

# Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста у больных немелкоклеточным раком легкого: 10 лет спустя

ТЮЛЯНДИН СЕРГЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ, НОСОВ ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

Опыт применения ингибиторов тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) насчитывает около 10 лет. За это время произошла серьезная эволюция наших представлений о месте и показаниях к назначению ингибиторов EGFR при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Эти лекарства были в первом ряду таргетных препаратов, идеология применения которых подразумевала точечное поражение мишени, имеющее важное значение для жизнедеятельности опухолевой клетки. Назначение таргетных препаратов показано только тем больным, у которых в опухоли содержится мишень поражения. Обнаружение активирующих мутаций в гене EGFR или мутаций, повышающих связывающую способность ингибиторов тирозинкиназы EGFR, позволило выделить тех (не более 10% от общего числа больных НМРЛ) больных, у которых наблюдается выраженный эффект от назначения этих препаратов. Таким образом, терапия ингибиторами EGFR стала таргетной не только по определению, но и по смыслу.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, рецептор эпидермального фактора роста, гиперэкспрессия, мутация, эрлотиниб, gefитиниб

**Malign Tumours 2011;1:41-48.** © 2011 Kalachev Publishing Group

**Цитирование:** Tjulandin S, Nosov D. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: Ten Years Later. *Malign Tumours* 2011;1:41-48.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого занимает первое место по заболеваемости и смертности среди всех злокачественных опухолей. Широкое распространение курения способствует ежегодному росту заболеваемости в России, которая в 2008 году достигла 57000 новых случаев [1]. За этот же период времени около 52000 больных раком легкого умерли от прогрессирования заболевания. В России 70% больных на момент постановки диагноза имеют III-IV стадии заболевания, которые ассоциируются с крайне неблагоприятным прогнозом. Медиана продолжительности жизни больных

с метастатическим процессом при проведении симптоматической терапии составляет всего 4 месяца. При использовании современной химиотерапии медиана продолжительности жизни не превышает 8-10 месяцев. При этом последние 10 лет наблюдается стагнация результатов лечения при использовании классической химиотерапии.

Таргетная терапия показала свою перспективность при лечении больных злокачественными лимфомами, гастроинтестинальными стромальными опухолями, раком молочной железы и т.д. Аналогичный подход был использован и при лечении больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). В качестве мишени был выбран рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который с высокой частотой (до 90%) экспрессируется на мембране клеток НМРЛ [2]. Одновременно у 30-60% больных отмечается амплификация гена, кодирующего EGFR. Взаимодействие эпидермального фактора роста и рецептора приводит к активации двух важнейших сигнальных путей - PI3K/AKT/mTOR и RAS/RAF/MEK/МАРК.

**Место работы авторов:** Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Россия

**Контактная информация:** С.А. Тюляндин, отделение клинической фармакологии,

ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Каширское ш. 24, Москва, Россия 115478 Тел. (499) 324 98 44.

Статья получена 15 июня 2011; утверждена в печать 01 июля 2011; опубликована в электронном виде 01 июля 2011

Эти сигнальные пути участвуют в регуляции клеточного деления, апоптоза, ангиогенеза, инвазии, метаболизма опухолевой клетки. Передача сигнала от рецептора к внутриклеточным белкам переносчикам и далее к факторам трансляции опухолевой ДНК происходит за счет фосфорилирования внутриклеточной части рецептора, которая представлена ферментом тирозинкиназой. Экспериментальные данные о важности EGFR, а также ассоциированных с ним внутриклеточных сигнальных путей в регулировании жизнедеятельности опухолевой клетки, стимулировали проведение клинических исследований по изучению противоопухолевой активности препаратов блокирующих EGFR. В настоящее время для клинического применения при НМРЛ разрешены два ингибитора тирозинкиназы EGFR - гефитиниб (Иресса) и эрлотиниб (Тарцева). Данный обзор посвящен роли ингибиторов EGFR в лечении больных НМРЛ.

