

Винорелбин в терапии немелкоклеточного рака легкого

Е. В. Артамонова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Химиотерапия продолжает оставаться неотъемлемой частью системного лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), а винорелбин доказал эффективность в адъювантной терапии в составе химиолучевых программ и в лечении метастатической формы заболевания. Пероральная форма препарата отличается значительно большим удобством применения и может использоваться не только в стандартных режимах дозирования (как в монотерапии, так и в комбинации с производными платины), но и в метрономной терапии, предусматривающей более частый прием винорелбина в меньших разовых дозах. Пероральный винорелбин доказал высокую эффективность и безопасность в различных популяциях пациентов, включая подгруппы пожилых и ослабленных больных, и может широко использоваться на различных этапах лечения НМРЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, винорелбин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Vinorelbine in treatment of non-small cell lung cancer

E. V. Artamonova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia
Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

Chemotherapy is important part of the systemic treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). Vinorelbine has proven its effectiveness in adjuvant therapy, as part of chemoradiotherapy programs, and in the treatment of metastatic disease. The oral form of the drug is significantly more convenient to use and can be used not only in standard dosage regimens (both in monotherapy and in combination with platinum derivatives), but also in metronomic therapy, which provides for more frequent administration of vinorelbine in smaller single doses. Oral vinorelbine has been shown to be highly effective and safe in various patient populations, including subgroups of elderly and patients with ECOG2, and can be widely used in various stages of NSCLC treatment.

KEY WORDS: non-small cell lung cancer, chemotherapy, vinorelbine.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

Современные возможности системной терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) включают три раздела: традиционные цитостатики (то есть химиотерапию как таковую), таргетные препараты и иммунотерапию (ингибиторы контрольных точек иммунитета). После оценки степени распространенности процесса выбор оптимальной лечебной тактики для каждого конкретного пациента осуществляется в результате персонализации и предусматривает определение гистологического подтипа НМРЛ, выявление драйверных мутаций и определение экспрессии PD-L1 [1, 2].

Несмотря на успехи двух стратегических направлений развития онкологической науки – таргетной и иммунотерапии, химиотерапия (ХТ) продолжает оставаться неотъемлемой частью системного лечения раннего и распространенного НМРЛ. Действительно, ингибиторы контрольных точек иммунитета продемонстрировали впечатляющие результаты при распространенном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) как в первой линии лечения, так и при прогрессировании после предшествующей химиотерапии. Однако только для относительно небольшой части пациентов иммунотерапия обеспечивает

долгосрочный выигрыш в выживаемости, в остальных случаях в различные сроки регистрируется прогрессирование болезни, при котором основой дальнейшего системного лечения является химиотерапия [3, 4, 5].

Второй инновационной лечебной стратегией является применение таргетных препаратов при НМРЛ с драйверными мутациями, однако в количественном отношении доля таких пациентов невелика: более половины (54%) случаев НМРЛ в РФ относятся к плоскоклеточному гистологическому варианту [6], тогда как драйверные мутации выявляются в группе аденокарцином. Кроме того, в процессе таргетной терапии развивается резистентность, которая приводит к прогрессированию болезни и переводу больных (при отсутствии других опций для персонализированного подхода) на традиционные цитостатики, что является особенно актуальным с учетом низкой эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета в этой популяции [7, 8]. Кроме того, комбинированная химиотерапия продолжает оставаться стандартным подходом при необходимости назначения адъювантного системного лечения, так как ведущиеся исследования по адъювантной иммунотерапии еще не закончены, а программы по таргетной терапии пациентов

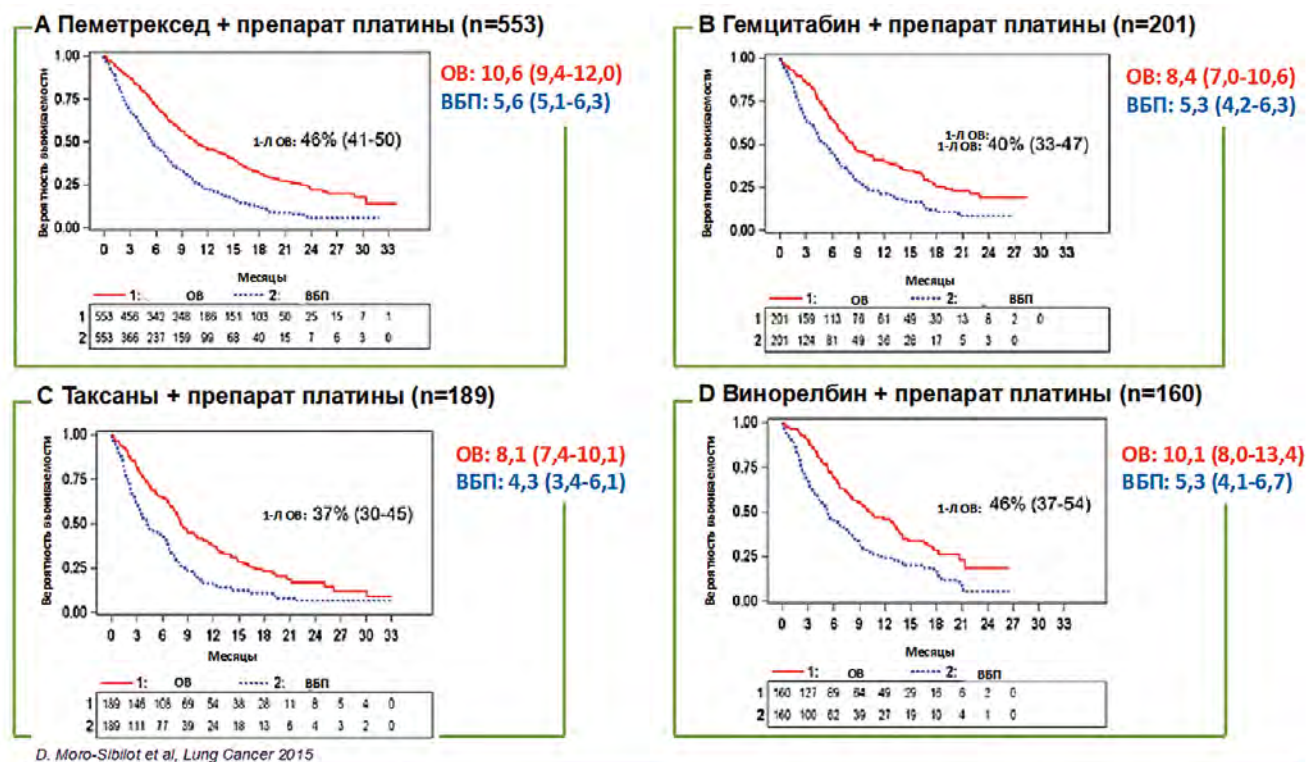


Рисунок 1. Выживаемость пациентов с неплюскоклеточным НМРЛ, получавших различные дуплеты с платиной.

