

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев, Украина

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, лечение, целенаправленная терапия молекулярного действия, эрлотиниб, бевацизумаб.

ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Резюме. Представлены современные взгляды на возможность клинического применения при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) новых препаратов, воздействующих на ключевые звенья патогенетической цепи неопластического процесса — конкретные молекулярные мишени (таргетная терапия). Для лечения при НМРЛ нашли применение два таких препарата — эрлотиниб и бевацизумаб, позволяющих повысить общую выживаемость и улучшить качество жизни пациентов. Эрлотиниб ингибирует тирозинкиназную активность рецептора эпидермального фактора роста, препятствует повышенной пролиферации и запускает апоптоз в опухолевых клетках. Бевацизумаб — первый и единственный представитель моноклональных антител, блокирующий ангиогенез в опухоли, его комбинированное применение существенно повышает эффективность химиотерапии.

Рак легкого (РЛ) остается наиболее распространенной формой злокачественных новообразований со средним показателем заболеваемости 52,5 и летальности 48,7 случаев на 100 тыс. человек в год в странах Европейского Союза. Согласно данным Национального канцер-реестра в Украине общая заболеваемость в 2007 г. составила 39,4 — грубый показатель, 37,6 — украинский стандарт на 100 тыс. населения [13]. На долю немелкоклеточного РЛ (НМРЛ) приходится до 80% всех случаев РЛ. Из числа больных с впервые диагностированным НМРЛ среди населения Украины в 2007 г. у 70% выявлена III–IV стадия заболевания. Радикальному хирургическому лечению подвергаются до 10% пациентов. Большинство больных с местнораспространенными, неоперабельными опухолями, а также рецидивами подлежат консервативным методам лечения с применением современных противоопухолевых препаратов. Как показали многочисленные исследования, проведение комбинированной платиносодержащей химиотерапии (ХТ) позволяет увеличить продолжительность жизни, улучшить контроль симптомов заболевания и качество жизни пациентов с НМРЛ. Однако на сегодня современная ХТ достигла определенного пика терапевтической возможности без тенденции к дальнейшему повышению эффективности от ее применения [1]. Основной проблемой ХТ остается токсичность, особенно по оценке общего состояния пациента и качества его жизни при применении большинства цитотоксических препаратов.

В последние годы благодаря достижениям в области молекулярной онкологии удалось расшифровать некоторые механизмы канцерогенеза и определить признаки злокачественного фенотипа: самодостаточность в отношении ростовых (митогенных) сигналов, нечувствительность к рост-ингибиторным сигналам, нарушение механизмов контроля клеточного цикла, уклонение от программированной кле-

точной смерти (апоптоза), стимуляция ангиогенеза, тканевая инвазия и метастазирование [2]. Появление этих данных стало стимулом для поиска принципиально новых препаратов для терапии, воздействующих на конкретные молекулярные мишени — ключевые звенья патогенетической цепи неопластического процесса (ингибиторы факторов ангиогенеза, рецепторов ростовых факторов, нерцепторных тирозинкиназ и др.). Применение таких препаратов получило в связи с этим название целенаправленная терапия молекулярного действия или «таргетная» терапия.

Разработка таргетных, или целевых, препаратов кардинально меняет не только методику клинического изучения лекарственных препаратов, но и всю стратегию ХТ. Они действуют на собственную мишень, экспрессия которой тем или иным образом влияет на опухолевый рост в сторону его прогрессирования. Новым подходом стало изучение тирозинкиназных доменов различных рецепторов, являющихся одними из ключевых звеньев в трансдукции сигналов от поверхностных рецепторов к ядру опухолевой клетки. Были открыты молекулы, блокирующие тирозинкиназный домен рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), в результате чего достигается резкое снижение клеточной пролиферации на этапе G1 митотического цикла, клеточной инвазии и ангиогенеза, а также активация апоптоза; повышение чувствительности к лучевой терапии (ЛТ); снижение резистентности к ХТ.

