



# Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого

Д.м.н., проф. А.М. ГАРИН, к.м.н. Р.Ю. НАСЫРОВА

*Приведены результаты применения таргетных препаратов при лечении диссеминированного немелкоклеточного рака легкого. Показано, что у пациентов с определенными мутациями опухоли применение таргетных препаратов в комбинации с химиотерапией увеличивает общую выживаемость пациентов и время до прогрессирования.*

С 1985 г. рак легкого (РЛ) – главный глобальный онкологический «киллер» у мужчин. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), в 2008 г. в мире заболели РЛ 1 095 000 мужчин, умерли от этой болезни 951 000, таким образом, коэффициент «смертность/заболеваемость» (с/з) составил 0,87. По мировым показателям, на рак легкого у мужчин приходится 16,5% всех вновь регистрируемых раковых опухолей и 22,5% смертельных исходов от всех злокачественных новообразований. У женщин РЛ находится на 4-м месте в глобальном списке опухолевых заболеваний (после рака молочной железы, рака толстой кишки и рака шейки матки). В 2008 г. раком легкого заболели 513 000 женщин, что составило 8,5% всех злокачественных опухолей, умерли от этой болезни 427 000 пациенток (12,8% от общей онкологической смертности), таким образом, у женщин коэффициент с/з при РЛ равен 0,83. По показателям заболеваемости РЛ развивающиеся страны «догоняют» развитые. Если в 1980 г. распределение заболевших РЛ в развитом и развивающемся мире составля-

ло 69% и 31% соответственно, то в 2008 г. – 54% и 46% [1, 2].

В Европе в 2008 г. РЛ диагностирован у 391 000 больных (12,2% всех новообразований), из них умерли 342 000; соотношение с/з равно 0,8. Европейские стандартизованные показатели заболеваемости у мужчин – 73,2 на 100 000 населения, у женщин – 18,7 на 100 000 населения, стандартизованные показатели смертности – 63 на 100 000 и 15,7 на 100 000 соответственно. В пятерку стран с наивысшей заболеваемостью РЛ у мужчин в Европе входят Венгрия (113,7 на 100 000 населения), Польша (103,3), Эстония (93,4), Хорватия (93,4), Сербия (92,6); у женщин максимальные показатели заболеваемости – в Дании (52,8), Исландии (40,1), Венгрии (39,8), Нидерландах (36,5) и Ирландии (36,4). В странах Северной и Западной Европы заболеваемость РЛ у мужчин снижается в связи с массовым отказом от курения. Особенно это заметно в Великобритании, Финляндии и Норвегии [3].

В США в 2011 г. РЛ диагностирован у 222 000 больных (14% всех злокачественных опухолей), умерли 157 000 больных (27% от уровня смертности от онкологических заболеваний).

Соотношение с/з в США составляет 0,72, это лучше, чем в Европе и в мире в целом. В стандартизованных показателях заболеваемость у мужчин в США составляет 89 на 100 000 населения, у женщин – 55,2 на 100 000; смертность – 73,4 и 41,4 на 100 000 соответственно. Одногодичная выживаемость в США достигает 43%, пятилетняя – 16%. Последний показатель за 35 лет увеличился всего на 4% (при раке толстой кишки за тот же период произошло его увеличение на 20%) [4, 5].

В России в 2009 г. выявлено 57 052 новых случая РЛ, это 19,8% от онкологической заболеваемости у мужчин и 3,9% у женщин; умерли 51 433 больных (27,4% от уровня смертности от онкологических заболеваний), таким образом, коэффициент с/з равен 0,9. Стандартизованные показатели заболеваемости РЛ в России (европейский стандарт) составляют 79,5 на 100 000 населения у мужчин, у женщин – 10,2 на 100 000; стандартизованные показатели смертности от РЛ (мировой стандарт) у мужчин – 50,4 на 100 000, у женщин – 5,8 на 100 000.

В России рак легкого I и II стадии диагностируют в 26,5% случаев, в Азербайджане – в 31,6%, Армении – в 12,1%, Беларуси – в 35,7%, Казахстане – в 21,9%, Киргизии – в 7,4%, на Украине – в 22,1%, в США – в 53% случаев [4, 6].

Из-за различных лечебных подходов рак легкого делят на немелкоклеточный рак (НМРЛ), который встречается в 85% случаев, мелкоклеточный рак (МРЛ), встречающийся в 10%



случаев, и другие гистологические варианты, регистрируемые в 5% случаев. НМРЛ дифференцируется на плоскоклеточный рак, аденокарциному и крупноклеточный рак.