### Клинические исследования ингибиторов EGFR

#### *III фазы клинического изучения эффективности ингибиторов EGFR в сравнении с плацебо у ранее леченных больных НМРЛ*

Первоначально гефитиниб в рамках II фазы продемонстрировал высокую активность в качестве терапии второй-третьей линии у больных НМРЛ [3,4]. Частота объективного эффекта составила 9-19%, медиана времени до прогрессирования 2,7-2,8 мес., медиана продолжительности жизни 6-8 мес. (таблица 1). Эффективность гефитиниба была сопоставима с эффективностью доцетаксела, стандартного препарата для проведения второй линии химиотерапии НМРЛ [5].

В рамках рандомизированных исследований гефитиниб и эрлотиниб сравнивали с плацебо у больных НМРЛ с прогрессированием после двух линий химиотерапии. В исследовании BR.21 эрлотиниб увеличил медиану продолжительности жизни больных на 2 месяца по сравнению с группой плацебо (относительный риск смерти (HR) 0,70,  $p < 0,001$ ) [6]. На основании этого исследования эрлотиниб был рекомендован для проведения лекарственной терапии третьей линии у больных с прогрессированием болезни после стандартной химиотерапии. В ретроспективном анализе было показано, что эрлотиниб был более эффективен в подгруппах больных женского пола, никогда не куривших, с морфологическим диагнозом аденокарцинома. Но даже у мужчин-курильщиков с наличием плоскоклеточного рака прием эрлотиниба давал прибавку в продолжительности

жизни 2,1 мес. в сравнении с плацебо. С целью поиска молекулярных факторов, предсказывающих эффективность ингибиторов тирозинкиназы EGFR и, в частности эрлотиниба, ретроспективно была определена эффективность препарата в зависимости от экспрессии EGFR, числа копий гена кодирующего EGFR, наличия мутаций гена EGFR [7]. При анализе продолжительности жизни больных, которым проводилась терапия эрлотинибом, данный показатель был существенно выше в подгруппе пациентов с наличием экспрессии EGFR в опухолевой ткани, определяемой иммуногистохимическим методом, или при большем числе копий гена EGFR, определяемых методом FISH. Больные, в опухолях которых была обнаружена активирующая мутация гена EGFR, также демонстрировали существенное увеличение продолжительности жизни. Однако в связи с небольшим числом наблюдений эта разница не достигла статистической достоверности.

В то же время аналогичное исследование ISEL с назначением гефитиниба не привело к достоверному увеличению продолжительности жизни больных НМРЛ по сравнению с плацебо (5,6 мес. в группе гефитиниба и 5,1 мес. в группе плацебо,  $p = 0,087$ ), несмотря на достоверное увеличение времени до прогрессирования (3 мес. и 2,6 мес. соответственно,  $p = 0,0006$ ) [8]. Запланированный анализ показал увеличение продолжительности жизни при приеме гефитиниба у больных ранее некуривших в сравнении с курильщиками (8,9 мес. и 6,1 мес.,  $p = 0,012$ ) и у больных азиатской расы в сравнении с европейцами (9,5 мес. и 5,5 мес.,  $p = 0,001$ ) (таблица 1).

Почему эти два схожих по дизайну и составу больных исследования показали разные результаты остается неясным. Наиболее простым объяснением является более высокая эффективность эрлотиниба по сравнению с гефитинибом, однако в отсутствие прямого сравнения такое утверждение не имеет серьезных оснований. Частота объективного противоопухолевого ответа и медиана времени до прогрессирования при использовании гефитиниба в исследовании ISEL не отличаются от эффективности эрлотиниба в исследовании BR.21. Возможно, на показатели общей выживаемости оказали свое влияние различия в прогностических характеристиках больных и виды последующей терапии.

### Ингибиторы EGFR в сравнении с химиотерапией у больных НМРЛ

В двух рандомизированных исследованиях сравнивали эффективность гефитиниба и доце-

Таблица 1

Результаты применения ингибиторов тирозинкиназы EGFR у ранее леченных больных НМРЛ.

