

ГБУЗ Республиканский  
клинический  
онкологический  
диспансер МЗ РБ,  
г. Уфа

# СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Д.Д. Сакаева

*Терапия  
немелкоклеточного рака  
легкого – один  
из самых активно  
развивающихся разделов  
онкофармакологии и  
молекулярной биологии...*

Рак легкого (РЛ) является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью и ведущей причиной смертности, обусловленной онкологическими заболеваниями по всему миру. Частота летальных исходов вследствие РЛ сопоставима с совокупной частотой случаев смерти от опухолей предстательной железы, толстой кишки и поджелудочной железы [15]. Около 85% опухолей легкого являются немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). У большинства пациентов с диагностированным РЛ заболевание находится в далеко зашедшей стадии (у 30% отмечается III стадия заболевания, у 40% – IV стадия), причем 5-летняя выживаемость составляет только 16% [16, 21].

НМРЛ составляет более 80% случаев РЛ. Наиболее частыми гистологическими подтипами являются плоскоклеточный рак (55%) и аденокарцинома (20%), но есть и менее распространенные типы, в том числе крупноклеточный, аденосквамозный. Развитие НМРЛ в основном связано с курением, однако около 15% опухолей, преимущественно аденокарциномы, встречаются среди некурящих пациентов. На современном этапе терапия РЛ характеризуется мультидисциплинарным подходом и индивидуализацией терапии. Выявление конкретных генетических и молекулярных нарушений в опухолевых образцах ткани и назначение специфических ингибиторов для этих целей лежат в основе персонализированного подхода.

## Неoadъювантная и адъювантная терапия

Хотя операция рассматривается как оптимальное лечение, только в 25-30% случаев НМРЛ опухоли потенциально резектабельны. 5-летняя выживаемость после оперативного вмешательства для Ia стадии НМРЛ составляет до 73% и 25% для IIIa стадии [3]. Только 31-40% пациентов, нуждающихся в проведении адъювантной химиотерапии (АХТ), получают это лечение [6].

Результаты недавнего крупного рандомизированного исследования АХТ демонстрируют от 4 до 5% улучшение выживаемости в течение 5 лет [3]. LACE анализ и обновленный MRC-IGR мета-анализ подтвердил плюсы АХТ в случае резектабельного НМРЛ, за исключением больных Ia стадией. Пациенты в стадии IB с опухолью более 4 см подходят для неoadъювантного лечения [6]. На основании трех рандомизированных исследований показано, что винорельбин является наиболее надежным агентом в качестве адъюванта в сочетании с цисплатином [37]. Лечение в идеале должно начинаться в течение 2 месяцев после операции, поскольку более длительный интервал связан со снижением эффективности. Другие цитотоксические препараты третьего поколения, такие как таксаны, гемцитабин и пеметрексед, показали благоприятное влияние в сочетании с цисплатином в адъювантном режиме по результатам исследований II фазы [3]. К сожалению, эффективность этих адъювантных схем не сравнивалась в рандомизированных исследованиях с комбинацией винорельбина и цисплатина.

Понимание биологии РЛ может быть использовано для разработки новых подходов к адъювантной терапии. Так, препараты, одобренные при метастатическом процессе, ингибиторы тирозин-киназы (ИТК) EGFR, такие как эрлотиниб или gefitinib и моноклональные антитела (бевацизумаб), в настоящее время используются для проведения адъювантной терапии. Влияние двухлетнего лечения адъювантным gefitinibом (250 мг/сут) по сравнению с плацебо было изучено в

исследовании BR.19, включавшим 503 пациента с НМРЛ стадиями IB-IIIa [3]. Среди пациентов, включенных в исследование, 49% имели IB стадию заболевания, 38% II стадию и 13% III стадию. Чаще встречалась аденокарцинома (59%), 17% больных получали АХТ. После периода наблюдения в течение 4,7 лет безрецидивная выживаемость составила 4,2 лет для gefитиниба, в группе плацебо еще не достигнута, HR = 1,22 (95% ДИ 0,93-1,61, p = 0,15). Наличие EGFR мутаций не предсказывало лучшей безрецидивной выживаемости с gefитинибом. Продолжается рандомизированное двойное слепое исследование Radiant по изучению влияния адьювантного эрлотиниба (150 мг/сут) у пациентов с иммуногистохимическими EGFR-положительными опухолями.

Бевацизумаб (15 мг/кг каждые 3 недели в течение 1 года) при трех различных режимах ХТ с включением цисплатины в настоящее время проходит испытания в адьювантной терапии (ECOG 1505). Промежуточные результаты показали существенное увеличение проявлений 3/4 степени токсичности при назначении бевацизумаба (с 68,5% в контрольной группе до 83,4%, p < 0,001), которые в основном выражались гипертензией, протеинурией и болями в животе [3]. Набор будет завершен в 2013 году.

Пероральный антиангиогенный препарат пазопаниб был оценен при неоадьювантном назначении [3]. Размер опухоли после средней длительности лечения 16 дней был уменьшен у 86% пациентов! Продолжаются рандомизированные исследования II/III фазы по изучению эффективности адьювантного пазопаниба по сравнению с плацебо у больных с I стадией НМРЛ (исследование IFCT 0703, NCT00775307).

В рандомизированных исследованиях (NCT00480025, NCT00475098) в адьювантных режимах изучаются нехимиотерапевтические подходы, включающие MAGE-A3, антиген-специфические агенты и низкомолекулярный **тинзапарин**.