EGFR является представителем семейства мембранных рецепторов HER. Он играет ключевую роль в регуляции процессов деления клеток и их гибели [3]. Существует 4 типа рецепторов семейства HER: HER1/EGFR, HER2, HER3, HER4 [3]. Все они являются трансмембранными гликопротеинами и состоят из внеклеточной части, которую образует лигандсвязывающий домен, и внутриклеточной, в со-

став которой входит тирозинкиназный домен. При связывании лиганда с внеклеточным доменом активируется рецептор HER1/EGFR и происходит его димеризация с другим рецептором семейства HER. Это приводит к АТФ-фосфорилированию внутриклеточных тирозинкиназных доменов. Затем рецептор активирует белки и ферменты в цитоплазме, участвующие в передаче сигнала, в результате чего происходит дальнейшая стимуляция последующих сигнальных путей [3]. При нарушении функционирования рецептора HER1/EGFR процесс нормального развития клеток может трансформироваться в опухолевый рост [4]. В злокачественной опухоли это обозначает стимулирование ее роста, пролиферации клеток, метастазирования, ангиогенеза. Единственным ингибитором тирозинкиназы рецептора HER1/EGFR является препарат эрлотиниб, который был разработан для лечения НМРЛ. Он блокирует сигнальные пути, опосредованные рецептором EGFR, включая сигнальные пути от рецепторов, имеющих мутации. Эрлотиниб позволяет восстановить процессы нормального развития клеток, препятствуя повышенной пролиферации и запуская апоптоз в опухолевых клетках [5]. В результате угнетается пролиферация клеток опухоли, ее рост и инвазия в ткани, метастазирование, ангиогенез, повышается чувствительность клеток опухоли к цитостатическому воздействию.

Эрлотиниб подтвердил свою эффективность в лечении НМРЛ III–IV стадии в исследовании BR21, в котором его применяли в дозе 150 мг/сут перорально в качестве монотерапии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ при прогрессировании после I или II линии ХТ. Всего в исследование включен 731 больной. В результате этого исследования было показано, что эрлотиниб достоверно продлевает выживаемость без прогрессии. Препарат также достоверно повышал общую выживаемость (на 42,5%): медиана общей выживаемости в группе больных, получавших его, составила 6,7 мес, в группе, получавших плацебо, — 4,7 мес; 1-летняя выживаемость составила 31 и 21% соответственно. В группе пациентов, получавших эрлотиниб, отмечали значительное улучшение общего состояния за счет уменьшения кашля, одышки, боли. В этой группе были зарегистрированы 4 полные и 34 частичные регрессии опухоли. Наиболее частыми побочными явлениями были сыпь и диарея, выраженные в слабой или средней степени тяжести. Терапия эрлотинибом обычно не осложняется гепатотоксичностью, миелосупрессией, нейропатией; при выраженной печеночной недостаточности требуется снижение дозы препарата вдвое, при почечной недостаточности можно применять стандартную дозу (150 мг/сут).

Таким образом, в исследовании BR21 впервые ингибирование HER1/EGFR было связано с повышением выживаемости больных с метастатическим НМРЛ и доказано обоснованное применение эрлотиниба в качестве II линии терапии НМРЛ. Пре-

парат продемонстрировал положительный эффект в качестве монотерапии I линии при бронхоальвеолярной карциноме, а также при НМРЛ у пациентов пожилого возраста. Нельзя достоверно сказать, кому не следует назначать его, так как противоопухолевый эффект наблюдался у больных с различными гистологическими вариантами опухолей и разными клиническими характеристиками. Учитывая данные клинических исследований об эффективности эрлотиниба, следует планировать лечение этим препаратом на каком-либо этапе лечения у каждого больного с НМРЛ. Такое лечение в I линии ХТ можно проводить у пациентов пожилого возраста, у некурящих (и никогда не куривших), имеющих физикальный статус 2–3 балла и противопоказания к применению цитостатической ХТ. Для II линии ХТ можно применять либо эрлотиниб, либо доцетаксел.

Чем привлекает эрлотиниб? Препарат принимают перорально 1 раз в сутки по 150 мг, между приемами пищи за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи. Дозирование препарата стандартное и не зависит от массы тела, возраста и функции почек. Первоначально препарат назначают на 2 мес в качестве пробной терапии. Если у больного отмечается клиническое улучшение общего состояния в виде снижения интенсивности симптомов болезни, терапию необходимо продолжить.

Продолжается поиск оптимальных комбинаций эрлотиниба с другими противоопухолевыми препаратами. Такими в перспективе могут стать эрлотиниб и бевацизумаб, одновременное применение которых уже продемонстрировало аддитивный эффект при рецидивирующем НМРЛ. Изучается и возможность сочетанного применения эрлотиниба и доцетаксела.

В настоящее время эрлотиниб — единственный ингибитор HER1/EGFR, для которого подтверждено значительное улучшение выживаемости больных с НМРЛ при применении во II линии ХТ. При этом выживаемость не зависит от физического состояния больного, пола, гистологических характеристик опухоли, курения, статуса HER1/EGFR (наличия гиперэкспрессии или мутации гена), возраста и расы.