Исследование	Режим	Число б-ных	ОЭ (%)	ВДП (мес.)	ОПЖ (мес.)
Фаза II					
IDEAL I [3]	Гефитиниб 250 мг	104	18,4	2,7	7,6
	Гефитиниб 500 мг	106	19	2,8	8,0
IDEAL II [4]	Гефитиниб 250 мг	102	-	-	7,0
	Гефитиниб 500 мг	114	-	-	6,0
Фаза III					
BR.21 [6]	Эрлотиниб 150 мг	488	8,2	2,2	6,7
	Плацебо	243	0,7	1,8	4,7
ISEL [7]	Гефитиниб 250 мг	1129	8,0	3,0	5,6
	Плацебо	563	1,3	2,6	5,1

Прим. ОЭ - общая эффективность, ВДП - выживаемость до прогрессирования, ОПЖ - общая продолжительность жизни

таксела в качестве второй-третьей линии лекарственной терапии (таблица 2). В исследовании, проведенном в Японии, больные, получавшие гефитиниб, чаще демонстрировали объективный противоопухолевый эффект чем в группе доцетаксела (22,5% и 12,8% соответственно) при равном времени до прогрессирования и статистически недостоверном увеличении общей продолжительности жизни в группе доцетаксела (14 мес. и 11,5 мес.) [9]. В другом исследовании, куда были включены больные из Северной, Южной Америки и Европы, назначение доцетаксела и гефитиниба обладало равной эффективностью с точки зрения общей продолжительности жизни (8 мес. и 7,6 мес. соответственно), времени до прогрессирования (2,7 мес. и 2,2 мес.) и частоты достижения противоопухолевого эффекта (7,6% и 9,1%) [10]. В этом исследовании у 25% больных были доступны образцы опухолевой ткани для проведения анализа биомаркеров. Экспрессия EGFR и число копий гена EGFR не влияло на результаты лечения как гефитинибом, так и доцетакселом. Несмотря на то, что у больных с мутацией EGFR при приеме гефитиниба в сравнении с доцетакселом достоверно чаще наблюдался противоопухолевый эффект (42,1% и 21,1% соответственно) и отмечалось увеличение медианы времени до прогрессирования болезни, достоверных различий в продолжительности жизни достигнуто не было (14 мес. и 16,6 мес. соответственно). С учетом лучшей переносимости гефитиниба в сравнении с химиотерапией, был сделан вывод о целесообразности использования гефитиниба в качестве лекарственной

терапии второй-третьей линии у больных НМРЛ с прогрессированием без какой-либо селекции по биомаркерам.

В рамках рандомизированного исследования II фазы проведено сравнение эффективности гефитиниба и винорельбина в качестве терапии первой линии у больных НМРЛ старше 70 лет, ранее не получавших химиотерапию [11]. Большинство включенных в исследование больных были мужчины (75%), ранее курившие (82%) и имеющие плоскоклеточный вариант рака (46%). Несмотря на это, оба препарата продемонстрировали примерно равную эффективность при существенно меньшей частоте побочных эффектов 3-4 степени в группе гефитиниба (12,8% и 41,7% соответственно). Авторы сделали вывод, что гефитиниб может назначаться пожилым больным с противопоказаниями к проведению химиотерапии производными платины.

Разочаровывающие результаты были получены в 4 рандомизированных исследованиях, которые оценивали целесообразность добавления ингибиторов тирозинкиназы EGFR к химиотерапии у ранее нелеченных больных НМРЛ [12-15]. Гефитиниб и эрлотиниб добавляли к комбинациям цисплатина с паклитакселом или гемцитабином (таблица 3). Во всех четырех исследованиях добавление ингибиторов тирозинкиназы не привело к повышению эффективности химиотерапии и улучшению результатов лечения. Существует несколько гипотез, объясняющих данную неудачу. Вполне возможно, что при лечении НМРЛ применение платиносодержащих комбинаций является одним из оптимальных лекарственных

подходов, который действует в отношении той же популяции клеток, что и низкомолекулярные ингибиторы EGFR. По другой версии нельзя полностью исключить антагонизм ингибиторов тирозинкиназ и классических цитотоксических агентов, используемых в исследованиях INTACT и TRIBUTE, хотя предклинические исследования доказывали обратное.

