

ГУН НИИ онкологии  
им. проф. Н.Н. Петрова  
Росздрава,  
Санкт-Петербург

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

*Основной целью лечения является максимальное продление жизни и облегчение симптомов заболевания. Очевидно, что продолжительность терапии должна быть короткой для уменьшения потенциальной токсичности.*

**В.М. Моисеенко**

Более 55% больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) обращаются с распространенным опухолевым процессом в IIIВ или IV стадии заболевания. Не менее половины из оставшихся 45% с так называемой курабельной формой опухоли неизбежно рецидивируют и погибают от этого заболевания. Больные с IV стадией НМРЛ, за исключением редких случаев с одиночными метастазами, имеют медиану выживаемости 8–16 месяцев. В связи с несомненным прогрессом в лекарственном лечении за последние годы увеличилась группа больных с выживаемостью, превышающей 1 год. В настоящее время около 1/3 больных с IIIВ или IV стадией доживает до 1 года, и 10–21% из них живут 2 года после постановки диагноза.

### **Нужна ли химиотерапия больным распространенным НМРЛ?**

В 70–80-е годы было показано, что комбинированная химиотерапия на основе препаратов платины позволяет достигать лечебных эффектов у 20–30% больных НМРЛ (Shepherd F.A., 1994). Несмотря на эти в целом оптимистичные результаты, медиана выживаемости составляла 6–8 месяцев и только отдельные пациенты выживали более 1 года. По этой причине целесообразность рутинного применения химиотерапии оставалась сомнительной (Johnson D.H., 1993). По мнению большинства исследователей, незначительный выигрыш в выживаемости являлся недостаточным оправданием для высокой токсичности и стоимости лечения. Было проведено, по крайней мере, 12 рандомизированных исследований с включением более 2000 пациентов с целью сравнения комбинированной химиотерапии и симптоматического лечения у больных распространенным НМРЛ. В семи исследованиях было показано статистически значимое увеличение выживаемости у больных, получавших химиотерапию.

В связи с тем, что в каждое из указанных исследований было включено небольшое число больных и использовались нестандартные режимы химиотерапии, отдельно были проведены мета-анализы этих исследований (табл. 1). Они показали, что проведение химиотерапии сопровождается незначительным, но достоверным увеличением выживаемости в первые 6 месяцев. На этом основании химиотерапия препаратами платины стала рассматриваться в качестве стандартного лечения больных с распространенным НМРЛ.

Таким образом, с современной точки зрения больные распространенным НМРЛ нуждаются в проведении лекарственного лечения. При выборе и проведении терапии следует учитывать, что заболевание на этой стадии является неизлечимым. Поэтому основными задачами являются:

- увеличение продолжительности жизни больных (1- и 2-летняя выживаемость)
- улучшение качества жизни (облегчение симптомов заболевания, профилактика и лечение осложнений терапии)
- сбалансированность терапевтического эффекта (в том числе выживаемости) с качеством жизни пациентов.

В связи с тем, что химиотерапия оказывается эффективной только у ограниченной группы больных, были предприняты попытки поиска прогностических и предсказующих факторов. В исследовании SWOG с помощью модели Сох'a проанализирована база данных на пациентов НМРЛ (Albain K.S. et al., 1991). Установлено, что наиболее значимыми благоприятными прогностическими факторами для

Таблица 1

Результаты мета-анализов рандомизированных исследований по оценке эффективности химиотерапии по сравнению с симптоматическим лечением у больных НМРЛ

Исследование	Число исследований	Результаты	Заключение
Souquet P. et al. (1993)	7	Снижение летальности через 3 и 6 месяцев	химиотерапия увеличивает выживаемость больных
Grilli R. et al. (1993)	6	Увеличение выживаемости на 6 недель (снижение вероятности смерти на 24%).	Химиотерапия показана отдельным больным
Marino P. et al. (1994)	8	Медиана выживаемости, 3,9 и 6,7 мес. Соответственно	химиотерапия увеличивает выживаемость больных
NSCLC Collaborative Group (1995)	11 (8 на основе цисплатина)	Медиана выживаемости, 6 и 8 мес.; 1-летняя выживаемость: 16 и 26%. Результаты лучше для ХТ на основе препаратов платины	химиотерапия увеличивает выживаемость больных

этой категории больных являются: удовлетворительное общее состояние, женский пол, возраст 70 лет и старше, малый объем опухолевой массы, нормальный уровень ЛДГ и кальция, гемоглобин 11 г/дл и более, а также химиотерапия цисплатином.

