

ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина РАМН,
Москва

НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО В 2004: ВИСОКОСНЫЙ ГОД

С.А. Тюляндин

НМРЛ не является чисто хирургической проблемой. Больным НМРЛ на любой стадии заболевания требуется мультидисциплинарный подход – рациональное сочетание оперативного лечения, лучевой терапии и системного воздействия, которые только вместе и способны, наконец, привести к реальному улучшению отдаленных результатов лечения.

Прошедший 2004 г. мало что изменил в наших представлениях о диагностике и лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Хотя энергичная противотабачная кампания в большинстве развитых странах привела к снижению заболеваемости и смертности, НМРЛ по-прежнему является убийцей номер один среди всех злокачественных опухолей. По-прежнему результаты лечения этого заболевания на всех стадиях остаются неудовлетворительными и не претерпели существенного улучшения в течение последних 10–15 лет. НМРЛ остается полем интенсивных научных исследований: в 2004 г. опубликованы более 8000 научных работ, посвященных различным аспектам диагностики и лечения рака легкого. Я приведу результаты лишь некоторых из них, которые показались мне интересными и могут оказать влияние на нашу повседневную практику, если не сегодня, то уже в самом ближайшем будущем.

Лечение операбельного НМРЛ

Результаты хирургического метода. Основным методом лечения больных НМРЛ считается хирургический. Однако даже беглого взгляда на результаты 5-летней выживаемости больных, представленные в табл. 1, достаточно для осознания низкой эффективности оперативных вмешательств.

Эффективность лучевой терапии (ЛТ) при I стадии. Неудовлетворительные результаты оперативного удаления опухоли стимулировали клиницистов других специальностей, в частности радиологов, оценить результаты ЛТ у больных I стадией НМРЛ. Исторически ЛТ назначается тем больным, которым выполнение операции невозможно в связи с наличием сопутствующих заболеваний или по другим причинам. В этом случае в качестве локального метода лечения можно использовать ЛТ. Известны результаты мета-анализа дистанционной терапии обычным фракционированием (разовая доза 2 Гр) и суммарной дозой более 40 Гр на первичный очаг у 2003 больных с I стадией [20]. Клинически полная регрессия была получена у 33–61% больных, при этом отмечена прямая зависимость частоты эффекта от величины суммарной дозы. В последующем у большинства (70%) больных прогрессия опухолевого процесса происходила за счет первичной опухоли, у 20% – за счет роста региональных лимфатических узлов и только у 25% больных – за счет развития отдаленных метастазов. Пятилетняя выживаемость составила 13–39%. Существует рандомизированное исследование, в котором у больных I стадией НМРЛ, неоперабельных из-за сопутствующей патологии, были изучены два режима ЛТ: стандартный (разовая доза 2 Гр, 30 фракций в течение 6 нед, суммарная 60 Гр) и гиперфракционированный (разовая доза 1,5 Гр 3 раза в день, 36 фракций за 12 дней, суммарная доза 54 Гр) [1]. В исследование были включены 169 больных с I стадией (T2N0 – 80%, T1N0 – 20%). Двухлетняя общая выживаемость составила 24%

Таблица 1
Результаты хирургического лечения НМРЛ [14, 15]

?????	TNM	5-????? ?????????????? ? ????? ?????????????????? ????????????? (?TNM)	5-????? ?????????????? ? ????? ?????????????????? ????????????? (pTNM)
IA	T1N0M0	61%	76%
IB	T2N0M0	38%	57%
IIA	T1N1M0	34%	53%
IIB	T2N1M0	24%	38%
	T3N0M0	22%	33%
IIIA	T3N1M0	9%	39%
	T1–3N2M0	13%	15%
IIIB	T4N0–2M0	7%	0%
	T1–4N3M0	3%	8%
IV	T1–4N0–3M1	1%	8%

для стандартного фракционирования и 37% для гиперфракционирования, разница статистически значима. Результаты ЛТ у больных с I стадией уступают результатам хирургического лечения, однако, это не может однозначно свидетельствовать о преимуществе последнего. Во-первых, ЛТ проводилась больным в неудовлетворительном общем состоянии, которые только по этому признаку могут быть отнесены в группу неблагоприятного прогноза, не говоря уже о том, что большинство из них были в возрасте старше 70 лет. Во-вторых, у большинства из них суммарная очаговая доза ЛТ была занижена (менее 60 Гр), что не могло не сказаться на отдаленных результатах. И, в-третьих, отсутствуют результаты рандомизированных исследований, в которых было бы проведено прямое сравнение оперативного лечения и облучения у больных с I стадией. Тем, кто считает такое исследование неэтичным, настоятельно рекомендую прочитать следующий абзац данной работы.