В этой связи напрашивается аналогия с обнаружением антагонизма между тамоксифеном и

миотерапии, что должно негативно сказаться на ее эффективности. Другой возможной причиной негативных результатов исследований INTACT и TRIBUTE является отсутствие клинических и молекулярных факторов отбора больных, которые в наибольшей степени могли бы выиграть от совместного применения низкомолекулярных ингибиторов EGFR и химиотерапии. В ситуации, когда не определены факторы, способствующие максимальной реализации их противоопухоле-

Таблица 2

Результаты сравнения ингибиторов тирозинкиназы EGFR и химиотерапии у больных НМРЛ.

Исследование	Режим	Число б-ных	ОЭ (%)	ВДП (мес.)	ОПЖ (мес.)
Фаза II					
INVITE [11]	Гефитиниб Винорельбин	97	3,1	2,7	5,9
		99	5,1	2,9	8
Фаза III					
V-15-32 [9]	Гефитиниб Доцетаксел	245	22,5	2	11,5
		244	12,8	2	14
INTEREST [10]	Гефитиниб Доцетаксел	733	9,1	2,2	7,6
		733	7,6	2,7	8
IPASS [23]	Гефитиниб Карбоплатин+паклитаксел	609	43	5,7	18,6
		608	32	5,8	17,3
Lee et al. [24]	Гефитиниб Цисплатин+гемцитабин	159	8,0	6,1	21,3
		150	45,3	6,6	23,3

Прим. ОЭ - общая эффективность, ВДП - выживаемость до прогрессирования, ОПЖ - общая продолжительность жизни

комбинацией CAF (циклофосфан, доксорубин, циклофосфан) при их совместном применении в качестве адъювантной химиотерапии больных операбельным раком молочной железы. Одновременное назначение, как химиотерапии, так и тамоксифена приводило к ухудшению отдаленных результатов по сравнению с их последовательным назначением. Подобная ситуация могла иметь место и в исследованиях при НМРЛ. Гефитиниб и эрлотиниб обладает антипролиферативным эффектом, заключающимся в прерывании клеточного деления в G1 фазе клеточного цикла. Подобный эффект оказывает и тамоксифен. В соответствии с гипотезой, предложенной L.Norton и R.Simon применительно к раку молочной железы, скорость регрессии опухоли в результате химиотерапии прямо пропорциональна скорости ее изначального роста. Уменьшение числа пролиферирующих клеток за счет их ареста в фазе G1 снижает число мишеней для хи-

вой активности, проведение комбинированного лечения всем больным НМРЛ «растворит» этот возможный клинический выигрыш у определенной группы пациентов и даст ложно-негативный общий результат, как это и случилось в данных исследованиях. Например, в исследовании TRIBUTE в популяции некурящих пациентов добавление эрлотиниба к стандартной химиотерапии (паклитаксел+карбоплатин) способствовало увеличению медианы продолжительности жизни с 10,0 мес. до 22,0 мес.

Таким образом, на основании результатов клинических исследований был сделан вывод, прежде всего, об эффективности монотерапии гефитинибом и эрлотинибом у больных НМРЛ, а также о необходимости выделения той популяции больных, у которых данный подход будет обладать максимальной эффективностью и, соответственно, может использоваться на более ранних этапах системного лечения.

Таблица 3

Результаты рандомизированных исследований по использованию химиотерапии совместно с ингибиторами EGFR у больных НМРЛ.

Исследование	Режим	Число больных	ОЭ (%)	ВДП (мес.)	ОПЖ (мес.)
INTACT I [12]	Цисплатин+гемцитабин+гефитиниб 500 мг	1093	50,3	5,5	9,9
	Цисплатин+гемцитабин+гефитиниб 250 мг		51,2	5,8	9,9
	Цисплатин+гемцитабин+плацебо		47,2	6	10,9
INTACT II [13]	Карбоплатин+паклитаксел+гефитиниб 500 мг	1037	30	4,6	8,7
	Карбоплатин+паклитаксел+гефитиниб 250 мг		30,4	5,3	9,8
	Карбоплатин+паклитаксел+плацебо		28,7	5,5	9,9
TALENT [14]	Цисплатин+гемцитабин+эрлотиниб	1172	31,5	5,5	10
	Цисплатин+гемцитабин+плацебо		29,9	5,7	10,3
TRIBUTE [15]	Карбоплатин+паклитаксел+эрлотиниб	1059	21,5	5,1	10,6
	Карбоплатин+паклитаксел+плацебо		19,3	4,9	10,5
FLEX [25]	Цисплатин+винорельбин+цетуксимаб	1125	35	4,8	11,3
	Цисплатин+винорельбин		28	4,8	10,1
Lynch et al. [26]	Карбоплатин + таксаны	676	17,2	4,24	8,4
	Карбоплатин + таксаны + цетуксимаб		25,7	4,4	9,7