### Какой должна быть I линия химиотерапии?

В 80-е годы более 1900 больных были включены в 3 рандомизированных исследования, в которых оценивалась эффективность химиотерапии препаратами платины. Частота лечебных эффектов варьировала от 6 до 31%, и медиана выживаемости составила 24,5–31 месяц. В результате было констатировано преимущество химиотерапии с включением производных платины по сравнению с препаратами других групп (алкилирующими, винкакалоидами и ингибиторами топоизомеразы II) (табл. 2).

Таким образом, на этом основании НМРЛ препараты платины были выбраны в качестве стандарта лечения. Установлено также, что несомненной противоопухолевой активностью у этой категории больных обладали также некоторые другие цитостатики (табл. 3). Это обстоятельство, а также более высокая ожидаемая эффективность комбинированной химиотерапии побудили к оценке эффективности различных вариантов полихимиотерапии НМРЛ.

### Монотерапия цисплатином или дуплет на основе цисплатина?

Эти исследования убедительно показали преимущества комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины (табл. 4). Как и ожидалось, неизбежной расплатой за повышение эффективности оказалась большая токсичность лечения.

Очень важным для принятия европейского стандарта лечения больных распространенным НМРЛ было исследование

Таблица 2

Суммарная оценка эффективности препаратов различных групп у больных распространенным НМРЛ

Препараты	Hazard Ratio	Увеличение медианы выживаемости	1-годичная выживаемость, (%)	P
Алкилирующие препараты	1,26	-1,0 мес.	-6%	0,095
Винкакалоиды/ этопозид	0,87	+0,5 мес.	4%	0,4
Цисплатин	0,73	+1,5 мес.	10%	<0,0001

Таблица 3

Эффективность монотерапии неплатиновых препаратов при НМРЛ

Препарат	Число исследований	Число больных	ПР + ЧР*	Медиана выживаемости	1-летняя выживаемость (%)
Паклитаксел	10	317	84 (26%)	37 (24–56)	41
Доцетаксел	8	300	77 (26%)	41 (27–48)	52
Винорельбин	6	621	126 (20%)	33 (29–40)	24
Гемцитабин	9	572	122 (21%)	41 (31–49)	39
Иринотекан	4	138	37 (27%)	35 (27–42)	–
Топотекан	5	119	15 (13%)	38 (33–40)	35

Пимечание: \*ПР – полный регресс, ЧР – частичный регресс.

Таблица 4

Результаты рандомизированных исследований монотерапии цисплатином по сравнению с комбинацией цисплатина с другими препаратами

Исследование	Число больных	Схема химиотерапии	ОЭ (ПР + ЧР)	Медиана выживаемости (в мес.)	1-летняя выживаемость
Wozniak A. et al., 1998	432	Цисплатин	12%	6,0	20%
		Цисплатин + винорельбин	26%	8,0	36%
Gatzemeter U. et al., 2000	414	Цисплатин (высокие дозы)	17%	8,6	36%
		Цисплатин + паклитаксел	26%	8,1	30%
Sandler A. et al., 2000	522	Цисплатин	11%	7,6	28%
		Цисплатин + гемцитабин	30%	9,1	39%

дование Le Chevalier et al. (1994), в котором сравнивались комбинации цисплатин + винорельбин, цисплатин + виндезин и монотерапия винорельбином. Это исследование убедительно показало преимущество первой комбинации как с точки зрения объективного эффекта (30, 19 и 14% соответственно), так и с точки зрения медианы выживаемости (9,3 мес., 7,4 мес., 7,2 мес. соответственно) и 1-летней выживаемости (40, 35, 35% соответственно). По результатам проведенных исследований в Западной Европе комбинация цисплатин + винорельбин и цисплатин + гемцитабин были приняты в качестве стандартных.

В Северной Америке определяющими для выбора стандарта лечения были результаты исследования CALGB (Rogerio C., Lilienbaum R., List M., et al. 2002), в котором проводилось рандомизированное сравнение карбо-

платина (AUC=6) + паклитаксел (225 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 часов) с монотерапией паклитакселом каждые 3 недели. Эффективность оказалась выше в группе карбоплатин+паклитаксел. Удобство применения карбоплатина вместе с 3-часовой инфузией паклитаксела закрепила за этой комбинацией стандарт лечения для многих онкологов США.

