

- patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (21): 3543–51.
5. Nuijten M, Heigener DF, Biscoff HG et al. Effectiveness of bevacizumab and pemetrexed-cisplatin treatment for patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 69 (Suppl. 1): s4–10.
6. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27 (8): 1227–34.
7. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist* 2009; 14 (3): 253–63.
8. Buckler HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50 (6): 683–91.
9. Register of Limit Selling prices on the SLDL. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>
10. Price lists of local distributors. <http://www.pbarmindex.ru>
11. In-patient bed-day costs, 2010 State Guarantees Program. <http://www.minzdravsoc.ru/docs/government/postan/250>
12. Pazdur R. Memorandum to the file BLA 125 085 Avastin (bevacizumab). FDA Center for Drug Evaluation and Research 2010. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafety/InformationforPatientsandProviders/UCM237171.pdf%20\(2010\)](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafety/InformationforPatientsandProviders/UCM237171.pdf%20(2010))
13. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305 (5): 487–94.
14. Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Vers. 4.3). Australian Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2008. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacguidelines-index>

Таргетные препараты и лучевая терапия в лечении местнораспространенного рака легкого

Ю.А. Рагулин

ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Обнинск

Резюме

Рак легкого является самой распространенной формой злокачественных опухолей в мире. Большинство больных с вновь установленным диагнозом имеют местнораспространенную или метастатическую форму заболевания, не подлежащую хирургическому лечению, дающему наилучшие результаты. В настоящее время при неоперабельном местнораспространенном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) химиолучевая терапия является стандартным подходом у больных с удовлетворительным соматическим статусом. Несмотря на улучшение результатов лечения, показатели местного контроля заболевания не достигают желаемых значений, а развитие отдаленных метастазов остается основным путем прогрессирования. Разнообразие молекулярных и генетических нарушений при НМРЛ может отчасти являться причиной его устойчивости к проводимой терапии. Поэтому вполне обоснованно, что основной перспективной повышением результатов лечения является использование разнонаправленных противоопухолевых воздействий, которые могут проявлять положительные синергетические эффекты. Умение определять и воздействовать на конкретные молекулярные механизмы при лечении злокачественных опухолей, в том числе рака легкого, является целью исследователей и клиницистов, занимающихся данной проблемой. Несмотря на большое число диагностических тестов, широкий спектр групп изучаемых препаратов и внушительную доказательную базу доклинических исследований, для большинства препаратов до настоящего времени не удалось выявить статистически значимых преимуществ их совместного назначения с уже имеющимися методами лечебного воздействия. Наиболее часто при комбинации с лучевой и химиолучевой терапией используются блокаторы сигнального пути EGFR (ингибиторы TKI и моноклональные антитела) и ингибиторы ангиогенеза. Рациональное включение препаратов данных групп в схемы комбинированного лечения является сегодня реальной возможностью повышения результатов лечения больных НМРЛ. В клинических исследованиях таргетные препараты широко применяются при различных методиках, однако пока отсутствует достаточная доказательная база для их использования как стандарта.

Ключевые слова: местнораспространенный НМРЛ, лучевая терапия, таргетная терапия, химиотерапия.

Targeted therapy and radiotherapy in the treatment of locally advanced lung cancer

YARagulin

Summary

Lung cancer is the most common cancer and leading cause of cancer-related death in the world. More than two thirds of patients with newly diagnosed lung cancer have locally advanced or metastatic disease and cannot be candidates for surgery. Currently, in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) chemoradiotherapy is the standard approach in patients with good performance status. Despite improvement of results of treatment, indicators of local control of disease are unsatisfactory, and the distant metastases remain the main way of progression. A variety of molecular and genetic abnormalities in NSCLC may partly be the reason for his aggressive course and resistance to the therapy. Therefore use of methods of treatment with various mechanisms of action is justified. Despite the large number of diagnostic tests, a wide range of groups studied drugs and an impressive evidence base for pre-clinical studies, the majority of drugs so far failed to identify statistically significant benefits of a joint appointment with the existing methods of therapeutic effects. Two of the most attractive pathways where new agents have been developed and assessed in combination with thoracic radiotherapy or radiochemotherapy are the EGFR pathway (either with the use of monoclonal antibodies or tyrosine kinase inhibitors) and the angiogenesis inhibition. The clinical using of targeted agents in the combined treatment to date is a real opportunity to improve the treatment results of NSCLC patients. In clinical trials targeted therapies are widely used in various techniques, but as yet there is insufficient evidence base for use as a standard.

Key words: locally advanced NSCLC, radiotherapy, targeted therapy, chemotherapy.

Сведения об авторе

Рагулин Юрий Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития РФ. E-mail: yuri.ragulin@mail.ru

Рак легкого является основной причиной онкологической смертности в мире (около 17,6% от общего числа смертей от злокачественных опухолей) [1]. На НМРЛ, к которому в первую очередь относят аденокарциному, плоскоклеточный рак и крупноклеточный рак, при-

ходит более 80% всех случаев заболевания. Чаще всего рак легкого выявляется на распространенных стадиях, и только 1/4 больных может быть проведено хирургическое или комбинированное лечение, дающее относительно удовлетворительные клинические результаты. По совре-

менной классификации III стадия заболевания является гетерогенной группой, к которой относят опухоли с весьма разнообразными формами первичного роста и вариабельной степенью поражения лимфоузлов, однако во всех случаях ассоциирована с быстрым развитием отдаленных метастазов [2]. Выбор оптимального лечения при этом зависит от нескольких факторов, в том числе распространенности заболевания, возраста, наличия сопутствующих заболеваний и общего состояния пациента. Использование самостоятельной лучевой терапии (ЛТ) долгое время оставалось стандартом лечения больных III стадии, однако не позволяло достигать удовлетворительных результатов, часто ее проведение было невозможно из-за общего состояния больных. Химиотерапия (ХТ) в самостоятельном варианте не обладает достаточной эффективностью и не может быть использована при НМРЛ III стадии как стандартный метод. Хирургическое лечение возможно только в тщательно отобранной группе пациентов после неoadьювантной ХТ с достигнутым выраженным лечебным эффектом и возможной послеоперационной ЛТ. В настоящее время при неоперабельном НМРЛ III стадии сочетание ХТ и ЛТ является стандартным методом лечения больных с хорошим статусом, при этом показано, что при одновременной химиолучевой терапии достигнуты наилучшие результаты. Основными направлениями исследований, ставящих перед собой задачу улучшения выживаемости больных местнораспространенным НМРЛ, являются: проведение индукционной ХТ перед одновременной химиолучевой терапией, проведение консолидирующей или поддерживающей ХТ, внедрение новых цитотоксических и биологических препаратов в схемы комбинированного лечения, увеличение суммарной очаговой дозы ЛТ, нетрадиционные режимы фракционирования.