Появление новых методик ЛТ, в частности стереотаксической, позволяет существенным образом увеличить суммарную дозу лучевой нагрузки на зону опухоли с минимальным повреждением окружающих нормальных тканей. Эта техника традиционно использовалась для лечения больных с опухолями ЦНС. Н. Onishi и соавт. представили результаты лечения 245 больных НМРЛ I стадии (средний возраст – 76 лет, T1N0M0 – 155 больных, T2N0M0 – 90 больных), которым в качестве единственного метода лечения проведена стереотаксическая ЛТ на первичную опухоль в суммарной дозе 57 – 180 Гр, в среднем – 105 Гр [17]. Размеры первичной опухоли варьировали от 7 до 58 мм (медиана – 28 мм). При среднем сроке наблюдения 24 мес возобновление роста первичной опухоли отмечено у 33 (14,5%) больных. Общая 3-летняя выживаемость для больных, получивших запланированные 100 Гр и более, составила 88%, а для больных с суммарной дозой менее 100 Гр – 69%. Переносимость ЛТ была хорошей. Таким образом, результаты использования новых методик ЛТ у многочисленной группы больных уже несколько не уступают результатам хирургического лечения, что делает актуальным и этически возможным проведение рандомизированного исследования по сравнению эффективности стереотаксической ЛТ и хирургии у больных НМРЛ I стадии. Важно определить оптимальную методику проведения ЛТ и, в частности, целесообразность облучения лимфатических узлов средостения. Представляется перспективной комбинация стереотаксической ЛТ с одновременной химиотерапией (ХТ) ввиду синергичности этих методов лечения.

Адьювантная терапия. Неудовлетворительные результаты хирургического лечения НМРЛ I–II стадий оправдывают проведение адьювантной терапии (лучевой, лекарственной или химиолучевой), направленной на предотвращение рецидива заболевания за счет роста первичной опухоли, поражения регионарных лимфатических узлов или появления отдаленных метастазов. В нашей стране остается популярным проведение адьювантной ЛТ.

Мета-анализ 2128 больных НМРЛ, включенных в исследования по изучению роли послеоперационной ЛТ, показал увеличение риска смерти больных в группе ЛТ на 21%, что привело к абсолютному снижению 2-летней выживаемости на 7% (с 55% в группе оперативного лечения до 48% в группе «операция + лучевая терапия») [19]. При этом наибольший риск смерти после ЛТ отмечен в группах больных с I стадией и отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах (N0), несколько меньше он был в группах больных со II стадией заболевания и N1. У больных с III стадией и с N2 проведение ЛТ не ухудшало, но и не улучшало результаты операционного лечения. Следует отметить, что большинство больных, включенных в данный анализ, получали ЛТ по устаревшим методикам как самого облучения (кобальт-60), так и выполнения дозиметрии. Однако сегодня не существует более современных исследований, которые бы продемонстрировали способность ЛТ влиять на частоту рецидивов и продолжительность жизни. На основании данных мета-анализа больным операбельным НМРЛ, особенно в ранних стадиях, проведение адьювантной ЛТ не рекомендуется. Только больным с III стадией НМРЛ с N2, в удовлетворительном общем состоянии после оперативного вмешательства возможно проведение ЛТ, которая уменьшает риск местного рецидива, но не оказывает существенного влияния на общую продолжительность жизни.

Высокая частота прогрессирования после оперативного вмешательства за счет появления отдаленных метастазов, обнаружение с помощью иммуногистохимических методов микрометастазов в костном мозге у 30% больных с I стадией являются свидетельством диссеминации процесса уже на ранних стадиях НМРЛ. Это предопределяет целесообразность использования системных методов лечения. Многочисленные попытки назначения больным операбельным НМРЛ адьювантной ХТ были суммированы в рамках мета-анализа [16]. Использование в качестве адьювантной ХТ алкилирующих препаратов в комбинации с антиметаболитами и/или антрациклинами увеличили риск смерти на 20% по сравнению с контрольной группой (оперативное лечение только). Назначение цисплатина или комбинаций на его основе привело к улучшению 5-летней выживаемости на 5%, однако, эта разница была статистически не значима. На основании этого был сделан вывод об отсутствии убедительных сведений о целесообразности проведения адьювантной ХТ у больных операбельным НМРЛ.