Таким образом, в настоящее время ни один из таргетных препаратов не может быть предложен в адьювантном режиме при НМРЛ вне клинических исследований, даже у молекулярно-отобранных пациентов.

## Лечение распространенного НМРЛ

У 75% пациентов НМРЛ к моменту постановки диагноза выявляется местнораспространенный или метастатический процесс. Согласно рекомендациям, в качестве химиотерапии первой линии предпочтительнее использовать комбинации на основе производных платины, при этом частота лечебного эффекта составляет 20-40%, а медиана общей выживаемости (ОВ) — 7-12 мес [2].

Лечение больных распространенным НМРЛ на данном этапе определяется не только стадией заболевания, но и гистологическим типом опухоли, молекулярно-генетическими изменениями, определяющими чувствительность опухоли к тем или иным таргетным агентам, и исходным состоянием пациента. В ходе исследований, направленных на улучшение результатов лечения, были

выявлены различия в выживаемости в зависимости от гистологического типа опухоли: у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ пеметрексед оказался эффективнее гемцитабина (оба препарата применялись в комбинации с цисплатином), доцетаксела (оба препарата использовались в качестве химиотерапии второй линии в монорежиме), у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ такой закономерности выявлено не было [24].

Результаты самого крупного мета-анализа показали статистически значимое, хотя и клинически умеренное, увеличение общей выживаемости (ОВ) при назначении платиносодержащей терапии по сравнению с оптимальной симптоматической терапией; химиотерапия стала стандартом лечения первой линии при распространенном НМРЛ у пациентов с удовлетворительным общим состоянием. К началу прошлого десятилетия химиотерапия достигла «плато» в эффективности проводимого лечения больных РЛ.

За последнее десятилетие значительный прогресс достигнут в характеристике молекулярных нарушений в опухолях НМРЛ, которые используются в качестве молекулярных мишеней и прогностических маркеров для выбора таргетной терапии. Так, в патогенезе аденокарциномы легких были выявлены, по крайней мере, два основных пути: активация KRAS, связанная с курением, и активация EGFR у некурящих [34]. Аденокарциномы легких, возникающие у «никогда» или «незлостных» курильщиков, характеризуются заметно более высокой частотой молекулярных нарушений, в том числе EGFR и HER2 тирозинкиназы (ТК) домен-активирующих мутаций и EML4-ALK (p23q35) транслокации. Недавно среди абсолютно некурящих больных с аденокарциномой была обнаружена дополнительная потенциально таргетная транслокация KIF5-BRET(10p; 11q), (p11.22; q11-21) [23].

Плоскоклеточный РЛ менее гистологически и молекулярно изучен, чем аденокарциномы. Плоскоклеточный рак также таит генетические аномалии в результате активации онкогенов, в том числе EGFRvIII (делеция экзонов 2-7) и DDR2 мутаций и FGFR1(8p12) амплификации гена. Другие генетические аномалии были обнаружены в обоих основных гистологических подтипах НМРЛ, в том числе, PIK3CA мутации и MET амплификация (7q21-q31), AKT1 и MAP2K1 мутации [21].

Известно, что сигнальные пути с участием рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) играют важную роль в развитии и прогрессировании эпителиальных злокачественных опухолей человека, включая НМРЛ. Активация пути с участием EGFR может стимулировать рост и прогрессирование опухоли, пролиферацию опухолевых клеток, продукцию ангиогенных факторов, инвазию и метастазирование, а также ингибировать апоптоз [20]. За прошедшее десятилетие созданы и подверглись интенсивному изучению при НМРЛ два низкомолекулярных селективных ИТК – gefитиниб и эрлотиниб. Клинические и лабораторные исследования, выполненные в последние годы, позволили лучше понять факторы, с помощью которых можно прогнозировать эффективность

этих лекарственных средств. Ингибирование EGFR, ранее применявшееся только при неэффективности стандартного лечения, стало изучаться в качестве терапии первой линии.

К декабрю 2010 года представлены результаты четырех рандомизированных исследований III фазы, в которых gefитиниб сравнивался с платиносодержащей терапией у больных распространенным НМРЛ, подходящих для терапии первой линии [1, 7, 9], два из которых проведены специально у больных с мутацией гена EGFR. У пациентов с мутациями гена EGFR использование gefитиниба в первой линии терапии приводило к увеличению выживаемости без прогрессирования, более высокой частоте объективного ответа при лучшем профиле токсичности и более высокому качеству жизни, чем при стандартной химиотерапии. Гетерогенность объективного ответа в зависимости от наличия или отсутствия мутации гена EGFR, показанная в исследовании IPASS даже у пациентов, отобранных по клиническим характеристикам (гистологический тип – аденокарцинома; статус курения – никогда или мало курившие), при которых выше вероятность этой мутации и объективного ответа на ингибиторы ТК EGFR, подтверждает использования молекулярных характеристик для правильного выбора терапии [9]. Интересным аспектом стала доказанная эффективность gefитиниба у людей старше 75 лет с НМРЛ, не получавших химиотерапию и несущих EGFR мутацию.