Стандартное лечение местнораспространенного НМРЛ

Учитывая неудовлетворительные результаты самостоятельной ЛТ больных НМРЛ III стадии с 5-летней выживаемостью 5–10%, низкими показателями локального контроля и ранним метастазированием, комбинирование ее с ХТ позволило более эффективно воздействовать на первичную опухоль и субклинические метастазы, предупреждая раннее прогрессирование заболевания [3, 4]. Многочисленными рандомизированными исследованиями показаны преимущества химиолучевой терапии по сравнению с только ЛТ [5–8]. В крупнейший метаанализ, проведенный Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group, включены данные 9387 больных 52 рандомизированных исследований. Авторами показано, что использование ХТ без препаратов платины не улучшает показателей выживаемости, в то время как применение платиносодержащих препаратов в схемах лечения значительно улучшило результаты комбинированной терапии по сравнению с только ЛТ у больных с удовлетворительным статусом. Было отмечено 13% снижение риска смерти [отношение рисков (ОР)=0,87] и повышение показателей 2- и 5-летней выживаемости на 4 и 2% соответственно ($p=0,005$) [9].

Несколько проспективных исследований, проведенных в последние 2 десятилетия, наглядно продемонстрировали преимущества одновременной химиолучевой терапии по сравнению с последовательной у больных местнораспространенным НМРЛ, с удовлетворительным статусом и без значительной потери массы тела [10–13]. West Japan Lung Cancer Group проведено исследование III фазы, рандомизировано 150 пациентов в группы одновременной и последовательной химиолучевой терапии с препаратами платины [14]. Исследование показало, что медиана выживаемости и 5-летняя выживаемость были лучше в группе параллельной терапии по сравнению с последовательной (16,5 и 13,3 мес; 15,8 и 8,9% соответственно). Также было отмечено, что частота гематологической токсичности и постлучевых реакций выше у больных, получавших одновременную химиолучевую терапию. В исследовании III фазы Radiation Therapy Oncology Group (RTOG-9410) показаны лучшие результаты одновременной химиолучевой терапии по сравнению с последовательной по показателям медианы и 4-летней выживаемости (17,0 и 14,6 мес;

21 и 12% соответственно) ($p=0,04$) [15]. Метаанализ, включивший индивидуальные данные больных 5 крупных исследований (всего 1114 пациентов), показал, что параллельная химиолучевая терапия значимо увеличивает 3-летнюю выживаемость на 6,6% (24,8% против 18,2% для последовательной химиолучевой терапии), но сопровождается более частыми эзофагитами (18% против 3%). В этих исследованиях показано, что преимущества в выживаемости при одновременном применении были достигнуты за счет лучшего местного контроля (ОР=0,76; $p=0,011$). Частота отдаленных метастазов была одинаковой при обоих методах (ОР=1,04; $p=0,669$) [13]. В результате проведенных исследований было выявлено, что одновременное проведение химиолучевой терапии не приводит к увеличению смертности от осложнений лечения, но повышает частоту гематологической токсичности и лучевых реакций пищевода и легких по сравнению с последовательным подходом. Наиболее часто для проведения комбинированного лечения используются цисплатин в сочетании с винорельбином или этопозидом, а также паклитаксел и карбоплатин в режиме еженедельного введения [16, 17]. В настоящее время нет рандомизированных исследований III фазы по сравнению различных режимов одновременной химиолучевой терапии, которые могли бы показать преимущества каких-либо химиопрепаратов. Определенные надежды на улучшение результатов химиолучевого лечения связаны с внедрением в клиническую практику пеметрекседа, имеющиеся данные пока немногочисленны, но представляются перспективными.

На современном этапе полученные результаты позволили сделать выводы, что одновременная химиолучевая терапия является стандартом лечения местнораспространенного НМРЛ [18]. Следует отметить, что достигнутые в указанных исследованиях результаты получены при лечении больных с удовлетворительным соматическим статусом и достаточно небольшими размерами опухоли. Тогда как многие больные раком легкого исходно имеют неудовлетворительный соматический статус из-за осложненный опухолевой процессом или тяжелых сопутствующих заболеваний, поэтому не могут получать полноценной ХТ или ЛТ, не говоря об одновременном их применении. В своем исследовании Ruyscher и соавт. показали, что только 59% больных возможно проведение одновременной химиолучевой терапии, остальным ее проведение противопоказано из-за возраста (более 75 лет) или тяжелых сопутствующих заболеваний [19]. Также объем злокачественного поражения при III стадии достаточно велик как из-за размера первичной опухоли, так и в связи с вовлечением в процесс различных групп лимфатических узлов. При этом для полноценного проведения ЛТ необходимо формирование больших полей и объемов облучения, что может быть сопряжено с высоким риском лучевых реакций и повреждений, не только осложняющих течение заболевания, но и ухудшающих результаты лечения, что, несомненно, отразится на выживаемости больных и заставит пересмотреть подходы к лечению. Таким образом, пока нельзя однозначно устанавливать рамки стандартов при лечении местнораспространенного НМРЛ, следует более качественно изучать возможные варианты лечения с использованием современных методик ЛТ и новых режимов ХТ у различных контингентов больных.

Доказанная эффективность таргетной терапии при метастатическом раке легкого

Процесс опухолевой прогрессии является результатом сложных молекулярных механизмов внутриклеточного и межклеточного взаимодействия. К ним следует отнести: регулирование сигнальных путей роста; резистентность к антигуморальным воздействиям; блокирование апоптоза; неуклонную тенденцию к пролиферации; формирование собственной регуляции неоангиогенеза, диссеминации, инвазии и метастазирования. Значительная часть научных исследований по разработке и внедрению новых молекулярно нацеленных препаратов была сконцентрирована на средствах, способных воздействовать на неоангиогенез и сигнальные пути рецептора эпидермального фактора (EGFR). В ряде случаев были получены весьма обнадежи-

вающие результаты, позволившие считать данные подходы наиболее перспективными при лечении рака легкого.

Значение ангиогенеза как фактора, определяющего механизмы прогрессирования рака легкого, изучено достаточно хорошо. В ряде исследований было показано, что гиперваскуляризация является неблагоприятным фактором прогноза, коррелирующим с высокой частотой метастазирования и низкими показателями выживаемости больных [20, 21]. В физиологических условиях неоангиогенез является хорошо контролируемым процессом, тогда как при развитии опухоли ее проангиогенные факторы способствуют бурному развитию аномальной сосудистой сети, которая обеспечивает возрастающие энергетические потребности опухоли и вызывает раннюю экстравазацию, метастазирование и прогрессирование злокачественного процесса. Среди механизмов неоангиогенеза сигнальный путь эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) играет ведущую роль [22, 23].