После публикации данных мета-анализа были сообщены результаты двух больших исследований по изучению роли адьювантной ХТ. В итальянском исследовании ALPI 1209 больным НМРЛ с I–III стадиями после оперативного лечения рекомендовали только наблюдение или проведение 3 курсов ХТ MVP (митомицин С, виндезин, цисплатин) [21]. В группе с адьювантной ХТ только 69% больных получили запланированные 3 курса терапии в полных дозах, у остальных больных пришлось отменить лечение или уменьшить дозы препаратов в связи с токсичностью терапии. При сроке наблюдения 64 мес боль-

ные, получавшие ХТ, демонстрировали снижение риска прогрессирования на 11% и смерти на 4% по сравнению с контролем, однако, эта разница в результатах лечения не достигла статистической значимости. Не отмечено существенного влияния адъювантной ХТ и на результаты лечения больных с различными стадиями заболевания. Основной причиной смерти было прогрессирование заболевания за счет появления отдаленных метастазов (у 40% больных отмечены метастазы в головной мозг). На основании результатов ALPI был сделан вывод о нецелесообразности проведения адъювантной ХТ.

В 2003 г. на ASCO были представлены предварительные результаты другого крупного исследования по изучению роли адъювантной химиотерапии (исследование IALT) [11]. В данном исследовании в качестве адъювантной ХТ проводили 3–4 курса лечения комбинациями цисплатина в сочетании с винкалкалоидами (виндезин, винорельбин, винбластин) или этопозидом. В исследование были включены 1867 больных с I–III стадиями НМРЛ после радикальной операции. В группе адъювантной ХТ 74% больных получили 3 курса лечения. Адъювантная ХТ существенно улучшила показатели 5-летней безрецидивной выживаемости (с 34,3% в контроле до 39,4% в группе адъювантной ХТ) и общей выживаемости (с 40,4% до 44,5% соответственно). Статистически значимое улучшение 5-летней общей выживаемости на 4,1% разделило онкологов на пессимистов (тех, кто считает проведение адъювантной ХТ неоправданной) и оптимистов (тех, кто уже сегодня назначает своим больным адъювантную ХТ на основе комбинаций с включением цисплатина).

На съезде ASCO в 2004 г. были представлены результаты сразу двух исследований по изучению адъювантной химиотерапии у больных операбельным НМРЛ. В исследовании CALGB 9633 больным с IB стадией НМРЛ рекомендовали наблюдение или проведение 4 курсов ХТ карбоплатином в дозе AUC-6 и паклитакселом в дозе 200 мг/м² 3 ч каждые 3 нед [24]. В группе адъювантной химиотерапии 85% больных получили запланированные 4 курса лечения. Результаты представлены в табл. 2.

Исследование CALGB демонстрирует значительное и достоверное улучшение безрецидивной и общей выживаемости больных с IB стадией. Токсичность в группе ХТ была умеренной: у 36% больных зарегистрирована гематологическая токсичность III–IV степени. Не отмечено летальных исходов вследствие токсичности химиотерапии.

В другом исследовании (JBR 10), проведенном в Канаде, у 482 больных с IB–II стадиями НМРЛ проводили только наблюдение или назначали послеоперационно 3–4 курса ХТ комбинацией с включением цисплатина в дозе 50 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед и винорельбина в дозе 25 мг/м² еженедельно [25]. Результаты исследования представлены в табл. 3. В группе ХТ 59% больных получили 3 и более курсов, при этом основным проявлением токсичности была нейротоксичность. Ни один больной не погиб от осложнений терапии.

Как и в предыдущей работе, в исследовании JBR 10 адъювантная ХТ значительно улучшила отдаленные результаты оперативного лечения (снижение риска смерти от НМРЛ на 30% по сравнению с контролем). При этом выигрыш от проведения адъювантной ХТ сопоставим с таковым при лечении больных операбельным раком молочной железы или колоректальным раком, при которых адъювантная системная терапия является стандартной.