Настоящая статья посвящена таргетной терапии диссеминированного НМРЛ, в ней не рассматриваются вопросы, связанные с терапией МРЛ. Все типы рака легкого происходят из мультипотентных стволовых клеток бронхиального эпителия: МРЛ возникает в центральных крупных проводящих возду­х бронхах; плоскоклеточный рак в 35–45% случаев – в проксимальных сегментарных бронхах; аденокарциномы и крупноклеточный рак в 45–50% и 10% случаев соответственно возникают в периферических бронхах.

По классификации ВОЗ существует несколько подтипов аденокарцином: ацинарный, папиллярный, бронхиоло-альвеолярный, муцинозный, перстневидноклеточный, светлоклеточный. Клетки железистого рака однородны, с большими ядрами, имеют высокий ядерно-плазматический индекс, цитоплазма вакуолизирована, что связано с продукцией муцина. Большинство клеток умеренно дифференцировано. Особое внимание в настоящее время уделяют бронхиоло-альвеолярному раку (БАР). В отличие от других форм аденокарцином легкого, БАР распространяется по альвеолярным перегородкам, не инвазируя легочную паренхиму. Существует два варианта опухоли – чаще встречающийся немучинозный и более редкий продуцирующий муцин. Классическим симптомом БАР является бронхорея.

Крупноклеточный рак легкого при микроскопии не похож ни на аденокарциному, ни на плоскоклеточный рак, представлен крупными недифференцированными клетками с везикулярными ядрами и эозинофильными ядрышками с выраженной цитоплазмой с отчетливой мембраной. Клинически у больных с этим вариантом РЛ выявляется периферическая опухоль крупных размеров, метастазы возникают рано, лишь 5% пациентов выживают в течение 5 лет. Плоскоклеточный РЛ локализуется в центральной зоне легкого. В соответствии с классификацией ВОЗ

различают папиллярный, светлоклеточный, мелко­клеточный и базалоидный варианты этой формы рака. Дифференцировка может быть высокой, умеренной и низкой. Плоскоклеточный рак легкого и плоскоклеточный рак других органов практически не отличаются [2, 7, 8].

В рамках традиционной (не таргетной) терапии метастатического немелкоклеточного рака легкого лекарственными схемами выбора являются платиновые дуплеты – цисплатин + один из следующих препаратов: эпозид, паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, винорелбин, иринотекан. Медиана выживаемости при указанных схемах варьирует при первой линии терапии от 9 до 11 мес. Монотерапия в первой линии лечения назначается редко, при ECOG 2. В большинстве исследований режимы с цисплатином более эффективны с точки зрения выживаемости пациентов, чем дуплеты с карбоплатином. Применение двухкомпонентных платиновых схем дает такие же значения медианы выживаемости, как и после платиновых триплетов, однако переносимость последних хуже. При использовании неплатиновых дуплетов одноклеточная выживаемость пациентов меньше, чем на платиновых. Продолжительность лечения не должна превышать 4–5 курсов, увеличение их числа не увеличивает выживаемость и ухудшает качество жизни больных.

В крупном исследовании G.V. Scagliotti и соавт. [9], в котором участвовали 1725 больных НМРЛ, продемонстрированы статистически значимые различия в эффективности терапии в зависимости от гистологических вариантов опухолей: при применении в первой линии комбинации «пеметрексед + цисплатин» или «гемцитабин + цисплатин» первый режим дает лучшее значение медианы выживаемости при аденокарциноме, второй – при плоскоклеточном раке.

Во второй линии химиотерапии НМРЛ предпочтительнее монотерапия с одним из препаратов, не применявшихся в первой линии терапии, – доцетакселом, винорелбином, гемцитабином, иринотеканом [8–10].

Исследования в области таргетной терапии НМРЛ масштабны. Наибольшую эффективность демонстрируют ингибиторы EGFR и ангиогенеза. Несколько новых классов препаратов еще находятся в стадии активных исследований – это ингибиторы гистондиацетилазы, стрессовых белков (HSP 90), протеасом, KRAS, mTOR, инсулинового фактора роста, циклооксигеназы-2 (COX-2), ретиноидных X-рецепторов [11]. В профиле молекулярных изменений при НМРЛ основное значение придается доминантным онкогенным нарушениям EGFR, KRAS, мутациям супрессорных генов p53, Rb, p16.