с драйверными мутациями на данный момент не предоставили доказательств увеличения продолжительности жизни больных [9, 10, 11, 12].

Таким образом, стандартная химиотерапия, независимо от уровня экспрессии PD-L1, а также наличия или отсутствия драйверной мутации, является неотъемлемой частью последовательного лечения подавляющего большинства пациентов с распространенным НМРЛ и должна назначаться на том или ином этапе лечения болезни. Кроме того, ХТ продолжает оставаться стандартом адъювантной терапии НМРЛ.

Винорелбин в химиотерапии местнораспространенного / метастатического НМРЛ (мНМРЛ). Преимущества пероральной лекарственной формы препарата

Комбинированные платиносодержащие режимы химиотерапии мНМРЛ первой линии с винорелбином

Платиносодержащие дуплеты являются стандартом ХТ распространенного НМРЛ. Объединенный анализ базы данных SWOG (исследования S9806, S0003 и S9308, рукав «цисплатин + винорелбин») показал, что эффективность терапии на основе винорелбина или таксанов не зависит от гистологического подтипа: медианы ВБП при плоскоклеточном и неплюскоклеточном НМРЛ были одинаковыми и составили 4,5 и 4,3 года, медианы ОВ – 8,4 и 8,5 года соответственно [13]. Кроме того, комбинации с винорелбином оказались сопоставимы по показателям выживаемости с другими комбинированными режимами

с включением пеметрекседа, таксанов или гемцитабина. Так, в неинтервенционном проспективном наблюдательном исследовании FRAME [14] сравнили эффективность различных платиновых дуплетов (с винорелбином, гемцитабином, таксаном и пеметрекседом) в первой линии ХТ распространенного НМРЛ. При любом гистологическом подтипе медианы общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) для комбинации с винорелбином ($n = 300$) составили 10,7 и 5,6 месяца соответственно; для комбинации с таксаном ($n = 295$) – 9,1 и 5,5 месяца соответственно, для комбинации с гемцитабином ($n = 360$) – 10,7 и 5,6 месяца соответственно. При неплюскоклеточном НМРЛ комбинация винорелбина с платиной не уступила по показателям выживаемости комбинации пеметрекседа с платиной: медианы ОВ составили 10,1 и 10,6 месяца соответственно, медианы ВБП – 5,3 и 5,6 месяца соответственно, рисунок 1.

Таким образом, комбинация платины с винорелбином может с успехом использоваться при любом гистологическом подтипе НМРЛ.

Очевидно, что пероральная лекарственная форма любого препарата имеет существенные преимущества, связанные с удобством применения, отсутствием необходимости обеспечения венозного доступа, уменьшением числа визитов в лечебное учреждение, возможностью вести обычный образ жизни и т.д. Возможность применения пероральной лекарственной формы винорелбина изучили в различных программах ХТ распространенного НМРЛ. В исследовании II фазы [15] 56 пациентов (популяция для оценки эффективности – 49) получали ХТ комбинацией цисплатина по 80 мг/м² день 1-й каждые 3 недели

Таблица 1
Сравнение комбинаций цисплатина с винорелбином (внутривенно и перорально) и доцетаксела с цисплатином при распространенном НМРЛ (РКИ III фазы GLOB 3)

GLOB 3	Винорелбин + цисплатин	Доцетаксел + цисплатин	P
Объективный ответ, %	27,4	27,2	0,97
КЗ, %	71,1	68,1	0,52
Медиана ОБ, мес	9,9	9,8	0,58
Медиана ВБП, мес	4,9	5,1	0,99
1-летняя ОБ, %	39,4	40,9	

с пероральным винорелбином в капсулах в стандартном дозовом режиме: день 1-й и 8-й каждые 3 недели, первые три приема по 60 мг/м² с оценкой переносимости и последующим решением вопроса об увеличении разовой дозы препарата до 80 мг/м². При отсутствии прогрессирования после четырех циклов лечения пациенты переходили на поддерживающую моно-ХТ пероральным винорелбином. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 26,5%, контроль заболевания (КЗ) – 71,4%, медиана ВБП – 4,2 мес, медиана ОБ – 10 месяцев при одногодичной выживаемости 42,6%. Отмечена хорошая переносимость изученного режима: на этапе комбинированной ХТ нейтропения III–IV степени отмечена в 32,6%, на этапе поддержки – в 20,0%, фебрильная нейтропения – в 8,9 и 1,8% соответственно; анемия III–IV степени – в 7,3 и 0,0%, периферическая полинейропатия – в 1,8% (только III степени) и 0,0%, утомляемость – в 12,5 и 4,0% (только III степени) соответственно, случаев диареи III–IV степени не наблюдали.

Прямое сравнение комбинаций цисплатина с винорелбином или доцетакселем в первой линии терапии распространенного НМРЛ провели в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы GLOB 3 [16]. Использовали две лекарственных формы винорелбина: в 1-й день каждого 3-недельного цикла – с цисплатином 80 мг/м² – винорелбин вводили внутривенно капельно в дозе 30 мг/м², на 8-й день

каждого цикла применяли пероральный винорелбин в дозе 80 мг/м² (первый цикл – винорелбин 25 мг/м² внутривенно в 1-й день плюс пероральный винорелбин 60 мг/м² на 8-й день с оценкой токсичности и решением вопроса о эскалации дозы, которая выполнена у 71% пациентов). В группе сравнения назначали цисплатин 75 мг/м² плюс доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 недели, всего до шести циклов ХТ. Различий в частоте объективного ответа и контроля заболевания, а также в показателях выживаемости не отмечено (табл. 1) при более благоприятном профиле переносимости винорелбина. Так, в группах винорелбина и доцетаксела нейтропения III–IV степени зарегистрирована в 52,7 и 56,6% случаев соответственно, диарея – в 2,1 и 5,8%, алоpecia – в 35,3 и 58,1%, нейропатия – I–II степени – в 10,5 и 15,7% случаев соответственно.

