с распространенным НМРЛ после прогрессирования на терапии ТКИ EGFR.

Мотезаниб и акситиниб – пероральные мультитаргетные ингибиторы VEGFR 1, 2 и 3, PDGFR и c-kit – изучаются в исследовании II фазы, в том числе и при неплоскоклеточном НМРЛ.

Стабильность и функционирование митоза зависят от взаимодействия многочисленных **протеиновых киназ**. К ним относится семейство polo-like киназ (Plk) – ферментов, играющих ключевую роль в регуляции множества ступеней клеточного деления. **Воласертиб** – мощный селективный ингибитор каталитической активности Plk1, которая представляет собой многообещающую мишень для противоопухолевой терапии. Результаты первого клинического исследования воласертиба продемонстрировали благоприятный фармакокинетический профиль и удовлетворительную переносимость. Противоопухолевая активность препарата дала основания для продолжения его изучения в клинических исследованиях: в настоящее время проводятся I и II фазы изучения воласертиба в монотерапии и в комбинации при четырех нозологиях, в том числе и при НМРЛ [65].

Кризотиниб – первый представитель класса пероральных ингибиторов опухоль-специфического белка анапластической лимфомной киназы (ALK). При ингибировании ALK блокируются важные пути роста опухолевой клетки, что приводит к регрессии и стабилизации опухоли. Ген EML4-ALK идентифицирован в 2007 г., его мутация (транслокация) встречается у 4% больных НМРЛ и может быть связана с устойчивостью к ТКИ.

На конгрессе ASCO в 2010 г. были представлены результаты II фазы клинического изучения кризотиниба [66]. В исследование было включено 82 больных распространенным НМРЛ с прогрессированием при ХТ (в среднем 3 линии предшествовавшей ХТ). Более чем у 90% больных отмечено уменьшение размеров опухоли, максимальная длительность ответа составила 15 мес. Объективный ответ зарегистрирован у 57% больных, контроль роста опухоли (более 8 нед) – у 87%. Переносимость препарата была хорошей.

Планируется исследование III фазы PROFILE 1007, направленное на сравнительную оценку кризотиниба и стан-

дартной ХТ (пеметрексед или доцетаксел) у больных распространенным НМРЛ, которые ранее получали платино-содержащие режимы ХТ. Основным критерием отбора служит наличие мутации EML4-ALK.

Новым подходом к лечению НМРЛ можно считать применение **ипилимумаба** – человеческого моноклонального антитела, потенцирующего иммунный ответ путем избирательного блокирования CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4). Результаты исследования II фазы клинического изучения ипилимумаба в сочетании с ХТ (одновременной и последовательной) по сравнению с одной ХТ (паклитаксел + карбоплатин) дают основания для дальнейшего изучения этого многообещающего препарата [67].

Новым направлением в лекарственном лечении НМРЛ является **поддерживающая терапия**.

Эрлотиниб изучали в качестве поддерживающей терапии у больных, ответивших на платиносодержащие режимы в первой линии лечения. В исследовании SATURN проводился не только анализ клинических результатов, но и оценка прогностического значения биомаркеров [68]. Поддерживающая терапия эрлотинибом по сравнению с плацебо повышала общую выживаемость независимо от статуса EGFR (12 против 11 мес, $p = 0,009$), безрецидивную выживаемость (12,3 против 11,1 нед), причем разница в выживаемости становилась более существенной при длительном приеме эрлотиниба (после 9 мес). Время до прогрессирования при поддерживающей терапии эрлотинибом у больных с мутациями EGFR было достоверно больше, чем в группе плацебо. Трехлетняя выживаемость была также выше у больных с мутациями EGFR [69]. Не подтверждено прогностическое значение наличия мутации KRAS для терапии эрлотинибом.

В исследовании JMEN [70] продемонстрировано значительное преимущество поддерживающей терапии **пеметрекседом** по сравнению с плацебо у больных с неплоскоклеточным НМРЛ: время до прогрессирования составило 4,4 против 1,8 мес ($p < 0,00001$).

Применение комбинации **бевацизумаб + эрлотиниб** в качестве поддерживающей терапии дало достоверное ($p = 0,0012$) повышение безрецидивной выживаемости по сравнению с одним бевацизумабом – 4,8 против 3,7 мес [71].

