

Антиангиогенная терапия у предлеченных больных с аденокарциномой легкого без активирующих мутаций: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Е.В. Реутова✉, К.К. Лактионов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Возможности лекарственного лечения больных немелкоклеточным раком легкого в последние годы существенным образом расширились. В качестве 1-й линии сейчас предлагается несколько комбинированных химиоиммунотерапевтических режимов, некоторым больным с гиперэкспрессией PD-L1 могут быть назначены пембролизумаб или атезолизумаб в монотерапии. Стандартная платиносодержащая химиотерапия (ПХТ) уступила свои позиции и актуальна лишь при противопоказаниях к иммуноонкологическим (ИО) препаратам. Изменение стандартов 1-й линии неизбежно привело к поиску новых оптимальных режимов 2-й линии. Перспективной представляется стратегия «ангиоиммуногенного переключения» – после прогрессирования на режимах с ИО применить антиангиогенные препараты. Нинтеданиб – мультикиназный ингибитор ангиогенеза в комбинации с доцетакселом – является стандартной опцией 2-й линии терапии у больных с аденокарциномой легкого после прогрессирования на ПХТ. Эффективность данного режима прицельно изучается в проспективном неинтервенционном исследовании VARGADO. Пациенты распределены в 3 когорты в зависимости от того, какой режим применялся ранее, – одна линия ПХТ или ПХТ затем ИО-терапия или химиоиммунотерапия. Как показали результаты, комбинация доцетаксел + нинтеданиб оказалась эффективной как в качестве 3-й линии (после ПХТ и ИО-терапии), так и во 2-й – после химиоиммунотерапии. Исследование продолжается.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, химиотерапия, иммунотерапия, ингибиторы ангиогенеза, доцетаксел, нинтеданиб

Для цитирования: Реутова Е.В., Лактионов К.К. Антиангиогенная терапия у предлеченных больных с аденокарциномой легкого без активирующих мутаций: новые возможности. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 425–427.

DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201138

Возможности лекарственного лечения больных немелкоклеточным раком легкого в последние годы существенно расширились. Благодаря внедрению иммуноонкологических (ИО) препаратов появились новые комбинированные химиоиммунотерапевтические режимы. Они практически заменили платиносодержащие дуэты, которые около 20 лет были стандартом 1-й линии терапии больных немелкоклеточным раком легкого. Для пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 эффективной опцией 1-й линии является назначение пембролизумаба или атезолизумаба в монорежиме. Новым стандартом 1-й линии стал режим двойной иммунотерапии – ниволюмаб + ипилимумаб после индукционной полихимиотерапии.

Таким образом, используя два подхода – иммуно- и химиотерапевтический в 1-й линии, что мы можем предложить пациенту после прогрессирования в качестве последующей линии терапии? Однозначного ответа на этот вопрос, к сожалению, пока нет.

Важным условием для решения этого вопроса стало понимание механизмов резистентности к проводимой ранее терапии.

Один из возможных механизмов резистентности к ИО-препаратам связан с микроокружением опухоли [1, 2].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и другие проангиогенные факторы роста могут способствовать иммуносупрессии, индуцируя неоангиогенез и модуляцию функции иммунных клеток (снижают адгезию лимфоцитов к сосудистой стенке, нарушают антигенпрезентацию, подавляя созревание дендритных клеток, макрофагов, стимулируют

регуляторные Т-лимфоциты, супрессорные клетки миелоидного происхождения – MDSC) [3].

На основании данного предположения выдвинута гипотеза, что стратегия «ангиоиммуногенного переключения», включающая ингибирование VEGF, может помочь уменьшить иммуносупрессию.

Комбинация нинтеданиба – тройного ингибитора ангиокиназы рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), рецептора VEGF и рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR) с доцетакселом – может быть оптимальной опцией 2-й линии для пациентов с аденокарциномой легкого без активирующих мутаций, после прогрессирования на ИО-препаратах (в том числе в составе комбинированных режимов).

Препарат нинтеданиб – антиангиогенный препарат, мультикиназный ингибитор (рис. 1).

Рис. 1. Механизм действия нинтеданиба [4].

Fig. 1. The mechanism of action of nintedanib [4].



Информация об авторах / Information about the authors

✉ Реутова Елена Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: reutova.ev@bk.ru; ORCID: 0000-0002-2154-3376

Лактионов Константин Константинович – д-р мед. наук, проф., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: lkoskos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4469-502X

✉ Elena V. Reutova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: reutova.ev@bk.ru; ORCID: 0000-0002-2154-3376

Konstantin K. Laktionov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: lkoskos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4469-502X

Antiangiogenic therapy in pretreated patients with lung adenocarcinoma without activating mutations: new features