Мишенью лекарственных разработок при метастатическом НМРЛ является тирозинкиназный рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Он экспрессируется при НМРЛ (в 58% случаев – при плоскоклеточном раке, в 39% – при аденокарциномах и в 38% – при крупноклеточном раке) и не обнаруживается при МРЛ. EGFR вовлечен в сигнальный каскад, контролирующий процессы клеточной пролиферации, апоптоза, ангиогенеза, инвазии и метастазирования. Созданы синтетические препараты из группы хинозолинов – ингибиторы тирозинкиназ EGFR (малые молекулы для орального приема) гефитиниб и эрлотиниб. Оказалось, что частота экспрессии EGFR не является маркером предполагаемого эффекта от вышеуказанных препаратов. К молекулярным факторам, позитивно влияющим на прогноз лечения, относят мутации EGFR (замена аргинина на лейцин) в экзонах 18, 19 и 21, напротив, мутации генов KRAS, erbB2 и EGFR T790M ответственны за резистентность к тирозинкиназным ингибиторам этого фактора роста [7, 11].

В результате ряда исследований, о которых пойдет речь ниже, были установлены клинические факторы, сопровождающие мутации EGFR в 18, 19, 21-м экзонах, которые предсказывают полезность лечения гефитинибом или эрлотинибом: восточно-азиатская раса больных, аденокарциномы легкого (особенно не муцинозный бронхиоло-альвеолярный рак), женский пол, никогда не курившие, ECOG 0–1, возраст старше 65 лет, выраженная кожная

Онкология



сыпь во время лечения упомянутыми таргетными препаратами [12, 13]. Первые исследования гефитиниба без уточнения молекулярных и клинических показаний для назначений были по существу отрицательными. Например, в исследованиях Intact 1 и Intact 2 гефитиниб (Иресса) добавлялся к режиму «гемцитабин + карбоплатин». Суммирование эффекта и увеличения продолжительности жизни пациентов в группах, получавших дополнительно таргетный препарат, достигнуто не было. Был сделан вывод, что «Иресса не любит комбинаций с химиотерапией» [14]. Из начальных испытаний гефитиниба важным являлось установление эффекта от терапии данным препаратом у больных, резистентных к доцетакселу [14].

Эрлотиниб, так же как и гефитиниб, не увеличивал эффективность первой линии химиотерапии НМРЛ. Было проведено рандомизированное исследование с участием 1772 больных, половина из которых получала эрлотиниб, половина – плацебо. Всем пациентам одновременно вводились гемцитабин и цисплатин. Эффект терапии, время до прогрессирования и медиана выживаемости в обеих группах были одинаковы, у пациентов, получавших эрлотиниб, добавились лишь побочные эффекты [15].

После стратификации материалов по вышеуказанным молекулярным и клиническим маркерам эффекта последовали новые оптимистические заключения о ценности гефитиниба и эрлотиниба для терапии метастатического НМРЛ. L. V. Sequist и соавт. в 2007 г. показали, что гефитиниб дает эффект у больных с аденокарциномой легкого с мутациями в 19-м и 21-м экзонах EGFR в 70% случаев, у пациентов без данных мутаций – в 10% случаев [16].

В 2005 г. исследователи из Южной Кореи сообщили о результатах первой линии терапии гефитинибом 55 больных с III и IV стадиями бронхо-альвеолярного рака. Пациенты (4 мужчин и 51 женщина, все никогда не курившие) получали по 250 мг гефитиниба, оценка проводилась после 2 мес. лечения. Из 54 оцененных пациентов у двух установлен полный эффект, у 31 – частичный

эффект, у 6 – стабилизация заболевания, у 15 – прогрессирование. Общий эффект составил 61,5%. Из 20 больных с церебральными и экстрацеребральными метастазами на лечение ответили 12 (уменьшились размеры метастазов, независимо от их локализации). Средняя продолжительность эффекта – 8 мес., 1 год выжили 76,5% пациентов [17].

В 2009 г. D. Kim и соавт. [18] сообщили результаты кооперированного исследования эффективности гефитиниба у больных с метастатической аденокарциномой легкого (n = 147) с мутациями в 19-м и 21-м экзонах. Во всей группе пациентов общий эффект зарегистрирован в 53,3% случаев, у пациентов с мутациями в 19-м экзоне – в 62,1%, при мутациях в 21-м экзоне – в 33,3%; контроль болезни отмечен соответственно в 96,6 и 66,7% случаев; выживаемость в течение 12 мес. без прогрессирования зафиксирована у 66,2% больных с мутациями в 19-м экзоне и у 23,8% пациентов с мутациями в 21-м экзоне.

В исследовании TRIBUTE (больные с метастатическим НМРЛ получали комбинацию «карбоплатин + паклитаксел + эрлотиниб») не было продемонстрировано достоверной разницы по эффекту терапии и выживаемости между группами пациентов. Однако, когда были выделены некурящие, оказалось, что медиана выживаемости у получавших комбинацию «эрлотиниб + химиотерапия» составила 23 мес. (n = 69), а у некурящих, получавших только химиотерапию, – 10 мес. Факт отсутствия курения оказался более достоверным предиктором ответа на лечение эрлотинибом, чем экспрессия EGFR [19].