Хорошо известно, что при неплоскоклеточном НМРЛ важной опцией лекарственного лечения является пеметрексед, который в этой подгруппе превосходит по эффективности гемцитабин. Соответственно сравнение винорелбина и пеметрекседа стало следующим важным этапом исследований пероральной лекарственной формы препарата.

В РКИ II фазы NAVoTRIAL01 [17, 18] пациенты с IIIB–IV стадией распространенного неплоскоклеточного НМРЛ ($n = 153$) были рандомизированы на первую линию терапии пеметрекседом с цисплатином или пероральным винорелбином с цисплатином в стандартных режимах дозирования:

- пеметрексед 500 мг/м² и цисплатин 75 мг/м² в 1-й день 3-недельного цикла (группа А; $n = 51$);
- пероральный винорелбин 80 мг/м² в 1-й и 8-й дни (первый цикл 60 мг/м²) и цисплатин 80 мг/м² в 1-й день 3-недельного цикла (группа В; $n = 102$, рандомизация – 2:1).

После четырех циклов комбинированной ХТ пациенты без прогрессирования переводились на поддерживающее лечение одним препаратом (или пеметрекседом, или пероральным винорелбином). ЧОО в группе А составила 31,4% (95% ДИ: 19,1–45,9), в группе В – 24,0% (95% ДИ: 16,0–33,6), контроль заболевания был одинаковым – 76,5% (95% ДИ: 62,5–87,2) и 75,0% (95% ДИ: 65,3–83,1). Различий в показателях выживаемости также не отмечено: медианы ВБП составили 4,3 месяца (95% ДИ: 3,8–5,6) и 4,2 месяца (95% ДИ: 3,6–4,7), медианы ОБ – 10,8 месяца (95% ДИ: 7,0–16,4) и 10,2 месяца (95% ДИ: 7,8–11,9) для групп А (с пеметрекседом) и В (с пероральным винорелбином) соответственно, рисунок 2.

Основным видом гематологической токсичности III–IV степени была нейтропения, которая встречалась у 18,3% пациентов в группе А и у 44,0% пациентов в группе В, однако частота фебрильной нейтропении



Рисунок 2. Рандомизированное исследование II фазы NAVoTRIAL01 по сравнению комбинаций перорального винорелбина с цисплатином и пеметрекседа с цисплатином в первой линии терапии распространенного неплоскоклеточного НМРЛ.

была одинаковой: по 2% в каждой группе. Авторы делают вывод о том, что комбинация перорального винорелбина и цисплатина имеет приемлемый профиль безопасности и по эффективности сопоставима с комбинацией пеметрекседа и цисплатина. Необходимо отметить, что в поддерживающей фазе пероральная лекарственная форма винорелбина позволила полностью исключить необходимость проведения инфузий, что может рассматриваться как важное преимущество винорелбина в капсулах.

Бесплатиновая комбинация винорелбина с гемцитабином в первой линии терапии рНМРЛ

Разработка бесплатиновых режимов комбинированной ХТ является актуальной задачей, так как помогает определить оптимальную лечебную тактику у пациентов, которые не могут получать производные платины. В РКИ III фазы провели сравнение двух дублетов на основе винорелбина: с карбоплатином (CBDCA-VC) или с гемцитабином (VG) у пациентов с III–IV стадией НМРЛ ($n = 316$) [19]. Использованы следующие режимы лечения: винорелбин 30 мг/м² день 1-й, 8-й плюс карбоплатин AUC 5 день 1-й (VC) или винорелбин 25 мг/м² плюс гемцитабин 1000 мг/м² день 1-й, 8-й каждые 3 недели. Комбинации оказались сравнимыми по ЧОО (20,8% в группе VC и 28,0% в группе VG; $p = 0,15$) и ВБП (медиана ВБП – 3,9 месяца в группе VC и 4,4 месяца в группе VG; $p = 0,18$). Продолжительность жизни оказалась достоверно выше для бесплатиновой комбинации: медиана ОВ была значительно больше в группе VG по сравнению с VC (11,5 и 8,6 месяца соответственно; $p = 0,01$), 1-летняя выживаемость составила 48,9 и 34,4% соответственно. Частота клинического ответа на лечение была также несколько выше для комбинации винорелбина с гемцитабином и составила 32,4 и 40,9% у 111 и 110 оцениваемых пациентов в VC и VG соответственно. Переносимость лечения также была лучше в группе VG по сравнению с VC.

Еще в одном РКИ III фазы [20] при изучении бесплатиновой комбинации использовали винорелбин в капсулах для сравнения следующих режимов ХТ: винорелбин 60 мг/м² перорально плюс гемцитабин 1000 мг/м² внутривенно день 1-й и 8-й (VG) или винорелбин 60 мг/м² перорально день 1-й и 8-й плюс карбоплатин AUC 5 внутривенно день 1-й (VC). Пациенты 75 лет и старше получали 75% доз цитостатиков. В исследование включено 444 пациента, медиана возраста – 65 лет, 58% были мужчины, 25% имели ECOG 2. Медиана ОВ составила 6,3 месяца для группы VG и 7,0 месяца для группы VC; $p = 0,802$. Комбинация винорелбина с карбоплатином была ассоциирована с более высокой частотой тошноты и рвоты III–IV степени (VG – 4%, VC – 12%; $p = 0,008$) и нейтропении IV степени (VG – 7%, VC – 19%; $p < 0,001$). Частота инфекций, а также показатели качества жизни HRQoL существенно не различались.

Эти данные позволяют сделать вывод о сопоставимой эффективности и лучшей переносимости комбинации винорелбина с гемцитабином, которая является важной альтернативой при необходимости назначения бесплатинового режима ХТ.