Прим. ОЭ - общая эффективность, ВДП - выживаемость до прогрессирования, ОПЖ - общая продолжительность жизни

### Клинические и молекулярные факторы, предсказывающие чувствительность к гефитинибу и эрлотинибу

Как уже упоминалось, при анализе клинических исследований были выделены подгруппы пациентов НМРЛ, у которых непосредственные и отдаленные результаты лечения низкомолекулярными ингибиторами EGFR были достоверно лучше. В исследованиях IDEAL противоопухолевый эффект при приеме гефитиниба в монорежиме чаще ( $p < 0.05$ ) наблюдался у женщин, чем у мужчин (25% vs 8%), ранее некурящих пациентов по сравнению с курящими (31% vs 8%), у японцев по сравнению с европейцами или американцами европейского происхождения (27% vs 11%), у больных с аденокарциномой по сравнению с плоскоклеточным раком (19% vs 7%) [3,4]. Особенно чувствительными к проводимой терапии оказались пациенты с бронхоалоальвеолярным раком (БАР) или аденокарциномой с преобладанием бронхоалоальвеолярного компонента. Что же может лежать в основе повышенной чувствительности к низкомолекулярным ингибиторам EGFR у больных с этими клиническими параметрами?

В 2004 году сразу несколько исследователей сообщили, что у больных с выраженным противоопухолевым эффектом при приеме гефитиниба или эрлотиниба обнаружены мутации гена EGFR, следствием которых является изменение

пространственной структуры центров связывания тирозинкиназной части рецептора [16-18]. В общей популяции больных НМРЛ частота обнаружения EGFR-мутаций не превышает 10%, а 90% данных мутаций при НМРЛ наблюдается в 19 или 21 экзонах. Наличие соматических мутаций EGFR, с одной стороны, может являться одним из ключевых механизмов опухолевой прогрессии, т.к. приводит к избыточной активности рецептора-мутанта после его связывания с лигандом, а с другой стороны, может способствовать эффективному и более длительному связыванию препаратов с тирозинкиназой рецептора-мишени. Соответственно, в этих случаях гефитиниб и эрлотиниб в большей степени блокируют активность рецептора-мутанта, чем немутированного EGFR. Именно высокая частота обнаружения мутированных рецепторов EGFR у больных НМРЛ женщин, японцев, ранее некурящих и имеющих аденокарциному частично объясняет повышенную чувствительность этих пациентов к гефитинибу и эрлотинибу.

Наличие мутаций EGFR имеет также прогностическое значение и указывает на более благоприятное течение НМРЛ. В группе больных, получавших только химиотерапию в исследованиях INTACT, преимущество в общей выживаемости отмечено у пациентов с мутированным рецептором. Медиана выживаемости в этой подгруппе достигла 19 мес., а у пациентов без EGFR-мутации – всего 9 мес.[19]. Аналогичные данные

получены в исследованиях TALENT и TRIBUTE, в которых продолжительность жизни больных с EGFR-мутацией была выше вне зависимости от используемого лечебного подхода. В то же время, в исследовании BR.21 мутация рецептора не являлась фактором, достоверно коррелирующим с выживаемостью больных.

