



Химиотерапия метастатического немелкоклеточного рака легкого с отсутствием активирующих мутаций

С.Л. Гуторов, Е.И. Борисова

Адрес для переписки: Сергей Львович Гуторов, slgutorov@gmail.com

Представлены современные алгоритмы лечения немелкоклеточного рака легкого с отсутствием активирующих мутаций. Препаратом выбора при плоскоклеточном раке является гемцитабин, при неплоскоклеточном – пеметрексед в комбинации с бевацизумабом (если он был компонентом фазы индукции).

Ключевые слова: метастатический немелкоклеточный рак легкого, активирующие мутации, аденокарцинома, гемцитабин, пеметрексед, бевацизумаб

На основании современных представлений о морфологии и эффективной фармакотерапии немелкоклеточный рак легкого подразделяют на плоскоклеточный, неплоскоклеточный (аденокарцинома, бронхиолоальвеолярный рак и редкие подтипы) и аденокарциному с наличием активирующих мутаций. Исследования патогенеза и биологии опухолевого роста, выявление ряда активирующих мутаций и создание препаратов, ингибирующих сигнальные пути, позволили значительно улучшить результаты лечения в целевой популяции больных. Согласно существующим международным рекомендациям определение молекулярных подтипов рака легкого является строго обязательным.

Это позволяет выбрать вариант лекарственной терапии. Тем не менее таргетная популяция больных весьма немногочисленна – от 10–17% в Европе и Америке и до 45% в странах Азиатского региона. В российской клинической практике преобладают больные плоскоклеточным раком, подлежащие классической неспецифической химиотерапии. При данной форме эффективные таргетные препараты только изучаются.

Отдельную позицию занимает ингибитор ангиогенеза бевацизумаб. Маркеры и предикторы его эффективности до настоящего времени не найдены. Установлено, что при плоскоклеточном раке препарат существенно увеличивает частоту фатальных легочных кро-

вотечений, что стало причиной для его исключения из режимов лечения данного подтипа. В то же время включение бевацизумаба в режимы химиотерапии при неплоскоклеточном раке существенно улучшило результаты лечения. В данном обзоре мы остановимся на наиболее распространенных подтипах без наличия активирующих мутаций.

При неоперабельном местнораспространенном или метастатическом раке основным методом лечения является химиотерапия, основанная на препаратах платины. Согласно международным рекомендациям оптимальными считаются комбинации цисплатина или карбоплатина (предпочтителен первый) с таксанами, гемцитабином, пеметрекседом или винорелбином. Эффективность в общей популяции больных невысока: объективный эффект достигается у 25–35% пациентов, медиана времени без прогрессирования составляет 4–6 месяцев, медиана общей выживаемости – 8–10 месяцев. Комбинации с циклофосфаном или Вепезидом считаются устаревшими как менее эффективные.

С учетом прогностических различий выбор варианта химио-



терапии в зависимости от гистологического варианта опухоли представляется достаточно привлекательным.

Впервые достоверная связь гистологического подтипа немелкоклеточного рака легкого с результатами химиотерапии была установлена в 2008 г. Пеметрексед (Алимта) оказался единственным цитостатиком, эффективность которого зависела от гистологического типа опухоли.

Причины избирательной эффективности пеметрекседа при разных гистологических формах опухоли изучаются. Пеметрексед – это мультитаргетный антифолат, ингибирующий как минимум три разных энзима: тимидилатсинтазу (TS), дигидрофолатредуктазу (DHFR), глицинамид-рибонуклеотид-формил-трансферазу (GARFT). С помощью фермента фолилполиглутаматсинтазы пеметрексед в опухолевых клетках превращается в полиглутаматные формы. Полиглутаматные формы задерживаются в опухолевых клетках и являются более мощными ингибиторами TS и GARFT. Процесс полиглутамации зависит от времени и концентрации и имеет место в опухолевых клетках и в меньшей степени в нормальных тканях. У полиглутамированных метаболитов увеличивается период полувыведения, вследствие чего возрастает продолжительность действия и концентрация препарата в опухолевых клетках. Таким образом, пеметрексед считается препаратом с преимущественно внутриопухолевой активацией, что увеличивает эффективность при минимальном токсическом воздействии на нормальные ткани. На клеточных линиях было показано, что эффективность препарата ниже в случае выявления гиперэкспрессии TS и DHFR. Возможно, истинным предиктивным фактором является не гистологическая форма, а уровень TS. Показано, что ее средний уровень выше при крупноклеточном и плоскоклеточном раке по сравнению с таковым при аденокарциноме. Предклинические данные показали, что низкие уровни TS, DHFR,

GARFT, MRP4, MRP5 коррелируют с повышенной чувствительностью к пеметрекседу [1].