В последние годы были разработаны и внедрены таргетные препараты, действующие через блокирование эндотелиальных факторов роста, в том числе несколько малых молекул – ингибиторов тирозинкиназы (TKIs) рецепторов VEGF и моноклональных антител анти-VEGF. В первую очередь в данной группе следует рассматривать бевацизумаб, продемонстрировавший доказанную клиническую эффективность при раке легкого. Препарат представляет собой рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело IgG1, которое селективно связывается и нейтрализует биологическую активность VEGF [24–26]. В рандомизированном исследовании III фазы ECOG 4599 добавление бевацизумаба к стандартной ХТ карбоплатин + паклитаксел у больных с неплюскоклеточным НМРЛ без метастазов в головной мозг улучшило показатели общей выживаемости, частоты ответа и времени до прогрессирования [27]. В европейском рандомизированном исследовании III фазы оценивали эффективность бевацизумаба в комбинации с гемцитабином и цисплатином у больных распространенным неплюскоклеточным раком легкого, ранее не получавших ХТ. В этом исследовании использовались 2 дозы бевацизумаба – 7,5 мг/кг или 15 мг/кг в комбинации с ХТ, было показано, что его добавление увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с группой плацебо, что было основной конечной точкой исследования [28]. В ходе изучения препарата выявили, что использование бевацизумаба повышает риск легочного кровотечения при плоскоклеточном раке и центральном расположении опухоли с кровохарканьем в анамнезе.

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), регулирующий передачу внутриклеточных пролиферативных сигналов, является одним из важнейших сигнальных путей прогрессии опухоли. EGFR экспрессируется в нормальных тканях организма человека, активация протоонкогена приводит к его гиперэкспрессии при многих типах опухолей [29, 30]. При НМРЛ гиперэкспрессия EGFR выявляется в 50–81% случаев [31, 32]. Факторами, способными влиять на регуляцию сигнального пути EGFR, являются: моноклональные антитела, которые блокируют связывание лиганда с внеклеточным доменом рецептора, например цетуксимаб, и малые TKIs-молекулы, которые действуют внутриклеточно, подавляя передачу сигнала, такие как эрлотиниб или gefitinиб [33, 34]. Большое число исследований продемонстрировало доказанную эффективность указанных групп препаратов в лечении метастатического рака легкого.

Эрлотиниб показан при неэффективности стандартных режимов ХТ 1 или 2-й линии. Убедительные данные эффективности его применения были продемонстрированы в многоцентровом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании III фазы (National Cancer Institute of Canada – NCIC, BR.21) [35]. В группе эрлотиниба была отмечена лучшая общая и безрецидивная выживаемость по сравнению с группой плацебо, также было выявлено значительное улучшение качества жизни и симптомов рака легкого (кашля, одышки, боли) [36]. В исследовании BR.21 показано, что наибольшие преимущества от назначения эрлотиниба получали больные женского пола, никогда не курившие, азиатской расы, с аденокарциномой

или бронхиоло-альвеолярным раком [37]. Сходные результаты были получены при изучении gefitinиба у больных НМРЛ, что определило клинические предикторы ответа на лечение и показания к его назначению [38, 39].

В последнее время одним из направлений, получивших широкое распространение в лечении неоперабельного рака легкого, является проведение поддерживающего лечения. В ряде исследований показаны преимущества продолжения лечения в различных комбинациях при метастатическом раке легкого [40, 41]. Не так давно на основании результатов исследования SATURN эрлотиниб был рекомендован для использования в качестве поддерживающей терапии после 4 курсов платиносодержащей ХТ при распространенном НМРЛ. В Европе это показание применимо только для больных со стабилизацией заболевания после ХТ, в то время как в США допускается назначение и у больных с достигнутым объективным ответом [42–44]. Анализ подгрупп показал, что назначение эрлотиниба в качестве поддерживающей терапии позволяет достигнуть значимого улучшения только у больных со стабилизацией заболевания.

При выборе метода лечения НМРЛ важную роль играет определение активирующих мутаций гена EGFR. Их наличие сопряжено с высокой чувствительностью опухоли к ингибиторам тирозинкиназы. Была показана зависимость между наличием мутаций и результатами применения эрлотиниба в 1 и 2-й линии терапии. Мутации чаще выявлялись у женщин (69,7%), у больных, которые никогда не курили (66,6%), при аденокарциноме (80,9%) ($p < 0,001$). Мутации выявляли в виде делеции в экзоне 19 (62,2%) и L858R (37,8%). Медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости для 217 пациентов с наличием активирующей мутации, которые получали эрлотиниб, составила 14 и 27 мес соответственно [45].

Мок и соавт. в исследовании III фазы IPASS сравнили результаты различных режимов ХТ у больных азиатской расы с аденокарциномой, ранее не куривших и не получавших лечения. В изучаемых группах 609 больных получили gefitinиб в качестве препарата 1-й линии, 608 больных проведена стандартная ХТ по схеме карбоплатин + паклитаксел [46]. По результатам исследования было отмечено, что gefitinиб превосходит сравниваемую стандартную схему ХТ по показателям безрецидивной выживаемости (ОР прогрессирования или смерти 0,74; 95% ДИ 0,65–0,85; $p < 0,001$). Было отмечено, что в подгруппе у 261 больного, имевших мутации гена EGFR и получавших gefitinиб, выживаемость без прогрессирования была значительно выше, чем у тех, кто получал ХТ по схеме карбоплатин–паклитаксел (ОР прогрессирования или смерти 0,48; 95% ДИ 0,36–0,64; $p < 0,001$). По результатам исследования gefitinиб был рекомендован как препарат 1-й линии терапии у больных распространенным НМРЛ с наличием мутации гена EGFR.

Представителем группы моноклональных антител, широко изучаемым в клинических исследованиях и показавшим свою эффективность, является цетуксимаб, который представляет собой гуманизованные химерные антитела IgG1, блокирующие внеклеточный домен EGFR и предотвращающие димеризацию рецептора, кроме того, препарат участвует в регулировании антителозависимой клеточной цитотоксичности [47–49]. В рандомизированном исследовании III фазы FLEX оценивали эффективность добавления цетуксимаба к стандартной ХТ цисплатином и винорельбином в 1-й линии терапии больных НМРЛ, имеющих гиперэкспрессию EGFR. Профиль токсичности был вполне приемлем, основным побочным эффектом цетуксимаба стала кожная сыпь. Медиана продолжительности жизни составила 11,3 мес в исследуемой группе и 10,1 мес – в контрольной (HR=0,871) [50]. В настоящее время нет утвержденных рекомендаций по использованию цетуксимаба для лечения НМРЛ. Возможно, в скором будущем будут определены показания к применению препарата при раке легкого.

Сочетание таргетной и ЛТ

Добавление лекарственных препаратов к ЛТ при местнораспространенном НМРЛ должно преследовать две це-

ли: усиление локального эффекта облучения (радиосенсибилизация) и воздействие на отдаленные субклинические метастазы. К веществам, которые влияют на радиочувствительность, относят репаранты ДНК, регуляторы клеточного цикла и апоптоза, а также регуляторы передачи межклеточных сигналов. Другими мишенями повышения эффективности лучевого воздействия являются субъекты опухолевого микроокружения, такие как гипоксия и ангиогенез.