Elena V. Reutova✉, Konstantin K. Laktionov

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

The possibilities of treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer have significantly expanded in the recent years. Several combined regimens of chemoimmunotherapy are currently being proposed as the first line, some patients with PD-L1 overexpression may be prescribed pembrolizumab or atezolizumab in monotherapy. Standard platinum-containing chemotherapy (PCT) has lost its position and is relevant only for contraindications to immuno-oncological (IO) drugs. The change in the standard of the first line inevitably led to the search for new optimal modes of the second line. The strategy of "angiogenic switching" is promising – after progression on the regimens with IO, anti-angiogenic drugs are used. Nintedanib – a multikinase angiogenesis inhibitor in combination with docetaxel is a standard second-line therapy option in patients with lung adenocarcinoma after progression on PCT. The effectiveness of this regimen is being studied in a prospective non-interventional VARGADO study. The patients were divided into 3 cohorts, depending on which regimen was used earlier – one line of PCT or IO, followed by IO or chemoimmunotherapy. The results showed that the combination of docetaxel + nintedanib was effective both as a third line (after PCT and IO), and in the second – after chemoimmunotherapy. The research is ongoing.

Keywords: non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, chemotherapy, immunotherapy, angiogenesis inhibitors, docetaxel, nintedanib

For citation: Reutova EV, Laktionov KK. Antiangiogenic therapy in pretreated patients with lung adenocarcinoma without activating mutations: new features. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (3): 425–427. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201138

Данный режим (нинтеданиб + доцетаксел) уже на протяжении нескольких лет является одним из стандартов 2-й линии после платиносодержащей химиотерапии (ПХТ) 1-й линии, согласно Руководству по клинической практике Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), для метастатического немелкоклеточного рака легкого [5]. Запланированный подгрупповой анализ в исследовании III фазы LUME-Lung 1 показал достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) по сравнению с доцетакселом – 13,4 мес против 8,7 мес (отношение рисков 0,79; доверительный интервал – ДИ 0,65–0,97) у европейской популяции больных с аденокарциномой [6]. Весьма интересным представляется тот факт, что преимущество от назначения данной комбинации имели больные с агрессивным течением болезни, рефрактерные к предшествующей ПХТ (прогрессирование <9 мес от начала ПХТ 1-й линии) [7].

Для оценки клинической пользы от применения нинтеданиба в сочетании с доцетакселом в условиях реальной клинической практики в Германии инициировано проспективное неинтервенционное исследование VARGADO (NCT02392455). Набор пациентов начат в 2015 г., и к апрелю 2021 г. включены более 500 больных, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после предшествующей химиотерапии и иммунотерапии (2-я линия) и химиоиммунотерапии (рис. 2). Его результаты могут по-

мочь клиницистам при выборе схемы лечения в современных условиях широкого применения ИО-препаратов.

В когорту А распределяются больные после прогрессирования на ПХТ, в когорту В – после прогрессирования на двух линиях – ПХТ и ИО-препаратах, когорту С – пациенты после прогрессирования на химиоиммунотерапии 1-й линии.

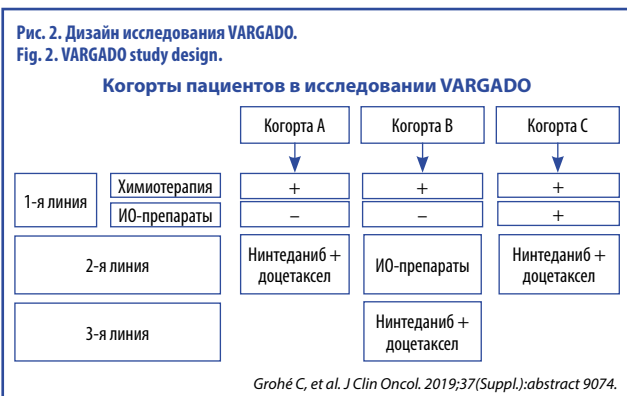
Пациенты получали нинтеданиб и доцетаксел в соответствии с утвержденной инструкцией по применению:

- доцетаксел 75 мг/м² в день 1 внутривенная инфузия;
- нинтеданиб по 200 мг 2 раза в сутки в 2–21-й дни каждого 21-дневного цикла. Проводилась оценка безопасности и эффективности лечения в течение 24 мес от начала лечения. Первичной конечной точкой является показатель ОВ через 12 мес от начала терапии нинтеданибом в сочетании с доцетакселом. Вторичные конечные точки включали выживаемость без прогрессирования (ВБП), ОВ, частоту объективного ответа, частоту контроля над заболеванием и безопасность. Ранее представлены результаты когорты В [8].

Напомним, что в эту когорту включены 65 пациентов, ранее получивших две линии терапии – ПХТ и ИО-терапию (ниволумаб, или пембролизумаб, или атезолизумаб). Непосредственная эффективность комбинации доцетаксела с нинтеданибом составила 50%, контроль за болезнью – 82,7%, медиана времени без прогрессирования – 6,5 мес (95% ДИ 4,8–7,3), медиана ОВ – 12,2 мес (95% ДИ 11,4–4,1). Обнадешивающие результаты и управляемый профиль токсичности дали основания для назначения режима в качестве 3-й линии (после ПХТ и иммунотерапии) и дальнейшего изучения этой опции.

