



Таргетная терапия при распространенном немелкоклеточном раке легкого

Д.м.н., проф. М.Б. БЫЧКОВ

Рак легкого в индустриальных странах мира занимает ведущее положение как по заболеваемости, так и по смертности среди всех злокачественных опухолей, что обуславливает острую необходимость разработки новых лекарственных препаратов. Расширение знаний о молекулярных законах онкогенеза привело к открытию лекарств, которые нацелены на процессы, участвующие в опухолевом росте. В статье приводятся данные клинических исследований препаратов Авастин, Иресса, Алимта и др., а также показания к применению отдельных таргетных препаратов при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ).

В России ежегодно раком легкого заболевают более 60 тыс. человек. Среди мужчин каждый четвертый больной со злокачественной опухолью – это больной раком легкого. К моменту установления диагноза более 75% всех больных раком легкого имеют местнораспространенный или метастатический процесс. По данным ВОЗ, на разных этапах лечения до 80% больных раком легкого нуждаются в химиотерапии (ХТ). Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ – плоскоклеточный рак, аденокарцинома, крупноклеточный рак) составляет 80–85% от всех форм рака легкого. Химиотерапия при НМРЛ проводится при распространенном процессе (III и IV стадии), а также как предоперационная (индукционная, неоадьювантная) при II–III стадиях и послеоперационная (адьювантная) – после радикально проведенного оперативного лечения.

До 90-х гг. прошлого столетия среди активных препаратов при НМРЛ были такие, как цисплатин, доксо-

рубицин, метотрексат и др. Их эффективность в монотерапии не превышала 20%. С введением в клиническую практику таких цитостатиков, как паклитаксел (Таксол), доцетаксел (Таксотер), гемцитабин (Гемзар), винорельбин (Навельбин), иринотекан (Кампто), медиана выживаемости с 6,5 мес. увеличилась до 1 года, однолетняя выживаемость при комбинации этих препаратов с платиновыми производными увеличилась почти в 2 раза – с 25% до 40–50%.

Стандартами современной химиотерапии при НМРЛ являются следующие комбинации:

- 1) Гемзар + цисплатин;
- 2) Гемзар + карбоплатин;
- 3) Таксол + цисплатин;
- 4) Таксол + карбоплатин;
- 5) Гемзар + Навельбин;
- 6) Таксотер + цисплатин;
- 7) Навельбин + цисплатин;
- 8) Этопозид + цисплатин;
- 9) Алимта + цисплатин.

Эффективность этих схем лечения 40–60%, при этом 10–15% больных

с распространенным НМРЛ живут 2 года и более. И хотя в настоящее время нет общего консенсуса о предпочтительном выборе схемы лечения для первой линии химиотерапии НМРЛ, однако в Европе и других странах используется чаще всего схема Гемзар + цисплатин, а в США – Таксол + карбоплатин.

Таргетная терапия НМРЛ

Острая необходимость разработки новых лекарственных препаратов с одновременным развитием знаний о молекулярных законах онкогенеза привели к открытию лекарств, которые нацелены на процессы, участвующие в опухолевом росте, такие как ангиогенез и рецептор эпидермального фактора роста.

Как известно, ангиогенез является важным фактором роста опухоли и ее метастазирования. При формировании новых кровеносных сосудов увеличивается скорость пролиферации опухолевых клеток и роста опухоли. Поэтому выявление различных ангиогенных факторов стало задачей онкологических исследователей. Одним из этих факторов является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), который отвечает за стимуляцию формирования новых кровеносных сосудов. Усиление экспрессии VEGF отмечается при многих злокачественных опухолях, и в том числе при раке легкого. Увеличение концентрации VEGF коррелирует с неблагоприятным прогнозом, с уменьшением выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [1–6].