Проведено 2 крупных международных клинических исследования по применению эрлотиниба при НМРЛ с наличием мутации EGFR, со сходным дизайном. В них было показано значительное увеличение ВВП при терапии эрлотинибом в сравнении с химиотерапией у пациентов европейского (исследование EURTAC) и азиатского (исследование OPTIMAL) происхождения. Целью исследования EURTAC было изучение эффективности и безопасности эрлотиниба по сравнению со стандартной химиотерапией на основе платины (пациенты получали комбинацию цисплатина в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> с доцетакселом в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в 1 день или гемцитабина в дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> 1 и 8 дни либо комбинацию карбоплатина AUC6 и доцетаксела в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> или карбоплатина AUC 5 и гемцитабина в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> 1 и 8 дни) при назначении в первой линии у пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией EGFR, проживающих в Европе [30]. В исследовании было продемонстрировано двухкратное увеличение медианы времени до прогрессирования. На основании полученных положительных данных независимым наблюдательным комитетом рекомендовано исследование остановить.

В исследование OPTIMAL было включено 165 больных IIIВ и IV стадий НМРЛ с мутацией EGFR азиатской расы, не получавших предшествующего лечения. Пациенты были рандомизированы на 2 группы в отношении 1:1. Первая группа получала эрлотиниб в дозе 150 мг/день, вторая группа комбинацию карбоплатина AUC 5 и гемцитабина в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> 1 и 8 дни каждые 3 недели. Показано трехкратное увеличение медианы ВВП в груп-

пе эрлотиниба – 13,1 мес. против 4,6 мес. в группе химиотерапии.

Афатиниб (BIBW2992) – новый необратимый ингибитор тирозинкиназ рецепторов семейства EGFR и erbB 2. У неотобранных по молекулярным характеристикам заболевания пациентов, у которых в анамнезе имелись неудача химиотерапии и применение эрлотиниба или gefитиниба, афатиниб по сравнению с плацебо вызывал статистически значимое увеличение ВВП, но не ОВ [14]. В исследовании II фазы у больных распространенным НМРЛ с мутацией гена EGFR были показаны высокая частота объективного ответа (ЧОО) и увеличение ВВП. Учитывая эти данные, большой интерес вызвали результаты многоцентрового рандомизированного открытого исследования III фазы LUX-Lung 3 [19]. В исследовании принимали участие пациенты с аденокарциномой поздних стадий с мутациями EGFR, получавшие в первой линии афатиниб в дозе 40 мг ежедневно (230 пациентов) либо комбинацию цисплатина в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> и пеметрекседа 500 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели до 6 циклов (115 пациентов). Проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности афатиниба и режима пеметрексед+цисплатин. Медиана времени до прогрессирования в группе афатиниба была достоверно выше и составила 11,1 мес., а в группе пеметрексед+цисплатин – 6,9 мес.

Икотиниб – новый ИТК EGFR. В исследовании I фазы была изучена эффективность и переносимость препарата в лечении 59 пациентов IV стадий НМРЛ [18]. У 27 пациентов (45,8%) был достигнут частичный ответ, у 17 (28,8%) – стабилизация заболевания, у 15 (25,4%) – прогрессия заболевания. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 45,8% (27/59). У 36 пациентов (61,0%) была достигнута регрессия симптомов в разной степени: кашля, астматического удушья, боль и охриплость. Основными нежелательными явлениями были кожная сыпь (35,6%) и диарея (15,3%). Эффективность икотиниба гидрохлорида была связана с общим состоянием пациентов, историей курения, наличием мутации EGFR ( $P < 0,05$ ). В другом открытом исследовании I фазы изучалась эскалация дозы, безопасность / переносимость перорального икотиниба в дозе от 100 до 400 мг, принимаемого дважды в день в течение 28-дневных циклов до прогрессирования заболевания или чрезмерной токсичности в китайской популяции пациентов НМРЛ. 40 пациентов с IIIВ (15%) или IV (85%) стадией НМРЛ были включены в исследование [36]. У 85% пациентов встречались аденокарциномы, статус по ECOG 0 был у 45%, 1 55% больных – и в 45% случаев была история курения, а все пациенты в анамнезе имели по крайней мере один режим химиотерапии. Пациенты были разделены на три уровня доз по 150 мг два раза, 200 мг или 125 мг три раза в день. Побочные эффекты были обнаружены у 35% пациентов, большинство из которых были незначительными и обратимыми. Неблагоприятные явления развивались в основном в течение первых 4 недель и включали: сыпь (25%), диарею, тошноту, вздутие живота. Наблюдался 1 случай развития интерстициального пульмонита у паци-

ента, получавшего препарат в дозе 200 мг два раза в сутки. При 8-недельной оценке один (2,5%) из пациентов, принимавших 150 мг, получил полный ответ, который сохранялся в течение 44 недель, 7 (17,50%) пациентов имели частичную ремиссию и 18 (45%) пациентов – стабилизацию заболевания. Объективный ответ в том числе ПР + ЧР составил 20%. Средняя ВБП у 40 пациентов была 20 недель (диапазон: от 12 до 32 недель). Ответ не зависел от гистологических типов опухоли, истории курения или предыдущих схем лечения. Следовательно, икотиниб при пероральном приеме два раза в день показал хорошую переносимость: легкая и обратимая сыпь, понос и тошнота были основными побочными эффектами. Противоопухолевая активность была очевидна для каждой дозы в интенсивном лечении пациентов. Фармакодинамическая оценка и дальнейшие исследования фазы II / III продолжаются.

Таким образом, результаты исследований по применению ИТК EGFR у больных с мутацией гена EGFR свидетельствуют, что ее наличие является важным предсказательным фактором объективного ответа на противоопухолевые препараты. Больные с мутацией гена EGFR должны в качестве первой линии терапии получать ИТК EGFR.