Интересные данные о связи эффективности пеметрекседа с TTF-1 (thyroid transcription factor 1) получены при изучении маркеров в рамках исследования PointBreak [2]. Медиана общей выживаемости у больных, получавших пеметрексед, при позитивном TTF-1 ($n = 73$) была значимо выше, чем при негативном TTF-1 ($n = 36$), – 17,6 и 7,6 месяца соответственно. Данные требуют дальнейшего изучения, и при их подтверждении может быть установлен маркер эффективности успеха терапии пеметрекседом.

В крупном исследовании JMDB [3] 1725 больных в соотношении 1:1 были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы принимали цисплатин и гемцитабин, пациенты второй – цисплатин и пеметрексед. В общей популяции медиана общей выживаемости была одинаковой в обеих группах (10,3 против 10,3 месяца). При подгрупповом анализе установлено, что при аденокарциноме ($n = 847$) и крупноклеточном раке ($n = 153$) в группе пеметрекседа значения медианы были достоверно выше – 12,6 против 10,9 месяца ($p = 0,03$) (относительный риск (ОР) 0,84; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,71–0,99) и 10,4 против 6,7 месяца ($p = 0,005$) (ОР 0,67; 95% ДИ 0,48–0,96) соответственно. При плоскоклеточном раке получены противоположные результаты: медиана общей выживаемости составила в группе пеметрекседа 9,4 месяца, в группе гемцитабина – 10,8 месяца ($p = 0,05$) (ОР 1,23; 95% ДИ 1,00–1,51). С гистологической структурой коррелировала и частота достижения объективного эффекта в сравниваемых группах. Так, при аденокарциноме у получавших пеметрексед она была достоверно выше – 31,9 против 24,5% ($p = 0,024$). При плоскоклеточном раке гемцитабин был эффективнее пеметрекседа – 36,7 против 26,9% ($p = 0,033$).

Особого внимания заслуживает достоверно более редкое разви-

тие гематологических осложнений 3–4-й степени выраженности в группе пеметрекседа: частота нейтропении, включая фебрильную, тромбоцитопении и анемии была в два-три раза ниже.

В этом исследовании единственным фактором предсказания эффективности химиотерапии свлечением пеметрекседа оказался гистологический тип опухоли.

В результате принцип выбора режима химиотерапии был представлен в зависимости от гистологической структуры немелкоклеточного рака легкого. Были достигнуты, пожалуй, наиболее высокие из существующих при химиотерапии значения медианы общей выживаемости и частоты достижения объективного эффекта при использовании пеметрекседа при аденокарциноме и гемцитабина при плоскоклеточном раке.

Помимо высокой эффективности привлекательность применения пеметрекседа подчеркивает низкая частота развития серьезных побочных эффектов, позволяющая безопасно его комбинировать с карбоплатином даже у проблемных пациентов.

В рамках исследования фазы III 205 больных, имеющих статус 2 по шкале ECOG/ВОЗ, были рандомизированы на группу терапии только пеметрекседом (монотерапия является опцией лечения для данной категории) и группу комбинированной терапии пеметрекседом и карбоплатином [4]. В группе комбинированной химиотерапии достоверно чаще достигались объективный эффект (24 против 10,5%), стабилизация болезни (60,8 против 42,6%). Были достоверно выше медианы выживаемости без прогрессирования болезни – 5,9 против 3,0 месяца ($p < 0,001$) (ОР 0,46; 95% ДИ 0,34–0,63) и общей выживаемости – 9,1 против 5,6 месяца ($p = 0,001$) (ОР 0,57; 95% ДИ 0,41–0,79). Особо следует подчеркнуть, что у этой сложной категории больных включение в режим карбоплатина не повлекло существенного увеличения частоты развития серьезных побочных эффектов.

