

# Обновленное клиническое руководство ASCO по химиотерапии немелкоклеточного рака легких IV стадии

**Первое руководство Американского общества клинической онкологии (ASCO) по неоперабельному немелкоклеточному раку легкого (НМРЛ) было издано в 1997 г.; обновленная редакция этого документа была представлена в 2003 г. Руководства ASCO постоянно пересматриваются и обновляются при появлении публикаций значимых результатов клинических исследований (КИ).**

Учитывая появление большого количества материалов по проведению химиотерапии (ХТ) НМРЛ, опубликованных начиная с 2003 г., ASCO было принято решение обновить данное руководство. Принимая во внимание большой объем доступной литературы, при обновлении руководства по ведению пациентов с НМРЛ IV ст. учитывались лишь данные по ХТ и иммунотерапии, а также результаты изучения онкомаркеров НМРЛ.

При подготовке обновленных рекомендаций анализировались публикации в научной литературе за период с января 2002 по май 2009 года. В систематический обзор вошли 190 новых публикаций, 94 из которых посвящались вопросам ХТ, 23 содержали информацию о результатах применения иммунотерапии, 73 — молекулярного анализа. Рекомендации учитывали результаты 52 рандомизированных КИ (РКИ) и 29 метаанализов.

## 1-я линия ХТ

### Кто из пациентов должен получать ХТ?

Имеющиеся доказательства поддерживают использование ХТ у больных НМРЛ IV ст. с оценкой функционального статуса по шкале ECOG 0, 1 и, вероятно, 2.

После выхода предыдущей редакции руководства в 2003 г. были опубликованы данные метаанализа, касающегося поддерживающей терапии пациентов с НМРЛ. В нем сравнивалась эффективность ХТ с наилучшей поддерживающей терапией. Было показано преимущество ХТ в снижении риска смерти (относительный риск — ОР — 0,77;  $p < 0,0001$ ) и увеличение общей выживаемости (ОВ) в течение 1 года. В метаанализ включили данные 16 КИ с участием 2714 больных. Он показал, что у пациентов с ECOG 2 ХТ была эффективной, хотя и в меньшей степени, чем у пациентов с ECOG 0 или 1.

При анализе РКИ с участием 725 пациентов, в которых сравнивалась ХТ + поддерживающая терапия с только поддерживающей терапией, наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) 3 и 4 ст. вследствие ХТ были гематологические НЯ, тошнота и рвота. Редкие, но тяжелые НЯ включали неврологические и почечные нарушения.

### Какой режим ХТ является наиболее эффективным в качестве 1-й линии терапии?

Доступные доказательства свидетельствуют в пользу использования комбинации двух цитостатических препаратов для 1-й линии терапии у больных с ECOG 0 или 1. Терапия комбинацией с применением препаратов платины

предпочтительнее, чем лечение препаратами, не содержащими платину, так как она характеризуется лучшим ответом и более высокой ОВ. Комбинированная терапия, не содержащая препаратов платины, рекомендована при наличии противопоказаний к таким препаратам.

С момента публикации предыдущего руководства были проведены 4 КИ и 1 метаанализ, сравнивавшие ХТ двумя препаратами с монотерапией. Было продемонстрировано улучшение радиологического ответа у пациентов, получивших два препарата. В 1 КИ и метаанализе также показано статистически значимые улучшения ОВ. Диапазон количества участников в вышеуказанных КИ варьировал от 561 до 2894 пациентов.

Ни в одном КИ или метаанализе, сравнивавших комбинацию трех цитостатических препаратов с двумя, не было показано преимущество тройной комбинации в отношении ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Все КИ продемонстрировали увеличение риска НЯ при применении трех препаратов. Эти данные подтверждают предыдущие рекомендации о преимуществе комбинации двух цитостатических препаратов перед монотерапией, а также перед терапией тремя препаратами.

С момента выхода руководства 2003 г. было проведено 15 РКИ и 4 метаанализа, в которых сравнивались режимы, содержащие и не содержащие препараты платины. Число участников в метаанализах варьировало от 2351 до 7633, в РКИ — от 281 до 1725. 7 РКИ и 4 метаанализа сообщили о существенном преимуществе в ответе на терапию препаратами платины по сравнению с терапией препаратами, не содержащими платины. Кроме того, 4 метаанализа и 1 КИ показали существенное преимущество платиносодержащей терапии в отношении увеличения ОВ.