Почему в двух вышеприведенных исследованиях получены столь выразительные результаты в пользу проведения адъювантной ХТ? Обращает на себя внимание тщательный отбор больных, особенно в исследовании CALGB, в которое было включено большое количество больных в хорошем общем состоянии (статус по шкале Карновского 0) и необычно большое количество женщин, у которых результаты ХТ всегда лучше. В качестве ХТ использовались схемы с включением высокоэффективных и умеренно токсичных при лечении НМРЛ препаратов. Хорошее общее состояние больных и умеренная токсичность позволили осуществить запланированный объем адъювантной ХТ у большинства больных. В ранних исследованиях назначение адъювантной ХТ сопровождалось высокой летальностью, что ухудшало показатели выживаемости и, возможно, нивелировало выигрыш, полученный от проведения ХТ. В исследованиях CALGB и JBR не отмечено смерти больных в результате токсичности. В последние исследования не включались больные с III стадией заболевания, при которой эффективность лекарственной терапии минимальна.

Означает ли это, что проведение адъювантной ХТ следует считать стандартом лечения больных операбельным НМРЛ? Оптимисты скажут «да». Накапливается все больше сведений о том, что проведение адъювантной ХТ приводит к улучшению отдаленных результатов лечения опе-

Таблица 2

Характеристика больных и результаты лечения в исследовании CALGB 9633

	??????????	?????????? + ???????????
????? ???????	171	173
???????	63%	65%
????? ?????????? ?? ECOG=0	58%	55%
??????????????????	39%	39%
4-?????? ??	50%	61%*
4-?????? ??	59%	71%*

Примечание. * Разница статистически значима; БРВ – безрецидивная выживаемость; ОВ – общая выживаемость.

Таблица 3

Характеристика больных и результаты исследования JBR 10

	??????????	?????????? + ???????????
????? ???????	239	243
???????	64%	66%
????? ?????????? ?? ECOG=0	49%	49%
??????????????????	53%	54%
?????? IB	45%	46%
5-?????? ??	48%	61%*
5-?????? ??	54%	69%*

Примечание. * Разница статистически значима; БРВ – безрецидивная выживаемость; ОВ – общая выживаемость.

рабельных больных НМРЛ. Эта прибавка к 5-летней общей выживаемости очень небольшая (от 4% в исследовании IALT до 15% в исследовании JBR 10) и объясняется тем, что лишь отдельные больные выигрывают от назначения адьювантной ХТ.

Кому показано проведение адьювантной ХТ? Данные последних двух исследований свидетельствуют о том, что это должны быть больные с IV–II стадиями заболевания, после радикального хирургического вмешательства, в удовлетворительном общем состоянии (статус по шкале ECOG 0 или 1), позволяющем провести 3–4 курса ХТ с включением производных платины в полных дозах. У больных с IA или IIIA стадиями в неудовлетворительном общем состоянии целесообразность проведения адьювантной ХТ требует дополнительных исследований.

Какие препараты должны использоваться для проведения адьювантной ХТ? Обязательным компонентом должны быть производные платины: цисплатин для больных в удовлетворительном общем состоянии; для ослабленных больных – карбоплатин. В качестве второго компонента могут быть использованы винорельбин, таксаны (паклитаксел или доцетаксел), гемцитабин или этопозид.

Из опыта лечения больных операбельным раком молочной железы мы знаем, что предоперационная ХТ так же эффективна, как и адьювантная. Большинство больных НМРЛ после хирургического вмешательства находятся в неудовлетворительном общем состоянии вследствие операционной травмы. Особенно это касается больных, перенесших пневмонэктомию. Проведение им адьювантной ХТ потенциально опасно, ибо в этой группе больных отмечается высокая токсичность терапии и летальность. Опыт проведенных ранее исследований по изучению предоперационной ХТ показывает, что подавляющее большинство больных НМРЛ переносят ХТ на этом этапе лечения без серьезных побочных эффектов, и это не оказывает негативного влияния на выполнение оперативного вмешательства и частоту послеоперационных осложнений. Поэтому, возможно, с целью воздействия на микрометастазы для больных операбельным НМРЛ более выгодным будет проведение предоперационной, чем адьювантной ХТ.