### Какая комбинация (дуплет) на основе платины лучше?

Для ответа на этот вопрос было проведено несколько исследований, которые не выявили очевидных преимуществ той или другой комбинации (табл. 5).

Наиболее значимым оказалось исследование ECOG 1594, в которое было включено 1105 больных, разделен-

Таблица 5

Результаты рандомизированных исследований по оценке эффективности комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины у больных распространенным НМРЛ

Исследование	Схема химиотерапии	ОЭ (ПР + ЧР) (%)	Медиана выживаемости, (в мес.)	1-летняя выживаемость, (%)
Bonomi P. et al., 1996	Цисплатин + этопозид	12,5	7,6	32
	Цисплатин + паклитаксел	25	9,5	37
	Цисплатин + паклитаксел + G-CSF	28	10,1	40
Giaccone G. et al., 1998	Цисплатин + тенипозид	28	9,9	41
	Цисплатин + паклитаксел	41	9,7	43
Belani C. et al., 1998	Цисплатин + этопозид	14	9,9	37
	Карбоплатин + паклитаксел	22	9,5	32
Crino L. et al., 1998	Митомицин С + ифосфамид + цисплатин	28	8,8	–
	Цисплатин + гемцитабин	40	8,1	–
Cardenal F. et al., 1999	Цисплатин + этопозид	22	7,2	25
	Цисплатин + гемцитабин	41	8,7	32
Kelly K. et al., 1999	Цисплатин + винорельбин	27	8,0	36
	Карбоплатин + паклитаксел	27	8,0	33

ных на 4 лечебные группы: паклитаксел + цисплатин, гемцитабин + цисплатин, доцетаксел + цисплатин и паклитаксел + карбоплатин (Schiller J. et al., 2002). Как следует из табл. 6, эффективность всех сравниваемых схем оказалась сопоставимой с точки зрения как лечебного эффекта, так и времени до прогрессирования и даже выживаемости. Несколько более предпочтительным оказался токсический профиль схемы паклитаксел + карбоплатин, что и послужило основанием для более широкого её использования в США и Канаде.

Таким образом, можно заключить, что оптимальный химиотерапевтический режим I линии должен включать: цисплатин и винорельбин или гемцитабин; цисплатин или карбоплатин и паклитаксел. Общее состояние пациентов является наиболее важным фактором, позволяющим прогнозировать хорошую переносимость и высокую ожидаемую эффективность лечения. Согласно большинству рекомендаций по лечению больных распространенным НМРЛ пациентам с хорошим общим состоянием (ECOG 0 или 1) необходимо проведение химиотерапии по одной из указанных схем. У ослабленных больных (ECOG 2 и меньше) обычно удается добиться только облегчения симптомов, однако увеличение продолжительности жизни достигается крайне редко. Это необходимо учитывать при выборе терапии и отдавать предпочтение менее токсичным схемам. Проведение химиотерапии больным с ECOG 3 и 4 нецелесообразно, так как даже улучшение качества жизни

практически недостижимо. Этим больным показано симптоматическое лечение. Возраст не является фактором прогностического или предсказующего характера. Поэтому пациентам пожилого и старческого возраста с хорошим общим состоянием может проводиться системная химиотерапия.

### Можно ли избежать применения цисплатина?

Цисплатин является высокоэффективным цитостатиком, однако, его применение сопряжено с целым рядом проблем: высокая токсичность (почечная, желудочно-кишечная, нейротоксичность, ототоксичность, тошнота и рвота), необходимость использования длительных инфузий, включая пре- и постгидратацию (затрудняет проведение терапии в амбулаторных условиях), а также применения активных противорвотных препаратов (ингибиторы серотониновых рецепторов).

Решение проблемы возможно путем:

- исключения цисплатина из используемых схем
- замены его менее токсичным и более удобным для применения карбоплатином.

Из табл. 7 и 8 очевидно, что как монотерапия препаратами неплатинового ряда, так и использование бесплатиновых комбинаций сопровождается снижением эффективности лечения, в том числе частоты объективных эффектов, медианы выживаемости и 1-летней выживаемости.