ОНКОЛОГИЯ

Безопасность комбинации пеметрекседа с карбоплатином и бевацизумабом у пожилых пациентов, как правило, с сопутствующей патологией продемонстрирована в исследовании фазы III «65 plus». В исследовании участвовал 271 больной не младше 65 лет (медиана 72 года) с неплоскоклеточным раком легкого [5]. В контрольной группе пациенты получали 4–6 курсов комбинации пеметрекседа и бевацизумаба, в экспериментальной режим был интенсифицирован карбоплатином (AUC 5). По завершении фазы индукции в отсутствие признаков прогрессирования болезни проводили фазу поддержки бевацизумабом самостоятельно или в комбинации с пеметрекседом (по усмотрению исследователя). Хотя статистическая достоверность не была достигнута из-за недостаточного числа больных, медианы выживаемости без прогрессирования болезни и общей выживаемости были выше в группе трехкомпонентного режима – 6,8 против 4,8 месяца и 15,2 против 11,6 месяца соответственно. Помимо достижения необычайно высоких значений общей выживаемости (15,2 месяца) частота реализации объективного эффекта без существенного увеличения частоты серьезных осложнений в экспериментальной группе достигла 44,4%. Эти результаты нехарактерны для данной категории больных, обычно в рутинной практике получающих лечение только одним цитостатиком. Другими словами, создан прецедент проведения высокоэффективного и, главное, безопасного варианта комбинированной химиотерапии, повышающей выживаемость у пожилых больных неплоскоклеточным раком легкого.

Клиническая эффективность и безопасность комбинации препаратов платины и пеметрекседа позволили рекомендовать режим в качестве первой линии (или индукционной фазы) при неплоскоклеточном раке легкого. При этом включение в схему химиотерапии бевацизумаба существенно увеличивает эффективность лечения.

При плоскоклеточном раке, напротив, применение пеметрекседа нерационально, а бевацизумаба – противопоказано. Рекомендуемые режимы лечения включают производные платины в комбинации с гемцитабином, таксанами или винорелбином. Возможности таргетного лечения в настоящее время экспериментально изучаются. Интенсивно исследуются комбинации с ингибитором EGFR цетуксимабом.

Обнадёживающие данные с точки зрения возможности повышения эффективности лечения первой линии были продемонстрированы в исследовании фазы III, в котором сравнивали альбумин-связанный паклитаксел (наб-паклитаксел, Абраксан) в комбинации с карбоплатином со стандартным режимом «паклитаксел + карбоплатин». В группе наб-паклитаксела объективный эффект достигался достоверно чаще (33 против 25%, $p=0,005$). При этом лучшие результаты получены у больных плоскоклеточным раком (41 против 25%, $p<0,001$) [6].

Несмотря на определенные успехи химиотерапии первой линии, лечение остается паллиативным. Число курсов первой линии как следствие развития лимитирующей кумулятивной токсичности (преимущественно связанной с производными платины) ограничено четырьмя, реже шестью, что отражено в существующих стандартах. До последнего времени считалось адекватным завершение лечения с последующим наблюдением до прогрессирования болезни при том, что медиана периода до прогрессирования не превышает четырех месяцев, а эффективность химиотерапии второй линии невысока. Все сводилось к отсутствию малотоксичных и при этом эффективных препаратов. Фаза поддерживающего лечения стала возможна после внедрения в клиническую практику доцетаксела, бевацизумаба и пеметрекседа, при отсутствии активирующих мутаций в опухоли. В целом идеология проведения поддерживающей фазы – продолжение активного лечения по завершении

фазы индукции, с одной стороны, рационально, с другой – нуждается в серьезной доработке. Существуют (помимо прекращения лечения) два сценария продолжения химиотерапии [7]:

- поддержка: исключив производное платины, продолжить введение одного препарата. Опции – пеметрексед, бевацизумаб или цетуксимаб, если моноклональные антитела применялись в фазе индукции;
- переключение: исключение обоих химиопрепаратов фазы индукции, смена препарата. Опции – доцетаксел и пеметрексед. Возможно сохранение моноклональных антител, если применялись в фазе индукции.

Выбор той или иной стратегии потенциально определяется рядом параметров. Поддерживающее лечение преимущественно рекомендуют сохранять больным, которые удовлетворительно переносят фазу индукции. Необходимо учитывать прогноз развития побочных эффектов при продолжении лечения и прогноз агрессивности опухоли. Значение имеет эффект фазы индукции. При достижении объективного эффекта возможно сохранение его компонента (стратегия поддержки). При стабилизации болезни, при отсутствии лимитирующей токсичности, она имеет различное клиническое значение. В частности, при минимальном эффекте (уменьшении размеров опухоли менее 30%) скорее целесообразно сохранение препарата фазы индукции (он эффективен). При отсутствии изменений размеров опухоли рациональны стратегии и поддержки, и переключения. При этом преимущества той или иной стратегии остаются малоизученными. Сложность представляет минимальное прогрессирование (увеличение размеров опухоли менее 20%). Здесь режим сохранения препарата иницирующего лечения представляется нелогичным. Более перспективна смена компонента (переключение). Некоторые исследователи рассматривают также смену режима лечения, то есть раннюю вторую линию.