Лечение больных метастатическим НМРЛ

Прошедший год не внес существенных корректив в наше представление о лечении больных с метастатическим процессом. Стандартом первой линии ХТ является двухкомпонентная комбинация с обязательным включением производных платины (цисплатин или карбоплатин) в сочетании с одним из новых противоопухолевых препаратов. В исследовании ECOG, опубликованном в 2002 г., была показана равная эффективность 4 комбинаций противоопухолевых препаратов (цисплатин + паклитаксел, карбоплатин + паклитаксел, цисплатин + гемцитабин, цисплатин + доцетаксел) в первой линии ХТ НМРЛ [22]. В этом году японскими коллегами представлены результаты подобного исследования [10]. Однако в число сравниваемых комбинаций включены режимы

цисплатин + нагельбин и цисплатин + иринотекан, которые популярны в первой линии ХТ НМРЛ в Японии. В исследование включены 602 больных, которые были рандомизированы в 4 группы в зависимости от варианта лечения:

- ТС – паклитаксел 200 мг/м² и карбоплатин АUC-6 каждые 3 нед;
- GP – цисплатин 80 мг/м² в 1-й день, гемцитабин 1 г/м² в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед;
- NP – цисплатин 80 мг/м² в 1-й день, винорельбин 25 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед;
- IP – цисплатин 80 мг/м² в 1-й день, иринотекан 60 мг/м² в 1, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед.

Результаты исследования представлены в табл. 4.

Таким образом, это исследование еще раз подтвердило равную эффективность двухкомпонентных комбинаций на основе производных платины и новых противоопухолевых препаратов. Комбинация иринотекана и цисплатина не уступает широко применяемым в Европе и США комбинациям цисплатина в сочетании с паклитакселом, гемцитабином или винорельбином. Следует отметить более высокую частоту диареи при использовании комбинации с включением иринотекана.

Практически у всех больных, получавших первую линию ХТ с включением производных платины и новых препаратов (гемцитабин или паклитаксел), отмечается прогрессирование болезни, что делает актуальным проведение второй линии ХТ. Ряд рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что назначение доцетаксела в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед в качестве ХТ второй линии увеличивает продолжительность жизни по сравнению с плацебо или другими противоопухолевыми препаратами. Частота объективного эффекта при назначении доцетаксела составляет 7%, а 1-годичная выживаемость – 32% [2]. Недостаточная эффективность доцетаксела обусловила поиск новых препаратов для второй линии ХТ. Пеметрексид (Алимпта) – новый антифолат, показавший ранее эффективность при лечении мезотелиомы плевры, колоректального рака и НМРЛ. В этом году опубликованы результаты исследования, в котором у больных НМРЛ с прогрессированием после первой линии ХТ сравнивали эффективность пеметрексида (500 мг/м² каждые 3 нед) и доцетаксела (75 мг/м² каждые 3 нед). Все пациенты в группе пеметрексида в обязательном порядке получали витамин В₁₂ и фолиевую кислоту. Основные результаты приведены в табл. 5.

Таблица 4

Результаты сравнения комбинаций противоопухолевых препаратов в первой линии ХТ НМРЛ

	ТС	GP	NP	IP
????? ???????	145	146	145	145
????????????? ???????	32,4%	30,1%	33,1%	31,0%
????? ??	4,5 ???	4,0 ???	4,1 ???	4,7 ???
??????????????????				
????????????????????	12,3 ???	14,8 ???	11,4 ???	14,2 ???
?????				
1-?????????	51%	60%	48%	59%
??????????????				

Таблица 5
Эффективность пеметрексида и доцетаксела в качестве ХТ второй линии у больных НМРЛ

	??????????	??????????
????? ???????	283	285
????????? ???????????	1,9%	12,7%
????????? ???????????	9,1%	8,8%
????????? ???????????	8,3 ???	7,9 ???
1-????????? ???????????	29,7%	29,7%

Полученные данные свидетельствуют о равной эффективности доцетаксела и пеметрексида в качестве ХТ второй линии. Важным преимуществом пеметрексида является меньшее угнетение кроветворения. Таким образом, в арсенале врачей появился новый препарат для второй линии терапии НМРЛ, составивший альтернативу доцетакселу.

Таргетная терапия больных диссеминированным НМРЛ

В последние годы проводится интенсивное клиническое изучение препаратов, мишенями для которых являются гены или их продукты, ответственные за опухолевую трансформацию и прогрессию. На мембране клеток НМРЛ экспрессирован рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР), активация которого приводит к избыточной пролиферативной активности, а блокирование, наоборот, – к остановке клеточного деления. Одним из возможных механизмов нарушения работы рецептора является ингибирование его внутриклеточной части, представленной ферментом тирозинкиназой. В настоящее время активно изучаются два низкомолекулярных ингибитора тирозинкиназы РЭФР – gefitinib (Иресса) и erlotinib (Тарцева).