Таблица 6

Результаты рандомизированного исследования ECOG 1594

Результат	Цисплатин + паклитаксел	Цисплатин + гемцитабин	Цисплатин + доцетаксел	Карбоплатин + паклитаксел
Объективный эффект (полный регресс + частичный регресс)	21%	21%	17%	15%
Время до прогрессирования	3,5 мес.	4,5 мес.	3,3 мес.	3,3 мес.
Медиана выживаемости	8 мес.	8 мес.	7 мес.	8 мес.
1-годичная	31%	36%	31%	35%
2-летняя	11%	16%	12%	11%

Таблица 7

Сравнение эффективности монотерапии неплатиновыми препаратами и стандартных схем с использованием цисплатина и карбоплатина

Исследование	Число больных	Режим химиотерапии	Объективный эффект (ПР + ЧР) (в %)	Медиана выживаемости (в мес.)	1-летняя выживаемость
Lilienbaum R. et al., 2002	561	Паклитаксел + карбоплатин	29%	8,6	37%
		Паклитаксел	17%	6,8	33%
Sederholm C. et al., 2002	334	Гемцитабин + карбоплатин	30%	11,0	44%
		Гемцитабин	12%	9,0	32%
Georgoulas V. et al., 2002	308	Доцетаксел + цисплатин	36%	10,0	45%
		Доцетаксел	20%	8,0	40%
Masuda N. et al., 1999	259	Иринотекан + цисплатин	43%	12,0	49%
		Иринотекан	21%	11,0	44%

Таблица 8

Результаты оценки эффективности стандартных режимов химиотерапии на основе препаратов платины по сравнению с комбинированной терапией без последних

Исследование	Число больных	Режим химиотерапии	Объективный эффект (ПР + ЧР) (в %)	Медиана выживаемости (в мес.)	1-летняя выживаемость
Van Meerbeek J. et al., 2001	480	Цисплатин + паклитаксел	31%	8,1	35%
		Цисплатин + гемцитабин	36%	8,8	32%
		Паклитаксел + гемцитабин	27%	6,9	26%
Geotgoulius V. et al., 2001	441	Цисплатин + доцетаксел	35%	10,0	42%
		Гемцитабин + доцетаксел	33%	9,5	37%
Gridelli C. et al., 2002	502	Гемцитабин + винорельбин	25%	8,0	31%
		Контрольная группа*	30%	9,5	37%

**Примечание:** \* Контрольная группа включала больных, получавших цисплатин + винорельбин или цисплатин + гемцитабин.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали:

- схемы химиотерапии без препаратов платины не могут рекомендоваться в качестве I линии у больных НМРЛ

- схемы без производных платины могут применяться только больным, которым эти препараты по тем или иным причинам противопоказаны

- монотерапия цисплатином хуже с точки зрения эффективности, чем дублет на основе цисплатина.

- полихимиотерапия на основе двух препаратов (включая производные платины) лучше, чем комбинация с включением трех препаратов.

### Можно ли заменить цисплатин карбоплатином?

Карбоплатин действительно имеет более благоприятный токсический профиль по сравнению с цисплатином (табл. 9).

Согласно предклиническим данным карбоплатин в 4–10 раз менее активен, чем цисплатин. Об этом же свидетельствуют результаты клинического использования цисплатина и карбоплатина при различных солидных опухолях. Мета-анализ 5 рандомизированных исследований, в которых сравнивался цисплатин с карбоплатином у больных НМРЛ, показал, что применение цисплатина

сопровождалось более высокими, чем у карбоплатина показателями выживаемости (медиана выживаемости: 9,8 мес. с цисплатином и 8,7 мес. с карбоплатином) (Zojwalla N.J. et al., 2004).

Таким образом, в настоящее время цисплатин остается препаратом выбора для I линии химиотерапии больных распространенным НМРЛ. Карбоплатин может использоваться у больных с противопоказаниями для цисплатина (нарушение функции почек, патология периферической нервной системы и т.д.), а также в комбинации с паклитакселом (стандартная в Северной Америке схема лечения).