Другой перспективной мишенью целенаправленной терапии являются факторы неоангиогенеза, который, как правило, сопровождает прогрессирующий рост опухоли. Ангиогенез или образование новых капилляров из существующих кровеносных сосудов крайне необходим для роста солидных опухолей и развития метастазов. Ангиогенная активность в опухоли обусловлена сложным балансом между индукторами (ростовые факторы, ангиогенин, интерлейкины, простагландины и т. д.) и ингибиторами (p53, Rb, интерфероны, тканевые ингибиторы металлопротеиназ и т. д.). Развитие микрососудов вокруг опухоли стимулируется различными ангиогенными факторами, секретируемыми опухолевыми клетками [6]. Среди них фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) — один из наиболее актив-

ных промоторов ангиогенеза в опухолях. Установлена выраженная корреляция между количеством микрососудов опухоли и экспрессией ФРЭС в опухолевых клетках [7]. Кроме индукции ангиогенеза в опухолях, ФРЭС выполняет и ряд других функций, способствующих распространению опухолевого процесса, в частности повышает проницаемость сосудов опухоли, индуцирует сериновые протеазы, ингибирует апоптоз эпителиальных клеток и подавляет созревание дендритных клеток [8]. Повышение уровня растворимых форм ФРЭС выявлено в сыворотке крови больных онкологического профиля, особенно в диссеминированной стадии. Показано наличие взаимосвязи между концентрацией ФРЭС в сыворотке крови и развитием метастазов, а также неблагоприятным течением заболевания у пациентов с различными формами солидных опухолей, в частности у больных с мелкоклеточным РЛ и НМРЛ [9].

Первым антиангиогенным препаратом, прошедшим все стадии клинических исследований и зарегистрированным в Украине, является бевацизумаб [10]. Препарат оказался эффективным при резистентном к антрациклинам раке молочной железы, гормонорезистентном раке предстательной железы, раке почки, РЛ, колоректальном раке в комбинации с полихимиотерапией.

Бевацизумаб — гуманизированные моноклональные антитела (МкАТ) с целенаправленным действием на ФРЭС. В экспериментах на животных показано, что помимо блокирования образования новых сосудов, анти-ФРЭС-терапия вызывает апоптоз клеток эндотелия, уменьшает диаметр, плотность и проницаемость существующих кровеносных сосудов, что влечет за собой гибель опухолевых клеток. Процесс блокирования неоангиогенеза и обратного развития типичных для опухоли незрелых сосудов создает условия для снижения сосудистой проницаемости, приводящее к уменьшению интерстициального давления в опухоли, что делает ее более доступной для воздействия химиопрепаратов. Кроме того, снижение интерстициального давления способствует уменьшению очагов гипоксии в опухоли, что повышает ее чувствительность к ЛТ. Анти-ФРЭС-терапия может усилить апоптоз клеток опухоли, несущих на своей поверхности рецепторы ФРЭС (VEGFR-2, VEGFR-3), играющие роль факторов пролиферации. И, наконец, анти-ФРЭС-терапия оказывает целенаправленное действие на эффекты иммунной системы, так как установлено, что ФРЭС усиливает адгезию естественных киллеров к микрососудам опухоли и подавляет созревание дендритных клеток, способствуя опухоли избежать иммунного надзора [11]. Таким образом, противоопухолевые эффекты терапии указанными МкАТ значительно шире, чем просто подавление образования новых кровеносных сосудов. Этот вид терапии обладает способностью прямого разрушающего действия на опухолевые клетки и

усиливает лечебные эффекты ХТ и ЛТ. В рандомизированном исследовании II фазы по применению бевацизумаба в комбинации с паклитакселом/карбоплатином у ранее не леченных больных с НМРЛ III или IV стадии первичным параметром эффективности были частота объективного эффекта и время до прогрессирования, которые определялись как исследователями, так и независимыми экспертами. В группе пациентов, которым проведено лечение комбинированным режимом бевацизумаб/паклитаксел/карбоплатин, период времени до прогрессирования заболевания достоверно увеличился на 30%. Доза МкАТ составила 15 мг/кг. Общая выживаемость больных, получавших ХТ в комбинации с бевацизумабом, повышена на 2,8 мес (на 19%). Побочные реакции носили слабовыраженный характер и легко купировались. Из тяжелых осложнений следует отметить легочное кровотечение, которое развилось у 9% больных. Тяжелое кровотечение является не токсическим эффектом МкАТ, а опухолевым эффектом. Многофакторный анализ показал, что наиболее высокий риск этого осложнения характерен для больных с плоскоклеточным раком, с полостями распада или участками некроза.