Экспериментальные и клинические результаты показывают, что EGFR может выступать промежуточным звеном в формировании радиорезистентности при различных солидных опухолях. Известно несколько выявленных в доклинических исследованиях механизмов, посредством которых реализуются положительные эффекты улучшения локального контроля при сочетании облучения с ингибиторами EGFR. К ним относятся прямой цитотоксический эффект ингибиторов EGFR на стволовые клетки опухоли, клеточная радиосенсибилизация, ингибирование репарации ДНК, подавление репопуляции и улучшение реоксигенации при фракционированной ЛТ [51]. Воздействие ионизирующего излучения может привести к радиорезистентности EGFR-экспрессирующих опухолевых клеток и их ускоренной репопуляции при ЛТ [52–54]. В экспериментальных исследованиях показано, что различные внешние факторы, включая облучение, могут приводить к секреции эндогенных лигандов EGFR, тем самым вызывая активацию рецепторов, что также запускает механизмы опухолевой прогрессии [55, 56]. Кроме того, вклад каждого конкретного сигнального пути или молекулы, регулируемых EGFR, будет зависеть от функционирования других параллельных путей клеточной устойчивости. Поэтому детерминация механизмов сигнального пути EGFR в условиях облучения и их влияние на чувствительность и резистентность опухолей требует более глубокого изучения. Пока имеющиеся экспериментальные данные дают основания предполагать, что блокирование сигнального пути EGFR может помочь в преодолении радиорезистентности опухолей с гиперэкспрессией рецептора. Следует учитывать, что биологические эффекты и механизмы воздействия могут отличаться для различных видов новообразований и нормальных тканей, так же как и для разных групп ингибиторов EGFR. За счет реализации опухолеспецифических эффектов прямой клеточной гибели и сенсибилизации к лучевому воздействию таргетная терапия позволит увеличить радиотерапевтический интервал, что можно будет обоснованно использовать при проведении ЛТ в нетрадиционных режимах фракционирования. Разнородность клинических данных в настоящий момент не позволяет провести качественного анализа и сделать достоверных выводов о практическом применении ингибиторов EGFR и ЛТ.

Сочетание таргетных препаратов и ЛТ при местнораспространенном раке легкого

В литературе представлено несколько клинических исследований сочетанного применения ингибиторов EGFR и ЛТ при раке легкого (см. таблицу). Как правило, таргетные препараты добавлялись к стандартным схемам одновременной химиолучевой терапии либо только к ЛТ при наличии у больных противопоказаний к цитостатической ХТ.

Цетуксимаб

В крупном рандомизированном исследовании было показано, что сочетание цетуксимаба и ЛТ увеличивает частоту локального контроля и выживаемость больных местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи по сравне-

Клинические исследования сочетанного применения таргетных препаратов и ЛТ при местнораспространенном раке легкого

Автор, год	Препарат	n	ЛТ	ХТ (вид, препараты)	Частота ответа	Выживаемость	Побочные эффекты
Center и соавт. (2010 г.) [76]	Гефитиниб	16	70 Гр	Индукционная, параллельная, доцетаксел	46%	Медиана – 21 мес	Гематологическая токсичность – 27%, эзофагит – 27%, пневмонит – 20%
Ready и соавт. (2006 г.) [63]	Гефитиниб	20 – «плохой» статус	66 Гр/33 фракции	Карбоплатин (AUC 6) + паклитаксел индукционно	50%	1-летняя выживаемость – 60%, медиана – 19 мес	Не отмечено повышения уровня острой токсичности по сравнению со средними показателями других исследований
	Гефитиниб	39 – «хороший» статус	66 Гр/33 фракции	Карбоплатин (AUC 6) + паклитаксел индукционно и параллельно	81%	1-летняя выживаемость – 47%, медиана – 12 мес	
Choong и соавт. (2008 г.) [67]	Эрлотиниб	17	66 Гр/2 Гр в день	Цисплатин + этопозид параллельно, консолидация доцетакселом	–	Медиана – 10,2 мес	Эзофагит – 17,6%, пневмонит – 5,9%, диарея – 11,8%, сыпь – 21%
	Контроль	17	66 Гр/2 Гр в день	Карбоплатин + паклитаксел индукционно, затем параллельно	–	Медиана – 13,7 мес	Эзофагит – 35,3%
Martinez и соавт. (2008 г.) [66]	Эрлотиниб	10	66 Гр/33 фракции	Не было противопоказания к ХТ	55,5%	–	Эзофагит – 40%, пневмонит – 20%
	Контроль	13	66 Гр/33 фракции	Не было противопоказания к ХТ	83,3%	–	Эзофагит – 23%, пневмонит – 8%, диарея – 23%
R.Govindan (2009 г.) [60]	Цетуксимаб	48	70 Гр	Карбоплатин (AUC 5) + пеметрексед параллельно	73%	18-месячная выживаемость – 57%, медиана – 22,3 мес	Эзофагит 3-й степени и выше – 32%, сыпь 3-й степени и выше – 2%
	Цетуксимаб	51	70 Гр	Карбоплатин (AUC 5) + пеметрексед параллельно	71%	18-месячная выживаемость – 47%, медиана – 18,7 мес	Эзофагит 3-й степени и выше – 24%, сыпь 3-й степени и выше – 21%
G.Blumenschein (2007 г.) [58]	Цетуксимаб	87	63 Гр/35 фракций	Карбоплатин (AUC 5) + пеметрексед параллельно	62%	1-летняя выживаемость – 68%	Гематологическая токсичность 4-й степени – 20%, эзофагит 3-й степени – 8%, летальность – 3,4% (легочные осложнения)
Y.Ohe (2010 г.) [64]	Гефитиниб	38 – аденокарцинома	60 Гр	Индукционная цисплатин + винорельбин	73%	Выживаемость: 1 год – 94%, 2 года – 61%, 3 года – 36%	Пневмонит 2-й степени и выше – 39%

нию с только ЛТ на фоне незначительного усиления токсичности [57]. Основываясь на полученных данных, Radiation Therapy Oncology Group инициировала исследование II фазы по изучению сочетанного использования цетуксимаба, карбоплатина, паклитаксела и ЛТ при неоперабельном НМРЛ III стадии (RTOG 0324). Цетуксимаб вводили в обычных дозах с 6 циклами паклитаксела (45 мг/м²) и карбоплатина (AUC 2) еженедельно, одновременно проводили ЛТ до суммарной очаговой дозы 63 Гр за 35 фракций. 93 пациента были включены и 87 проанализированы. Результаты исследования показали, что лечение достаточно хорошо переносится с частотой ответа 62% (n=54) и 1-годичной выживаемостью 68%. Среди нежелательных явлений, связанных с лечением, отмечены 20% частота гематологической токсичности 4-й степени и эзофагиты 3-й степени у 7 больных. Трое больных умерли от легочных осложнений (респираторный дистресс-синдром, пневмония и дыхательная недостаточность) [58].

