

А.Ф. МАРЕНИЧ,
В.А. ГОРБУНОВА,
А.А. ФЕДЕНКО,
А.А. КОЛЕСНИК,
Е.Г. РОДНИКОВА

РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Алимта (пеметрексед) В лечении немелкоклеточного рака легкого III-IV стадии

Рак легкого по-прежнему является наиболее частой причиной смерти от злокачественных новообразований. Ежегодно в мире регистрируется 1-1,2 млн новых случаев рака легкого. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 75-80% от всего рака легкого и около половины больных обращается за медицинской помощью на поздних стадиях заболевания с наличием отдаленных метастазов, когда невозможно выполнение радикального оперативного вмешательства. У таких больных зачастую единственным методом лечения является химиотерапия.

В последние годы появились противоопухолевые препараты, такие как таксол, таксотер, гемцитабин, навельбин, иринотекан, обладающие уникальным механизмом действия и достаточно высокой эффективностью при НМРЛ.

К ним следует отнести и новый многоцелевой антиметаболит из группы антифолатов – пеметрексед. Его появление вызвало большой интерес и открыло новые перспективы в лечении неоперабельных форм НМРЛ. Алимта (пеметрексед) – новый противоопухолевый препарат, являющийся антагонистом фолатов, ингибирующим тимидилатсинтазу (TS), дигидрофолатредуктазу (DHFR) и глицинамидрибонуклеотидформилтрансферазу (GARFT), которые являются ключевыми фолат-зависимыми ферментами при биосинтезе тимидиновых и пуриновых нуклеотидов. Пеметрексед поступает в клетки с помощью переносчика восстановленных фолатов и белковых фолат-связывающих транспортных систем. Поступая в клетку, Алимта быстро и эффективно превращается в поли-

глутаматные формы с помощью энзима фолилполиглутоматсинтетазы. Полиглутаматные формы задерживаются в клетках и являются более мощными ингибиторами тимидилатсинтазы и GARFT. Полиглутамация – это зависимый от времени и концентрации процесс, который встречается в опухолевых клетках и в меньшей степени – в нормальных тканях. У полиглутамированных метаболитов увеличен период полувыведения, вследствие чего увеличивается время действия препарата в опухолевых клетках. Таким образом, пеметрексед и его полиглутаматы (пеметрексед-Glu) конкурентно ингибируют ряд ключевых фолат-зависимых ферментов, вовлеченных в биосинтез ДНК и РНК (TS, DHFR и GARFT). Воздействуя на эти мишени, пеметрексед вызывает гибель опухолевых клеток.

Первоначально при лечении этим препаратом наблюдались случаи тяжелой, непредсказуемой и иногда фатальной токсичности (особенно миелосупрессивной и гастроинтестинальной), которую связывали с дефицитом фолатов у больных. Проведенный многофакторный анализ показал, что высокий уровень гомоцистеина и метилмалоновой кислоты в плазме коррелировали с возникновением нейтропении и диареи IV степени, что позволило предположить, что пониженные уровни фолиевой кислоты и витамина B₁₂ могут способствовать развитию этих нежелательных явлений и возможному смертельному исходу из-за развития подобной токсичности. С целью снижения риска развития выраженной токсичности компанией Lilly было принято решение, что все больные, получающие Алимту, будут полу-

чать витамин B₁₂ в виде внутримышечных инъекций в дозе 1000 мкг, начиная за 1-3 недели до лечения и продолжая в течение всего курса лечения через каждые три цикла и фолиевую кислоту ежедневно в низких дозах, равных 350-1000 мкг внутрь, начиная за 1-3 недели до лечения и продолжая в течение всего курса лечения и 3 недели после его окончания (1,2,19).

По результатам клинических исследований I фазы был выработан оптимальный режим применения пеметрекседа – 500 мг/м² 1 раз в 21 день (3). Также были проведены многочисленные исследования по изучению применения пеметрекседа в качестве монотерапии и в комбинации с препаратами платины в качестве первой линии лечения (6,7).

АЛИМТА В I ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ

Было проведено 2 исследования II фазы, в которых изучались эффективность и токсичность Алимты в монорежиме у ранее не леченых пациентов с НМРЛ. У 4 из 8 пациентов с IIIВ стадией заболевания и у 3 из 25 с IV стадией была зарегистрирована частичная регрессия опухоли, общая эффективность составила 21,2% (4). Медиана выживаемости составила 3,8 месяца. Во втором исследовании из 57 пациентов объективный ответ был зарегистрирован у 9 (16%). Медиана выживаемости составила 8,4 месяца, медиана времени до прогрессирования – 5,6 месяца (5).

ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩИЕ РЕЖИМЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ АЛИМТЫ

В исследованиях II фазы у больных НМРЛ изучались комбинации Алим-

ты с цисплатином, карбоплатином и оксалиплатином.

ЦИСПЛАТИН + АЛИМТА

У ранее не леченых пациентов Алимта вводилась в дозе 500 мг/м², цисплатин – 75 мг/м². В одном из исследований было включено 36 больных (с IIIВ стадией – 18, с IV стадией – 18) (6). Общая эффективность составила 39%, медиана выживаемости – 10,9 месяца, 1-летняя выживаемость – 50%. Наиболее частыми проявлениями гематологической токсичности были нейтропения (21%) и анемия (5%) III-IV степени, негематологической – лихорадка II-III степени у 18 (50%) больных.

Во втором исследовании лечение проведено 31 пациенту (IIIВ стадия – 5, IV – 26) (7). Общий эффект составил 45%. Медиана выживаемости – 8,9 мес., 1-летняя выживаемость – 49%. Наиболее частым проявлением негематологической токсичности была лихорадка II-III степени, отмечавшаяся у 21% пациентов. Из проявлений гематологической токсичности нейтропения III-IV степени выявлена у 11% больных, анемия III-IV степени – у 6%.

КАРБОПЛАТИН ИЛИ ОКСАЛИПЛАТИН + АЛИМТА

В исследование II фазы были включены 80 ранее не леченых больных с распространенным или метастатическим НМРЛ; рандомизация осуществлялась в две группы: в первой группе пеметрексед (500 мг/м² на фоне витаминотерапии) применялся с карбоплатином АУС6, во второй – с оксалиплатином 120 мг/м² 1 раз в 3 недели. Объективный эффект в группе пеметрексед+карбоплатин были достигнуты у 31,6% больных, в группе пеметрексед+оксалиплатин – у 26,8% (различия не достоверны). В обеих группах медиана выживаемости составляла 10,5 месяца, медиана времени до прогрессирования в группе с оксалиплатином – 5,5 месяца, в группе с карбоплатином – 5,7 месяца (8).

В этом исследовании уровень тяжелой гематологической и негематологической токсичности был весьма умеренным по сравнению с результатами других исследований (9-12). Нейтропения III-IV степени выявлена

Таблица 1. Вторая фаза исследования Алимты (пеметрекседа) в качестве 2 линии лечения НМРЛ

Признаки эффективности	Предшествующ. платиносодер. ХТ	Предшествующ. неплатиносодер. режимы ХТ	Всего больных
Количество пациентов	44	35	79
Общий ответ	4,5% (2)	14,3% (5)	8,9% (7)
Медиана продолжительности эффекта	1,6 мес.	6,8 мес.	6,8 мес.
Медиана выживаемости	6,4 мес.	4,0 мес.	5,7 мес.
1-летняя выживаемость	25%	20%	23%

у 7,3% больных в группе с оксалиплатином и 25,6% – в группе с карбоплатином. Самыми частыми проявлениями негематологической токсичности были рвота III степени – 7,3% в группе с оксалиплатином и лихорадка III степени – 7,7% в группе карбоплатина. Нейротоксичность как правило легкой и средней степени выраженности, чаще встречалась у больных, получавших оксалиплатин.

НЕПЛАТИНОВЫЕ КОМБИНАЦИИ – ВИНОРЕЛЬБИН + АЛИМТА

Алимта назначалась в дозе 500 мг/м² в первый день на фоне введения фолиевой кислоты и витамина В₁₂, винорельбин – 30 мг/м² в 1,8 дни. Всего в исследование включено 35 больных. Полная регрессия была зарегистрирована у 1 больного, ЧР – у 12 больных. Объективный эффект составил 37,1%, медиана времени до прогрессирования – 3,8 месяца.

Наиболее частым проявлением гематологической токсичности была нейтропения. У 15 из 35 больных зарегистрирована нейтропения IV степени. Негематологическая токсичность III-IV степени в виде лихорадки отмечалась у 7 пациентов, одышка – у 5, тошнота – у 3 (13).

ГЕМЦИТАБИН + АЛИМТА

Гемцитабин широко применяется при лечении НМРЛ как в монотерапии, так и в комбинациях с другими препаратами.