Вторая линия терапии

В РКИ II фазы сравнили эффективность и переносимость комбинаций паклитаксела и винорелбина в капсулах (оба с карбоплатином) у больных рНМРЛ, прогрессирующим после первой линии терапии с гемцитабином или доцетакселом [21]. 153 пациента были рандомизированы на две группы: первая получала паклитаксел 140 мг/м² плюс карбоплатин AUC 3 в 1-й и 15-й дни, вторая – винорелбин в капсулах 45 мг/м² внутрь плюс карбоплатин AUC 3 в 1-й и 15-й дни курса. Показатели выживаемости не различались: медианы ВДП составили 3,05 и 3,07 месяца ($p = 0,287$), медианы ОВ – 7,83 и 7,60 месяца ($p = 0,633$), одногодичная выживаемость – 34,4 и 34,6% для комбинации паклитаксела и винорелбина соответственно. ЧОО составила 18,6% (95% ДИ: 9,85–27,49%) и 7,7% (95% ДИ: 1,78–13,61%) соответственно ($p = 0,056$). Нейтропения III–IV степени чаще отмечалась в группе паклитаксела по сравнению с винорелбином (20,0% и 12,8%; $p = 0,277$), случаев фебрильной нейтропении не зарегистрировано, нейротоксичность была также более выраженной при применении паклитаксела по сравнению с винорелбином: 23,0% и 3,9% полинейропатии III–IV степени соответственно; $p = 0,001$.

Таким образом, пероральный винорелбин с карбоплатином во второй линии лечения не уступает по эффективности комбинации паклитаксела с карбоплатином и имеет более благоприятный профиль токсичности.

Винорелбин в монотерапии рНМРЛ, метронормные режимы дозирования препарата

Некоторые пациенты с рНМРЛ не могут получать комбинированную терапию (как правило, это связано либо с принадлежностью к старшей возрастной группе, либо с сопутствующей патологией). Вариантом выбора в этой ситуации является монотерапия неплатиновым препаратом. Одним из таких цитостатиков является винорелбин, который имеет несомненные преимущества из-за наличия пероральной лекарственной формы, а также различных режимов дозирования, включающих как стандартный еженедельный прием, так и разработанные в последнее время метронормные схемы.

В однорукавом исследовании Gridelli *et al.* [22] оценили эффективность монотерапии пероральным винорелбином у 56 пациентов пожилого возраста (от 70 до 82 лет, медиана 74 года) с рНМРЛ. Использовали стандартный режим назначения препарата: по 60 мг/м² в неделю в течение первых 3 недель, затем по 80 мг/м² в неделю до прогрессирования болезни. ЧОО составила 11% при контроле роста опухоли 55% (включая 44% длительных стабилизаций болезни), медиана ОВ – 8,2 мес. Нейтропения III и IV степени зарегистрирована у 20 и 30% больных, но случай фебрильной нейтропении был только один (1 из 56–2%).

Стандартная ХТ предусматривает назначение максимально переносимых доз цитостатиков в так называемом пульсирующем режиме, то есть с большими интервалами по времени, которые нужны для разрешения токсических реакций. Альтернативой такому подходу является

метрономная терапия, теория которой была разработана Kerbel с соавт. Согласно новой концепции малые дозы химиопрепаратов, применяемые с минимальными интервалами во времени, обладают не только цитостатическим, но и антиангиогенным действием [23, 24]. В результате такого метрономного дозирования цитостатики повреждают не только опухолевые клетки, но и сосудистый эндотелий, а также строму опухоли, в результате чего при минимальных токсических проявлениях реализуются цитостатический, антиангиогенный и иммуномодулирующий эффекты [23, 24, 25]. Эта стратегия может быть важной лечебной опцией у пациентов с распространенными злокачественными опухолями в ситуации, когда быстрое достижение объективного ответа не требуется. Очевидно, что наиболее удобными для метрономной терапии являются пероральные лекарственные формы препаратов, например винорелбин.

В ходе исследования I фазы была установлена рекомендуемая для метрономного режима доза перорального винорелбина по 50 мг по три раза в неделю [26, 27]. Метрономный винорелбин значительно снижал экспрессию проангиогенных факторов и ингибировал пролиферацию эндотелиальных клеток [28, 29], а также оказывал иммуномодулирующее воздействие, элиминируя иммуносупрессивные T-reg лимфоциты [30] и восстанавливая пролиферацию и функциональную активность Т-клеток-эффекторов [31].

В первую очередь малотоксичный метрономный режим назначения винорелбина в капсулах был оценен в популяции пожилых пациентов. В исследовании II фазы MOVE [32] было включено 43 пациента пожилого и старческого возраста (70 лет и старше, средний возраст 80 лет) с III–IV стадиями НМРЛ и преимущественно плоскоклеточной гистологией. Винорелбин в капсулах назначали метрономно – по 50 мг три раза в неделю. Достигнута высокая частота контроля роста опухоли – 58,1%, включая 18,6% объективных регрессий (в том числе была зарегистрирована одна полная регрессия опухоли), и 39,5% длительных стабилизаций (продолжительностью более 12 недель). Как и ожидалось, метрономный режим дозирования переносился хорошо, показатели качества жизни, оцененные по опросникам FACT-L v. 4, не снижались. Еще в одном исследовании 82 пациента старше 70 лет с ECOG 0–3 получали метрономные режимы винорелбина в капсулах (по 20–30 мг через день или 50 мг три раза в неделю) в первой линии терапии рНМРЛ (в анамнезе допускалась химиолучевая терапия) [33]. Медиана ОВ составила 27 недель (от 1,3 до 183,0 недель).

В однорукавном проспективном исследовании II фазы [34] 50 пожилых пациентов (70 лет и старше, из них 15% 80 лет и старше) с IV стадией НМРЛ, ECOG ≥ 2 и (или) обширным поражением головного мозга или костей получали пероральный метрономный винорелбин в фиксированной дозе 30 мг три раза в неделю до прогрессирования болезни. Общий уровень контроля заболевания составил 32 и 44% в первой и последующих линиях лечения соответственно. Медиана ОВ и ВВП составила 7,3 и 2,7 месяца соответственно.