### Какая схема ХТ является оптимальной для лечения пациентов с ECOG 2?

Доступные данные поддерживают применение ХТ одним препаратом у пожилых пациентов с ECOG 2. Однако недостаточно данных для того, чтобы давать позитивные или негативные рекомендации о применении комбинации двух цитостатических препаратов для этой категории пациентов.

Начиная с 2003 г. были получены новые данные о сравнении монотерапии с комбинацией двух препаратов для лечения больных НМРЛ IV ст. с ECOG 2, включая 3 КИ III фазы, 1 КИ II фазы и 1 анализ данных пациентов с ECOG 2, принимавших участие в новом КИ.

Одно РКИ не показало преимущества в отношении ОВ при терапии пациентов

одним или двумя препаратами; другое КИ выявило повышение ОВ пациентов при использовании двух препаратов по сравнению с монотерапией. Анализ НЯ не выявил различий в безопасности монотерапии и комбинации двух препаратов.

### Какая схема ХТ является оптимальной для терапии пожилых пациентов?

Доступные данные не поддерживают выбор препаратов либо их комбинации для 1-й линии ХТ, основываясь только на возрасте пациента.

Были получены результаты 3 новых РКИ, 2 новых подгрупповых анализов, 1 ретроспективного анализа и 1 объединенного анализа, которые изучали данный вопрос. В этих исследованиях изучалась оптимальная 1-я линия терапии пациентов в возрасте старше 65-70 лет.

Результаты 3 анализов и 1 объединенного анализа показали отсутствие различий в ОВ пожилых пациентов по сравнению с более молодыми. В 2 КИ сравнивались различные режимы терапии у пожилых пациентов. Не было доказано преимущество того или иного режима терапии. 4 КИ показали более высокий риск НЯ при использовании комбинации двух препаратов по сравнению с монотерапией.

### Является ли цисплатин более эффективным, чем карбоплатин, в качестве 1-й линии терапии?

Возможен выбор между применением цисплатина и карбоплатина. К препаратам, с которыми возможна комбинация препаратов платины, относятся цитостатики III поколения доцетаксел, гемцитабин, иринотекан, паклитаксел, пеметрексед и винорельбин. Имеющиеся доказательства позволяют предположить, что комбинации с цисплатином обеспечивают более высокий уровень ответа, чем с карбоплатином, и могут улучшать ОВ при комбинации с препаратами III поколения. Карбоплатин реже вызывает тошноту, имеет менее выраженную нефро- и нейротоксичность по сравнению с цисплатином, но чаще становится причиной возникновения тромбоцитопении.

Данная рекомендация основывается на отсутствии доказательств преимущества между цисплатином и карбоплатином в отношении улучшения показателей ОВ, токсичности и влияния на качество жизни. Были обнаружены 3 метаанализа и 9 РКИ, в которых проводилось сравнение цисплатина с карбоплатином в комбинации с различными цитостатическими препаратами.

3 метаанализа показали достоверное повышение уровня терапевтического ответа при использовании цисплатина

по сравнению с карбоплатином. 3 других метаанализа и 3 КИ не выявили различий в ОВ при использовании данных препаратов. В одном метаанализе было отмечено, что цисплатин имеет преимущество перед карбоплатином в показателях ОВ и ВБП при терапии определенных групп пациентов, в частности больных с неплоскоклеточным НМРЛ, а также в комбинации с препаратами III поколения.

Карбоплатин чаще повышал риск миелосупрессии и являлся причиной тромбоцитопении, однако реже вызывал тошноту по сравнению с цисплатином. Цисплатин чаще приводил к ототоксичным эффектам и периферической нейропатии.

В целом было показано, что цисплатин имеет преимущество в показателях эффективности перед карбоплатином, однако последний обладает меньшей токсичностью.

### Какова оптимальная продолжительность 1-й линии терапии?

У пациентов с НМРЛ IV ст. 1-я линия цитотоксической ХТ должна быть остановлена при прогрессировании заболевания или после 4 циклов при отсутствии у них ответа на терапию. Комбинация двух цитостатических препаратов должна назначаться не более чем на 6 циклов. Для пациентов со стабильным течением заболевания либо для тех, кто ответил на 1-ю линию терапии, имеющиеся доказательства не поддерживают продолжение цитотоксической ХТ до прогрессирования заболевания, а также начало другой ХТ до момента прогрессирования заболевания.