KRAS мутации являются наиболее распространенными (примерно 20%) онкогенными изменениями при НМРЛ. Для этого подтипа НМРЛ нет эффективной целевой терапии. В основе механизма действия селуметиниба (Selumetinib, AZD6244, Арри-142866) лежит подавление MEK1/2 сигнального пути [28]. Проведено проспективное исследование эффективности комбинации селуметиниба и доцетаксела против доцетаксел + плацебо у пациентов IIIВ-IV стадией KRAS мутантного НМРЛ на основе доклинических наблюдений (NCT00890825). Больные, ранее получавшие химиотерапию, принимали доцетаксел в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> и перорально селуметиниб в дозе 75 мг или плацебо. В период с апреля 2009 г. по июнь 2010 г. 422 пациента были скринированы в 67 центрах в 12 странах, 113 имели KRAS мутантный НМРЛ и 87 были рандомизированы: в группу доцетаксела – 43; доцетаксела+ селуметиниба – 44. Наиболее частыми проявлениями гематологической токсичности 3/4 степени были (доцетаксел против доцетаксела+ селуметиниба): нейтропения (54,8% / 67,4%), фебрильная нейтропения (0% / 15,9%); негематологической токсичности 3-4 степени: одышка (11,9% / 2,3%), астения (0% / 9,1%), дыхательная недостаточность (4,8% / 6,8%), угревой дерматит (0% / 6,8%).

Прекращение лечения из-за НЯ было сходным: 18,2% в группе доцетаксела+ селуметиниба против 11,9% в группе доцетаксела. ЧОО при назначении доцетаксела+ селуметиниба составила 37%, а доцетаксела – 0,  $p < 0,0001$  и ВБП в группе доцетаксела – 2,1 мес., доцетаксела+ селуметиниба – 5,3 мес. **Таким образом, первое проспективное исследование продемонстрировало клиническое преимущество таргетной терапии (SEL + DOC) для пациентов с мутантным KRAS.**

Одним из наиболее значимых событий в онкологии этого десятилетия остается регистрация FDA препарата кризотиниб (PF-02341066) в августе 2011 года. Выявленные транслокации EML4-ALK при НМРЛ в 2007 году привело к быстрому изучению и внедрению в клинику ALK-ингибитора – кризотиниба (PF-02341066) [10, 25]. Клинические и патологические различия показывают, что ALK-позитивный НМРЛ является самостоятельным клиническим подтипом заболевания. Распространенность ALK-мутации в общей популяции у пациентов с НМРЛ колеблется от 1,6% до 8,6%. У больных с аденокарциномой, как правило, колеблется в диапазоне от 2,4% до 5,6% и редко встречается при плоскоклеточном раке. ALK-позитивный НМРЛ связан с молодым возрастом (медиана 50 лет) и встречается преимущественно у никогда или мало куривших [8, 38].

Уже в I и II фазах клинических исследований большинство ответов было достигнуто в течение первых 8 недель лечения и продолжительность ответа составила 48,1 и 41,9 недель соответственно [10]. По данным последнего анализа, медиана ВБП заболевания в фазе I исследования составила 10,0 месяцев; вероятности выживания через 6 и 12 месяцев были 90% и 81% соответственно. Эффект от терапии кризотинибом наступал быстро и длительно сохранялся. Данные исследований I и II фазы показывают, что пациенты оставались на препарате дольше, чем на своей предыдущей терапии. В исследовании I фазы средняя продолжительность предыдущей терапии была 14,0 недель, а медиана продолжительности терапии кризотинибом во второй линии составила 31,1 недель [10]. В исследовании II фазы средняя продолжительность предыдущей терапии составила 12,1 недель, а средняя продолжительность терапии кризотинибом составила 22,3 недель у 93 пациентов, продолжающих лечение. Медиана ВБП в исследовании I фазы в группе кризотиниба была значительно больше по сравнению с любой стандартной терапией сравнения (HR в 0,28-0,38). Кроме того, хотя данные по общей выживаемости для кризотиниба являются неопределенными, HR для ОВ в группе кризотиниба по сравнению с любым из стандартных схем терапии было 0,27-0,47. Профиль токсичности кризотиниба выгодно отличается от дублета платины и таксанов, которые обычно ассоциируются с токсичностью 3/4 степени: цитопении (в 10-40%, в том числе фебрильная и не фебрильная нейтропения), тошнота (2-7%), рвота (3-6%), усталость (5-7%) и алоpecia 1-2 степени (10-58%) [12]. Качество жизни пациентов является важной частью высококачественного лечения рака. При оценке качества жизни пациентов в исследовании II фазы установлено, что при назначении кризотиниба общее качество жизни сохраняется в течение всего курса терапии и связано с клинически значимыми преимуществами в контроле над ключевыми симптомами усталости, боли, одышки, кашля, бессонницы и потери аппетита [сам обзор].

В исследовании PROFILE 1007 318 пациентов НМРЛ с наличием ALK мутаций, получавших в первой линии платиносодержащую химиотерапию, были рандомизирова-

ны на 2 рукава в соотношении 1:1. Одна группа получала кризотиниб в дозе 250 мг 2 раза в сутки непрерывно, вторая группа пеметрексед в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> или доцетаксел – 75 мг/м<sup>2</sup> (n=159). Медиана времени до прогрессирования составила 7,7 мес. в группе кризотиниба против 3,0 мес. в группе с цитостатиками.