Результаты реальной клинической практики по применению перорального метрономного винорелбина в различных линиях лечения НМРЛ у пациентов, которые не могли получать стандартную ХТ или ингибиторы тирозинкиназы, были проанализированы в ретроспективном исследовании Estevino с соавт. [35]. В анализ включены 293 пациента из 19 португальских онкологических центров, медиана возраста составила 76 лет (39–94); 71% были старше 70 лет, медиана числа сопутствующих заболеваний – 3, подавляющее большинство (61%) имели ECOG 2. В 42% случаев метрономный пероральный винорелбин назначался в качестве первой линии. Общая эффективность лечения во всех линиях составила 18% только частичных ответов, еще у 54% пациентов отмечена стабилизация процесса, в 28% наблюдений зарегистрировано прогрессирование. Таким образом, контроль заболевания был достигнут у 72% пациентов старшей возрастной группы с серьезной сопутствующей патологией. Медиана продолжительности лечения составила 4 месяца (1–40), основной причиной прекращения терапии (67%) было прогрессирование, нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения, зарегистрированы только в 5% случаев. Любые НЯ III–IV степени были отмечены у 21% пациентов. Женский пол (OR = 0,601; 95% ДИ: 0,434–0,832; $p = 0,002$) и ECOG 1 (OR = 0,625; 95% ДИ: 0,443–0,881; $p = 0,007$) достоверно ассоциировались с более низким риском прекращения метрономного перорального винорелбина.

В целом эксперты считают, что метрономный режим дозирования перорального винорелбина является хорошей альтернативой внутривенному введению препарата как с точки зрения эффективности, так и переносимости лечения [36]. Новые перспективные направления исследований касаются применения перорального винорелбина в комбинации с иммунотерапией ингибиторами контрольных точек иммунитета [37].

Винорелбин в адъювантной терапии НМРЛ

Адъювантная химиотерапия (АХТ) после радикальной операции проводится начиная со стадии IB (при наличии факторов риска) НМРЛ и улучшает показатели как безрецидивной, так и общей выживаемости (БРВ и ОВ) [38–45]. Назначаются дуплеты на основе платины, важнейшими условиями эффективности остается соблюдение дозового режима и интервалов между циклами, которые зависят в том числе от токсичности выбранного режима. Одной из наиболее эффективных схем АХТ НМРЛ является комбинация винорелбина с цисплатином.

В международном многоцентровом РКИ III фазы ANITA [46] оценили эффективность четырех циклов АХТ комбинацией винорелбина по 30 мг/м² еженедельно 16 недель с цисплатином 100 мг/м² раз в 4 недели ($n = 407$) по сравнению с наблюдением ($n = 433$) при IB, II и IIIA стадиями НМРЛ. Допускалось проведение послеоперационной лучевой терапии по правилам каждого центра. При медиане наблюдения 76 (от 43 до 116) месяцев медиана ОВ в группе ХТ была достоверно больше и составила 65,7 месяца (95% ДИ: 47,9–88,5) по сравнению с 43,7 (35,7–52,3) месяца в группе наблюдения, 5-летняя и 7-летняя ОВ

в группе ХТ была выше на 8,6 и 8,4% соответственно, *таблица 2*. В целом проведение адъювантной ХТ комбинацией винорелбина с цисплатином достоверно снижало риск смерти по сравнению с контролем на 20% (ОР = 0,80; 95% ДИ: 0,66–0,96; $p = 0,017$). Нежелательные явления на АХТ включали нейтропению любой степени у 92% пациентов, фебрильную нейтропению у 9%; токсичность стала причиной смерти в семи случаях. Таким образом, АХТ комбинацией цисплатина и винорелбина достоверно увеличила ОВ и снизила риск смерти у радикально прооперированных больных НМРЛ.

Еще в одном исследовании JBR-10 [47] оценили эффективность комбинации цисплатина с винорелбином при I и II стадиях НМРЛ (T2NoMo, $n = 219$; II стадия, $n = 263$). Во всей популяции АХТ достоверно увеличивала БРВ (ОР = 0,73; 95% ДИ: 0,55–0,97; $p = 0,03$) и ОВ (ОР = 0,78; 95% ДИ: 0,69–0,97; $p = 0,04$). При подгрупповом анализе оказалось, что выигрыш от АХТ отмечался только во II стадии (ОР = 0,68; 95% ДИ: 0,50–0,92; $p = 0,01$), при IB-стадии различий в выживаемости не отмечено (ОР = 1,03; 95% ДИ: 0,70–1,529; $p = 0,87$).

В большом метаанализе LACE, объединившем пять РКИ (ALPI, BLT, IALT, JBR, ANITA), оценили роль различных комбинаций цисплатина в АХТ НМРЛ [48]. Комбинация винорелбина с цисплатином была признана наиболее эффективным из изученных в данных исследованиях режимом АХТ, абсолютный выигрыш в 5-летней ОВ при ее назначении зависел от распространенности заболевания и составил для I стадии 1,8%, для II стадии – 11,6% и для III стадии – 14,7%. Различия в ОВ росли с увеличением времени наблюдения: показатели 3-летней ОВ составили 57,5 и 64,1% для подгрупп наблюдения и адъювантной ХТ комбинацией винорелбина с цисплатином соответственно, 5-летней ОВ – 46,1 и 55,0% соответственно.

О преимуществах пероральной лекарственной формы винорелбина мы уже писали ранее. Эффективность перорального винорелбина изучена и в АХТ НМРЛ. Так, в однорукавное исследование II фазы [49] было включено 154 пациента со стадиями Ib, IIa, IIb и IIIa плоскоклеточного (60%) и неплоскоклеточного (40%) НМРЛ. Показатель 5-летней выживаемости составил 55%, нейтропении III–IV степени зарегистрирована в 16,8% циклов, однако случаев фебрильной нейтропении не отмечено. В другом исследовании [50] АХТ с пероральным винорелбином, проведенная 152 пациентам, обеспечила 64% 5-летней ОВ. Нейтропении любой степени отмечена у 28% пациентов.

Комбинированный подход с использованием внутривенного и перорального винорелбина в АХТ НМРЛ стадий Ib, IIa, IIb и IIIa применили Kolek *et al.* [51]. В 1-й день каждого 3-недельного цикла пациентам проводили внутривенную инфузию карбоплатина и винорелбина, а на 8-й день цикла назначали пероральный винорелбин в дозе 60 мг/м². Четыре цикла лечения завершили 84% пациентов. На всю группу медиана БРВ составила 4,43 года, медиана ОВ – 5,90 года, показатели 3-летней и 5-летней ОВ – 70,3 и 56,2% соответственно. При прямом сравнении показатели выживаемости были схожими с данными обсужденного выше метаанализа LACE [48].