Adjei с соавт. (14) провели исследование II фазы по оценке комбинации Алимты и гемцитабина. Гемцитабин вводился по 1250 мг/м² в 1 и 8 дни цикла, Алимта – 500 мг/м² в восьмой день. Продолжительность цикла – 21 день. В исследование включено 53 больных. Частичная регрессия опухоли отмечена у 9 (17%) больных. Медиана продол-

жительности ремиссии составила 3,3 месяца. У 29 (54,7%) пациентов была достигнута стабилизация заболевания сроком 4 месяца и более. Медиана выживаемости составила 11,3 месяца, 1-летняя выживаемость – 44% (15). Чаще всего токсичность проявлялась в виде нейтропии (III степень – 29%, IV степень – 34%). Тромбоцитопения III степени отмечена у 5% больных. Наиболее частым видом негематологической токсичности была лихорадка III степени, отмечавшаяся у 23% больных. Несмотря на относительно невысокую непосредственную эффективность, эта комбинация характеризуется достаточно высокими уровнями общей и безрецидивной выживаемости и умеренной токсичностью. Эти параметры являются важными показателями эффективности лечения. Таким образом, схема Алимта+гемцитабин может использоваться как альтернативная при диссеминированном НМРЛ.

С появлением целого спектра противоопухолевых препаратов, эффективных при НМРЛ, встал вопрос о возможности и целесообразности проведения II линии химиотерапии при лекарственной резистентности опухоли, первичной или развивающейся в процессе лечения.

До последнего времени в качестве стандартной химиотерапии II линии, по результатам двух исследований III фазы (Tax 317 и Tax 320) был принят доцетаксел в дозе 75 мг/м² и одобрен FDA и EMEA (16,17). Эффективность составила 6,7%, время до прогрессирования 2,1 мес., общая выживаемость – 5,7 мес., и 1-летняя выживаемость – 32%. Эти данные показали необходимость изучения новых противоопухолевых препаратов в качестве второй линии лечения НМРЛ.

Таблица 2. Третья фаза исследования Алимты (пеметрекседа) в сравнении с Доцетакселом в качестве II линии лечения НМРЛ

Признаки эффективности	Алимта	Доцетаксел
Количество больных	265 (283)	276 (288)
Доза препарата	500 мг/м ²	75 мг/м ²
Общий эффект	9,1% (24)	8,8% (24)
Медиана выживаемости	8,3 мес.	7,9 мес.
1-летняя выживаемость	29,7%	29,7%

В различных клинических исследованиях по изучению противоопухолевой эффективности Алимты была показана достаточно хорошая ее переносимость. Препарат прошел исследования по II и III фазе в качестве второй линии химиотерапии. Препаратом сравнения был выбран доцетаксел в стандартном режиме. В рандомизированное исследование, проведенное Смитом и соавт. (18), был включен 81 пациент с прогрессирующим на I линии лечения или с прогрессирующим не более чем через 3 месяца после окончания лечения. Критериями включения являлись планируемая продолжительность жизни более 8 недель, наличие измеряемых очагов в двух проекциях, ECOG 0-1. Пациенты получали пеметрексед 500 мг/м² в виде 10- минутной инфузии 1 раз в 21 день и были разделены по предшествующей терапии на платиносодержащие режимы (n=44) и неплатиносодержащие (n=35). Все пациенты получали премедикацию дексаметазоном раз в 12 часов, начиная за 24 часа до начала лечения с последующими четырьмя приемами после лечения. Во время проведения данного исследования назначение фолиевой кислоты и витамина В₁₂ рутинно не применялось. В таблице 1 представлены результаты данного исследования. Частота ответа составила 8,9% Частота ответа была выше в группе пациентов, не получавших препараты платины (14,3% по сравнению с 4,5%), однако медиана выживаемости в этой группе составила всего 4 месяца по сравнению с 6,4 в группе с предшествующим лечением препаратами платины. Из побочных явлений у 35% пациентов отмечалась нейтропения III-IV степени. Также было зарегистри-


ровано 3 случая смерти от нейтропении, осложнившейся сепсисом. Пероральное профилактическое использование дексаметазона привело к снижению частоты появления сыпи III степени, которая было отмечена всего у 4 пациентов. Полученные положительные результаты II фазы инициировали дальнейшее проведение III фазы исследования по сравнению пеметрекседа и стандартного режима доцетаксела в качестве второй линии химиотерапии НМРЛ.

С марта 2001 года по февраль 2002 года Ханна и соавт. включили в регистрационное мультицентровое исследование по изучению пеметрекседа в качестве второй линии монотерапии НМРЛ 571 пациента, это на настоящий **момент самое большое** исследование III фазы (20). Пациенты получали пеметрексед 500 мг/м² в/в или доцетаксел 75 мг/м² в/в раз в 21 день. В группе пеметрекседа больным проводилась премедикация кортикостероидами и сопроводительная терапия фолиевой кислотой и витамином В₁₂, в группе с доцетакселом только кортикостероиды. 90% пациентов ранее уже были пролечены препаратами платины, 28% получали таксаны. Задачей первичной оценки эффективности лечения была общая выживаемость, вторичной – различные виды токсичности, частота лечебного ответа, время до прогрессирования. Различий по эффективности в группах выявлено не было, данные представлены в таблице 2.