В другом исследовании III фазы (A8081014) кризотиниб сравнивается с комбинацией пеметрекседа с цисплатином или карбоплатином у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ. Профиль безопасности кризотиниба является допустимым. В основном нежелательные явления (НЯ), связанные с гастроинтестинальными проявлениями, были 1-2 степени.

Доступные методы для обнаружения ALK-мутаций включают реакции флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), иммуногистохимии (ИНС) и обратной транскриптазы полимеразной цепной реакции (ПЦР). На сегодняшний день FISH наиболее часто используются в клинических исследованиях и этот тест утвержден FDA [32].

Таким образом, использование кризотиниба у больных с подтвержденной транслокацией EML4-ALK, ведущее к получению выраженного клинического эффекта у больных, получавших ранее несколько линий терапии, демонстрирует развитие направления по индивидуализации терапии НМРЛ.

### Поддерживающая терапия

Пациенты со стабилизацией заболевания или полным/частичным ответом проходят регулярные обследования для выявления прогрессирования заболевания – подход «настороженного ожидания». В то же время, многие пациенты не получают последующую терапию из-за стремительного прогрессирования симптомов и ухудшения общего состояния. Терапией выбора в этой ситуации является поддерживающая терапия (ПТ).

ПТ назначается с целью увеличить ВБП и ОВ при условии минимального количества побочных эффектов; ее продолжают до прогрессирования заболевания или развития неприемлемых токсических явлений. Существуют различные подходы к выбору поддерживающего лечения. Могут применяться как цитостатики, так и таргетные препараты. Терапия поддержки может быть проведена одним из препаратов, входивших в режим индукционной терапии (*продолжение поддержки*), либо используется другой агент с иным механизмом действия и спектром побочных эффектов (*переключение*).

Наиболее значимые результаты в исследованиях по *продолжению поддержки* получены в двойном слепом многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы PARAMOUNT [17], где пеметрексед изучался в качестве поддерживающей терапии после индукционной терапии комбинацией пеметрексед + цисплатин. Исследование состояло из двух фаз: индукционная фаза без рандомизации и поддерживающая фаза с рандомизацией. В индукционной фазе пациенты получали 4 цикла терапии пеметрекседом (500 мг/м<sup>2</sup>) и цисплатином (75 мг/м<sup>2</sup>); препараты вводились в 1-й

день 21-дневного цикла. Пациенты без признаков прогрессирования заболевания после завершения 4 циклов индукционной терапии и с показателем общего состояния по шкале ECOG 0–1 балл рандомизированы на две группы (в соотношении 2:1). В 1-й группе пациенты получали поддерживающую терапию пеметрекседом (500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждого 21-дневного цикла) и оптимальную симптоматическую терапию (ОСТ), во 2-й группе – плацебо и ОСТ; лечение проводили до прогрессирования заболевания. Основным критерием эффективности была ВБП в ПТ-популяции (все рандомизированные пациенты). Из 1022 включенных в исследование пациентов 939 участвовали в индукционной фазе, из которых 539 были рандомизированы на две группы для следующего этапа исследования. В 1-й группе пациенты продолжали получать ПТ пеметрекседом и ОСТ (n = 359), во 2-й группе – получали плацебо и ОСТ (n = 180). У 359 пациентов, рандомизированных для продолжения ПТ пеметрекседом, было отмечено статистически значимое снижение риска прогрессирования заболевания по сравнению с группой плацебо (отношение рисков 0,62; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,49–0,79; p < 0,0001). Медиана ВБП, которая рассчитывалась от даты рандомизации, составила 4,1 мес. (95% ДИ 3,2–4,6) в группе пеметрекседа и 2,8 мес. (95% ДИ 2,6–3,1) в группе плацебо. Результаты ОВ в исследовании PARAMOUNT будут проанализированы после достижения заданного числа событий. Гематологические нежелательные явления III–IV степени, возможно, связанные с лечением, были более распространены в группе пеметрекседа (9 %) по сравнению с группой плацебо (<1 %, p < 0,0001), такая же тенденция наблюдалась и в отношении негематологических нежелательных явлений III–V степени (9% в группе пеметрекседа; против 4% в группе плацебо; p = 0,080); в каждой группе было зарегистрировано по одному летальному исходу, возможно, связанному с лечением.

**Таким образом, продолжение ПТ пеметрекседом – эффективный и хорошо переносимый подход к лечению неплоскоклеточного НМРЛ поздних стадий у пациентов с удовлетворительным общим состоянием и отсутствием прогрессирования заболевания после индукционной терапии пеметрекседом и цисплатином.**

Другие исследования III фазы в области НМРЛ, аналогичные исследованию PARAMOUNT, также показали эффективность продолжения ПТ после индукционной терапии двухкомпонентными комбинациями на основе производных платины. В 2 исследованиях поддерживающей терапии гемцитабином после индукционной терапии гемцитабином с цисплатином она привела к увеличению ВБП по сравнению с плацебо [27, 33]. Несмотря на то, что оба наблюдения не обладали достаточной статистической мощностью для анализа выживаемости, в одном исследовании было выявлено статистически значимое увеличение ОВ у пациентов с исходно удовлетворительными показателями общего состояния. В другом недавнем исследовании III фазы изучалось продолжение ПТ