### Как долго проводить ХТ больным НМРЛ?

В связи с неизлечимостью заболевания и в целом непродолжительным выживанием больных распространенным НМРЛ основной целью лечения является максимальное продление жизни и облегчение симптомов заболевания. Очевидно, что продолжительность терапии должна быть короткой для уменьшения потенциальной токсичности. Socinski M. et al. (2002) попытались ответить на вопрос об оптимальной продолжительности лечения у 230 больных, которые рандомизированно были разделены на две группы: четыре цикла паклитаксел + карбоплатин с последующей монотерапией паклитакселом при прогрессировании или продолжительное лечение

Таблица 9

Сравнительная токсичность цисплатина и карбоплатина

Токсикоз	Цисплатин	Карбоплатин
Тошнота	+++	+
Нефротоксичность	+++	–
Нейротоксичность	+++	–
Ототоксичность	++	–
Тромбоцитопения	+	+++
Лейкопения	+	+++

обоими препаратами до прогрессирования. Частота объективных эффектов так же, как медиана и 1-летняя выживаемость, были одинаковыми в обеих группах, но частота осложнений 2 ст. и выше увеличивалась с 20 до 43% при непрерывном проведении лечения. В настоящее время нет никаких доказательств, что поддерживающая терапия увеличивает выживаемость больных со стабилизацией заболевания. Поэтому рекомендуется:

– не более 4 циклов для больных, у которых не получено регресса опухоли и достигнута лишь стабилизация процесса

– не более 6 циклов для больных, у которых достигнут регресс опухоли той или иной степени

### **Нужна ли II линия химиотерапии больным НМРЛ?**

Исследование Shepherd F. et al. (2000) позволило убедительно ответить на вопрос о целесообразности проведения II линии химиотерапии больным распространенным НМРЛ после прогрессирования на препаратах платины. В этой работе пациенты, получавшие доцетаксел, имели медиану выживаемости и 1-летнюю выживаемость выше по сравнению с пациентами, получавшими только симптоматическое лечение (7,5 и 4,6 месяцев, и 37 и 11% соответственно). Позже было показано, что использование в качестве II линии доцетаксела в еженедельном режиме позволяет получить тот же результат, однако при условии меньшей токсичности.

В настоящее время нет убедительных доказательств, что комбинированная химиотерапия с использованием стандартных препаратов лучше монотерапии доцетакселом в качестве II линии лечения. Однако постоянно предпринимаются попытки поиска более эффективного лечения. Подтверждена определенная эффективность пеметрексета (в т.ч. в комбинации с цисплатином, карбоплатином и оксалиплатином), изучаются возможности комбинирования доцетаксела с ингибиторами ангиогенеза и сигнальной трансдукции. Таким образом, II–III–IV линии химиотерапии больным распространенным НМРЛ могут проводиться доцетакселом, пеметрексетом или ингибиторами тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб).

### **Новые перспективные препараты в лечении больных распространенным НМРЛ**

В последние годы в связи развитием молекулярной онкологии, углубленным изучением механизмов канцерогенеза и появлением возможностей целенаправленного синтеза препаратов были достигнуты огромные успехи прежде всего в области так называемой, таргетной терапии. Для больных НМРЛ наибольший интерес представляют ингибиторы тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), ингибиторы этих рецепторов (моноклональные антитела), а также ингибиторы ангиогенеза (лиганд рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста) (VEGFR).

### **Ингибиторы тирозинкиназы EGFR (гефитиниб и эрлотиниб)**

Рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) экспрессируются на поверхности многих нормальных и раковых клеток, в том числе от 40 до 80% клеток НМРЛ. Причем экспрессия варьирует в разных гистологических формах опухолей (плоскоклеточный рак – 84%, крупноклеточный – 68%, аденокарцинома – 65%). Эти рецепторы играют ключевую роль в обеспечении роста, инвазии, метастазирования, ангиогенеза и резистентности к апоптозу опухолевых клеток. Гефитиниб и эрлотиниб являются первыми препаратами, которые в качестве мишени имеют тирозинкиназу EGFR.