Таким образом, **поддерживающее лечение может быть рекомендовано** отдельным отобранным группам пациентов с НМРЛ:

- бевацизумаб – при неплоскоклеточном РЛ после ответа на первую линию лечения с включением бевацизумаба;
- пеметрексед – также при неплоскоклеточном РЛ после успешной первой линии ХТ;
- эрлотиниб – при наличии мутации EGFR, также при ответе на первую линию ХТ.

Мы изложили основные известные на сегодняшний день факты, позволяющие по-новому взглянуть на проблему лекарственного лечения НМРЛ, сделать его более персонализированным, а следовательно, более эффектив-

ным и менее токсичным. **Дальнейшие перспективы включают:**

- одновременный анализ нескольких прогностических и предикативных факторов, влияющих на чувствительность к противоопухолевым средствам;
- проверку гипотез в рандомизированных клинических исследованиях;
- междисциплинарное сотрудничество (клиницисты, клинические фармакологи, цитогенетики, онкогенетики, молекулярные биологи, вирусологи);
- поиск новых клинически значимых молекулярных маркеров.

Список литературы

- Hung R.J. et al. // Carcinogenesis. 2003. V. 24. P. 875.
- Proctor R.N. // Nat. Rev. Cancer. 2001. V. 1. P. 82.
- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group // Br. Med. J. 1995. V. 311. P. 899.
- Schiller J.H. et al. // N. Engl. J. Med. 2002. V. 346. P. 92.
- Scagliotti G.V. et al. // J. Clin. Oncol. 2002. V. 20. P. 4285.
- Kelly K. et al. // J. Clin. Oncol. 2001. V. 19. P. 3210.
- Fossella F. et al. // J. Clin. Oncol. 2003. V. 21. P. 3016.
- Ohe Y. et al. // Ann. Oncol. 2007. V. 18. P. 317.
- Scagliotti G. et al. // J. Clin. Oncol. 2008. V. 6. P. 3543.
- Hotta K. et al. // J. Clin. Oncol. 2004. V. 22. P. 3852.
- Ardizzoni A. et al. // J. Natl. Cancer Inst. 2007. V. 99. P. 847.
- Delbaldo C. et al. // JAMA. 2004. V. 292. P. 470.
- D'Addario G. et al. // J. Clin. Oncol. 2005. V. 23. P. 2926.
- Park J.O. et al. // J. Clin. Oncol. 2007. V. 25. P. 5233.
- Socinski M.A. et al. // J. Clin. Oncol. 2002. V. 20. P. 1335.
- Smith I.E. et al. // J. Clin. Oncol. 2001. V. 19. P. 1336.
- von Plessen C. et al. // Br. J. Cancer. 2006. V. 95. P. 966.
- Soon Y.Y. et al. // J. Thorac. Oncol. 2007. V. 2. Suppl. 4. P. S450.
- Socinski M.A. et al. // Chest. 2007. V. 132. P. 277S.
- Le Chevalier T. et al. // J. Clin. Oncol. 2008. V. 26. Suppl. P. 399s.
- Strauss G.M. et al. // J. Clin. Oncol. 2004. V. 22. Suppl. 14S. P. 7019.
- Winton T. // N. Engl. J. Med. 2005. V. 352. P. 2589.
- Douillard J.Y. et al. // Lancet Oncol. 2006. V. 7. P. 719.
- Shepherd F.A. et al. // J. Clin. Oncol. 2004. V. 22. Suppl. 14. P. 7022.
- Shepherd F.A. et al. // J. Clin. Oncol. 2000. V. 18. P. 2095.
- Fossella F.V. et al. // J. Clin. Oncol. 2000. V. 18. P. 2354.
- Hanna N. et al. // J. Clin. Oncol. 2004. V. 22. P. 1589.
- Scagliotti G. et al. // Oncologist. 2009. V. 14. P. 253.
- Brundage M.D. et al. // Chest. 2002. V. 122. P. 1037.
- Sculler J.-P. et al. // J. Thorac. Oncol. 2008. V. 3. P. 457.
- Hirsch F.R. et al. // J. Thorac. Oncol. 2008. V. 3. P. 1468.
- Имянитов Е.Н. Молекулярная патология рака легкого: клинические аспекты. СПб., 2006.
