DOI: https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-4-11-18

CC BY 4.0

Новые препараты 2-й линии терапии мелкоклеточного рака легкого

А. Сейдинович[1, 2], А.Е. Кузьминов[1], Т.Д. Барболина[1, 3], М.Д. Тер-Ованесов[3], В.В. Бредер[1], К.К. Лактионов[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;
[3]ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Контакты: Ален Сейдинович *alen-s-99@yandex.ru*

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) является наиболее агрессивным гистологическим подтипом рака легкого и составляет примерно 13–15 % всех его случаев. Агрессивный характер МРЛ проявляется в быстром прогрессировании заболевания, сопровождающемся ранним метастазированием. Несмотря на хороший ответ на химиотерапию, у пациентов быстро развиваются рецидив и прогрессирование, что требует назначения 2-й линии химиотерапии, эффективность которой остается весьма низкой. В связи с этим целью работы стал обзор данных литературы о стандартных схемах лечения, а также о новых препаратах, используемых во 2-й линии терапии МРЛ, а именно лурбинектедине и тарлатамабе. Обзор включает публикации из базы PubMed за 2015–2024 гг., посвященные данным препаратам.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, 2-я линия терапии, лурбинектедин, тарлатамаб

Для цитирования: Сейдинович А., Кузьминов А.Е., Барболина Т.Д. и др. Новые препараты 2-й линии терапии мелкоклеточного рака легкого. Хирургия и онкология 2025;15(4):11–8.
DOI: https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-4-11-18

New drugs in the 2nd line of therapy of small cell lung cancer

A. Seydinovich[1, 2], A.E. Kuz'minov[1], T.D. Barbolina[1, 3], M.D. Ter-Ovanesov[3], V.V. Breder[1], K.K. Laktionov[1]

[1]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
[2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;
[3]Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Contacts: Alen Seydinovich *alen-s-99@yandex.ru*

Small cell lung cancer (SCLC) is the most aggressive histological subtype of lung cancer and accounts for approximately 13–15 % of all lung cancers. The aggressive nature of SCLC is manifested through rapid progression of the disease accompanied by early metastases. Despite good response to chemotherapy, recurrences and progression quickly develop requiring switching to the second line of chemotherapy, efficacy of which remains very low. As a result, the purpose of our publication is to review data on the standard therapy schemes, as well as new drugs used in the second line of SCLC therapy, namely lurbinectedin and tarlatamab. The review contains literature sources on the research on these drugs from the PubMed database published between 2015 and 2024.

Keywords: small cell lung cancer, second line, lurbinectedin, tarlatamab

For citation: Seydinovich A., Kuz'minov A.E., Barbolina T.D. et al. New drugs in the 2nd line of therapy of small cell lung cancer. Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology 2025;15(4):11–8. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-4-11-18

Введение

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) является наиболее агрессивным гистологическим подтипом рака легкого и составляет примерно 13–15 % всех случаев этой патологии. Агрессивный характер МРЛ проявляется в быстром прогрессировании заболевания, сопровождающемся ранним метастазированием [1].

Несмотря на высокую частоту ответа на лечение 1-й линии, почти у всех пациентов с распространенными стадиями МРЛ быстро развивается рецидив и требуется последующее лечение.

Иммунотерапия в онкологии – противоопухолевая стратегия, основанная на применении моноклональных антител, модуляторов иммунной системы, для борьбы со злокачественными клетками. Данная стратегия показала свою эффективность при различных опухолях, в первую очередь при меланоме и раке почки [2]. По мере изучения данного вида лечения его показания расширялись, например в недавних клинических испытаниях III фазы IMpower133, CASPIAN, KEYNOTE-604, изучавших применение для лечения распространенных стадий МРЛ сочетания 1-й линии химиотерапии (ХТ) и ингибиторов контрольных точек, частота ответа составила приблизительно 60–70 %, а его средняя продолжительность не превышала 5 мес [3]. Добавление к ХТ на основе платины и этопозида таких ингибиторов иммунных контрольных точек, как атезолизумаб или дурвалумаб с последующей поддерживающей терапией ингибиторами контрольных точек в качестве лечения 1-й линии при МРЛ привело к снижению риска смерти примерно на 30 % и незначительному увеличению медианы общей выживаемости (ОВ) больных. Однако у большинства пациентов с рецидивом МРЛ возможности терапии по-прежнему ограничены. Топотекан, наиболее широко применяемый во всем мире препарат 2-й линии, обладает ограниченной эффективностью (медиана ОВ составляет 7 мес) и неблагоприятным профилем токсичности. Ни один препарат не одобрен для лечения 3-й линии рецидивирующего МРЛ [4].