Исследования по I фазе показали, что гефитиниб (иресса) хорошо переносится больными, и основными побочными эффектами являются сыпь и понос преимущественно I и II ст. При этом была отмечена высокая противоопухолевая активность препаратов у больных НМРЛ. В исследовании по II фазе проводилась оценка эффективности гефитиниба у пациентов, ранее получавших химиотерапию (IDEAL-1) (Fukuoka M. et al., 2003). Частота лечебных эффектов достигала 18%. В другом исследовании IDEAL-2 гефитиниб назначался пациентам, которые ранее уже получали цисплатин и доцетаксел (таким образом, проводилась III линия лечения), частота лечебных эффектов также составила 11%. Токсичность препарата оказалась в целом приемлемой. Обращала на себя внимание быстрота наступления эффекта: медиана времени до ответа равнялась 8 дням. Анализ в подгруппах показал, что наиболее часто лечебные эффекты наблюдались у больных бронхиолоальвеолярным раком легкого, резистентным к химиотерапии (Miller V. et al., 2003). Серьезную проблему при лечении гефитинибом представляет возможность развития интерстициального пневмонита (0,3–1,0%). Это осложнение эффективно лечится кортикостероидами, однако возможность его появления очень актуальна для больных НМРЛ, которые уже имеют, как правило, нарушения функции легких. Чаще оно развивается у мужчин при наличии в анамнезе курения, интерстициальной пневмонии и поверхности тела пациентов менее 1,5 м<sup>2</sup> (Ando M. et al., 2006).

Эрлотиниб (тарцева) является вторым ингибитором тирозинкиназы EGFR. В исследовании эрлотиниба по II фазе среди больных НМРЛ, которые уже получали химиотерапию, был достигнут лечебный эффект в 13% (Perez-Soler R. et al., 2003). Токсический профиль препарата (сыпь и диарея) оказался близок гефитинибу.

Хотя предклинические данные свидетельствовали о возможном синергизме ингибиторов тирозинкиназы EGFR и цитостатиков, проведенные клинические исследования не подтвердили этого. Более 3500 больных были включены в рандомизированные исследования оценки эффективности химиотерапии в комбинации с гефитинибом и эрлотинибом. При этом, однако, не было выявлено преимуществ комбинации этих препаратов по сравнению со стандартной химиотерапией. Поэтому в настоящее время оба рассматриваются в качестве пре-

паратов выбора для проведения II–IV линии лечения больных НМРЛ. Причины отсутствия эффекта gefитиниба и эрлотиниба при использовании с химиотерапией I линии, по мнению некоторых исследователей, связаны с необходимостью подбора пациентов с учетом особенностей мишени (EGFR) и возможным антагонизмом ингибиторов тирозинкиназы с цитостатиками. При изучении эффективности этих препаратов в отдельных подгруппах больных были установлены интересные закономерности (табл. 10). Как видно из таблицы, достоверно чаще лечебные эффекты ингибиторов тирозинкиназы EGFR наблюдались у женщин, никогда не куривших и страдающих аденокарциномой.

Чрезвычайно важными оказались результаты исследования опухоли у больных с лечебными эффектами. Установлено, что последние не коррелируют с экспрессией EGFR и наличием кожной сыпи, как это ранее предполагалось, однако очень тесно связаны с наличием мутации гена EGFR (табл. 11). Подобные мутации регистрируются у 12% больных, причем чаще у некурящих женщин, япон-

цев, аденокарциноме и бронхиолоальвеолярном раке. Несмотря на эти обнадеживающие данные о возможном маркере чувствительности к препаратам этой группы, пока рекомендуется использовать как gefитиниб, так и эрлотиниб в качестве II–III линии независимо от наличия мутации, пола и гистологической формы опухоли.

### Моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста

Цетуксимаб (Эрбитукс) – это химерное моноклональное антитело, специфически связывающее рецепторы EGFR у человека. В исследовании LUCAS больные распространенным НМРЛ рандомизированно получали химиотерапию цисплатин + винорельбин с цетуксимабом или без него (Rosell R. et al., 2004). Цетуксимаб повысил частоту лечебных эффектов и выживаемость у больных НМРЛ на фоне химиотерапии, однако, усилил проявления слабости, аллергических реакций, лихорадки и потливости (табл. 12).

Таблица 10  
Эффективность эрлотиниба в отдельных подгруппах больных НМРЛ резистентным к стандартному лечению (Shepherd et al., ASCO, 2004 г.)