### Результаты исследований ингибиторов тирозинкиназы у больных с мутацией гена EGFR.

Гипотеза, что ингибиторы тирозинкиназы эффективны лишь у небольшой группы больных НМРЛ с наличием мутации EGFR, нашла свое подтверждение в результатах ряда исследований II фазы. В одно из таких исследований было включено 30 больных с наличием мутации, 22 из которых имели оценку 3-4 по шкале общего состояния ECOG и являлись кандидатами для симптоматического лечения [20]. Частота объективного ответа составила 66%, а улучшение общего состояния было отмечено у 79% больных. Медиана времени до прогрессирования и общей продолжительности жизни составила 6,5 мес. и 17,8 мес. соответственно. У всех больных за исключением одного опухоль по своей морфологической природе относилась к аденокарциноме, 22 больных ранее никогда не курили. Учитывая, что ожидаемая продолжительность жизни для больных со статусом ECOG 3-4 составляет не более 3 мес., полученные результаты выходят за рамки обычной клинической практики. В другом исследовании у 31 больного НМРЛ с наличием мутации частота объективного эффекта составила 55%, медиана времени до прогрессирования и общей продолжительности достигли 9,2 мес. и 17,5 мес. соответственно [21]. Испанская группа по лечению рака легкого скринировала 2105 больных с метастатическим НМРЛ на наличие мутации EGFR, которая была обнаружена у 350 (16,6 %) пациентов [22]. Из них 217 больных получили лечение эрлотинибом, что позволило зарегистрировать объективный противоопухолевый эффект у 153 (70,6 %), медиану времени до прогрессирования и общей продолжительности жизни 14 мес. и 27 мес. соответственно.

Полученные данные свидетельствовали о том, что у больных с диссеминированным НМРЛ и наличием мутации EGFR назначение ингибиторов тирозинкиназы EGFR приводит к существенному увеличению частоты объективных эффектов, времени до прогрессирования и улучшению общей выживаемости, в сравнении с результата-

ми химиотерапии в общей популяции больных НМРЛ. Однако оставалось неясным, является ли наличие мутации EGFR в опухолевой ткани фактором благоприятного прогноза, указывающим на индолентное течение заболевания вне зависимости от вида терапии. Ответ на этот вопрос могли дать результаты рандомизированных исследований по сравнению эффективности ингибиторов тирозинкиназы и химиотерапии у больных НМРЛ с наличием мутации.

Первым таким исследованием было исследование IPASS, проведенное в Азии [23]. В исследование включено 1200 ранее не получавших химиотерапию больных азиатской расы, с наличием аденокарциномы и никогда некуривших, т.е. пациентов, у которых наиболее часто встречаются мутации гена EGFR. Всем больным назначали гефитиниб 250 мг ежедневно или комбинацию карбоплатина и паклитаксела. Назначение гефитиниба достоверно увеличило частоту объективного эффекта по сравнению с химиотерапией (43% и 32% соответственно); продолжительность времени до прогрессирования и жизни были одинаковы при лучшем качестве жизни в группе гефитиниба. Образцы опухолевой ткани для генетического тестирования были доступны у 56% больных, из них мутация гена EGFR обнаружена у 59,7 % пациентов. У больных с мутацией назначение гефитиниба в сравнении с химиотерапией привело не только к достоверному увеличению частоты объективных эффектов (71% и 47% соответственно), но и к увеличению медианы времени до прогрессирования (9,5 мес. и 6,3 мес. соответственно). У больных с отсутствием мутации химиотерапия была эффективнее гефитиниба по частоте объективного эффекта (23,5% и 1,1% соответственно) и медиане времени до прогрессирования (5,5 мес. и 1,6 мес. соответственно). На основании результатов этого исследования гефитиниб был разрешен для использования в Европе в качестве первой линии лекарственной терапии у больных НМРЛ с наличием мутации EGFR.

В меньшем по своим размерам рандомизированном исследовании сравнивали эффективность гефитиниба и комбинации цисплатина с гемцитабином у 309 ранее нелеченных больных НМРЛ с морфологическим диагнозом аденокарцинома и никогда не куривших [24]. Эффективность гефитиниба и химиотерапии была примерно одинаковой по частоте объективного противоопухолевого эффекта, медиане времени до прогрессирования и жизни. Образцы опухоли для проведения генетического анализа были доступны у 31% больных, из них мутация гена EGFR определялась в 43,8% случаев. Как и в IPASS при

наличии мутации объективный противоопухолевый эффект и медиана времени до прогрессирования были лучше в группе гефитиниба в сравнении с химиотерапией, и, наоборот, при отсутствии мутации химиотерапия демонстрировала лучшие результаты по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы.