гемцитабином у пациентов без прогрессирования заболевания после 4 циклов гемцитабина с карбоплатином. Результаты этой работы не показали увеличения ВВП и ОВ в группе поддерживающей терапии по сравнению с группой плацебо. В отличие от других исследований ПТ, которые ограничивались пациентами с удовлетворительными показателями общего состояния (0–1 балл), в данном наблюдении у 64 % пациентов этот показатель исходно был 2 балла и более. Кроме того, незначительное число пациентов (< 20 %) получали в последующем терапию второй линии. **Суммируя эти результаты, можно сделать вывод о том, что пациенты с распространенным НМРЛ с исходно неудовлетворительным общим состоянием могут не иметь преимуществ от поддерживающей терапии.**

После получения результатов исследований ECOG 4599 и AVAIL при распространенном неплоскоклеточном НМРЛ бевацизумаб стал использоваться в сочетании с химиотерапией комбинацией из двух препаратов на основе производных платины в качестве терапии первой линии с последующей поддерживающей монотерапией бевацизумабом [29, 31]. В рамках исследования III фазы AVAPERL (MO22089) недавно было показано, что продолжение ПТ пеметрекседом с бевацизумабом привело к статистически значимому увеличению ВВП по сравнению с продолжением ПТ только бевацизумабом после индукционной терапии пеметрекседом + цисплатином + бевацизумаб [4]. Кроме того, в исследовании III фазы (POINTBREAK, NCT00614822) изучали индукционную терапию пеметрекседом + бевацизумаб + карбоплатин с последующим продолжением поддерживающей терапии пеметрекседом с бевацизумабом либо бевацизумабом [26]. Общая выживаемость составила 12,6 мес. в группе пеметрексед+ бевацизумаб и 13,4 мес. в группе бевацизумаба.

Поддерживающая монотерапия пеметрекседом после индукционной терапии комбинацией из двух препаратов (без пеметрекседа) – (терапия *переключения*) на основе производных платины увеличивает ВВП и ОВ. Показатели ВВП в группе ПТ пеметрекседом были сходными с полученными результатами в исследовании PARAMOUNT: медиана ВВП у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ составила 4,5 мес. (95% ДИ 4,2-5,6). В итоговом анализе выживаемости Ciuleanu et al. дополнительно продемонстрировали статистически значимое увеличение ОВ, особенно в группе пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ.

В качестве препарата поддержки после 4 курсов терапии комбинацией гемцитабина и карбоплатина был использован и доцетаксел. Больные рандомизировались к лечению доцетакселом или наблюдению с назначением доцетаксела при прогрессировании болезни. Медиана времени без прогрессирования составила 5,7 мес. HR: 0.63 в группе поддерживающей терапии против 2,7 мес в группе отсроченного доцетаксела  $P=0.01$ . Медиана общей выживаемости также была выше у пациентов, получавших поддерживающую терапию – 12,3 против 9,7 мес., однако разница статистически недостоверна.

Безусловно, негативным моментом для пациентов при назначении в качестве препаратов поддержки цитостатиков является отсутствие промежутка без активной терапии и высокий уровень токсичности. Назначение ИТК, имеющих удобную лекарственную форму и иной, более благоприятный профиль токсичности, в качестве препаратов для поддержки оправдано.

Хорошо известны результаты регистрационного исследования III фазы SATURN, в котором 889 больных без признаков прогрессирования болезни после четырех курсов двухкомпонентных платиносодержащих режимов получали поддерживающее лечение эрлотинибом или плацебо. Медиана ВВП была достоверно выше в группе эрлотиниба: 3,1 против 2,8 мес., отмечена также достоверная разница в медиане ОВ: 12 против 11 мес. Препарат был эффективен в независимости от гистологического варианта опухоли, но наиболее – при аденокарциноме и БАР.

По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 3 фазы INFORM gefитиниб, назначенный в качестве препарата поддерживающей терапии у пациентов из Восточной Азии с НМРЛ IIIВ или IV стадии, получивших 4 цикла платиносодержащей терапии в первой линии без прогрессирования или выраженной токсичности, продемонстрировал достоверно лучшие результаты по сравнению с плацебо. Так, медиана ВВП составила 4,8 мес. в группе gefитиниба и 2,6 мес. в группе плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами в группе gefитиниба были: сыпь 50 % против 9% в группе плацебо, диарея (25% против 9%), повышение уровня трансаминаз (21% против 8%). У 10 пациентов из 147, получавших ИТК, зарегистрированы серьезные нежелательные явления. Таким образом, поддерживающая терапия gefитинибом у пациентов из Восточной Азии с распространенным НМРЛ, получивших первую линию терапии без прогрессирования, достоверно влияет на выживаемость без прогрессирования.

**Итак, при принятии решения о терапии поддержки должны браться в расчет: гистология, ответ на платино-дуплетную химиотерапию, остаточную токсичность после терапии первой линии, общее состояние больного и предпочтения пациента. Любой пациент с опухолью, несущей активированную EGFR мутацию, должен получать EGFR ИТК в качестве терапии поддержки, если не получил ее при терапии первой линии.**

### Новые терапевтические подходы

Поскольку прогноз НМРЛ остается плохим, развитие новых терапевтических подходов остается востребованным. Хотя НМРЛ не рассматривался, как иммунно-опосредованная злокачественная опухоль, в последние несколько лет наблюдается возрастающий интерес к развитию методов лечения, способных модулировать иммунный ответ, включая вакцины и неспецифические иммунорегуляторные препараты (например, ипилимумаб). Ипилимумаб является антителом человека, связывающим антиген CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen

4) – молекулу цитотоксичных Т лимфоцитов, которая, вероятно, играет важную роль в регуляции естественных иммунных ответов [11]. Он уже был одобрен в США FDA для лечения метастатической меланомы и находится в стадии исследования для лечения других солидных опухолей, в т.ч. РЛ. Ипилимумаб показал многообещающие результаты в первой линии терапии НМРЛ во II фазе клинических исследований комбинации карбоплатин/паклитаксел с одновременным или последовательным назначением его [35]. ВВП составила 5,68 месяца для рукава с последовательным назначением ипилимумаба и 4,63 месяца в группе химиотерапии (отношение рисков [ОР] = 0,68,  $p = 0,026$ ), 5,52 месяца для рукава с одновременным ипилимумабом по сравнению с 4,63 месяца для химиотерапии (HR = 0,77,  $p = 0,094$ ). Основными нежелательными явлениями были гипофизит, энтероколит и гипертиреоз. Эти неблагоприятные явления купировались назначением высоких доз глюкокортикоидов. Продолжаются III фазы клинических исследований, в том числе по использованию ипилимумаба в лечении ранней стадии РЛ. Определяются прогностические биомаркеры для использования в лечении пациентов с НМРЛ.

В исследовании II фазы персонализированных пептидных вакцинаций (personalized peptide vaccination (PPV), на основе уже существующего гуморального иммунного ответа, были отобраны и вводились подкожно (еженедельно в течение 6 недель подряд) 4 пептида больным рефрактерным НМРЛ [35]. В исследование были включены 41 больной НМРЛ с IIIВ-IV стадией, которые не реагировали на химиотерапию и/или таргетную терапию (среднее количество режимов – 3, средняя продолжительность предшествующей терапии 10 месяцев).

Медиана (ОВ) была 304 дней, а однолетняя выживаемость составила 42%. Основной токсичностью PPV были кожные реакции в местах инъекций, никаких серьезных побочных эффектов не наблюдалось. В целях выявления потенциальных биомаркеров для предсказания ответа до и после вакцинации были ретроспективно оценены на основе многомерного регрессионного анализа Кокса клинические и лабораторные данные. Среди значимых факторов до вакцинации рассматривается высокий уровень С-реактивного белка (СРБ). Уровень был достоверным предиктором неблагоприятного прогноза [отношение рисков (ОР) = 10,115, 95% (ДИ) = 2.447-41.806,  $P = 0,001$ ], после вакцинации значимыми предикторами неблагоприятного прогноза стали высокий уровень СРБ и низкий уровень CD3 и CD26 лимфоцитов (HR = 23,127, 95% CI = 2.919-183.233,  $P = 0,003$ ; HR = 0,952, 95% ДИ = 0.917-0.989,  $p = 0,012$ ).

Таким образом, PPV могут быть использованы для лечения пациентов с НМРЛ. Оценка выявленных факторов до вакцинации может быть потенциально полезной для отбора больных НМРЛ, которые, скорее всего, будут иметь лучший прогноз после PPV.

В заключение хотелось отметить, что терапия немелкоклеточного рака легкого – один из самых активно развивающихся разделов онкофармакологии и молекулярной биологии. Продолжение крупных исследований по выявлению молекулярно-генетических изменений НМРЛ, выделение подтипов заболевания и назначение терапии направленного действия, с учетом наличия тех или иных молекулярных мишеней, позволяет надеяться на значительное улучшение результатов лечения пациентов с этой тяжелой патологией в ближайшем будущем.

## Литература

1. A randomized phase III study of gefitinib (IRESSA) versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung. / Lee JS, Park K, Kim SW, et al. – 2009. – Presented at World Conference on Lung Cancer, [abstract PRS.4].
2. Azzoli C.G., Baker S.Jr., Temin S. et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-smallcell lung cancer // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27. – P.6251-6266.
3. Besse B., Le Chevalier T. Developments in the treatment of early NSCLC: when to use chemotherapy // Annals of Oncology. – 2012. – 23. – V 23(10). – p.52-59.
4. Barlesi F., de Castro J., Dvornichenko V. et al. AVAPERL (MO22089): final efficacy outcomes for patients (pts) with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) randomised to continuation maintenance (mtc) with bevacizumab (bev) or bev+emetrexed (pem) after first-line (1L) bev +cisplatin (cis)-pem treatment (Tx) // Eur. J. Cancer. – 2011. – Vol.47 (suppl 2): 16 (abstr34LBA.9007).
5. Belani C. Phase III study of maintenance gemcitabine (G) and best supportive care (BSC) versus BSC, following standard combination therapy with gemcitabine-carboplatin (G-Cb) for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // ASCO. – 2010. – Abstract 7506.
6. Bray FI, Weiderpass E. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970–2007 // Int. J. Cancer. – 2009. – Vol.126. – P.1454-1466.
7. Gridelli C. et al. Gefитиниб в качестве терапии первой линии при распространенном немелкоклеточном раке легкого с активирующей мутацией гена рецептора эпидермального фактора роста обзор исследований // J. Lung Cancer. – 2011. – Vol.71. – P. 249-257 /
8. Thunnissen E., Bubendorf L., Dietel M. et al. EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations // Virchows Arch. – 2012. – P.1281-1284.
9. Final overall survival results from a phase III, randomised, open-label, first-line study of gefitinib vs. carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small cell lung cancer in Asia (IPASS)/Yang CH, Fukuoka M, Mok TS, Wu YL, et al. / Presented at European Society of Medical Oncology meeting. – 2010. – [abstract LBA2].