1. *Бевацизумаб (Авастин)* – гуманизованное моноклональное анти-



тело, которое связывает VEGF, нейтрализуя его. Изучение Авастина в монотерапии при НМРЛ показало увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Было проведено рандомизированное исследование III фазы E 4599 (L. Sandler и соавт., 2007), в котором 878 больных НМРЛ, не получавших ранее химиотерапию, были разделены на 2 группы: первая группа получала Таксол 200 мг/м² и Карбоплатин АUC-6 в комбинации с Авастином в дозе 15 мг/кг, а вторая группа – ту же схему химиотерапии без Авастина. В результате исследования было показано, что добавление Авастина увеличило общую выживаемость с 10 до 12,3 мес., а при аденокарциноме – до 14,2 мес. (p = 0,003). Показатель выживаемости без прогрессирования также достоверно увеличился при добавлении Авастина с 4,5 до 6,2 мес. (p < 0,001). Частота объективного эффекта увеличилась с 15% до 35%, а двухлетняя выживаемость – с 15% до 23% [7]. L.O. Febrenbacher и соавт. показали, что у 120 больных добавление Авастина к схеме Таксогер + Алимта увеличивает число объективных эффектов с 39% до 52,5%, а медиану выживаемости без прогрессирования – с 3 мес. до 4,8 мес. [12]. Аналогичные результаты были получены другими авторами (С. Manegold и соавт., 2007; J. Schiller и соавт., 2008; E. Griesinger и соавт., 2008) [8, 9, 10, 11].

На основании проведенных исследований Авастин был рекомендован для первой линии лечения больных IIIВ–IV стадий НМРЛ в составе комбинированной химиотерапии – Гемзар + Цисплатин или Таксол + Карбоплатин.

2. **Эрлотиниб (Тарцева)** относится к числу наиболее активных ингибиторов EGFR, экспрессия которого сочетается с высоким риском развития метастазов, резистентности к химиотерапии, снижением общей и безрецидивной выживаемости. Механизм действия Тарцевы заключается в прямом ингибировании тирозинкиназного рецептора EGFR и подавлении пролиферации клеток, зависящих от EGFR, блокируя этим самым клеточный цикл в фазе G1.

При НМРЛ Тарцева изучалась в монотерапии в качестве второй линии лечения по сравнению с Таксогером и Алимтой. Результаты исследования показали, что Тарцева обладает одинаковой активностью с этими двумя цитостатиками. В двух крупных исследованиях – TRIBUTE и TALENT – Тарцеву применяли в комбинации с Таксолом и карбоплатином, а также Гемзаром и цисплатином. В этих исследованиях не было получено увеличения эффективности и выживаемости по сравнению с одной химиотерапией. Увеличение выживаемости было получено в исследовании BR.21, в котором 731 больной получал Тарцеву в дозе 150 мг ежедневно либо плацебо. Медиана выживаемости без прогрессирования, медиана общей выживаемости и однолетняя выживаемость были статистически достоверно большими в группе с Тарцевой (p < 0,001).

В большом исследовании TRUST было показано, что при приеме Тарцевы в дозе 150 мг в день до прогрессирования у 2724 больных НМРЛ в качестве второй линии лечения объективный эффект был достигнут у 14% пациентов, а стабилизация процесса – у 54%. Авторы рекомендуют прием Тарцевы как альтернативу второй линии лечения больных НМРЛ.

Различные исследования подтвердили хорошую переносимость и умеренную токсичность Тарцевы. Сыпь и диарея являются наиболее частыми побочными явлениями, но они бывают умеренными и слабо выраженными. При этом в высоком проценте случаев отмечается стабилизация заболевания, что в значительной степени влияет на увеличение выживаемости при лечении Тарцевой. Особенно этот факт актуален для пожилых пациентов, которые не могут перенести химиотерапию или химиолучевую терапию [13–21].