Другое исследование (SCRATCH) было проведено для оценки безопасности одновременного использования цетуксимаба и радикальной ЛТ у больных неоперабельным НМРЛ III стадии (n=12). Первичной конечной точкой стала оценка частоты и степени тяжести осложнений (пневмонита, эзофагита, дерматита, гематологической токсичности). Дополнительно оценивали общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования и частоту ответа на лечение [59]. Пациенты получали до 4 циклов платиносо-держательной индукционной ХТ, и при отсутствии ответа на лечение им предлагалось участие в исследовании. ЛТ начинали через 4 нед после завершения ХТ, суммарная очаговая доза составила 64 Гр за 32 фракции. Цетуксимаб вводили в начальной дозе 400 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю до начала ЛТ, затем 250 мг/м² еженедельно до завершения ЛТ. Этот режим был аналогичен тому, который использовали при лечении больных раком головы и шеи [57]. Одиннадцать пациентов получили полный объем терапии в соответствии с запланированным, 1 умер от бронхопневмонии во время лечения при дозе ЛТ 46 Гр. Сочетание индукционной платиносо-держательной ХТ с последующей сопутствующей радикальной ЛТ на фоне введения цетуксимаба удовлетворительно переносилось больными и имело приемлемый профиль токсичности. Наиболее частыми осложнениями были: кожная сыпь, эзофагит, усталость, инфекции, боль в груди, стоматит. По мнению авторов, методика может более широко использоваться, поскольку позволяет достигнуть хороших показателей локального контроля и избежать дополнительных осложнений совместного использования химиопрепаратов и ЛТ. Однако изучаемая группа невелика, и необходимы дальнейшие исследования по оценке как безопасности, так и эффективности подобных подходов.

Cancer and Leukemia Group B проведено исследование II фазы, в котором больным НМРЛ III стадии проводили ЛТ одновременно с ХТ (4 цикла пеметрексед + карбоплатин) (группа А) либо по аналогичной схеме с еженедельным введением цетуксимаба (группа В) [60]. Затем всем больным проводили 4 консолидирующих цикла ХТ с пеметрекседом. Наиболее распространенным гистологическим типом опухоли была аденокарцинома – 46% в группе А и 41% в группе В. Токсичность в 2 группах была приемлемой, медиана выживаемости – 22,3 и 18,7 мес соответственно. Первичной конечной точкой в исследовании была 18-месячная выживаемость, которая составила 57% в группе А и 47% в группе В. Отмечено, что эзофагиты 3-й степени и выше чаще развивались у больных, не получавших цетуксимаб (32% против 24%). Таким образом, было показано, что добавление цетуксимаба не дает преимуществ при химиолучевой терапии местнораспространенного рака легкого. В другом исследовании показана приемлемая токсичность при использовании цетуксимаба с различными дозами химиопрепаратов, отдаленные результаты будут представлены позже [61].

Гефитиниб

В исследовании I фазы CRITICAL, оценивавшем сочетание гефитиниба и одновременной химиолучевой терапии, показаны обнадеживающие результаты [62]. В него

были включены больные НМРЛ III стадии заболевания (без плеврального выпота и метастазов в лимфатические узлы шеи), индексом общего состояния 0–1, потерей массы тела менее 10%, не получавшие никакого противоопухолевого лечения. Всего проанализировано 28 больных, которые получили параллельно ЛТ с ХТ (карбоплатин + паклитаксел) и гефитинибом. Частота общего ответа составила 61% по ПЭТ и 46% по КТ; полный ответ отмечен у 43% больных по ПЭТ и 21% по КТ. Из 16 больных с прогрессированием локорегионарный рост отмечен у 11 больных, что стало основной причиной неудач лечения. Было показано, что лечение хорошо переносится, 2-летняя выживаемость составила 60%.

В исследовании II фазы CALGB 30106 пациенты были стратифицированы по общему состоянию и проценту потери массы тела. При статусе по ECOG 2 и снижении массы тела более чем на 5% больным назначали ЛТ параллельно с гефитинибом, при статусе 0–1 проводили одновременную химиолучевую терапию [63]. Все пациенты получали индукционную ХТ по схеме карбоплатин + паклитаксел, всего в это исследование было включено 59 больных. При одновременном назначении гефитиниба с ЛТ не было отмечено серьезных нежелательных явлений. Средняя продолжительность жизни для больных с плохим прогнозом составила 19 мес (95% ДИ 5,6–21,2 мес), в то время как для больных с удовлетворительным статусом – 12 мес (95% ДИ 8,5–18,6 мес). Данное исследование наглядно продемонстрировало возможности сочетанного использования гефитиниба с ЛТ или химиолучевой терапией. В целом же результаты CALGB 30106 пока нельзя признать убедительными, поскольку изучаемые группы малы, а результаты лечения в группе больных с хорошим общим статусом следует признать неудовлетворительными.

Другое исследование – JCOG 0402, проведенное Japan Clinical Oncology Group, также было посвящено оценке безопасности и эффективности ЛТ и гефитиниба у больных неоперабельным местнораспространенным НМРЛ [64]. Пациенты получали индукционную ХТ с цисплатином и винорельбином с последующим назначением ЛТ (СОД 60 Гр) и гефитиниба. Больные продолжали прием гефитиниба в течение одного года, если не было тяжелых побочных эффектов его применения и при отсутствии прогрессирования заболевания. В исследование было включено 38 пациентов, большинство из них азиатской расы, никогда или мало курящих, с аденокарциномой. У 23 (61%) больных не было отмечено пневмонитов выше чем 2-й степени тяжести. Результаты лечения были оценены у 37 пациентов, частота ответа составила 73% (у 1 больного – полный, у 26 – частичный), средняя продолжительность жизни – 28,1 мес. Одно-, 2-, 3-летняя выживаемость составила 94, 61, 36 соответственно. Таким образом, авторы сделали вывод о высокой эффективности метода с приемлемым уровнем токсичности в группе тщательно подобранных пациентов. Несмотря на предположения различных авторов, считающих методику с индукционной ХТ цисплатином и винорельбином и последующей ЛТ на фоне гефитиниба образцом для планирования исследований и оценки последующих схем, ее нельзя признать полностью рациональной [65]. На основании клинических предикторов можно предположить, что у значительного числа больных данного исследования в опухолевых клетках присутствовала мутация EGFR, при которой ответ на лечение гефитинибом достигает очень высоких значений, и его раннее назначение могло дать большие преимущества. Пока данное предположение не подтверждается результатами клинических исследований, но имеющиеся описания случаев перевода больных в курябельное или операбельное состояние позволяют надеяться на перспективность методик с инициальным назначением ингибиторов EGFR у больных местнораспространенным НМРЛ с наличием активирующих мутаций.