Проведенные исследования указывают, что больные НМРЛ с наличием мутации EGFR имеют лучший прогноз и демонстрируют лучшую продолжительность жизни независимо от того, какой вид лекарственной терапии они получают. Наличие мутации предсказывает более высокую в сравнении с химиотерапией частоту объективного эффекта и увеличение медианы времени до прогрессирования при лучшем качестве жизни больных при назначении ингибиторов тирозинкиназы EGFR.

### Моноклональные антитела к EGFR

Нарушить работу EGFR можно и с помощью моноклональных антител, которые блокируют активацию соответствующего рецептора, прикрепляясь к его внеклеточному домену и конкурируя при этом с естественными факторами роста (EGF, TGF- $\alpha$  и др.). В результате, факторы роста оказываются неспособными стимулировать рецептор и инициировать дальнейшую передачу сигнала внутрь клетки, а рецептор при этом подвергается деградации. Цетуксимаб (Эрбитукс) — химерное моноклональное антитело, специфичное к EGFR. Данный препарат уже одобрен к клиническому использованию у больных метастатическим колоректальным раком, а также у пациентов с опухолями головы и шеи при резистентности к платиносодержащим режимам.

Обнадеживающие данные, полученные при добавлении цетуксимаба к первой линии химиотерапии больных НМРЛ в рамках II фазы, послужили основанием для проведения рандомизированного исследования FLEX [25]. В этом исследовании оценивали эффективность добавления цетуксимаба к первой линии химиотерапии препаратами цисплатин и винорельбин при лечении 1125 больных НМРЛ с наличием экспрессии EGFR по данным иммуногистохимии. Добавление цетуксимаба к химиотерапии достоверно увеличило продолжительность жизни больных на 1,2 мес. (с 10,1 мес. до 11,3 мес.) при незначительно большей частоте объективных эффектов и равной медиане времени до прогрессирования. Больные, у которых на фоне введения цетуксимаба отмечено появление кож-

ной сыпи в течение первых 3 недель лечения, демонстрировали медиану продолжительности жизни 15 мес. в сравнении с 8,8 мес. у больных без кожной сыпи. Пользу от добавления цетуксимаба наблюдали у всех больных независимо от гистологического строения опухоли. Анализ биомаркеров не выявил прогностического значения мутации K-RAS или амплификации гена EGFR по данным FISH.

Подобное исследование, в которое было включено 676 больных, было проведено и в США [26]. Цетуксимаб был добавлен к химиотерапии первой линии с включением таксанов и карбоплатина. Однако в этом исследовании добавление цетуксимаба существенно не улучшило результаты лечения больных НМРЛ в первой линии. Частота объективного эффекта составила 17,2% в группе химиотерапии и 25,7% в группе с добавлением цетуксимаба, медиана времени до прогрессирования 4,2 мес. и 4,4 мес., медиана продолжительности жизни 8,4 мес. и 9,7 мес. соответственно.

На основании проведенных исследований цетуксимаб разрешен для клинического применения в качестве добавления к первой линии химиотерапии у больных НМРЛ в Европе. В США цетуксимаб для лечения больных НМРЛ не используется.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт применения ингибиторов EGFR насчитывает около 10 лет. За это время произошла серьезная эволюция наших представлений о месте и показаниях к назначению ингибиторов EGFR при НМРЛ. Эти лекарства были в первом ряду таргетных препаратов, идеология применения которых подразумевала точечное поражение мишени, имеющее важное значение для жизнедеятельности опухолевой клетки. Назначение таргетных препаратов показано только тем больным, у которых в опухоли содержится мишень поражения. Обнаружение активирующих мутаций в гене EGFR или мутаций, повышающих связывающую способность ингибиторов тирозинкиназы EGFR, позволило выделить тех (не более 10% от общего числа больных НМРЛ) больных, у которых наблюдается выраженный эффект от назначения этих препаратов. Таким образом, терапия ингибиторами EGFR стала таргетной не только по определению, но и по смыслу.