- Altaha R. et al. // Int. J. Mol. Med. 2004. V. 14. P. 959.
- Olaussen K.A. et al. // N. Engl. J. Med. 2006. V. 355. P. 983.
- Bepler G. et al. // J. Clin. Oncol. 2006. V. 24. P. 4731.
- Simon G. // J. Clin. Oncol. 2007. V. 25. P. 2741.
- Cobo M. et al. // J. Clin. Oncol. 2008. V. 26. Suppl. P. 7533.
- Thatcher N. et al. // 13th World Conference on Lung Cancer 2009. San Francisco, 2009. Abstr. P. A3.7.
- Pirker R. et al. // Lancet. 2009. V. 373. P. 1525.
- Gatzemeier U. et al. Data Presented at the 2008 Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology. Chicago, 2008. Abstr. 8.
- Herbst R. et al. // N. Engl. J. Med. 2008. V. 359. P. 1367.
- Ciardiello F. et al. // N. Engl. J. Med. 2008. V. 358. P. 1160.
- Mok T.S. et al. // N. Engl. J. Med. 2009. V. 361. P. 947.
- Rosell R. et al. // J. Clin. Oncol. 2011. V. 29. Suppl. P. 7503.
- Uhm J.E. et al. // 13th World Conference on Lung Cancer 2009. San Francisco, 2009. Abstr. P. A2.6.
- Costa D.B. et al. // Lung Cancer. 2007. V. 58. P. 95.
- Bianco R. et al. // Oncogene. 2003. V. 22. P. 2812.
- Tang J. et al. // Lung Cancer. 2006. V. 51. P. 1812.
- Cappuzzo F. et al. // Ann. Oncol. 2009. V. 20. P. 298.
- Engelman J.A. et al. // Science. 2007. V. 316. P. 1039.
- Greulich H. et al. // PLoS Med. 2005. V. 2. P. e313.
- Li D. et al. // Oncogene. 2008. V. 27. P. 4702.
- Yap T.A. et al. // J. Clin. Oncol. 2010. V. 28. P. 3965.
- Shin J.-Y. et al. // 35th Annual Congress of the European Society for Medical Oncology, 8–12 October 2010, Milan, Italy. Milan, 2010. P. 415.
- Yang C.-Y. et al. // 35th Annual Congress of the European Society for Medical Oncology, 8–12 October 2010, Milan, Italy. Milan, 2010. P. 367.
- Elkind N. et al. // Cancer Res. 2005. V. 65. P. 1770.
- Fidler M. et al. // J. Clin. Oncol. 2008. V. 26. P. 432s.
- Schiller J.H. et al. // J. Clin. Oncol. 2010. V. 28. Suppl. P. 7502.
- Reck M. et al. // J. Clin. Oncol. 2009. V. 27. P. 1227.
- Herbst R.S. et al. // J. Clin. Oncol. 2007. V. 25. P. 4743.
- Sandler A. et al. // N. Engl. J. Med. 2006. V. 355. P. 2542.
- Mross K. et al. // Clin. Cancer Res. 2010. V. 16. P. 311.
- von Pawel B. et al. // J. Thor. Oncol. 2008. V. 3. P. S61.
- Reck M. // Expert Opin. Investig. Drugs. 2010. V. 19. P. 789.
- Gil T. et al. // J. Clin. Oncol. 2010. V. 28. Suppl. P. 3061.
- Bang Y. et al. // J. Clin. Oncol. 2010. V. 28. Suppl. P. 3.
- Lynch T.J. et al. // J. Clin. Oncol. 2010. V. 28. Suppl. P. 7531.
- Cappuzzo F. et al. // Lancet Oncol. 2010. V. 11. P. 521.
- Brugger W. // 13th World Conference on Lung Cancer 2009. San Francisco, 2009. Abstr. P. A2.1.
- Belani C.P. et al. // J. Clin. Oncol. 2009. V. 27. Suppl. P. 8000.
- Miller A. et al. // J. Clin. Oncol. 2009. V. 27. Suppl. P. 8002. ●



АТМОСФЕРА

www.atmosphere-ph.ru

На сайте www.atmosphere-ph.ru в **БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете **ПОЛНУЮ** электронную версию нашего журнала, а также журналов “Нервы”, “Атмосфера. Новости кардиологии”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Лечебное дело”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ).