

## Гефитиниб (Иресса) в лечении метастазов немелкоклеточного рака легкого в головном мозге

Д.Р. Насхлеташвили, В.А. Горбунова, М.Б. Бычков, А.Х. Бекашев,  
В.Б. Карахан, В.А. Алешин, Д.М. Белов, Е.А. Москвина  
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

**Контакты:** Давид Романович Насхлеташвили nas-david@yandex.ru

В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 2006 г. проводится исследование по изучению эффективности таргетной терапии препаратом гефитиниб у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с метастазами в головном мозге. При оценке эффективности лечения у 9 больных с наличием мутации EGFR в опухоли полная регрессия достигнута у 1 (11,1 %) пациента, частичная регрессия – у 5 (55,6 %) больных, стабилизация болезни – у 3 (33,3 %). Медиана времени до прогрессирования составила 7 мес, медиана выживаемости у пациентов не достигнута. При оценке эффективности лечения в группе из 6 больных без наличия мутации EGFR или с отсутствием информации о мутации EGFR в опухоли полных и частичных регрессий не отмечено, стабилизация болезни отмечена у 3 (50,0 %) пациентов, прогрессирование болезни – у 3 (50 %). Медиана времени до прогрессирования составила 2 мес, медиана выживаемости пациентов – 5 мес. Таким образом, высокая эффективность лечения ингибитором EGFR гефитинибом больных НМРЛ с метастазами в головном мозге достигнута только в группе пациентов с выявленными мутациями 18–21-го экзонов EGFR в опухоли. Определение статуса EGFR в опухоли является важнейшим прогностическим фактором при назначении терапии тирозинкиназным ингибитором EGFR гефитинибом у больных с метастазами в головном мозге. Исследование продолжается.

**Ключевые слова:** головной мозг, метастазы, гефитиниб

### Gefitinib (Iressa) in the treatment of brain metastases from non-small cell lung carcinoma

D.R. Naskhletashvili, V.A. Gorbunova, M.B. Bychkov, A.Kh. Bekyashev,  
V.B. Karakhan, V.A. Aleshin, D.M. Belov, E.A. Moskvina

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Since 2006, the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, has been conducting an investigation of the efficiency of targeted therapy with gefitinib in patients with brain metastasis from non-small cell lung carcinoma (NSCLC). The evaluation of treatment efficiency in 9 patients with tumor EGFR mutation in NSCLC revealed that 1 (11.1 %) and 5 (55.6 %) patients achieved complete and partial regression, respectively; disease stabilization was observed in 3 (33.3 %). The median time to progression was 7 months; the patients did not achieve the median survival. The evaluation of treatment efficiency in a group of 6 patients without tumor EGFR mutation or its evidence showed complete and partial tumor regressions; disease stabilization was noted in 3 (50.0 %); disease progression was in 3 (50 %). The median time to progression was 2 months; the median survival was 5 months. Thus, the high efficiency of treatment with the EGFR inhibitor gefitinib in patients with brain metastases from NSCLC was achieved only in a group of patients with found ECFR mutations in exons 18–21 in the tumor. Determination of the status of ECFR in the tumor is the most important prognostic factor when using therapy with the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib in patients with brain metastases. The investigation is being continued.

**Key words:** brain, metastases, gefitinib

В общей группе больных с метастатическим поражением головного мозга рак легкого занимает первое место. Метастазы в головном мозге выявляются у 30–40 % больных раком легкого. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) встречается у 80 % больных раком легкого.

Лучевая терапия (ЛТ) на область головного мозга является стандартным методом лечения больных с метастатическим поражением головного мозга. Ре-

жим лечения включает 14 фракций по 2,5 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 35 Гр (или 10 фракций по 3,0 Гр до СОД 30 Гр). ЛТ снижает неврологический дефицит, зависимость от стероидов. Использование ЛТ позволяет увеличить среднюю продолжительность жизни больных с метастазами в головном мозге с 1–2 мес (пациенты, получающие симптоматическую терапию стероидами) до 2,3–7,1 мес в зависимости от класса больных по рекурсивному парционному ана-

лизу (RPA). При метастазах в головном мозге до 3,0 см в диаметре и числе очагов не более 4–5 возможно проведение стереотаксической радиохирουργии. Прогностически значимыми факторами являются состояние больного (по шкале Карновского или шкале ECOG), возраст и наличие экстракраниальных метастазов [2].

В случае солитарных метастазов в головном мозге (отсутствие метастазов в другие органы, единичный очаг в головном мозге) методом выбора на первом этапе лечения больных является хирургическое удаление метастатического узла с последующей ЛТ и химиотерапией (ХТ). При множественных метастазах в головном мозге хирургическое удаление метастатических узлов из головного мозга показано по клинико-рентгенологическим показаниям (выраженный неврологический дефицит, масс-эффект опухоли, угроза вклинения, ликвородинамические нарушения).

Учитывая низкие результаты выживаемости, проводятся исследования по изучению различных схем лекарственной терапии у больных с метастазами НМРЛ в головном мозге. В настоящее время в мире нет стандартов лекарственной терапии в лечении тяжелой группы больных НМРЛ с метастатическим поражением головного мозга, что связано с отсутствием рандомизированных исследований в этой области.

В последние годы изучаются различные режимы лечения в зависимости от гистологической формы опухоли и молекулярно-генетических факторов. Ингибиторы тирозинкиназ рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) впервые продемонстрировали эффективность в исследованиях у больных НМРЛ азиатской популяции, у женщин, ранее не куривших пациентов. У больных аденокарциномой легкого результаты лечения были выше. У 20–30 % больных аденокарциномой легкого выявляются мутации 18–21-го экзона EGFR в опухоли. Значительно реже (1–4 %) мутации EGFR встречаются у больных плоскоклеточным раком легкого. Чаще всего мутации EGFR встречаются у больных аденокарциномой легкого, у некурящих, у женщин, в азиатской популяции пациентов. В 2004 г. в нескольких лабораториях в США мутация EGFR была описана как ведущий прогностический фактор ответа на лечение ингибиторами EGFR. В исследовании IPASS впервые сравнивался тирозинкиназный ингибитор EGFR gefitinib и ХТ (паклитаксел + карбоплатин) у больных диссеминированной аденокарциномой легкого, ранее не куривших, в первой линии лечения. Результаты лечения показали, что частота объективных ответов (полные и частичные регрессии – у 71 % больных) выше в группе больных с мутацией EGFR, получавших лечение gefitinibом [7, 10]. В группе больных без мутации EGFR эффективность gefitinibа была очень низкой (1 %), лучшие показатели эффективности были получены при назначении ХТ (частота

объективных ответов составила 24 %). В дальнейшем другие рандомизированные исследования в этой области, исследования NWJSG и OPTIMAL также показали, что назначение ингибиторов EGFR в первой линии лечения НМРЛ позволяет достичь наилучших результатов в объективных регрессиях, увеличении времени до прогрессирования, в сравнении со стандартными режимами ХТ, у больных аденокарциномой легкого и мутацией EGFR [6].

У больных НМРЛ с метастазами в головном мозге в последние годы также проводятся исследования по изучению ингибиторов EGFR. При этом учитываются удобство приема (пероральные формы лекарственных препаратов), благоприятный токсический профиль, что имеет большое значение в лечении тяжелой и прогностически неблагоприятной группы пациентов с НМРЛ с метастазами в головном мозге. Данные о первых клинических случаях, где была показана эффективность gefitinibа у больных с метастазами в головном мозге, опубликованы в 2003–2005 гг. [1, 3, 8, 9].

В 2011 г. на Конгрессе ASCO были представлены результаты нескольких исследований по изучению ингибитора EGFR gefitinibа в лечении больных с метастазами НМРЛ в головном мозге. Было показано, что ингибиторы EGFR высокоэффективны (от 66 до 89 % объективных ответов, время до прогрессирования болезни – от 6,6 до 10 мес) при метастатическом поражении головного мозга у больных аденокарциномой легкого с мутацией EGFR [4, 5].

В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 2006 г. проводится исследование по изучению эффективности таргетной терапии препаратом gefitinib у больных НМРЛ с метастазами в головном мозге. Схема лечения следующая: gefitinib – 250 мг/сут внутрь, ежедневно, до прогрессирования болезни. Контрольное обследование больных, включая магнитно-резонансную томографию головного мозга с контрастным усилением, проводилось каждые 2 мес в период лечения gefitinibом. Основные задачи исследования – оценка эффективности лечения, времени до прогрессирования и выживаемости пациентов, получающих лечение gefitinibом. Проводилось исследование опухоли легкого на мутацию 18–21-го экзона EGFR. В исследование включено 15 больных НМРЛ с метастазами в головном мозге: у 14 – аденокарцинома легкого, у 1 пациента – плоскоклеточный рак легкого. Средний возраст пациентов составил 53,4 (46–70) года. В исследование включено 11 женщин и 4 мужчины. Курильщики – 6 пациентов, не курили – 9 больных. Соматический статус больных по шкале ECOG был следующим: 1 балл – у 13 пациентов, 2 балла – у 2. В 6 случаях отмечалось изолированное поражение головного мозга, в 9 наблюдениях метастазы в головном мозге сочетались с экстракраниальными проявлениями

ми опухолевого процесса (первичная опухоль легкого, метастазы в других органы). Десять больных ранее получали ХТ, 5 пациентов не получали ранее никакого лечения. Десять больных получали стероиды в связи с симптомными метастазами в головном мозге, 5 пациентов не получали терапию стероидами. Шести пациентам из 15 ранее проводилась ЛТ на область головного мозга в связи с его метастатическим поражением, в том числе в 4 случаях — стереотаксическая радиохирургия, в 2 случаях — ЛТ на весь головной мозг.

У 1 (6,7 %) больного была зарегистрирована полная регрессия в головном мозге, у 5 (33,3 %) пациентов отмечена частичная регрессия, у 6 (40 %) — стабилизация болезни, у 3 (20,0 %) — прогрессирование болезни. Время до прогрессирования болезни в общей группе из 15 пациентов составило 5 мес, медиана выживаемости не достигнута. Переносимость лечения была удовлетворительной.

При исследовании опухоли на мутацию 18–21-го экзона EGFR мутации выявлены у 9 (60 %) больных из 15, в 1 (6,7 %) случае мутаций не было выявлено и в 5 (33,3 %) наблюдениях диагностический материал был недостаточен для определения мутации EGFR в опухоли. В 2 случаях выявлена мутация 20-го экзона EGFR, в 3 наблюдениях — 21-го экзона EGFR и в 4 случаях — 19-го экзона EGFR. Проведен анализ

эффективности лечения в зависимости от наличия мутации EGFR в опухоли.

При оценке эффективности лечения у 9 больных с наличием мутации EGFR в опухоли полная регрессия достигнута у 1 (11,1 %) пациента, частичная регрессия — у 5 (55,6 %) больных, стабилизация болезни — у 3 (33,3 %). Медиана времени до прогрессирования составила 7 мес, медиана выживаемости пациентов не достигнута.

При оценке эффективности лечения в группе из 6 больных без наличия мутации EGFR или с отсутствием информации о мутации EGFR в опухоли полных и частичных регрессий не отмечено, стабилизация болезни наблюдалась у 3 (50,0 %) пациентов, прогрессирование болезни — у 3 (50,0 %). Медиана времени до прогрессирования составила 2 мес, медиана выживаемости пациентов — 5 мес.

Таким образом, высокая эффективность лечения ингибитором EGFR гефитинибом больных НМРЛ с метастазами в головном мозге достигнута только в группе пациентов с выявленными мутациями 18–21-го экзона EGFR в опухоли. Определение статуса EGFR в опухоли является важнейшим прогностическим фактором при назначении терапии тирозинкиназным ингибитором EGFR гефитинибом больным с метастазами в головном мозге.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cappuzzo F., Calandidi C., Bartolini S. et al. ZD 1839 in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer (NSCLC): report of four cases. *Br J Cancer* 2003;89:246–7.
2. Gaspar L., Scott C. Rotman L. et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in the Radiation Therapy Oncology Groups (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745–51.
3. Gurrpide A., Perez-Gracia J.L., Lopez-Picazo J.M. et al. Activity of gefitinib in central nervous system metastases in patients with non-small-cell lung cancer: two case reports and review of the literature. *Clinical Lung Cancer* 2005 Sep;7(2):138–40.
4. Kim K., Lee D.H., Lee J. et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutations. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl; abstr. 7606).
5. Li Z., Lu J., Zhao Y. et al. The retrospective analysis of the frequency of EGFR mutations and the efficacy of gefitinib in NSCLC patients with brain metastasis. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl; abstr. e18065).
6. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380–8.
7. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947–57.
8. Namba Y., Kijima T., Yokota S. et al. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: review of 15 clinical cases. *Clinical Lung Cancer* 2004;6(2):123–8.
9. Poon A.N., Ho S.S., Yeo W., Mok T.S. Brain metastasis responding to gefitinib alone. *Oncology* 2004;67(2):174–8.
10. Yang C.H., Fukuoka M., Mok T.S. et al. Final overall survival results from a phase III randomized, open-label, first-line study of gefitinib vs carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *Ann Oncol* 2010;21(suppl. 8):viii1.