Подгруппа	Объективный эффект (ПР + ЧР) (в %)	P
Женщины	14,4	0,0065
Мужчины	6,0	
Аденокарцинома	13,9	0,002
Плоскоклеточный рак	3,8	
Другие	4,5	
Никогда не курившие	24,7	< 0,0001
Курильщики (в т.ч. ранее)	3,9	

Таблица 11  
Эффективность ингибиторов тирозинкиназы EGFR у больных НМРЛ с учетом наличия мутации гена EGFR

Автор	Препарат	ПР + ЧР	Нет эффекта
Lynch T. et al., 2004	Гефитиниб	8/9*	0/7
Paetz J. et al., 2004	Гефитиниб	5/5	0/4
Pao W. et al., 2004	Гефитиниб	7/10	0/8
Pao W. et al., 2004	Эрлотиниб	5/7	0/10
Всего		25/31 (81%)	0/29 (0%)

**Примечание:** \* - в числителе число больных с мутацией, в знаменателе – всего больных с лечебным эффектом.

Таблица 12  
Результаты рандомизированного исследования по оценке эффективности химиотерапии с/без цетуксимабом у больных распространенным НМРЛ

Результат	Химиотерапия + цетуксимаб (n = 43)	Химиотерапия (n = 43)
Медиана выживаемости	8,3 мес.	7,0 мес.
1-летняя выживаемость	32%	26%
2-летняя выживаемость	14%	0%
Объективный эффект	35%	28%

Пока использование цетуксимаба у больных НМРЛ не является стандартным.

### Моноклональные антитела к лиганду VEGF

Бевацизумаб (авастин) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к ангиогенному фактору VEGF. Оно сходно по строению с трастузумабом и состоит на 93% из человеческого и на 7% из мышинового белка. Проведенные исследования показали активность препарата при комбинировании с химиотерапией у больных раком толстой кишки, молочной железы. В исследовании Sandler A.B. et al. (2005) установлена высокая эффективность бевацизумаба при комбинировании с химиотерапией в качестве I линии у больных неплоскоклеточным НМРЛ. Больные плоскоклеточным раком были исключены из исследования в связи с описанной ранее высокой вероятностью легочного кровотечения. Использование бевацизумаба в комбинации с химиотерапией сопровождалось увеличением как частоты лечебных эффектов, так и выживаемости больных (табл. 13).

Одной из важнейших проблем современной химиотерапии является отсутствие значимых маркеров чувствительности и резистентности к цитостатикам. Поэтому до последнего времени лечение больным назначается эмпирически. По этой причине, очевидно, что поиски таких маркеров могут помочь в подборе больных с высокой ожидаемой эффективностью лечения и в то же время избежать нежелательной (а иногда опасной) токсичности у пациентов с минимальной ожидаемой ак-

тивностью препаратов. Одним из перспективных подходов является поиск молекулярно-генетических маркеров чувствительности к отдельным цитостатикам. К таковым, например, относится ERCC1, повышенная экспрессия которого означает резистентность к препаратам платины в силу высокой активности процессов репарации ДНК. Иллюстрацией возможности такого подхода являются результаты изучения уровня экспрессии ERCC1 у больных, получавших адъювантную терапию препаратами платины (Soria J. et al., 2006). Как видно из табл. 14, экспрессия этого гена тесно коррелирует с показателями выживаемости больных в группе адъювантного лечения.

Таким образом, суммируя результаты научных исследований лекарственного лечения больных распространенным НМРЛ, можно заключить:

1. Преодолен «терапевтический нигилизм» в отношении лекарственного лечения метастатического НМРЛ.
2. Заболевание остается неизлечимым, однако с помощью современных подходов удалось увеличить медиану выживаемости больных с 4 мес. до 8–10 мес.
3. 1-летняя выживаемость увеличилась с 11–14% до 32–37%.
4. Улучшен контроль симптомов заболевания и качество жизни больных.

Вместе с тем, необходимо констатировать, что:

1. Достигнуто «плато» в лечении больных цитостатиками.
2. Улучшение результатов лечения возможно при условии новых терапевтических подходов (индивидуализация, оптимизация лечения и внедрение новых таргетных препаратов).