Эта рекомендация основана на данных 4 РКИ, опубликованных после издания последней версии руководства в 2003 г. Кроме того, учитывались результаты 2 РКИ, изучавших продолжение или начало различных схем ХТ. Ни одно из исследований не показало существенного преимущества в отношении ОВ при дополнительном назначении или продлении ХТ после 4 циклов. При продлении ХТ чаще возникали периферическая нейропатия и тромбоцитопения.

### Какие преимущества имеет таргетная терапия в отношении улучшения показателей ОВ, ВБП, профиля безопасности и влияния на качество жизни?

В общей популяции пациентов с НМРЛ IV ст. не должны назначаться эрлотиниб или gefitinиб в комбинации с цитостатическими химиопрепаратами в качестве 1-й линии терапии. На сегодняшний день недостаточно имеющихся доказательств для рекомендации эрлотиниба или gefitinиба в качестве 1-й линии терапии. Применение gefitinиба в качестве препарата 1-й линии может использоваться у пациентов с EGFR-мутациями. Если статус EGFR-мутации негативный или неизвестный, предпочтительна цитотоксическая ХТ.

Продолжение на стр. 36.



# Обновленное клиническое руководство ASCO по химиотерапии немелкоклеточного рака легких IV стадии

Продолжение. Начало на стр. 35.

Были проведены новые 6 РКИ по этой тематике. Четыре КИ изучали использование эрлотиниба или gefитиниба в комбинации с цитостатическими препаратами в качестве 1-й линии терапии. Все 4 КИ показали отсутствие преимуществ при дополнительном к ХТ назначении ингибитора тирозинкиназы EGFR в отношении улучшения ОВ, ВБП или терапевтического ответа. В 3 КИ было отмечено повышение риска НЯ, в частности кожных реакций и диареи.

В небольшом КИ II фазы сравнивалось применение карбоплатина/паклитаксела с монотерапией эрлотинибом в качестве 1-й линии терапии пациентов с НМРЛ IV ст. и ECOG 2. Двойная ХТ приводила к существенному улучшению ОВ по сравнению с монотерапией эрлотинибом, хотя ВБП и общий уровень ответа достоверно не отличались.

В исследовании III фазы IPASS (Iressa Pan Asia Study) сравнивался gefитиниб с карбоплатином/паклитакселем в качестве 1-й линии терапии у некурящих пациентов с аденокарциномой легкого. Было отмечено статистическое улучшение ВБП при терапии gefитинибом. В группе ХТ чаще отмечали гематологические нарушения, алопецию, нейропатию и тошноту, тогда как в группе gefитиниба — диарею и кожные НЯ. Лучшие исходы терапии gefитинибом в отношении ВБП были отмечены в группе пациентов с EGFR-мутациями, тогда как ХТ — в группе пациентов без EGFR-мутаций.

Основываясь на результатах крупного РКИ III фазы, рекомендовано добавление бевацизумаба 15 мг/кг каждые 3 нед к карбоплатину/паклитакселу, за исключением пациентов с плоскоклеточным раком; метастазами в головном мозге; клинически значимым кровохарканьем; нарушенными функциями органов; с ECOG >1; принимающих антикоагулянты в терапевтических целях; с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями; с неконтролируемой гипертензией.

Бевацизумаб может приниматься далее в случае его переносимости до прогрессирования заболевания.

Были проанализированы результаты 3 РКИ, из них 2 КИ III фазы, изучавших эффективность бевацизумаба. Количество пациентов в КИ варьировало от 99 до 1043. Одно РКИ III фазы, в котором бевацизумаб добавляли к терапии карбоплатином/паклитакселем, показало статистически значимое увеличение ОВ, ВБП и терапевтического ответа. Другое РКИ III фазы показало улучшение ВБП при добавлении бевацизумаба к терапии цисплатином/гемцитабином. НЯ при терапии бевацизумабом включали гематологические нарушения и кровотечения.

Поскольку в исследованиях не было доказано увеличение ОВ при добавлении бевацизумаба к гемцитабину и цисплатину, а также учитывая недостаточное количество данных КИ III фазы, изучавших комбинированное применение бевацизумаба с другими цитостатическими препаратами, не рекомендуется добавлять бевацизумаб к другим режимам цитотоксической ХТ, за исключением карбоплатина и паклитаксела.