Таблица 2
Адъювантная терапия винорелбином с цисплатином в сравнении с наблюдением: ОВ в исследовании ANITA

$n = 840$ Стадия IB, II, IIIA	VNR + CDDP ($n = 407$)	Наблюдение ($n = 433$)
Медиана выживаемости, мес	65,7	43,7
2-летняя выживаемость, %	67,9	62,8
5-летняя выживаемость, %	51,2	42,6
7-летняя выживаемость, %	45,2	36,8

Ретроспективный анализ реальной клинической практики по оценке результатов адъювантной ХТ на основе перорального винорелбина показал его достоверные преимущества по сравнению с другими режимами ХТ: медиана ОВ составила 4,47 против 2,76 года (ОР = 0,575 [0,339–0,974]; $p = 0,0368$) [52]. Наибольшее снижение риска смерти в результате проведения АХТ было достигнуто при применении комбинации перорального винорелбина с цисплатином (ОР = 0,371; 95% ДИ: 0,168–0,820) [53].

Таким образом, адъювантная терапия комбинацией винорелбина с производными платины достоверно улучшает выживаемость больных НМРЛ, а пероральная форма препарата может успешно заменить его внутривенные введения.

Винорелбин в химиолучевой терапии местнораспространенного НМРЛ

Химиолучевая терапия (ХЛТ) является стандартным подходом в лечении местнораспространенного (неоперабельного) НМРЛ, так как доказанно увеличивает продолжительность жизни пациентов. Одновременная ХЛТ превосходит последовательную по эффективности, однако более токсична, поэтому назначается преимущественно пациентам в хорошем и удовлетворительном общем состоянии (с ECOG 0–1). Если по какой-либо причине проведение одновременной ХЛТ невозможно, последовательная ХТ и радикальная лучевая терапия могут рассматриваться в качестве разумной альтернативы. При отсутствии противопоказаний оптимальным вариантом для ХТ, комбинируемой с облучением, являются препараты платины. В большинстве сравнительных исследований одновременной ХЛТ использовали комбинации цисплатина с этопозидом или винорелбином, в том числе в пероральной лекарственной форме (в капсулах). Эти режимы обеспечивали высокие показатели ЧОО и выживаемости [54, 55, 56, 57, 58]. По эффективности комбинации с винорелбином были сопоставимы с комбинациями с этопозидом, но отличались существенно лучшей переносимостью: общая частота нежелательных явлений (НЯ) III–IV степени составила 19,4 против 62,6% ($p < 0,001$), анемии – 0,0 против 3,8% ($p = 0,005$), нейтропении – 2,5 против 8,4% ($p = 0,008$), тромбоцитопении – 0,0 против 4,6% ($p = 0,002$), эзофагита – 0,4 против 9,2% ($p < 0,001$) [59].

Таким образом, применение винорелбина в капсулах в программах химиолучевой терапии обеспечивает высокие показатели эффективности и характеризуется хорошей переносимостью лечения.

Заключение

В завершение нашего обзора необходимо отметить, что, несмотря на открытия последних лет и появление стратегий таргетной и иммунотерапии, традиционная химиотерапия продолжает играть важную роль в лечении больных НМРЛ. Комбинации винорелбина с препаратами платины доказали эффективность на различных этапах развития болезни и входят во все международные и отечественные рекомендации:

- в качестве одной из линий лечения распространенного НМРЛ (в современных условиях – при прогрессировании после иммунотерапии или при исчерпанности опций таргетной терапии);
- в качестве стандарта адъювантной терапии операбельного НМРЛ, так как альтернативных опций с доказанной долгосрочной эффективностью в настоящее время не существует;
- как составная часть химиолучевой терапии местнораспространенного НМРЛ.

Необходимость проведения внутривенных инфузий накладывает на пациента определенные ограничения, связанные с необходимостью регулярных визитов к химиотерапевту для проведения инвазивной процедуры, и приводит к ухудшению качества жизни. С этих позиций существенные преимущества имеют пероральные формы цитостатиков, которые позволяют пациентам минимизировать визиты в лечебное учреждение и вести обычный образ жизни. Показано, что пероральная форма винорелбина (в капсулах) характеризуется не меньшей эффективностью при значительно более удобном способе применения и должна широко использоваться в реальной клинической практике.

Традиционная химиотерапия предусматривает цикловое применение максимально переносимой разовой дозы цитостатика, повреждающей не только опухолевые, но и нормальные клетки организма. Напротив, метронормальная химиотерапия в основном нацелена на неоваскуляризацию опухолей и активирует противоопухолевый иммунитет. В качестве ингибитора тубулина винорелбин считается наилучшим вариантом метронормальной ХТ НМРЛ, а разработанные метронормальные режимы дозирования безопасны у пациентов пожилого и старческого возраста или при серьезной сопутствующей патологии и могут обеспечить длительный контроль роста опухоли.

Список литературы / References

1. Горбунова В. А., Артамонова Е. В., Бредер В. В., Лактионов К. К., Моисеенко Ф. В., Реутова Е. В., Сакоева Д. Д. Практические рекомендации РУССКО по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. (НМРЛ) Версия 2020. Злокачественные опухоли. 2020. С. 22–36.
2. Alatar ML, Gold KA, Kim ES. Evolving treatment paradigms in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Oncology* 2009; 12, N2: 29–43.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (19): 1823–1833.
4. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TS > 50%. *WCLC* 2017, OA 17.06, presented 18.10.2017.
5. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients with advanced NSCLC and PD-L1 TPS > 50% enrolled in KEYNOTE-024. *ASCO* 2017, abstract 9000.
6. Тюляндин С. А., Имянитов Е. Н., Моисеенко В. М. и др. Терапия больных немелкоклеточным раком легкого в российской федерации: исследование EPICLIN-LUNG. *Современная онкология*. 2016. Т. 18, № 4. С. 27–33.
7. Tyulyandin S. A., Imyaninov E. N., Moiseenko V. M. et al. Therapy of patients with non-small cell lung cancer in the Russian Federation: the EPICLIN-LUNG study. *Modern Oncology*. 2016. Vol. 18, No. 4, pp. 27–33.
8. Lee Ch. Kh., Man J., Lord S., et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer – A Meta-Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 12, 2017, No. 2: 403–407.
9. Mazières J, Dilon A., Lusque A., et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 2019; 30 (8): 1321–28.
10. Goss GD et al., ASCO 2010, abstr. 7005. (adjuvant gefitinib)
11. Altorki NK, et al. Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology 2014. Abstract 4. (RADIANT)
12. ASCO 2017 abstr 8500 (adjuvant gefitinib)
13. Yi-Long Wu, Wen-Zhao Zhong, Qun Wang, et al. CTONG 1104: adjuvant gefitinib versus chemotherapy for resected N1–N2 NSCLC with EGFR mutation – final overall survival analysis of the randomized phase 3 trial. *ASCO* 2020 – abstr. 9005.
14. Chansky K, et al. IASLC WCLC 2009. Abstract B2.7.
15. Moro-Sibilot D, Smit E, de Castro Carpeno J, et al. Outcomes and resource use of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with first-line platinum-based chemotherapy across Europe: FRAME prospective observational study. *Lung Cancer* 2016 V 88 (Issue 2): 215–222.
16. De Lena M, Ramlau R, Hansen O et al. Phase II trial of oral vinorelbine in combination with cisplatin followed by consolidation therapy with oral vinorelbine in advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2005; 48: 129–135.
17. Tan EH, Rolski J, Grodzki T, et al. Global Lung Oncology Branch trial 3 (GLOB3): final results of a randomised multinational phase III study alternating oral and i.v. vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Annals Oncology* 2009; 20: 1249–1256.
18. Tan EH et al. Oral Vinorelbine and cisplatin or pemetrexed as first-line chemotherapy for non squamous metastatic or locally advanced non small cell lung cancer: Final results of a prospective randomised phase II trial (NAVotrial). *WCLC* 2013.
19. Bennaoui J, Havel L, Krzakowski M, et al. Oral vinorelbine plus cisplatin as first-line chemotherapy in non-squamous non-small-cell lung cancer: Final results of an international randomized phase II study (NAVotrial 01). *Clinical Lung Cancer* 2014, Vol. 15, No. 4, 258–65.
20. E H Tan, A Szczesna, M Krzakowski, et al. Randomized study of vinorelbine – gemcitabine versus vinorelbine – carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005 Aug; 49 (2): 233–40.
21. Flotten O., Grønberg BH, Bremnes RM, et al. Vinorelbine and gemcitabine vs vinorelbine and carboplatin as first-line treatment of advanced NSCLC. A phase III randomised controlled trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer*. 2012 Jul 24; 107 (3): 442–447.
22. Pallis AG, Syrigos K, Kotsakis A, et al. Second-line paclitaxel/carboplatin versus vinorelbine/carboplatin in patients who have advanced non-small-cell lung cancer pretreated with non-platinum-based chemotherapy: a multicenter randomized phase II study. *Clin Lung Cancer*. 2011; 12(2): 100–5 (ISSN: 1938–0690).
23. Gridelli C, Manegold C, Mail P, et al. Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: A multicenter phase II trial. *European Journal of Cancer* 2004. V 40 (Issue 16), P 2424–2431.
24. Kerbel RS. Development and Evolution of the Concept of Metronomic Chemotherapy: A Personal Perspective. Ed. G. Bocci and G. Francia. *Metronomic Chemotherapy: Pharmacology and Clinical Applications*. Berlin: Springer-Verlag; 2014: 3–21.
25. Kerbel RS, Kamen BA. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 423–36.
26. Cazzaniga ME, et al. *Future Oncol* 2016; 12 (3): 373–87.
27. Briassoulis E, Pappas P, Puozzo C, Tolis C, Fountzilas G, Dafni U, et al. Dose-ranging study of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced refractory cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6454–61.
28. Rajdev L, Negassa A, Dai Q, Goldberg G, Miller K, Sparano JA. Phase I trial of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 1. 119–24.
29. Biziota E, et al. *Anticancer Drugs*. 2016; 27 (3): 216–24.
30. Mavroudis L, et al. *J Clin Oncol*. 2015; 47 (2): 455–64.
31. Alizadeh D, Larmonier N. *Cancer Res*. 2014; 74 (10): 2663–8.
32. Ghiringhelli F, et al. *Cancer Immunol Immunother*. 2007; 56 (5): 641–8.
33. Camerini A, Puccetti Ch, Donati S, et al. Metronomic oral vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: results of a phase II trial (MOVE trial). *BMC Cancer* 2015; 15: 359.
34. Gusella M, Pasini F, Caruso D, et al. Clinical outcomes of oral metronomic vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: correlations with pharmacokinetics and MDR1 polymorphisms. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2019, Volume 83, Issue 3, pp. 493–500.
35. D’Ascanio M, Pezzuto A, Fiorentino C, Sposato B, Bruno P, Grieco A, et al. Metronomic Chemotherapy with Vinorelbine Produces Clinical Benefit and Low Toxicity in Frail Elderly Patients Affected by Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 6278403. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30225260/> DOI: 10.1155/2018/6278403.
36. Estevino F., Gomes R., Hasnucrai D., Barata F. Metronomic oral vinorelbine in a real-world population of advanced non-small cell lung cancer patients. *Pulmonology* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pulmo.2020.09.003>
37. Zhu Q, Zhang J, Liu J and Song B. Advances in oral vinorelbine metronomic chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Clin Oncol* 2018; 3: 1550.
38. Vergnenegre, G, Robinet, C, Chouaid, et al. VinMetAtezo: phase II trial of metronomic oral vinorelbine with atezolizumab for recurrent stage IV NSCLC GFFC (French Lung Cancer Group): 04–18. World Conference on Lung Cancer 2019, Session P2.01, Absr 690.
39. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351–60.