В 2009 г. на конгрессе ASCO (American Society of Clinical Oncology) испанские исследователи представили анализ лечения 217 больных метастатическим НМРЛ. Группа больных характеризовалась следующим образом: женщин было 72,8%, некурящих – 62,8%, аденокарциномы были у 81,1% больных, делеции в 19-м экзоне EGFR – в 62,3% случаев, мутации в 21-м экзоне – в 37,7% случаев (таким образом, мутации EGFR были у всей группы пациентов). Первая

линия терапии дала эффект в 51,6% случаев, вторая линия терапии – в 48,4%. Время до прогрессирования составило 14 мес., медиана выживаемости – 27 мес. Полный эффект был зарегистрирован у 24 пациентов, 1 год выжили 100% из них, 2 года – 94,1%, 3 года – 58,7%, медиана выживаемости не достигнута. Частичный эффект отмечен у 115 пациентов, 1 год выжили 82,9% из них, 2 года – 55,8%, 3 года – 32,5%, медиана выживаемости этой подгруппы составила 28 мес. Стабилизация зафиксирована у 38 больных, 76,4% прожили 1 год, 34,8% – 2 года, 3 года – 0%, медиана выживаемости составила 18 мес. Не ответили на лечение 20 пациентов (прогрессирование), 1 год прожили 23,2% из них, 2 года – 5,8%, 3 года – 0%, медиана выживаемости составила 9 мес. [20].

Известны три крупных кооперированных исследования по сравнению двухкомпонентных режимов химиотерапии паклитаксела и карбоплатина (NEJ002), цисплатина и доцетаксела с гефитинибом (WJTOG3405) и гемцитабина и карбоплатина с эрлотинибом (CTONG 0802). В первой линии терапии время жизни без прогрессирования было более продолжительным в группах, получавших гефитиниб (в исследовании NEJ002 – 10,4 и 5,5 мес. соответственно, в исследовании WJTOG3405 – 9,2 и 6,3 мес.); в группе пациентов, получавших эрлотиниб (исследование CTONG 0802), – 13,1 и 4,6 мес. соответственно [21–23].

В 2012 г. опубликованы результаты исследования SATURN (приняли участие 889 пациентов) по применению эрлотиниба с поддерживающей целью после химиотерапевтического лечения и достижения (в первой линии терапии) эффекта или стабилизации заболевания при диссеминированном НМРЛ; терапия эрлотинибом проводилась в сравнении с плацебо, до прогрессирования. Эрлотиниб достоверно улучшал время до прогрессирования в группах, в которых отмечен противоопухолевый эффект (ОР (отношение рисков) = 0,72) и стабилизация заболевания (ОР = 0,68), а также общую выживаемость в этой же группе (ОР = 0,72) [24].

Онкология



Применение при НМРЛ моноклональных анти-EGFR-антител цетуксимаба и панитумумаба пока дает скромные результаты. В двух рандомизированных исследованиях III фазы цетуксимаб добавлялся либо к режиму «цисплатин + винорелбин», либо «карбоплатин + таксань». В первом крупном исследовании (n = 1125) разница в общей выживаемости скромна, но достоверна – 11,3 и 10,1 мес. соответственно (p = 0,044) [25]. Результаты второго исследования (n = 676) отрицательные, время до прогрессирования в группе, получавшей исключительно химиотерапевтическое лечение, и у больных, дополнительно получавших цетуксимаб, не различалось – 4,2 и 4,4 мес. соответственно (p = 0,236) [26].

В ряде исследований замечена позитивная корреляция между эффектом терапии и выраженностью кожной сыпи после лечения моноклональными антителами или малыми молекулами – тирозинкиназными ингибиторами анти-EGFR [27].

Интенсивному исследованию применения при НМРЛ подвергся бевацизумаб (больные получали его по 15 мг/кг 1 раз в 3 недели). В III фазе исследования эффект режима «паклитаксел + карбоплатин» (в группе, получавшей исключительно химиотерапевтическое лечение) зарегистрирован в 15% случаев, при добавлении бевацизумаба – в 35%, медиана времени до прогрессирования составила 4,5 и 6,2 мес. соответственно, медиана общей выживаемости – 10,3 и 12,3 мес. соответственно. Наилучшие результаты были достигнуты у мужчин с плоскоклеточным раком [28].