Известны три исследования, продемонстрировавшие клиническую эффективность gefitinib и erlotinib у больных НМРЛ. Gefitinib подробно изучался у больных диссеминированным НМРЛ с прогрессированием болезни после стандартной химиотерапии. В исследование IDEAL-1 включались пациенты, получившие, как минимум, одну линию ХТ, а в IDEAL-2 – после двух линий [3]. При этом первая линия обязательно должна была включать производные платины, а вторая – доцетаксел. В обоих исследованиях пациенты были рандомизированы в две группы в зависимости от дозы gefitinib: 250 мг или 500 мг ежедневно. Gefitinib принимали до признаков прогрессирования или токсичности. Результаты представлены в табл. 6.

Gefitinib продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность независимо от дозы препарата и гистологического строения опухоли. Частота объективного эффекта в качестве второй-третьей линии составила 19% (IDEAL-1), а в третьей-четвертой – 9–12% (IDEAL-2), что контрастирует с 7% при назначении доцетаксела. Важным преимуществом gefitinib

Таблица 6
Гefитиниб у ранее леченных больных НМРЛ: исследования IDEAL-1,2

	IDEAL-1		IDEAL-2	
	250 ??	500 ??	250 ??	500 ??
????? ???????	105	105	102	114
????????? ???????????	40 %	37 %	43 %	35 %
????????? ???????????	18 %	19 %	12 %	9 %
1-????????? ???????????	7,6 ???	7,9 ???	6,5 ???	5,9 ???

является высокая частота симптоматического улучшения, которое наступает уже в первые дни приема препарата. Улучшение состояния в первые дни лечения является своеобразным предсказывающим фактором эффективности лечения. Основными проявлениями токсичности gefitinib являются кожная сыпь и зуд, диарея, которые носят умеренный характер (I–II степени) и не препятствуют проведению лечения. Суточная доза 250 мг является адекватной с точки зрения противоопухолевого эффекта, повышение дозы до 500 мг приводит к большей токсичности, не отражаясь на эффективности.

Одновременно было показано, что erlotinib в дозе 150 мг ежедневно улучшает прогноз больных НМРЛ, прогрессирующих после первой или второй линии ХТ. В исследование был включен 731 больной; большинство из них получили 2 линии ХТ, 90% ранее получали производные платины [23]. В контрольной группе назначались плацебо и симптоматическая терапия. Результаты исследования представлены в табл. 7.

Прием erlotinib существенно увеличил медиану продолжительности жизни с 4,7 мес в группе симптоматической терапии до 6,7 мес. Объективный эффект от приема препарата отмечен у 9% больных. Основным проявлением токсичности была кожная сыпь.

Сведения об эффективности gefitinib и erlotinib во второй-третьей линии терапии контрастируют с результатами исследования ISEL, в котором gefitinib не улучшил результаты лечения больных НМРЛ с прогрессированием после первой-второй линий ХТ по сравнению с плацебо. Также было показано, что добавление gefitinib и erlotinib не улучшает результаты ХТ первой линии комбинациями cisplatin + gemcitabine или carboplatin + paclitaxel [4, 5, 7, 8].

Таблица 7
Эффективность erlotinib в сравнении с симптоматической терапией у больных НМРЛ

	?????????	??????????????????	?
????????? ???????	8,9%	< 1%	
????? ??	2,2 ???*	1,8 ???	0,001
????????? ???????????	6,7 ???	4,7 ???	0,001
1-????????? ???????????	31%	22%	

Опыт применения ингибиторов тирозинкиназы РЭФР демонстрирует, что эти препараты обладают умеренной эффективностью при лечении больных НМРЛ. Поэтому важнейшей задачей является выделение группы больных, для которых данная терапия будет максимально эффективна. Теоретически важнейшим предсказывающим фактором должно быть наличие экспрессии РЭФР на поверхности опухолевых клеток как мишени для gefitiniba и erlotiniba. Вместе с тем проведенные исследования не дали основания говорить, что наличие большого числа рецепторов РЭФР повышает эффективность терапии gefitinibом, в отличие от trastuzumaba (Герцептина), моноклонального антитела к одному из рецепторов семейства РЭФР HER-2, для реализации противоопухолевого эффекта которого требуется гиперэкспрессия этого рецептора [13]. Не исключено, что регистрация клинических эффектов при отсутствии экспрессии EGFR опухолью может объясняться только наличием других мишеней для действия данных препаратов.