Медиана выживаемости составила 8,3 месяцев в группе пеметрекседа по сравнению с 7,9 месяцами в группе доцетаксела. Общий ответ составил 9,1% и 8,8% соответственно. Различий по уменьшению симптомов заболевания в двух группах также выявлено не было. Были выявлены статистически значимые преимущества по профилю токсичности при применении пеметрекседа. У пациентов, получавших доцетаксел, по сравнению с группой пеметрекседа, чаще отмечалась нейтропения III-IV степени (40,2% по сравнению с 5,3% p<0,001), фебрильная нейтропения (12,7% и 1,9%, соотв. p<0,001), инфек-

ционные осложнения с фебрильной нейтропенией (3,3% и 0% соотв., p=0,004) и алопеция (37,7% и 6,4% соотв., p<0,001). И соответственно выше была потребность в применении КСФ в группе доцетаксела (19,2% и 2,6%, соотв. p<0,001). Частота внеплановых госпитализаций в связи с фебрильной нейтропенией или другими побочными явлениями была выше также в группе доцетаксела (13,4% и 1,5% p<0,001, 40,6% и 31,7%, p=0,092 соответственно). По данным проведенных исследований можно сделать вывод о высокой эффективности и низком профиле токсичности пеметрекседа по сравнению с доцетакселом в качестве второй линии лечения НМРЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день Алимта (пеметрексед) новый мульти-таргетный антифолат, кардинально отличающийся по механизму действия от большинства цитостатических препаратов, применяющихся в лечении НМРЛ. Отсутствие перекрестной резистентности дает большие преимущества при комбинировании пеметрекседа с другими препаратами и применения его как в качестве первой линии лечения, так и в качестве второй линии химиотерапии. По данным рандомизированного исследования (Ханна и соавт.), Алимта и доцетаксел в стандартном 3-недельном режиме показали одинаковую эффективность, однако пациенты в группе с Алимтой показали более низкий профиль гематологической и негематологической токсичности и соответственно более высокие показатели качества жизни. Назначение перорально фолиевой кислоты ежедневно и витамина В₁₂ внутримышечно 1 раз в 9 недель, вне зависимости от уровня витаминов в сыворотке крови, позволило исследователям адекватно оценить эффективность и профиль токсичности данного режима. По полученным данным в 2004 году пеметрексед был одобрен FDA в качестве монотерапии второй линии химиотерапии НМРЛ и может считаться общепринятым стандартом лечения данной группы пациентов. 

Список литературы:

1. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin Versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma // J. Clin. Oncol.2003, 21:2636-2644
- Полный список лит-ры находится в редакции

Оптимальная последовательность режимов химиотерапии НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

ГЕМЗАР®
(гемцитабин)

Непревзойденная эффективность
в первой линии терапии

АЛИМТА®
пеметрексед

Уникальный баланс высокой эффективности
и контролируемой токсичности
во второй линии

1
линия

2
линия

Антиметаболит с уникальным
множественным механизмом действия

Многоцелевой антифолат
нового поколения

1
линия

2
линия

Ванкуверский метаанализ
"...показал достоверные преимущества в выживаемости
и снижение риска смерти при применении
ГЕМЗАР-платиновых комбинаций по сравнению
с любыми другими не-ГЕМЗАР-платиновыми режимами
у больных распространенными формами
немелкоклеточного рака легкого"

(Le Chevalier)

1
линия

2
линия

Эффективность АЛИМТЫ доказана данными
о частоте ответов, медиане общей выживаемости,
выживаемости без прогрессирования
и 1-годовой выживаемости

(Hanna)

АЛИМТА обладает лучшим профилем токсичности
в сравнении с доцетакселом

(Hanna)

Простой алгоритм снижения токсичности

1
линия

АЛИМТА – единственный препарат с доказанной эффективностью
по выживаемости при злокачественной мезотелиоме плевры

(Vogelzang)

Le Chevalier T, et al. Lung Cancer 2005; 47: 69-80.
Hanna N, et al. J Clin Oncol 2004; 22: 1589-1597.
Vogelzang N.J, et al. J Clin Oncol 2003; 21: 2636-2644.

ЭЛИ ЛИЛЛИ ВОСТОК С.А.

123317 Москва, Краснопресненская набережная, 18
Тел.: 7 (495) 258 5001 Факс: 7 (495) 258 5005

ONC-PM-105-14-05-07

Lilly

Answers That Matter.