Основываясь на результатах крупного РКИ III фазы, клиницисты могут добавлять цетуксимаб к цисплатину/винорельбину в качестве 1-й линии терапии у пациентов с установленными по результатам иммуногистохимического исследования EGFR-позитивными опухолями. Цетуксимаб при его переносимости может назначаться до прогрессирования заболевания.

Были проанализированы результаты 4 РКИ, сравнивавших цетуксимаб в комбинации с ХТ и проведение только ХТ. В исследовании FLEX (First-Line Erlotinib in Lung Cancer), которое включило данные 1125 пациентов, принимавших цисплатин/винорельбин с добавлением цетуксимаба, было показано увеличение медианы ОВ на 1,2 мес по сравнению с терапией только цисплатином/винорельбином ( $p=0,0441$ ). Положительная экспрессия белка EGFR, оцениваемая с помощью иммуногистохимического исследования, была критерием включения в исследование FLEX. В другом исследовании было показано достоверное увеличение ВБП при добавлении цетуксимаба к ХТ; при этом повышался риск возникновения фебрильной нейтропении, сыпи, диареи и реакций, связанных с процедурой введения препарата. Недостаточно данных для рекомендаций добавления бевацизумаба к другим режимам ХТ, за исключением цисплатина/винорельбина.

## 2-я линия ХТ

**Существует ли оптимальный режим 2-й линии терапии? Есть ли доказательства, поддерживающие применение комбинированной биологической терапии в качестве 2-й линии терапии?**

Доцетаксел, эрлотиниб, gefитиниб или пеметрексед могут применяться в качестве 2-й линии терапии у пациентов с распространенным НМРЛ с адекватной оценкой по шкале ECOG в случаях прогрессирования заболевания во время или после проведения 1-й линии терапии с использованием препаратов платины.

Эти рекомендации включают вопросы как цитостатической ХТ, так и таргетной терапии. Они основаны на результатах 9 РКИ III фазы, 2 РКИ II фазы, 1 метаанализа, 1 систематического обзора и 2 анализов подгрупп пациентов, принимавших участие в КИ III фазы. Они показали терапевтическую пользу от доцетаксела, эрлотиниба, gefитиниба и пеметрекседа в качестве 2-й линии терапии у пациентов с распространенным НМРЛ IV ст.

5 РКИ III фазы, 1 РКИ II фазы, 2 ретроспективных анализа КИ, 1 систематический обзор и 1 метаанализ изучали ХТ; 1 РКИ II фазы и 1 РКИ III фазы посвящались комбинированной биологической терапии, 3 РКИ — сочетанной терапии. Пеметрексед сравнивался с доцетакселем, эрлотиниб — с плацебо, gefитиниб — с наилучшей поддерживающей терапией/плацебо, а также с доцетакселем. Количество участников в исследованиях — от 120 до 1692.

НЯ при терапии доцетакселем включали нейтропению, в том числе фебрильную, использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), диарею и алопецию. Наиболее частыми НЯ при терапии эрлотинибом были сыпь и диарея, редко — развитие интерстициальных заболеваний легких; при терапии

пеметрекседом — нейтропения, в том числе фебрильная, использование Г-КСФ. Gefитиниб часто приводил к сыпи и диареи, редко — к развитию интерстициальных заболеваний легких.

**Существует ли оптимальная 2-я линия терапии для пожилых пациентов?**

Имеющиеся доказательства не поддерживают выбор специфической 2-й линии терапии препаратами либо их комбинациями, основанный только на возрасте пациента.

Были получены результаты нового ретроспективного анализа РКИ по 2-й линии ХТ больных НМРЛ IV ст. старше 70 лет, в котором сравнивались исходы пациентов, принимавших доцетаксел или пеметрексед. Было показано, что результаты терапии этими препаратами у пациентов старше 70 лет существенно не отличаются от таковых у более молодых пациентов. Различия в медиане ОВ при терапии доцетакселем было незначительным: у лиц старше 70 лет она составила 7,7 мес, младше 70 лет — 8,0 мес. Также не отличался профиль безопасности препаратов у лиц этих возрастных категорий.

## 3-я линия ХТ

В случае прогрессирования заболевания во время или по окончании 2-й линии ХТ может быть рекомендована терапия эрлотинибом в качестве 3-й линии ХТ для пациентов с ECOG от 0 до 3, если они не получали ранее эрлотиниб или gefитиниб.

Эта рекомендация основана на результатах 1 РКИ, в котором эрлотиниб сравнивался с плацебо. В данном исследовании пациентам, которые ранее получали 1 или 2 режима ХТ, назначался эрлотиниб. Были показаны преимущества при назначении эрлотиниба в качестве 2-й или 3-й линии терапии.