10. Scagliotti G, Stabel R, Rosell R. *et al.* ALK translocation and crizotinib in non-small cell lung cancer: An evolving paradigm in oncology drug development // *European Journal of Cancer*. – 2012. – Vol.48. – P.961-973.
11. Genova C, Rijavec E, Barletta G. *et al.* Ipilimumab (MDX-010) in the treatment of non-small cell lung cancer // *Expert Opin Biol Ther*. – 2012. – Vol.12(7). – P.939-948.
12. Gerber DE, Minna JD. ALK inhibition for non-small cell lung cancer: from discovery to therapy in record time // *Cancer Cell*. – 2010. – Vol.18. – P.548-551.
13. International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group, Arriagada R, Bergman B *et al.* Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med*. – 2004. – Vol. 35. – P. 351-360.
14. Chib-Hsin J. Yang First-line treatment with afatinib prolonged progression-free survival (PFS) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation– positive advanced lung adenocarcinoma // *ASCO*. – 2012 (Abstract LBA7500).
15. Jemal A, Bray F, Center MM. *et al.* Global cancer statistics // *J. CA Cancer Clin*. – 2011. – Vol.61. – P.69-90.
16. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I. *et al.* Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s // *Eur. J. Cancer*. – 2008. – Vol.44. – P.1345-1389.
17. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M. *et al.* PARAMOUNT:Phase III study of maintenance pem plus BSC versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced nonsquamous NSCLC // *Lancet Oncol*. – 2012. – Vol.13. – P.247-255.
18. Li X, Yang XJ, Sun YF. Clinical observation of icotinib hydrochloride for patients with advanced non-small cell lung cancer // *Expert Opin Biol Ther*. – 2012. – Vol.12(7). – P.939-948.
19. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations // *ASCO*. – 2012. – Abstract 91942.[http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?vmview=abst\\_detail\\_view&confID=114&abstractID=91942](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=91942)
20. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H. *et al.* Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR // *N. Engl. J. Med*. – 2010. – Vol.362. – P.2380-2388.
21. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F. *et al.* European cancer mortality predictions for the year 2012 // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol.23. – P.1044-1052.
22. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y. *et al.* Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol*. – 2010. – Vol.11. – P.121-128.
23. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S. *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // *N. Engl. J. Med*. – 2009. – Vol.361. – P.947-957.
24. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials // *Brit. Med. J*. – 1995. – Vol.311. – P. 899-909.
25. Palmer RH, Vernersson E, Grabbe C, Hallberg B. Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease // *Biochem. J*. – 2009. – Vol.420. – P.345-361.
26. Patel JD, Bonomi P, Socinski MA. *et al.* Treatment rationale and study design for the PointBreak study: a randomized, open-label phase III study of pemetrexed/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance pemetrexed/ bevacizumab versus paclitaxel/ carboplatin/bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non–small-cell lung cancer // *Clin. Lung. Cancer*. – 2009. – Vol.10. – P.252-256.
27. Perol M, Chouaid C, Milleron BJ. *et al.* Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin–gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCTGFPC 0502 phase III study // *Proc. Am Soc Clin Oncol*. – 2010. – Vol.28(suppl 15): abstr.7507.
28. Phase II double-blind, randomized study of selumetinib (SEL) plus docetaxel (DOC) versus DOC plus placebo as second-line treatment for advanced KRAS mutant non-small cell lung cancer(NSCLC) // *ASCO*. – 2012. – Annual Meeting Session Type and Session Title: Oral Abstract Session, Lung Cancer -Non-small Cell Metastatic.
29. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P. *et al.* Overall survival with cisplatin gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL) // *Ann Oncol*. – 2010. – Vol.21. – P.1804-1809.
30. Rosell R, Carcereny E, Gervais R. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial // *Int. J. Oncol*. – 2012. – Vol.40(5). – P.1492-1500.
31. Sandler A, Gray R, Perry MC. *et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non–small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med*. – 2006. – Vol.355. – P.2542-2550.
32. Sasaki T, Janne PA. New strategies for treatment of ALK rearranged non-small cell lung cancers // *Clin. Cancer. Res*. – 2011. – Vol.17. – P.7213-7218.
33. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J. *et al.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol*. – 2008. – Vol.26. – P.3543-3551.



34. *Sequist L.V., Martins R.G., Spigel D. et al.* First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.26. – P.2442-2449.
35. *Tomasini P., Khobta N., Greillier L., Barlesi F.* Ipilimumab: its potential in non-small cell lung cancer // *Ther Adv Med Oncol.* – 2012. – Vol. 4(2). – P.43-50.
36. *Wang H.P., Zhang L., Wang Y.X. et al.* Phase I trial of icotinib, a novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in Chinese patients with non-small cell lung cancer // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2012. – Vol.124(13). – P.1933.
37. *Winton T., Livingston R., Johnson D. et al.* Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol.352. – P.2589-2597.
38. *Yang C., Shib J., Su W., Hsia T., Tsai C., Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R. et al.* Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol.363. – P.1693-1703.
39. *Yoshiyama K., Terazaki Y., Matsueda S. et al.* Personalized peptide vaccination in patients with refractory non-small cell lung cancer // *Int. J. Oncol.* – 2012. – Vol.40(5). – P.1492-1500.