В то же время, активное клиническое изучение ингибиторов EGFR вскрыло много общих проблем, связанных с изучением таргетного лекарственного подхода в онкологии. Оказалось, что, во-первых, страдает сама концепция поиска но-

вых мишеней для противоопухолевого воздействия, которые одновременно должны являться биологическими маркерами для выбора того или иного метода таргетной терапии. Во-вторых, были обнаружены серьезные недостатки в дизайне проводимых клинических исследований, когда таргетные препараты начинают изучаться в «нетаргетной» популяции больных. Первоначальная недооценка роли мутаций EGFR и применение ингибиторов EGFR в плохо отобранной популяции больных НМРЛ привели к искажению наших представлений об эффективности данных препаратов. Ингибиторы тирозинкиназы EGFR назначались всем больным НМРЛ на основании того, что рецепторы EGFR имеются на поверхности всех опухолевых клеток. В результате их эффективность оказалась довольно скромной. То же самое могло произойти и при другом заболевании - раке молочной железы. Если бы противоопухолевая активность трастузумаба (Герцептина) изучалась у всех больных раком молочной железы вне зависимости от уровня экспрессии HER2/neu опухолевыми клетками, результаты исследований были бы ложноотрицательными.

Еще одна серьезная проблема связана с тем, что современная гистологическая классификация при НМРЛ не отражает всего многообразия молекулярных нарушений даже в пределах отдельных гистологических вариантов. И хотя ей пока нет достойной альтернативы, становится очевидным, что сделан первый шаг на пути классификации опухолей по типу их молекулярных нарушений. Скрининг опухолевого материала у больных НМРЛ на наличие активирующих и других мутаций в гене EGFR уже сейчас позволяет максимально индивидуализировать лекарственный подход и назначать ингибиторы EGFR в первой линии терапии, добиваясь выраженного противоопухолевого эффекта при минимальной токсичности. Все это говорит о том, что алгоритм лекарственного лечения больных существенно усложняется и уже не может существовать какого-либо одного универсального стандартного подхода или подходов, который был бы в равной степени эффективен для всех больных НМРЛ.

## Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, т. 21, приложение №1, 2010.
2. Rusch, v. et al. Differential expression of the epidermal growth factor receptor and its ligands in primary non-small cell lung cancers and adjacent benign lung. *Cancer Res.* 53, 2379–2385 (1993).
3. Fukuoka, M. et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J. Clin. Oncol.* 21, 2237–2246 (2003).
4. Kris, M. G. et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 290, 2149–2158 (2003).
5. Shepherd, F. A. 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.* 18, 2095–2103 (2000).
6. Shepherd, F. A. et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 353, 123–132 (2005).
7. Tsao, M. S. et al. Erlotinib in lung cancer— molecular and clinical predictors of outcome. *N. Engl. J. Med.* 353, 133–144 (2005).
8. Thatcher, N. et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 366, 1527–1537 (2005).
9. Kim, E. S. et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 372, 1809–1818 (2008)
10. Maruyama, R. et al. Phase III study, v-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 26, 4244–4252 (2008).
11. Crinò, L. et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INvITE): a randomized, phase II study. *J. Clin. Oncol.* 26, 4253–4260 (2008).
12. Giaccone, G. 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.* 22, 777–784 (2004).
13. Herbst, R. S. 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.* 22, 785–794 (2004).
14. Gatzemeier, U. et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J. Clin. Oncol.* 25, 1545–1552 (2007).
15. Herbst, R. S. et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 23, 5892–5899 (2005).
16. 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. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2129–2139.
17. 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; 304: 1497–1500.
18. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al: Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer:



- Biological and clinical implications. *Cancer Res* 64:8919-8923, 2004.
19. Hirsch, F. R. et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo- controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 24, 5034–5042 (2006).
20. Inoue, A. et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 27, 1394–1400 (2009).
21. Sequist, L. v. et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J. Clin. Oncol.* 26, 2442–2449 (2008).
22. Rosell, R. et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 361, 958–967 (2009).
23. Mok, T. S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 361, 947–957 (2009).
24. Lee, J. S. et al. A randomized phase III study of gefitinib (IRESSATM) versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung [abstract]. *J. Thorac. Oncol.* 4 (Suppl. 1), PRS.4 (2009).
25. Pirker, R. et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 373, 1525–1531 (2009).
26. Lynch, T. J. et al. Cetuximab and first-line taxane/ carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J. Clin. Oncol.* 28, 911–917 (2010).