Доступных данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать либо запрещать применение цитостатических препаратов в качестве 3-й линии терапии. Для лечения этих пациентов могут быть предложены экспериментальное лечение, участие в КИ и наилучшая поддерживающая терапия.

С 2003 по 2009 год не было получено результатов новых КИ III фазы, поддерживающих рутинное применение цитостатической ХТ в качестве 3-й линии терапии. Для таких пациентов наиболее оптимальным является назначение наилучшей поддерживающей терапии, а также различные экспериментальные и исследовательские программы.

## Молекулярный анализ

Доступных данных недостаточно для достоверного подтверждения необходимости рутинного использования молекулярных маркеров для выбора системного лечения у пациентов с метастатическим НМРЛ.

Ниже описаны молекулярные маркеры, которым посвящено более 5 публикаций.

**EGFR.** Множество исследований изучали целесообразность определения статуса EGFR для оценки вероятности ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназы. Статус EGFR оценивается с помощью 3 основных методов: по уровню опухолевого протеина методом иммуногистохимии, по уровню числа копий

ДНК опухоли, например с помощью флуоресцентной гибридизации in situ, и по уровню последовательностей ДНК методом мутационного анализа.

20 исследований показало зависимость ОВ от мутационного статуса, 14 исследований — значительно лучшие показатели ОВ и ВБП у пациентов с EGFR-положительным раком; 16 исследований отметили значительное преимущество в показателе ВБП у пациентов с EGFR-положительным НМРЛ.

**KRAS.** Большое число исследований изучало роль мутации KRAS в качестве биомаркера ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназ EGFR. Литературный поиск идентифицировал 7 публикаций, касающихся изучения KRAS. У пациентов с мутациями KRAS ни один анализ не показал эффективности терапии эрлотинибом или gefитинибом в отношении улучшения показателей терапевтического ответа, ОВ или ВБП. Уровень ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназ EGFR у пациентов с мутациями KRAS приближался к 0.

**ERRC1/RRM1.** К молекулам, оказывающим значительное влияние на метаболизм и эффективность ХТ препаратов, относят RRM1 и ERRC1. RRM1 (ribonucleotide reductase subunit 1) играет важную роль в метаболизме нуклеотидов и является доминирующим молекулярным детерминантом эффективности гемцитабина. ERRC1 (excision repair cross-complementing group 1) — ключевой фермент репарации платиноиндуцированных повреждений ДНК.

Было обнаружено 7 публикаций, посвященных данным маркерам, в том числе 4 ретроспективных анализа КИ, 2 проспективных анализа РКИ и 1 корреляционный анализ. Предполагают, что низкий уровень этих маркеров свидетельствует о хорошем ответе на ХТ.

**VEGF.** VEGF (vascular endothelial growth factor — фактор роста эндотелия сосудов) — ключевой фактор ангиогенеза. Избыточная экспрессия VEGF наблюдается при различных опухолевых процессах и ассоциируется с худшими показателями ВБП и ОВ. Бевацизумаб — моноклональное антитело, действующее на VEGF, — показал клиническую эффективность при НМРЛ. Уровни VEGF обычно определяют путем иммуносорбентного анализа.

Литературный поиск идентифицировал 5 исследований, анализирующих уровень VEGF в сыворотке; из них 4 проспективных КИ. Было показано, что пациенты с низким уровнем VEGF имеют почти вдвое больше ОВ по сравнению с пациентами с высоким уровнем VEGF (> 500 пг/мл). Небольшое проспективное исследование выявило, что исходный уровень VEGF в плазме крови является предиктором величины показателя ВБП. Кроме того, пациенты с более высоким исходным уровнем VEGF имеют лучший ответ на терапию бевацизумабом, назначаемым в комбинации с ХТ, по сравнению с проведением только ХТ.

Приветствуется получение большего количества образцов тканей для более точной гистологической классификации рака или для исследовательских целей (по сравнению с количеством, которое принято получать для рутинного гистологического анализа).

Руководство подготовлено в сокращении. Полное содержание руководств вы можете получить по адресу: [www.asco.org/guidelines/nscl](http://www.asco.org/guidelines/nscl) или в журнале Journal of Clinical Oncology, 2009; 27 (36): 6251-6266.

Перевела с англ. Ольга Татаренко