Эрлотиниб

Эффективность сочетания ЛТ и другого представителя ингибиторов EGFR эрлотиниба также оценивалась при лечении рака легкого. В проспективном рандомизированном исследовании II фазы указанную комбинацию на-

значали больным неоперабельным НМРЛ I–IIA стадии, имевшим противопоказания к ХТ [66]. Больные были рандомизированы в 2 группы: группа А – получали 3D-конформную ЛТ (33 фракции в течение 6 нед), больным группы В дополнительно параллельно назначали эрлотиниб – 150 мг внутрь ежедневно. Частота объективного ответа составила 55% в группе А и 83% в группе В, в то время как прогрессирование опухолевого процесса отмечено в 22 и 16% случаев соответственно. Переносимость параллельного лечения была удовлетворительной, более того, было отмечено, что эзофагиты, дерматиты и пневмониты чаще развивались у больных группы А, чем у больных группы В. Таким образом, была продемонстрирована возможность улучшения результатов ЛТ при НМРЛ при удовлетворительной переносимости за счет одновременного назначения эрлотиниба.

В исследовании I фазы Choong и соавт. эрлотиниб назначали в течение периода ЛТ при химиолучевом лечении рака легкого [67]. 34 больных неоперабельным НМРЛ III стадии были распределены в 2 группы: группа А – получали консолидирующую терапию доцетакселом, группа В – индукционную с карбоплатином и паклитакселом. В ходе исследования дозу эрлотиниба варьировали от 50 до 150 мг; авторы показали возможность использования высоких доз препарата без повышения токсичности. В целом частота и степень выраженности основных побочных эффектов в исследуемых группах соответствовали данным стандартных режимов химиолучевого лечения. Кожная сыпь 1–2-й степени развилась у 21% больных. Медиана выживаемости в группе А и В составила 10,2 и 13,7 мес соответственно. Характерно, что общая 3-летняя выживаемость у пациентов с сыпью и без сыпи составила 53 и 10% соответственно ($p=0,0807$), в то же время наличие гиперэкспрессии EGFR, определяемое иммуногистохимически или по FISH, существенного влияния на показатели выживаемости не оказало. Авторы показали, что добавление стандартных доз эрлотиниба при одновременном химиолучевом лечении НМРЛ не сопровождается значительным усилением токсичности, но и не позволяет значимо влиять на выживаемость в неселектированных группах больных. В других исследованиях описана безопасность и эффективность назначения эрлотиниба вместе с гемцитабином или пеметрекседом в одновременной химиолучевой терапии при распространенных олигометастатических опухолях и показана эффективность использования при предоперационной химиолучевой терапии [68, 69].

Бевацизумаб

VEGF является эндогенным фактором роста кровеносных сосудов, участвующим как в нормальном ангиогенезе, так и в опухолевом. Совместное использование антиангиогенных препаратов с ЛТ при НМРЛ отчасти основано на том, что ионизирующее излучение активирует продукцию разнонаправленных (проангиогенных и антиангиогенных) факторов, таких как VEGF, и исключительно антиангиогенных, таких как эндостатин [70, 71]. Кроме того, лучевое воздействие оказывает влияние на активацию проангиогенного сигнального пути оксида азота (NO), приводя к фенотипическим изменениям в эндотелиальных клетках, которые способствуют опухолевому ангиогенезу [72]. Полученные результаты показали необходимость активного влияния на неангиогенез при ЛТ опухолей. Дополнительным подтверждением целесообразности такого комбинирования можно считать работу Teicher и соавт., где было показано, что ингибирование ангиогенеза повышает цитотоксические эффекты облучения [73]. Таким образом, ряд исследований определил возможные механизмы, которые позволят повысить эффективность ЛТ при ее сочетании с ингибиторами ангиогенеза.

Клиническая эффективность бевацизумаба при местнораспространенном НМРЛ оценивалась в нескольких исследованиях I–II фазы. Основные их результаты продемонстрировали приемлемый профиль токсичности при одновременном использовании бевацизумаба и химиолучевой терапии. Socinski и соавт. проведена оценка результатов добавления бевацизумаба и эрлотиниба к химиолучевой терапии [74]. Был включен 31 больной НМРЛ

IIIA–IIIV стадии с различными гистологическими вариантами опухоли, включая плоскоклеточный рак. Все пациенты получали 2 цикла индукционной ХТ с карбоплатином, паклитакселом и бевацизумабом, затем одновременную химиолучевую терапию (СОД 74 Гр), с рандомизацией: группа А – химиолучевой терапии с бевацизумабом; группа В – химиолучевой терапии с бевацизумабом и эрлотинибом (100 мг внутрь); больным группы С эрлотиниб назначали по 150 мг. Во время индукционной ХТ у больных с плоскоклеточным раком не было отмечено легочных геморрагических осложнений. При одновременной химиолучевой терапии основными осложнениями стали эзофагиты, у 2 больных развилось легочное кровотечение 3 и 5-й степени. В последующей работе этой группы авторов показана необходимость исключения больных с плоскоклеточным раком из группы лечения бевацизумабом из-за частого развития легочных кровотечений, а также показаны общая и безрецидивная выживаемость, которые оказались сходными с показателями групп больных, не получавших эрлотиниб и бевацизумаб [75].

Заключение

За последние десятилетия результаты лечения больных местнораспространенным НМРЛ улучшаются постоянно, но незначительно. Имеющиеся достижения являются в основном следствием более широкого внедрения междисциплинарных подходов к лечению. Одновременную химиолучевую терапию следует считать стандартным подходом у больных с удовлетворительным статусом. Для больных со сниженными возможностями и пожилых пациентов возможно проведение последовательной химиолучевой терапии или только ЛТ. Поскольку отдаленные метастазы остаются основным источником прогрессирования, внедрение более эффективных цитостатиков или других групп системных противоопухолевых средств позволит улучшить выживаемость больных местнораспространенным НМРЛ. Все чаще взгляды исследователей обращены на таргетные препараты, в частности ингибиторы EGFR и VEGF. Начальные фазы клинических исследований по изучению сочетаний ЛТ и таргетных препаратов показали безопасность этого подхода и дали некоторые перспективы улучшения результатов лечения. Пока же не определены оптимальные методики комбинирования и нет достаточной доказательной базы для стандартных рекомендаций. Учитывая, что радиобиологические основы сочетания таргетных препаратов и ЛТ изучены недостаточно, а клинические данные во многом противоречивы, представляется перспективным проведение дальнейших исследований по изучению совместного использования этих двух подходов в лечении НМРЛ.