Таблица 13  
Результаты рандомизированного исследования эффективности паклитаксела и карбоплатина с/ без бевацизумабом у больных распространенным НМРЛ

Результат	Химиотерапия + бевацизумаб	Химиотерапия + плацебо	P
Объективный эффект (ПР + ЧР)(%)	27%	10%	<0,0001
Время до прогрессирования	6,4 мес.	4,5 мес.	<0,0001
Медиана выживаемости	12,5 мес.	10,2 мес.	=0,0075
Смерть вследствие легочного кровотечения	5		

Таблица 14  
Уровень ERCC1 и показатели выживаемости больных НМРЛ, получавших адъювантную терапию препаратами платины

Состояние ERCC1 в опухоли	Химиотерапия (n = 389)	Контрольная группа (n = 372)	HR (95% CI) для смерти
<b>ERCC1 негативные опухоли (n = 426)</b>			
5-летняя выживаемость, %	47	39	0,65 (0,50-0,86) P = 0,002
Медиана выживаемости (в мес.)	56	42	
<b>ERCC1 позитивные опухоли (n = 335)</b>			
5-летняя выживаемость, %	40	46	1.14 (0.84-1.55) P = .40
Медиана выживаемости, (в мес.)	50	55	

**Литература**

1. *Albain K.S., Crowley J.J., LeBlanc M. et al.* Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9. – P. 1618.
2. *Ando M., Okamoto I., Yamamoto N. et al.* Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib // *JCO.* – 2006. – Vol. 24. – P. 2549-2556.
3. *Bunn PA Jr., Kelly K.* New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions // *Clin. Cancer Res.* – 1998. – Vol. 4. – P. 1087.
4. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Non-small-Cell Lung Cancer Collaborative Group // *BMJ.* – 1995. – Vol. 311. – P. 899.
5. *Grilli R., Oxman A.D., Julian J.A.* Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: how much benefit is enough? // *J. Clin. Oncol.* 1993. – Vol. 11. – P. 1866.
6. *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. 2237.
7. *Johnson D.H.* Chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer-can that dog hunt? // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1993;85. – P. 766.
8. *Le Chevalier T., Brisgand D., Douillard J. et al.* Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients // *J. Clin. Oncol.* 1994. – Vol. 12. – P. 360.
9. *Marino P., Pampallona S., Preatoni A. et al.* Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature // *Chest.* 1994. – Vol. 106. – P. 861
10. *Miller V., Patel J., Shab N. et al.* The epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib shows promising activity in patients with bronchoalveolar cell carcinoma (BAC): preliminary results of a phase II trial // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 619a.
11. *Perez-Soler R., Chachoua A., Huberman M. et al.* A phase II trial of the epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitor OSI-774 following platinum-based chemotherapy in patients with advanced, EGFR-expressing, non-small cell lung cancer // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 20.
12. *Rogerio C., Lilenbaum R., List M. et al.* Single-agent (SA) versus combination chemotherapy (CC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a CALGB randomized trial of efficacy, quality of life (QOL), and cost-effectiveness // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 2002.
13. *Rosell R. et al.* Randomized phase II study of cetuximab in combination with cisplatin (C) and vinorelbine (V) vs. CV alone in the first-line treatment of patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) / 40th ASCO // New Orleans, Louisiana. – 2004. – Abstr. 7012.
14. *Sandler A.B. et al.* Randomized phase II/III trial of paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Triaql –E4599 // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 2.
15. *Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P. et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 92.
16. *Schrump D.S., Altorki N.K., Henschke C.L. et al.* Non-Small-Cell Lung Cancer / *Cancer. Principles & Practice in Oncology*, Ed. By DeVita V., Hellman S., Rosenberg S., 7th edition, Lippincott Williams&Wilkins. – 2005.
17. *Shepherd F.A.* Treatment of advanced non-small cell lung cancer // *Semin. Oncol.* – 1994. – Vol. 21. – P. 7.
18. *Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R. et al.* Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2000. – Vol. 18. – P. 2095.
19. *Shepherd F.A. et al.* A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial // *ASCO.* – 2004. – Abst. 7022.
20. *Socinski M.A., Schell M.J., Peterman A. et al.* Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2002. – Vol. 20. – P. 1335.
21. *Soria J. et al.* Immunohistochemical staining of the Excision Repair Cross-Complementing 1 (ERCC1) protein as predictor for benefit of adjuvant chemotherapy (CT) in the International Lung Cancer Trial (IALT) // *ASCO.* – 2006. – Abstr. 7010.
22. *Souquet P.J., Chauvin F., Boissel J.P. et al.* Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis // *Lancet.* 1993. – Vol. 342. – P. 19.