В рандомизированном исследовании III фазы изучалась комбинация бевацизумаб с карбоплатином и паклитакселом в лечении НМРЛ [12]. Пациенты с плоскоклеточным раком были исключены из этого исследования. Использовался следующий режим дозирования: бевацизумаб — 15 мг/кг каждые 3 нед, паклитаксел — 200 мг/м² в 1-й день, карбоплатин — АУС = 6 в 1-й день 3-недельного цикла; всего — 6 циклов. Главным параметром являлась общая выживаемость, вторичными параметрами — выживаемость без прогрессирования заболевания, частота объективного ответа и безопасности. Полученные данные продемонстрировали достоверное повышение частоты объективного ответа с 10 до 27%. У пациентов, получавших режим бевацизумаб/паклитаксел/карбоплатин, продолжительность выживаемости без прогрессирования опухолевого роста увеличилась на 29% (6,4 и 4,5 мес соответственно), общей выживаемости — на 2,3 мес; общая 2-летняя выживаемость — на 5,5%. Авторы отметили положительный эффект при приеме исследованной комбинации препаратов. Бевацизумаб стал первым целевым препаратом, который в комбинации со стандартной ХТ, по результатам большого рандомизированного исследования, способствовал значимому повышению выживаемости больных с НМРЛ.

Таким образом, благодаря расшифровке некоторых молекулярных механизмов канцерогенеза, достижениям в области биотехнологии и генной инженерии, лечение больных онкологического профиля переходит на принципиально новый уровень — воздействие на молекулярные мишени, ответственные за процесс пролиферации злокачественной клетки, гиперэкспрессирующиеся преимущественно в опу-

холи и являющиеся доступными для идентификации рутинными способами. Результаты внедрения в клиническую практику первых «таргетных» препаратов, блокирующих ростовые факторы или их рецепторы, доказало перспективность данного направления, способно значительно повысить эффективность медикаментозного лечения злокачественных опухолей и поднять качество медицинской помощи больным онкологического профиля на новый, более высокий уровень.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунова ВА, Маренич АФ, Феленко АА. Тарцева при немелкоклеточном раке легкого. РМЖ 2006; **14** (24): 1743–6.
2. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2004; **100** (1): 57–70.
3. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. Oncologist 2002; **7**: 2–8.
4. Arteaga C. Targeting HER1/EGFR: for molecular approach to cancer therapy. Semin Oncol 2003; **30**: 3–14.
5. Akita RW, Sliwkowski MX. Preclinical studies with erlotinib (Tarceva). Semin Oncol 2003; **30**: 15–24.
6. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. Cell 2006; **86**: 353–64.
7. Toi M, Matsumoto T, Bando H. Vascular endothelial growth factor: its prognostic, predictive and therapeutic implications. Lancet Oncol 2001; **2**: 667–73.
8. Ohta M, Konno H, Tanaka T, et al. The significance of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in gastric cancer. Cancer Lett 2003; **192**: 215–25.
9. Tamura M, Ohta Y. Serum vascular endothelial growth factor-C level in patients with primary non-small cell lung carcinoma. Cancer 2003; **98**: 1217–22.
10. Bevacizumab: Anti-VEGR monoclonal antibody, Avastin, Rhumab-VEGR Drugs in R&D. 2002; **3**: 28–30.
11. Kerbel RS. Antiangiogenic therapy: a universal chemosensitization strategy for cancer? Science 2006; **312**: 1171–4.

12. Sandler A. Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab: E 4599 Phase III Study. N Engl J Med 2006; **355**: 2542–50.

13. Рак в Україні, 2007–2008. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Під ред ІБ Шепотіна / Бюл нац канцер-реєстру України 2009; **10**: 42–3.

TARGETED THERAPY IN NON-SMALL LUNG CANCER

V.D. Zakharychev

Summary. Lung cancer is the leading cause of cancer — related death among men and women in the world. Targeted therapies have been introduced that have improved standard chemotherapy approaches. Combining targeted therapies in specific patient populations with lung cancer may reduce the need for chemotherapy, and increased understanding of the targets involved in the pathogenesis of lung cancer may help to individualize drug therapy. There are essentially 2 targeted therapies currently available: erlotinib, which works by inhibiting the ATP-binding site of the epidermal growth factor receptor; and bevacizumab, which works by targeting the vascular endothelial growth factor. Bevacizumab, when used in combination, actually increases the efficacy of chemotherapy.

Key Words: non-small lung cancer, treatment, targeted therapy, erlotinib, devacizumab.

Адрес для переписки:

Захарычев В.Д.
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака МЗ Украины,
отделение опухолей грудной полости
Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л. Шупика
МЗ Украины, кафедра онкологии