Литература

1. Jemal A, Bray F, Center M et al. Global cancer statistics. *CA: A Cancer J for Clinicians* 2011; 61: 69–90.
2. Mountain C. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710–7.
3. Auperin A, Le Pecoux C, Rolland E et al. Meta-analysis of concomitant vs sequential radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181–90.
4. Liang H, Zhou H, Li X et al. Chemo-radiotherapy for advanced non-small cell lung cancer: concurrent or sequential? It's no longer the question: a systematic review. *Int J Cancer* 2010; 127 (3): 718–28.
5. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in non resectable non-small cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 417–23.
6. Dillman R, Herndon J, Seagren SL et al. Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: seven year follow up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1210–5.
7. Trovo M, Minatel E, Franchin G et al. Radiotherapy vs radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 11–5.
8. Schild S, Stella P, Geyer S et al. Phase III trial comparing chemotherapy plus once daily or twice daily radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 370–8.
9. Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on indi-

- vidual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899–909.
10. Gervais R, Ducolone A, Lechevalier T et al. Conventional radiation (RT) with daily carboplatin (Cb) compared to RT alone after induction chemotherapy (ICT) vinorelbine (Vr)-cisplatin (P): final results of a randomized phase III trial in stage III unresectable non-small cell lung (NSCLC) cancer: study CRG/BMS/NPC/96 of the French Lung Cancer Study Group NCLCC and IFCT. *J Clin Oncol* 2005; 23. Abstr. 7016.
 11. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M et al. Concurrent vs sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004; 46: 87–98.
 12. Huber R, Flentje M, Schmidt M et al. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4397–404.
 13. Fournel P, Robinet G, Thomas P et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. Groupe Lyon Saint Etienne d'Oncologie Thoracique Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95/01 Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5910–7.
 14. Furuse K, Fukuoka M, Kawabara M et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692–9.
 15. Curran W, Scott C, Langer C et al. Long-term benefits is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresectable stage III NSCLC: RTOG 9410 (Abstr. 2499). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 621.
 16. Belani C, Choy H, Bonomi P et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5883–91.
 17. Gandara D, Chansky K, Albain K et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2004–10.
 18. Girard N, Mornex F. Radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2009; 45 (Suppl. 1): 113–25.
 19. De Ruysscher D, Botterweck A, Dirx M et al. Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective population-based study. *Ann Oncol* 2009; 20 (1): 98–102.
 20. Meert A, Paesmans M, Martin B et al. The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2002; 87: 694–701.
 21. Fontanini G, Lucchi M, Vignati S et al. Angiogenesis as a prognostic indicator of survival in non-small cell carcinoma: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 881–6.
 22. Herbst R, Orn A, Sandler A. Angiogenesis and lung cancer: prognostic and therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3243–56.
 23. Hicklin D, Ellis L. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1011–27.
 24. Jain R, Duda D, Clark J et al. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 24–40.
 25. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 727–39.
 26. Ferrara N, Hillan K, Gerber H et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 391–400.
 27. Sandler A, Gray R, Perry M et al. Paclitaxel/carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–50.
 28. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P. BO17704 Study Group et al. Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl.): LBA7514.
 29. Barbender J, Danenberg K, Metzger R et al. Epidermal growth factor receptor and HER2-neu mRNA expression in non-small cell lung cancer is correlated with survival. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1850–5.
 30. Mendelsohn J. The epidermal growth factor as a target for cancer therapy. *Endoc Relat Cancer* 2001; 8: 3–9.
 31. Salomon D, Brandt R, Ciardiello F et al. Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19: 183–232.
 32. Ritter C, Arteaga C. The epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase: a promising therapeutic target in solid tumors. *Semin Oncol* 2003; 30 (Suppl. 1): 3–11.
 33. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3235–42.
 34. Sequist L, Lynch T. EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer: an evolving story. *Ann Rev Med* 2008; 59: 429–42.
 35. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123–32.
 36. Bezzak A, Tu D, Seymour L et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3831–7.
 37. Clark G, Zborowski D, Santabarbara P et al. Smoking history and epidermal growth factor receptor expression as predictors of survival benefit from erlotinib for patients with non-small cell lung cancer in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. *Clin Lung Cancer* 2006; 7: 389–94.
 38. Chang A, Parikh P, Thongprasert S et al. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study. *J Thorac Oncol* 2006; 1 (8): 847–55.
 39. Kim E, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer INTEREST: a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 22; 372 (9652): 1809–18.
 40. Coate L, Shepherd F. Maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: evolution, tolerability and outcomes. *Ther Adv Med Oncol* 2011; 3 (3): 139–57.
 41. Paz-Ares L, Marinis F, Dediu M et al. PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) vs placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced non-squamous non-small cell lung cancer NSCLC. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl.). Abstr. CRA7510.
 42. Cappuzzo F, Coudert B, Wierzbicki R et al. Overall survival analyses from the SATURN phase III placebo-controlled study of erlotinib as first-line maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer NSCLC. *Eur J Cancer* 2009; 7 (Suppl. 3): 12. Abstr. 22LBA.
 43. European Medicines Agency. Press Release, 19 March 2010. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/press/pr/10757010en.pdf>
 44. FDA approves tarceva as a maintenance therapy for advanced non-small cell lung cancer. <http://www.gene.com/gene/news/press-releases/displaydo?method=detail&id=12727>
 45. Rosell R et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361 (10): 958–67.
 46. Mok T, Wu Y, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361 (10): 947–57.
 47. Mendelsohn J. Epidermal growth factor inhibition by a monoclonal antibody as anticancer therapy. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2703–7.
 48. Li S, Schmits K, Jeffrey P et al. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer Cell* 2005; 7: 301–11.
 49. Zhang W, Gordon M, Schulteis AM et al. Two immunoglobulin G fragment C-receptor polymorphisms associated with clinical outcome of EGFR-expressing metastatic colorectal patients treated with single agent cetuximab. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18s). Abstr. 3028.
 50. Pirker R, Pereira J, Szczesna A et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer FLEX: an open label randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525–31.
 51. Baumann M, Krause M, Dikomey E et al. EGFR-targeted anti cancer drugs in radiotherapy: preclinical evaluation of mechanisms. *Radiation Oncol* 2007; 83 (3): 238–48.
 52. Bentzen S, Atasoy B, Daley F et al. Epidermal growth factor receptor expression in pretreatment biopsies from head and neck squamous cell carcinoma as a predictive factor for a benefit from accelerated radiation therapy in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5560–7.
 53. Dent P, Yacoub A, Contessa J et al. Stress and radiation-induced activation of multiple intracellular signaling pathways. *Radiat Res* 2003; 159: 283–300.
 54. Liang K, Ang K, Milas L et al. The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 246–54.
 55. Schmidt-Ulrich R, Valerie K, Fogleman P, Walters J. Radiation-induced autophosphorylation of epidermal growth factor receptor in human malignant mammary and squamous epithelial cells. *Radiat Res* 1996; 145: 81–5.