V. Miller и соавт. (2008) изучили эффективность Тарцевы при бронхоальвеолярном раке (БАР) и аденокарциноме у 101 больного. Общий эффект (частичная ремиссия) был отмечен у 22% больных. При чистом БАР эффект был получен у

20% с медианой выживаемости 4 мес., а при аденокарциноме и с подтипами БАР – у 23%, 19 мес. соответственно. У больных с мутациями EGFR частичная ремиссия была у 83% с медианой выживаемости 23 мес. Мутации EGFR ассоциировались с частотой объективного эффекта и выживаемостью без прогрессирования. Авторы указывают на роль гистологического диагноза и молекулярных характеристик при лечении НМРЛ [22].

На основании вышеуказанных данных Тарцева была разрешена к применению у больных НМРЛ IIIВ и IV стадий, лечившихся без эффекта в первой и второй линии.

Таблица 1. Наиболее популярные таргетные препараты, изучаемые при НМРЛ (обзор 2010 г.)

Ингибиторы ангиогенеза (VEGF и VEGFR)	<ul style="list-style-type: none"> • Бевацизумаб (Авастин) • Талидомид • Эндостатин
Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)	<ul style="list-style-type: none"> • Гефитиниб (Иресса) • Эрлотиниб (Тарцева) • Цетуксимаб (Эрбитукс)
Мультикиназные ингибиторы	<ul style="list-style-type: none"> • Сунитиниб (Сутент) • Сорафениб (Нексавар) • Вандетаниб (Зактима)

3. **Гефитиниб (Иресса)** является ингибитором тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора EGFR и не действует на тирозинкиназы других рецепторов. Лечебный эффект Ирессы во второй и третьей линиях лечения был показан в исследованиях IDEAL-1 и IDEAL-2 с объективным улучшением у 19% пациентов во второй линии и 9–12% – в третьей линии терапии. При сравнении активности Ирессы и Навельбина в исследовании INVITE у 99 больных, получавших Ирессу в дозе 250 мг или Навельбин в дозе 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни, была показана одинаковая эффективность этих препаратов. В то же время частота побочных эффектов в первой группе была значительно ниже, что позволило рекомендовать Ирессу пожилым и ослабленным больным. На конгрессе в Сеуле в 2007 г. были представлены данные о лечении 1466 больных НМРЛ, где было показано, что выживаемость больных, получав-



ших Ирессу, не уступает выживаемости больных, лечившихся Таксотером внутривенно. Кроме того, частота побочных явлений в группе Ирессы была значительно ниже, а качество жизни – значительно выше. Таким образом, установлено, что применение Ирессы показано больным III и IV стадий НМРЛ в качестве препарата второй линии лечения, а также для пожилых и соматически ослабленных – в первой линии. Аналогичные результаты были получены другими исследователями [23–29]. Исходя из накопленного опыта, было проведено изучение эффективности Ирессы в специально отобранной группе больных с аденокарциномой, ранее не куривших и лиц монголоидной расы (F. Cappuzzo и соавт., 2007). Объективный эффект был достигнут у 47,6% пациентов, а при FISH-позитивных опухолях – у 64,3%. В азиатских странах Иресса изучалась также в специально отобранной группе пациентов с мутациями тирозинкиназы в домене 19 и 21. В этих исследованиях было отме-

аденокарциномой легкого были в III фазе клинического исследования рандомизированы на две группы – первая группа получала Ирессу (609 чел.), а вторая группа – Таксол с карбоплатином (608 чел.). В первой группе у 24,9% не было отмечено прогрессирования болезни в течение 1 года, а во второй группе – лишь у 6,7% ($p = 0,0001$). У пациентов с мутациями EGFR был большой безрецидивный период. Объективный эффект был соответственно 43% и 32% ($p = 0,0001$), а у больных с мутациями EGFR – 47,3% и 23,5% ($p = 0,0013$). Это исследование было основанием для рекомендации применения Ирессы в первой линии лечения у больных с аденокарциномой легкого с мутациями EGFR [36]. В последние годы была отмечена закономерность применения различных таргетных препаратов в зависимости от гистологического строения НМРЛ. Так, мультитаргетный препарат Алимта показал лучшие отдаленные результаты и рекомендован при неплоскоклеточном раке для первой и второй линии химиотерапии, а также для поддерживающей химиотерапии.