В 2009–2011 гг. обнаружена новая таргетная мишень при НМРЛ – гибридный ген ALK. Ранее было известно, что этот ген принимает участие в генезе анаплазированных В-клеточных лимфом и экспрессирован при НМРЛ в 4–5% случаев. Разработан тирозинкиназный ингибитор этого гена кризотиниб (crizotinib). Как оказалось при сравнении групп с экспрессией этого гена, из больных, лечившихся кризотинибом (46 пациентов), 1 год прожили 77%, 2 года – 64%, медиана выживаемости не достигнута. В контрольной группе

(n = 37), лечившейся другими препаратами, выживаемость 2 года составила 33%, в контрольной группе, не лечившейся другими препаратами (n = 24), 2 года прожили 9% больных. Эффект был одинаков у больных разных рас, некурящих и курящих, мужчин и женщин. У большинства из этих больных регистрировалась аденокарцинома. Препарат применялся по 250 мг внутрь 2 раза в день длительно, эффект лечения установлен в 83% случаев. Из осложнений кризотиниба (1-й и 2-й степени) расстройство зрения отмечалось в 45% случаев, рвота – в 39%, диарея – в 29%, нейтропения 3-й и 4-й степени – в 15% случаев. Больные с экспрессией ALK не чувствительны к ингибиторам EGFR (гефитинибу и эрлотинбу) [29, 30, 31]. В США кризотиниб зарегистрирован для лечения метастатических форм аденокарциномы легкого у больных с экспрессией гена ALK. Таким образом, традиционная химиотерапия диссеминированного немелкоклеточного рака легкого достигла своего плато – медианы общей выживаемости 10–11 мес. после применения платиновых дуплетов (цисплатин + один из следующих препаратов: гемцитабин, винорелбин, паклитаксел, доцетаксел, этопозид, иринотекан). Дуплеты с карбоплатином применяются в первой линии терапии при непереносимости цисплатина. Триплеты с цисплатином обладают той же эффективностью, что и дуплеты, но более токсичны. Неплатиновые дуплеты используются во второй линии терапии. При лечении плоскоклеточного и железистого рака (как известно, обе эти формы относятся к НМРЛ) обнаружена некоторая разница в результатах при терапии платиновыми дуплетами («цисплатин + гемцитабин» или «цисплатин + Алимта»). Медиана выживаемости после терапии цисплатином и Гемзаром при плоскоклеточном раке составляет 11 мес., после применения цисплатина и Алимты при этой форме рака – 9 мес. Напротив, режим «цисплатин + Алимта» более активен при аденокарциномах легкого – медиана общей выживаемости составляет 12,6 мес., схема «цисплатин + гемцитабин» приводит при этой форме

к медиане общей выживаемости 10,9 мес.

В настоящее время набирают силу исследования таргетных препаратов для лечения диссеминированного немелкоклеточного рака легкого. Изучается применение при НМРЛ таргетных препаратов, признанных эффективными для лечения других опухолей, – трастузумаба, цетуксимаба, панитумумаба, сорафениба, сунитиниба, эверолимуса и других; но, несмотря на некоторые позитивные наблюдения, эти препараты пока нигде не зарегистрированы для лечения НМРЛ.

В разных странах включены в арсенал терапевтического лечения НМРЛ гефитиниб, эрлотиниб, кризотиниб, бевацизумаб. Первые два препарата являются ингибиторами тирозинкиназных доменов EGFR. Обнаружены молекулярные предикторы эффекта этих препаратов – мутации рецепторов эпидермального фактора роста в 19-м и 21-м доменах. Эти мутации встречаются у 10–12% европейских и североамериканских больных с аденокарциномой легкого и у 20–59% больных с подобной опухолью легкого у лиц восточно-азиатской расы. Клиническими маркерами эффекта являются также женский пол, отсутствие курения, кожная сыпь в результате лечения. При лечении ингибиторами тирозинкиназных доменов EGFR медиана времени до прогрессирования у этой категории больных в 2–3 раза больше, чем при применении режимов «паклитаксел + карбоплатин», «доцетаксел + цисплатин», «гемцитабин + цисплатин» и «гемцитабин + карбоплатин» в первой линии терапии.

Схемы «бевацизумаб + дуплеты цисплатина» повышают общую выживаемость преимущественно у мужчин с диссеминированным плоскоклеточным раком легкого более чем на 2,5 мес. по сравнению с применением исключительно химиотерапии.

Несомненно, будущие открытия в области изучения генома рака легкого приведут к большей индивидуализации терапии, основанной на понимании механизмов канцерогенеза, расшифровке ключевых мутаций и идентификации новых молекулярных мишеней. 🍀

Онкология