56. Schmidt-Ullrich R, Contessa J, Lammering G et al. ERBB-receptor tyrosine kinases and cellular radiation responses. *Oncogene* 2003; 22 (37): 5855–65.
57. Bonner J, Harari P, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567–78.
58. Blumenschein G, Moughan J, Curran W et al. A phase II study of cetuximab (C-225) in combination with chemoradiation (CRT) in patients (pts) with stage IIIA/B non-small cell lung cancer (NSCLC). An interim report of the RTOG0324 trial. *J Clin Oncol* (2007 ASCO Ann Meeting Proceedings Part 1) 2007; 25 (Suppl. 18): 7531.
59. Hughes S, Liang J, Miab A et al. A brief report on the safety study of induction chemotherapy followed by synchronous radiotherapy and cetuximab in stage III non-small cell lung cancer NSCLC: SCRATCH Study. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 648–51.
60. Govidan R, Bogart X, Wang L et al. Phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small cell lung cancer CALGB 30407. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl. 15). Abstr: 7505.
61. Dingemans A, Bootsma G, Van Baardwijk A. Determination of standard dose Cetuximab together with concurrent individualized isotoxic accelerated radiotherapy and Cisplatin/Vinorelbine for patients with stage III non-small cell lung cancer NSCLC: a phase I study (NCT 00522886) *J Thor Oncol* 2011; 6: s489–90.
62. Ball D, Burmeister B, Mitchell P et al. Phase I trial of gefitinib in combination with concurrent carboplatin, paclitaxel and radiation therapy in patients with stage III non-small cell lung cancer CRITICAL. *J Thor Oncol* 2007; 2 (8): s633–4.
63. Ready N, Janne P, Herndon J et al. Chemoradiotherapy and Gefitinib in stage III non-small cell lung cancer NSCLC: a CALGB stratified phase II trial. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18s): 7046.
64. Obe Y, Nishiwaki Y et al. Safety and efficacy trial of cisplatin with vinorelbine followed by gefitinib and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable locally advanced non-small cell lung cancer. *Japan Clin Oncol Group (JCOG) 0402*. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15s. Abstr: 7084.
65. Sacco P, Maione P, Rossi A et al. Combination of radiotherapy and targeted therapies in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Target Oncol* 2011; 6 (3): 171–80.
66. Martinez E, Martinez M, Vinolas N et al. Feasibility and tolerability of the addition of erlotinib to 3D thoracic radiotherapy (RT) in patients with unresectable NSCLC: a prospective randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl. 20). Abstr: 7563.
67. Choong N, Mauer A, Haraf D et al. Phase I trial of erlotinib-based multimodality therapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1003–11.
68. Ramella S, Trodella L, Alberti A. Multimodality treatment with radiochemotherapy and erlotinib in advanced NSCLC (MARTE TRIAL). *J Thor Oncol* 2011; 6 (Suppl. 2): s491–2.
69. Siva Raja S, Pennell N, Mason D. Induction chemoradiation therapy with EGFR-receptor inhibitor (Erlotinib) for stage IIIA/B non-small cell lung cancer is well tolerated and does not complicate subsequent resection. *J Thor Oncol* 2011; 6 (Suppl. 2): s1563.
70. Gorski D, Beckett M, Jaskowiak N et al. Blockage of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation. *Cancer Res* 1999; 59: 3374–8.
71. Hartford A, Gobongi T, Fukumura D et al. Irradiation of a primary tumor, unlike surgical removal, enhances angiogenesis suppression at a distal site: potential role of host-tumor interaction. *Cancer Res* 2000; 60: 2128–31.
72. Sonveaux P, Brouet A, Havaux X et al. Irradiation-induced angiogenesis through the up-regulation of the nitric oxide pathway: implications for tumor radiotherapy. *Cancer Res* 2003; 63: 1012–9.
73. Teicher B, Depuis N, Kusumoto T et al. Antiangiogenic agents can increase tumor oxygenation and response to radiation therapy. *Radiat Oncol Inves* 1995; 2: 269–76.
74. Socinski M, Stinchcombe T, Halle J et al. Incorporation of bevacizumab and erlotinib with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel and 74 Gy of thoracic radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer NSCLC. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl. 15). Abstr: 7528.
75. Socinski M, Stinchcombe T, Moore D. Phase I–II trial of Bevacizumab (B) and Erlotinib (E) with induction (IND) and concurrent (CON) Carboplatin (CB)/Paclitaxel (P) and 74 Gy of thoracic conformal radiotherapy (TCRT) in stage III non-small cell lung cancer NSCLC. *J Thor Oncol* 2011; 6 (Suppl. 2): s489.
76. Center B, Petty W, Ayala D et al. A phase I study of gefitinib with concurrent dose-escalated weekly docetaxel and conformal three-dimensional thoracic radiation followed by consolidative docetaxel and maintenance gefitinib for patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 69–74.

Наследственный рак яичника (литературный обзор)*

М.П.Казаков¹, И.В.Поддубная¹, Л.Н.Любченко², Т.В.Харитоновна¹

¹Кафедра онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ, Москва

²ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Резюме

Молекулярная диагностика в процессе клиничко-генетического обследования позволяет выявить наследственный и спорадический рак яичника. Ответственными за возникновение наследственных злокачественных эпителиальных опухолей яичника являются герминальные мутации генов-супрессоров BRCA1 и BRCA2. Определение наследственной предрасположенности у женщины к раку молочной железы и/или раку яичника, формирование групп высокого риска, мониторинг носителей мутаций в генах BRCA1/2 может способствовать выявлению рака яичника на ранних стадиях, определять прогноз заболевания и профилактику первично-множественных опухолей. Одним из методов первичной профилактики при BRCA-ассоциированном раке яичника является пренатальная и преимплантационная ДНК-диагностика.

Ключевые слова: рак яичника, наследственный (BRCA-ассоциированный) рак яичника, спорадический рак яичника, BRCA1, BRCA2.

Hereditary ovarian cancer (literature review)

MPKazakov, IVPoddubnaya, LNLyubchenko, TVKharitonova

Summary

Molecular diagnostics in clinico-genetic study offers the possibility to detect hereditary and sporadic ovarian cancer. Germline BRCA1 and BRCA2 mutations are responsible for the appearance of hereditary malignant epithelial ovarian tumors. Identification of inherited predisposition to breast and/or ovarian cancer, forming group at high risk and monitoring BRCA1/2 mutation carriers may help to detect ovarian cancer at an early stage, to estimate disease prognosis and to prevent the development of the multifocal carcinomas. Prenatal diagnosis and pre-implantation genetic diagnosis (also known as Embryo Screening) are the methods of the primary prevention in women with BRCA-associated ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, hereditary ovarian cancer, BRCA-associated hereditary ovarian cancer, sporadic ovarian cancer, BRCA1, BRCA2.

Сведения об авторах

Поддубная Ирина Владимировна – чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ
Любченко Людмила Николаевна – д-р мед. наук, зав. лабораторией клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Харитоновна Тамара Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ

Казаков Максим Петрович – аспирант каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ

*Работа частично поддержана грантом Министерства образования и науки РФ №16.512.11.2048.