Анализ данных исследования IDEAL показал, что противоопухолевый эффект gefitiniba наблюдался чаще: 1) у женщин, чем у мужчин; 2) ранее не куривших пациентов по сравнению с курившими; 3) у японцев по сравнению с европейцами или американцами европейского происхождения; 4) у больных с аденокарциномой по сравнению с плоскоклеточным раком [3]. Последний факт особенно удивителен с учетом того, что в клетках рака легкого плоскоклеточной природы наиболее часто наблюдается гиперэкспрессия РЭФР. При этом обнаружено, что особенно чувствительны к gefitinibu больные с редкой формой аденокарциномы – бронхоальвеолярной карциномой. Что же может лежать в основе повышенной чувствительности к gefitinibu у этой групп больных? Этим летом сразу две группы исследователей сообщили, что у 855 больных с выраженным противоопухолевым эффектом gefitiniba обнаружена мутация гена РЭФР, следствием которой является изменение пространственной структуры центров связывания тирозинкиназной части РЭФР [12, 18]. Это изменение, с одной стороны, усиливает пролиферативную способность рецептора-мутанта в ответ на связывание с лигандом, а с другой стороны, способствует эффективному и более длительному связыванию gefitiniba с тирозинкиназой рецептора-мишени. Gefitinib в большей степени способен блокировать активность рецептора-мутанта, чем не мутировавшего РЭФР. Именно высокая частота обнаружения мутировавших рецепторов РЭФР у больных НМРЛ женщин, японцев, ранее не куривших и имеющих бронхоальвеолярную аденокарциному частично объясняет повышенную чувствительность этих больных к gefitinibu. Частота обнаружения данных мутаций не превышает 10% от всех больных НМРЛ.

Вместе с тем обнаружение мутации РЭФР не может полностью объяснить механизм реализации противоопухолевого эффекта gefitiniba. В исследовании IDEAL примерно у 40% больных отмечалась стабилизация процесса на фоне приема gefitiniba. Показано, что больные со стабилизацией процесса выигрывают от назна-

чения препарата, так как, кроме симптоматического улучшения, он достоверно удлиняет продолжительность жизни по сравнению с пациентами, прогрессирующими на фоне приема gefitiniba. Таким образом, можно предположить, что и эта группа больных чувствительна к препарату, и его эффект реализуется без наличия рецептора-мутанта. Мутации РЭФР, подобные обнаруженным при НМРЛ, до сих пор не встречались в других опухолях (рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак толстой кишки и др.), при которых зарегистрирована противоопухолевая активность gefitiniba.

Другой мишенью таргетной терапии был опухолевый ангиогенез. Известно, что опухоль объемом 1 мм³ не может пролиферировать без формирования капилляра для доставки питательных веществ и кислорода. Клетки эндотелия имеют на своей поверхности рецептор к фактору роста эндотелия, а опухолевые клетки продуцируют в большом количестве фактор роста эндотелия (VEGF). VEGF заставляет клетки эндотелия делиться и формировать капилляры в опухоли.

Сообщены первые клинические данные применения моноклональных антител к рецептору VEGF у больных НМРЛ [9]. В этом исследовании часть больных получала ХТ карбоплатином и паклитакселом (32 больных), в то время как во второй группе одновременно с ХТ назначали моноклональные антитела к VEGF в дозе 7,5 мг/кг (32 больных) или 15 мг/кг (35 больных) в/в 3 раза в неделю до признаков прогрессирования. Назначение моноклональных антител в дозе 7,5 мг/кг не улучшило результаты ХТ. При назначении моноклональных антител в дозе 15 мг/кг отмечено увеличение числа объективных эффектов по сравнению с ХТ (с 25% до 34%) и увеличение продолжительности времени до прогрессирования (со 181 дня до 207 дней). Авторы сделали вывод о том, что добавление моноклональных антител к ХТ карбоплатином и паклитакселом приводит к увеличению числа объективных эффектов и удлинению времени до прогрессирования у больных НМРЛ.