Рациональность сохранения компонента режима в поддерживающей фазе подтверждена в исследовании PARAMOUNT. 939 больных неплоскоклеточным раком легкого стадии IIIВ–IV получили четыре курса индукционной химиотерапии цисплатином и пеметрекседом [8]. В отсутствие прогрессирования больные в соотношении 2:1 были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы продолжали лечение пеметрекседом (n = 359). Пациенты второй группы принимали плацебо (n = 180). В первой группе наблюдалось достоверное увеличение медианы общей выживаемости от момента начала лечения – 16,9 против 14,0 месяца (p = 0,0191) (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64–0,96) или от момента рандомизации в фазу поддержки – 13,9 против 11,0 месяца (p = 0,0195). Медиана выживаемости без прогрессирования болезни была также достоверно выше – 4,1 против 2,8 месяца (p = 0,00006) (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49–0,79). Частота серьезных осложнений лечения была закономерно выше в группе пеметрекседа, но невелика – 8,9% по сравнению с 2,8% в группе плацебо. Таким образом, применение пеметрекседа как компонента фазы индукции с последующим сохранением его в фазе поддержки позволило достичь высоких значений медианы общей выживаемости (17 месяцев). Эти результаты представляются чрезвычайно значимыми для неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого. Как уже отмечалось, применение бевацизумаба в качестве компонента химиотерапии первой линии неплоскоклеточного рака легкого при отсутствии активирующих мутаций является настоятельно рекомендуемой опцией. С этой точки зрения представляет интерес тактика поддерживающей терапии по завершении фазы индукции. Возможность интенсификации поддерживающего лечения была продемонстрирована в исследовании фазы III AVAPERL [9]. Представлен анализ лечения 269 больных неплоскоклеточным раком легкого, преимущественно аденокарцино-

мой (85%). Фаза индукции включала четыре трехнедельных курса химиотерапии карбоплатином, пеметрекседом и бевацизумабом. При отсутствии признаков прогрессирования больные в соотношении 1:1 были рандомизированы на две группы. В первой группе пациенты (n = 128) продолжали терапию комбинацией пеметрекседа и бевацизумаба, пациенты второй группы (n = 128) применяли только бевацизумаб. Основной целью исследования стала оценка выживаемости без прогрессирования, исчисляемая от момента рандомизации до прогрессирования болезни. В группе комбинированной фазы поддержки медиана выживаемости без прогрессирования была достоверно выше, чем в группе только бевацизумаба, – 7,4 против 3,7 месяца соответственно (p < 0,0001) (ОР 0,57; 95% ДИ 0,44–0,75). При анализе показателя от начала лечения были получены впечатляющие результаты: 10,2 против 6,6 месяца (p < 0,0001) (ОР 0,58; 95% ДИ 0,45–0,76). Эти результаты сравнимы с таковыми в популяции больных с наличием мутированного статуса EGFR и получавших в первой линии соответствующие таргетные препараты. При анализе общей выживаемости статистически достоверной разницы в сравниваемых группах не выявлено, но достигнутые значения медиан были высокими: от момента рандомизации 17,1 против 13,2 месяца и от начала лечения 19,8 против 15,9 месяца. Побочные эффекты режимов были приемлемы. Результаты исследования повлияли на современные практические рекомендации выбора наиболее эффективных режимов лечения неплоскоклеточного рака легкого с отсутствием активирующих мутаций. Эффективность стратегии переключения продемонстрирована в исследовании JMEN [10], в ходе которого 663 больных при отсутствии прогрессирования после четырех курсов химиотерапии на основе препаратов платины (в комбинации с гемцитабином или таксанами) в соотношении 2:1 были рандомизированы на группу пе-