39. Butts Ch A, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: Updated survival analysis of JBR-10. *Journal of Clinical Oncology*, Volume 28, Issue 1, 1 January 2010, Pages 29–34.
40. Douillard J.Y, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (ANITA): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006; 7: 719–727.
41. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20; 26 (21): 3552–9.
42. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol*. 2010 Feb; 5 (2): 220–8.
43. Ariagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med* 2004; 350: 351–360.
44. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med* 2005; 352: 2589–2597.
45. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIa non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol*. 2012; 30: 172–178.
46. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719–727.
47. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *JCO* 2010; 28 (1): 29–34.
48. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552–3559.
49. Kolek V. et al. Oral vinorelbine in combination with carboplatin in adjuvant chemotherapy of non-small cell lung cancer: a prospective multicentre study of feasibility and tolerability. *WCLC* 2013.
50. Engel-Riedel et al. Adjuvant treatment of completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer – a retrospective study with cisplatin or carboplatin and oral vinorelbine. *ESMO* 2013, #3428.
51. Kolek V, Grygarkova I, Koubkova L, et al. Carboplatin with intravenous and subsequent oral administration of vinorelbine in resected non-small-cell lung cancer in real-world set-up. *Plos One* July 21, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181803>
52. Kolek V. Contemporary Trends of the Adjuvant Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Klin Onkol* 2013; 26 (4): 245–50. doi: 10.14735/amko2013245. www.researchgate.net/publication/256073622_Contemporary_Trends_of_the_Adjuvant_Chemotherapy_in_Non-small_Cell_Lung_Cancer
53. Kolek V, Losse S, Kultun J, et al. Real life adjuvant chemotherapy uptake and survival in patients with non-small-cell lung cancer after complete resection. *Current Medical Research and Opinion*, DOI: 10.1080/03007995.2018.1490254. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1490254>
54. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early-Stage and Locally Advanced (non-metastatic) Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals Oncology* 2017, 28 (suppl 4): iv1–iv21.
55. Vokes EE, Herndon JE II, Crawford J, et al. Randomized Phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIb non-small cell lung cancer: cancer and Leukemia Group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4191.
56. Krzakowski MD, Mariano Provencio, MD, Beata Utracka-Hutka, et al. Oral Vinorelbine and Cisplatin as Induction Chemotherapy and Concomitant Chemo-Radiotherapy in Stage III Non-small Cell Lung Cancer Final Results of an International Phase II Trial. *Journal of Thoracic Oncology* 2008 Volume 3, Number 9 P. 994–1002.
57. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WEE, et al. Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013 Volume 24, Issue suppl 6, October 2013, Pages vi89–vi98.
58. Hsu P-Ch, Chang J W-Ch, Wang Ch-Ch, et al. Oral vinorelbine plus cisplatin with concomitant radiotherapy as induction therapy for stage III non-small cell lung cancer: results of a single-arm prospective cohort study. *Thoracic Cancer* 10 (2019) 1683–1691. DOI: 10.1111/1759-7714.13125.
59. Isla D, De Las Penas R, Marse R, et al. Efficacy RENO Study Results of Oral Vinorelbine or Etoposide with Cisplatin & Chemo-Radiation in Stage III NSCLC. *SLCG* 10/022018. MA06709 Abstr S373.

Статья поступила / Received 10.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 12.03.2021
Принята в печать / Accepted 14.03.2021

Сведения об авторе

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением № 1¹, проф. кафедры². ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Для переписки: E-mail: ArtamonovaE@mail.ru

About author

Artamonova Elena V., DM Sci, head of Chemotherapy Dept No. 1¹, prof. at Oncology and Radiotherapy Dept². ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: ArtamonovaE@mail.ru

Для цитирования: Артамонова Е.В. Винорелбин в терапии немелкоклеточного рака легкого. *Медицинский алфавит*. 2021; (10): 8–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-8-15>

For citation: Artamonova E.V. Vinorelbine in treatment of non-small cell lung cancer. *Medical alphabet*. 2021; (10): 8–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-8-15>



Первые испытания вакцины от диффузной глиомы

Немецкие биологи разработали и впервые проверили на практике вакцину от диффузной глиомы – одной из самых агрессивных форм рака мозга. В результате иммунитет нескольких десятков пациентов уничтожил все скопления раковых клеток в нервной ткани. Описание их исследования опубликовал научный журнал *Nature*.

В отличие от многих других типов рака, у глиомы нет четких границ. Она быстро распространяется по самым разным регионам центрального нервной системы, из-за чего часто ее нельзя удалить хирургическим путем или уничтожить радиотерапией. Профессор Гейдельбергского университета Вольфганг Вик с коллегами создали вакцину от тяжелой разновидности этого рака – диффузной глиомы.

В клетках этой формы глиомы часто встречаются мутации в гене IDH1. Он отвечает за работу одного из важнейших звеньев круговорота питательных веществ в организме. Подобные изменения в структуре ДНК не ускоряют, а замедляют развитие

опухоли, а также служат ее опознавательным знаком, так как мутации в гене IDH1 не встречаются в здоровых клетках.

Ученые предположили, что эту особенность диффузной глиомы можно использовать для создания вакцины, которая может «научить» иммунитет распознавать раковые клетки и не трогать здоровые нейроны и вспомогательные тельца мозга.

Подобный метод лечения называют иммунотерапией. Ключевой принцип иммунотерапии состоит в том, чтобы «натренировать» иммунитет на злокачественные опухоли. Для этого ученые используют антитела, которые «метят» раковые клетки.

Работу новой вакцины, которую назвали IDH1-vas, ученые сперва проверили на мышах с частично человеческой иммунной системой. Затем препарат протестировали на 33 добровольцах, которые страдали от диффузной формы глиомы.

Первые же наблюдения показали, что более чем у 93% участников эксперимента выработалась сильная реакция на вакцину и мутантную форму белка IDH1. При этом

никаких серьезных побочных эффектов, которые угрожали бы жизни пациентов или вызывали у них большой дискомфорт, ученые не зафиксировали.

Дальнейшие наблюдения показали, что с помощью вакцины рак удалось полностью остановить в организме примерно 82% пациентов. В ближайшее время ученые продолжат клинические испытания на большем количестве добровольцев, а также попытаются усилить действие вакцины, объединив ее с чекпойнт-терапией. Так называют относительно новый подход к борьбе с раком, направленный на нейтрализацию тех молекул, которые раковые клетки вырабатывают для подавления иммунной системы, используя антитела и редактируя геном иммунных клеток. Комбинация подобных приемов с IDH1-vas, как надеются ученые, поможет иммунитету активнее бороться с диффузной глиомой и уничтожать все крупные скопления раковых клеток в мозге пациентов.

Источник: nauka.tass.ru.