Заключение. Високосный год не стал годом прорыва в лекарственном лечении НМРЛ. На фоне новых данных о перспективности адьювантной терапии разочаровывающими выглядят результаты клинического применения ингибиторов тирозинкиназы РЭФР и классических противоопухолевых препаратов. Ожидание существенного улучшения результатов лечения НМРЛ за счет появления таргетных препаратов выглядят неоправданно оптимистическими. Означает ли это, что результаты лечения больных НМРЛ не могут быть улучшены уже в ближайшее время? Существуют, как мне кажется, еще неиспользованные резервы, в основе которых лежит комбинированное лечение. Пришло время осознать, что НМРЛ не является чисто хирургической проблемой. Больным НМРЛ на любой стадии заболевания требуется мультидисциплинарный подход – рациональное сочетание оперативного лечения, лучевой терапии и системного воздействия, которые только вместе и способны, наконец, привести к реальному улучшению отдаленных результатов лечения.

Литература

1. Bentzen S.M., Saunders M.I., Dische S. et al. Updated data for CHART in NSCLC: further analyses // *Radiother. Oncol.* – 2000 – Vol. 55. – P. 86-87.
2. Fossella F.V., DeVore R.F., Kerr R.N. et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 2354-2362.
3. Fukuoka M., Yano S., Giaccone G. et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 2227-2229.
4. Gatzemeier U., Pluzanska A., Szczesna A. et al. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Proc. ASCO.* – 2004. – Vol. 23. – P. 617 (abstr. 7010).
5. Giaccone G., Herbst R.S., Manegold C. et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial - INTACT 1 // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 777-784.
6. Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V. et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 1589-1597.
7. Herbst R.S., Giaccone G., Schiller J.H. et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial - INTACT 2 // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 785-794.
8. Herbst R.S., Prager D., Hermann R. et al. TRIBUTE – A phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Proc. ASCO.* – 2004. – Vol. 23 – P. 617 (abstr. 7011).
9. Johnson D.H., Febrenbacher L., Novotny W.F. et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 2184-2191.
10. Kubota K., Nishiwaki Y., Ohashi Y. et al. Four-Arm Cooperative Study (FACS) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Proc. ASCO.* – 2004. – Vol. 23. – P. 616 (abstr. 7106).
11. Le Chevalier T. Results of the randomized international adjuvant lung cancer trial (IALT) cisplatin-based chemotherapy versus no chemotherapy in 1867 patients with resected non-small cell lung cancer // *Proc. ASCO.* – 2003. – Vol. 22 – P. 2 (abstr. 6).
12. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2129-2139.
13. Mendelson J., Baselga H. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 2787-2799.
14. Mountain C.F. Revisions in the international system for staging lung cancer // *Chest.* – 1997. – Vol. 111. – P. 1710-17.
15. Naruke T., Goya T., Tsuchiya R. Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system // *J. Thoracic and Cardiovascular Surg.* – 1988. – Vol.96. – P. 440-447.
16. Non-small cell lung cancer collaborative group: chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using update data of individual patients from 52 randomized clinical trials // *BMJ.* – 1995. – Vol. 311. – P. 899-909.
17. Onishi H., Nagata Y., Shirato H. et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 273 cases of a Japanese multi-institutional study // *Proc. ASCO.* – 2004. – Vol.23. – P. 615 (abstr. 7003).
18. Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy // *Science.* – 2004. – Vol. 304. – P. 1497-1500.
19. PORT meta-analysis trialists group: postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 257-263.
20. Rowell N.P., Williams C.J. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review // *Thorax.* – 2001. – Vol. 56. – P. 628-638.
21. Scagliotti G., Fossati R., Torri V. et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small cell lung cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – Vol. 95. – P. 1453-1461.
22. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P. et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer // *New Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 92-98.
23. Shepherd F.A., Pereira J., Ciuleanu T.E. et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial // *Proc ASCO.* – 2004. – Vol. 23. – P. 18 (abstr. 7022).
24. Strauss G., Herndon J., Maddaus M. et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633 // *Proc. ASCO.* – 2004. – Vol. 23– P. 17 (abstr. 7019).
25. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al. A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR. 10 // *Proc. ASCO.* – 2004.– Vol. 23. – P. 17 (abstr. 7018).

Поступила в редакцию 12.02.2005 г.