Мы хотим познакомить вас с последними опубликованными результатами данного исследования в когорте С, где нинтеданиб с доцетакселом назначались в качестве 2-й линии после прогрессирования на комбинированных химиоиммунотерапевтических режимах.

В когорту С включены 100 пациентов, средний возраст которых составил 63 года. У 2/3 (66%) лиц прогрессирование болезни зарегистрировано в сроки до 9 мес от начала 1-й линии. Большинство пациентов проходили лечение в рамках исследования KEYNOTE-189 (по-



лучали комбинацию пембролизумаб + пеметрексед + цис-/карбоплатин). Из первых 59 оцененных больных объективный эффект составил 37,3%, контроль за болезнью – 67,8%, медиана времени без прогрессирования – 4,4 мес. У пациентов с прогрессированием менее 9 мес от начала 1-й линии медиана ВБП была 4,1 мес (95% ДИ 2,5–6,6). У больных с прогрессированием 9 мес и более от начала 1-й линии медиана ВБП оказалась 8,5 мес (95% ДИ 2,4 – не достигнута) [9].

Не зафиксировано новых данных по нежелательным побочным эффектам. Наиболее часто отмечались диарея, тошнота, усталость, рвота, лейкопения. Осложнения 3-й степени тяжести и более зарегистрированы у 47% больных, наиболее частые из них лейкопения (5%) и диарея (4%). Трети больных потребовалась редукция дозы нинтеданиба, 16% – доцетаксела. Таким образом, переносимость комбинации нинтеданиба и доцетаксела можно оценить как удовлетворительную, перечисленные осложнения управляемы, способы коррекции их известны. В случае отмены доцетаксела прием нинтеданиба может быть продолжен при сохраняющейся клинической пользе.

Первые результаты применения нинтеданиба и доцетаксела в когорте С исследования VARGADO подтверждают возможность применения этого режима в качестве 2-й линии у больных с аденокарциномой легкого без активирующих мутаций после комбинированной химиоиммунотерапии. Набор в исследование продолжается.

Заключение

Разработка алгоритмов последовательного применения лекарственных режимов с разными точками приложения чрезвычайно важна как для пациента, так и для онколога-клинициста.

На сегодняшний день комбинация нинтеданиба с доцетакселом может быть назначена больным с аденокарциномой легкого без активирующих мутаций в качестве 3-й линии после прогрессирования на ПХТ и ИО-терапии и в качестве 2-й линии после прогрессирования на химиоиммунотерапевтических режимах. Кроме того, есть пациенты с агрессивным течением болезни, быстрым прогрессированием на ПХТ, у которых эффект от назначения ИО-терапии во 2-ю линию может не успеть реализоваться, в частности при отрицательном статусе PD-L1 и других особенностях (необходимость применения кортикостероидов), для них комбинация нинтеданиб + доцетаксел также может быть использована в качестве 2-й линии терапии.

Переносимость комбинированного режима удовлетворительная, осложнения известны и управляемы, а возможность редукции дозы нинтеданиба и продолжение его приема после отмены (в случае необходимости) доцетаксела позволяют индивидуализировать лечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jenkins RW, Barbie DA, Flaherty KT. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer*. 2018;118:9-16.
- Popat S, Grohé C, Corral J, et al. Anti-angiogenic agents in the age of resistance to immune checkpoint inhibitors: do they have a role in non-oncogene-addicted non-small cell lung cancer? *Lung Cancer*. 2020;144:76-84.
- Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15:325-40.
- Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, et al. BIBF 1120: Triple Angiokinase Inhibitor with Sustained Receptor Blockade and Good Antitumor Efficacy. *Cancer Res*. 2008;68(12):4774-82. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-6307
- Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_en.pdf. Ссылка активна на 28.06.2021 [Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_en.pdf. Accessed: 28.06.2021 (in Russian)].
- Heigener D, Gottfried M, Bennouna J, et al. Efficacy and safety of nintedanib (NIN)/ docetaxel (DOC) in patients with lung adenocarcinoma: Further analyses from the LUME-Lung 1 study. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 6):abstract 1276P and poster.
- Gottfried M, Bennouna J, Bondarenko I, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib Plus Docetaxel in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma: Complementary and Exploratory Analyses of the Phase III LUME-Lung 1 Study. *Target Oncol*. 2017;12(4):475-85. DOI:10.1007/s11523-017-0517-2
- Grohé C, Gleiber W, Haas S, et al. Efficacy and safety of nintedanib plus docetaxel in lung adenocarcinoma patients after failure of previous immune checkpoint inhibitor therapy: updated results from the ongoing non-interventional study VARGADO (NCT02392455). ESMO 2020 Virtual, Sept 19–21, 2020.
- Grohé C, Wehler T, Dechow T, et al. Second-line nintedanib plus docetaxel for patients with lung adenocarcinoma after failure on first-line immune checkpoint inhibitor combination therapy: Initial efficacy and safety results from VARGADO Cohort C. *J Clin Oncol*. 2021;39(Suppl. 15):9033.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021

SC-RU-03233 октябрь 2021