метрекседа (n = 441) и группу плацебо (n = 222). Первичной целью была оценка выживаемости без прогрессирования болезни. Результаты продемонстрировали значимое преимущество у больных, получавших пеметрексед. Медианы времени без прогрессирования болезни – 4,0 против 2,0 месяца (p < 0,0001) (ОР 0,60; 95% ДИ 0,49–0,73) и общей выживаемости – 13,4 против 10,6 месяца (p = 0,012) (ОР 0,79; 95% ДИ 0,65–0,95) были достоверно выше у больных, получавших активное лечение. Наибольшая эффективность отмечалась при аденокарциноме: медианы времени без прогрессирования и общей выживаемости составили 4,6 против 2,7 месяца (p < 0,0001) и 16,8 против 11,5 месяца (p = 0,026) соответственно. В группе больных плоскоклеточным раком назначение пеметрекседа было неоправданным. Медианы времени без прогрессирования (2,4 против 2,5 месяца) и общей выживаемости (9,9 против 10,8 месяца) не имели статистических различий. Переносимость лечения была удовлетворительной. Целесообразность проведения ранней второй линии была изучена у 566 больных немелкоклеточным раком легкого стадии IIIВ–IV [11]. В качестве индукционной фазы проводили четыре курса химиотерапии гемцитабином и карбоплатином. При отсутствии признаков прогрессирования больные были рандомизированы на группу безотлагательного продолжения лечения доцетакселом (75 мг/м² три недели № 6, ранняя вторая линия) и группу наблюдения. При появлении первых признаков прогрессирования во второй группе назначали доцетаксел в аналогичном режиме. Основной целью исследования было влияние на общую выживаемость. Медиана выживаемости без прогрессирования болезни была достоверно выше у больных, получавших доцетаксел сразу по завершении фазы индукции, – 5,7 против 2,7 месяца (p = 0,0001). Достоверного влияния на общую выживаемость не установлено, медианы составили 12,3 против 9,7 месяца соответ-

ственно ($p=0,085$). При сравнении качества жизни и спектра побочных эффектов достоверных различий в группах не выявлено. Таким образом, результаты данного исследования следует считать негативными: достоверного увеличения общей выживаемости не зафиксировано. Рациональная тактика лечения больных немелкоклеточным раком легкого включает фазу индукции – комбинации производного платины с таксанами или

гемцитабином, или навелбином, или пеметрекседом. Если принимать во внимание прогнозируемый спектр токсичности, при плоскоклеточном раке легкого более эффективными представляются комбинации с гемцитабином или таксанами. С учетом эффективности и безопасности при неплюскоклеточном раке, на наш взгляд, наиболее перспективны комбинации с пеметрекседом. Эффективность значимо повышается

при включении в режим бевацизумаба. При отсутствии прогрессирования болезни после четырех курсов химиотерапии рационально проведение фазы поддержки. Среди существующих опций наиболее привлекательным препаратом выбора при плоскоклеточном раке является гемцитабин, при неплюскоклеточном – пеметрексед в комбинации с бевацизумабом (если он был компонентом фазы индукции). ☺

Литература

- Rossi A., Ricciardi S., Maione P. et al. Pemetrexed in the treatment of advanced non-squamous lung cancer // *Lung Cancer*. 2009. Vol. 66. № 2. P. 141–149.
- Patel J.D., Socinski M.A., Garon E.B. et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 34. P. 4349–4357.
- Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 21. P. 3543–3551.
- Zukin M., Barrios C.H., Pereira J.R. et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2 // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 23. P. 2849–2853.
- Schuette W., Nagel S., Schneider C.-P. et al. 65 plus: a randomized phase III trial of pemetrexed and bevacizumab versus pemetrexed, bevacizumab, and carboplatin as first-line treatment for elderly patients with advanced nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC) // *J. Clin. Oncol.* 2013. Abstr. 8013.
- Socinski M.A., Bondarenko I.N., Karaseva N.A. et al. Results of a randomized, phase III trial of nab-paclitaxel (nab-P) and carboplatin (C) compared with cremophor-based paclitaxel (P) and carboplatin as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO Meeting Abstracts, Jun 2010. 28: LBA7511.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-small-cell lung cancer. 2014.
- Paz-Ares L.G., de Marinis F., Dediu M. et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 23. P. 2895–2902.
- Barlesi F., Scherpereel A., Rittmeyer A. et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089) // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 24. P. 3004–3011.
- Ciuleanu T., Brodowicz T., Zielinski C. et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study // *Lancet*. 2009. Vol. 374. № 9699. P. 1432–1440.
- Fidias P.M., Dakhil S.R., Lyss A.P. et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 4. P. 591–598.

Chemotherapy of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Lacking Activating Mutations

S.L. Gutorov, Ye.I. Borisova

Russian Oncology Scientific Center named after N.N. Blokhin

Contact person: Sergey Lvovich Gutorov, s1gutorov@gmail.com

There are presented modern therapeutic algorithms for treatment of non-small cell lung cancer lacking activating mutations. Gemcitabine is a drug of choice during squamous cell cancer, whereas pemetrexed combined with bevacizumab (in case the former was used during induction phase) are indicated during non-squamous cell carcinoma.

Key words: metastatic non-small cell lung cancer, activating mutations, adenocarcinoma, gemcitabine, pemetrexed, bevacizumab