Алимта является новым многоцелевым препаратом из группы антифолатов с усовершенствованным механизмом действия: активируется преимущественно в клетках опухоли за счет процесса полиглутамации и блокирует несколько фолатзависимых ферментов по сравнению с антиметаболитами предыдущего поколения, которые ингибируют только один фермент [37]. Эффективность Алимты была продемонстрирована в крупномасштабном рандомизированном исследовании III фазы с участием 1725 пациентов по оценке комбинации Алимта (пеметрексед) + цисплатин по сравнению с комбинацией Гемзар (гемцитабин) + цисплатин в качестве первой линии терапии распространенного НМРЛ. Дизайн исследования был предусмотрен анализом зависимости результатов лечения от гистологического варианта НМРЛ. Результаты исследования показали, что в группах аденокарциномы и крупноклеточ-

ного рака комбинация Алимта + цисплатин продемонстрировала статистически значимое увеличение общей выживаемости по сравнению с комбинацией Гемзар + цисплатин. Медиана общей выживаемости у пациентов с аденокарциномой составила 12,6 мес. в группе Алимта + цисплатин по сравнению с 10,9 мес. в группе Гемзар + цисплатин ($p = 0,03$). Подобно этому у пациентов с крупноклеточным раком медиана общей выживаемости составила 10,4 мес. в группе Алимта + цисплатин по сравнению с 6,7 мес. в группе Гемзар + цисплатин ($p = 0,03$). В группе терапии Алимтой и цисплатином значительно реже регистрировались нейтропения, анемия и тромбоцитопения 3–4-й степени тяжести ($p \leq 0,001$), фебрильная нейтропения ($p = 0,002$) и алоpecia ($p < 0,001$) по сравнению с группой Гемзара/цисплатина. Кроме того, использование заместительной трансфузионной терапии (эритроцитарная масса и тромбоцитарная масса) и гемопоэтических факторов роста было достоверно ниже в группе Алимта + цисплатин по сравнению с группой Гемзар + цисплатин [38]. Алимта включена в стандарты терапии Европейского общества медицинской онкологии ESMO (2010) и в рекомендации Национальной образовательной сети по лечению рака NCCN (версия 2011 г.) в качестве первой линии терапии в комбинации с цисплатином, поддерживающей терапии и монотерапии второй линии у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ. Авамтин рекомендован для первой линии лечения в комбинированной химиотерапии Таксол + цисплатин (карбоплатин) также у больных с неплоскоклеточным раком. Иресса и Тарцева продемонстрировали лучший эффект при аденокарциноме легкого. Другие препараты (цетуксимаб, сорафениб, мотесаниб) еще не получили подтверждения для применения при НМРЛ. В заключение приводим таблицу 2 о показаниях к применению отдельных таргетных препаратов при НМРЛ. ☺

Таблица 2. Показания к применению отдельных таргетных препаратов при НМРЛ (сводные данные 2010 г.)

Название препарата	Рекомендации FDA или EМА
Алимта (пеметрексед)	В первой и второй линиях химиотерапии и для поддерживающей химиотерапии при неплоскоклеточном раке
Авамтин (бевацизумаб)	В первой линии химиотерапии (Таксол + карбоплатин или Алимта + цисплатин) при неплоскоклеточном раке
Тарцева (эрлотиниб)	Во второй и третьей линиях терапии при неплоскоклеточном раке, а также в первой линии у пожилых и ослабленных больных
Иресса (гефитиниб)	В первой линии лечения у больных аденокарциномой с мутациями EGFR и во второй линии при неплоскоклеточном раке

чено значительное увеличение эффекта лечения Ирессой у больных с мутациями EGFR (37,5%) по сравнению с больными без мутаций (2,6%) [30–35]. Сенсационной стала работа T.S. Mok и соавт., в которой 1217 больных, никогда не куривших, с

Литература
→ С. 55