Лурбинектедин

Предшественником лурбинектедина является препарат трабектедин. Трабектедин (ЕТ-743) представляет собой тристетрагидроизохинолиновый алкалоид природного (морского) происхождения, впервые выделенный из карибского оболочника *Ecteinascidia turbinata*, а в настоящее время получаемый синтетически. Трабектедин содержит 3 тетрагидроизохинолиновых функциональных домена и обладает в общей сложности 7 хиральными центрами и 8 циклами, включая один 10-членный гетероцикл, содержащий остаток цистеина. В отличие от других алкилирующих агентов, связывающихся с гуанином ДНК в положениях N7 или O6 в большой бороздке, трабектедин связывается с N2 экзоциклической аминогруппы гуанина в малой бороздке. Другим отличием является то, что при этом ДНК изгибается в сторону большой бороздки. Связывание с ДНК происходит через иминиевую группу, образующуюся путем дегидрирования карбиноламиновой группы – домена А. Эта группа играет главную роль в механизме связывания трабектедина с гуанином, так как лишенное ее производное ЕТ-745 не образует аддуктов с ДНК и в 100 раз менее токсично для клеток. Как и в случае других узкобороздочных лигандов, связь трабектедина с ДНК дополнительно стабилизируется по механизму ван-дер-ваальсовых взаимодействий и водородных связей доменов А и В с нуклеотидами обеих цепей ДНК. Преимущественными сайтами связывания являются триплеты TGG, CGG, AGC и GGC, но не CGA. Анализ аддуктов трабектедина на ДНК показал, что в триплетах он связывается с тем же гуанином, что и цинковый палец транскрипционных факторов типа EGR1, активирующих экспрессию пропролиферативных и провоспалительных генов.

Распространенность в геноме триплетов, с которыми связывается трабектедин, обусловливает множественность его эффектов на опухоль. Наиболее существенными для ХТ являются:

- индукция разрывов ДНК и предотвращение их устранения путем блокады механизма эксцизионной репарации нуклеотидов;
- блокирование транскрипционной активности химерных белков;
- токсическое действие на мононуклеары и ассоциированные с опухолью макрофаги;
- ингибирование ангиогенеза [5].

Чаще всего трабектедин применяется для лечения сарком мягких тканей при неэффективности стандартной ХТ или наличии противопоказаний к ней. Интерес к препарату связан с его длительным контролем над заболеванием и умеренным профилем токсичности [6].

Лурбинектедин является синтетическим аналогом природного морского тетрагидроизохинолина трабектедина. Лурбинектедин вызывает специфическую деградацию РНК-полимеразы II во время транскрипции и последующее накопление разрывов ДНК. Эта деградация происходит, когда удлинение матричной РНК РНК-полимеразой II останавливается препаратом, ковалентно связанным с GC-богатыми областями, расположенными в пораженном гене, а механизм репарации ДНК блокируется. В транскрипционно зависимых опухолевых клетках лурбинектедин может вызывать отсоединение факторов транскрипции (например, ASCL1, NeuroD1 и NFIB в МРЛ) от целевых промоторов, блокируя их активирующее действие. Лурбинектедин также может влиять на микроокружение опухоли посредством подавления ее роста, ремоделирования матрикса, подавления ангиогенеза и иммунитета. Активность лурбинектедина

на клеточных линиях МРЛ была продемонстрирована *in vitro* и *in vivo* [7].

Лурбинектедин эффективен против опухолей в низких наномолярных концентрациях и обладает переносимой токсичностью у пациентов как с чувствительным, так и резистентным к препаратам платины МРЛ, а также у пациентов с прогрессированием МРЛ после 2-й линии терапии. Вызываемые им деградация РНК-полимеразы II и образование одноцепочечных и двуцепочечных разрывов ДНК приводят к апоптозу опухолевых клеток. Чтобы оказывать свое антипролиферативное действие, лурбинектедин должен накапливаться в клетке. В мышиных моделях, которым подкожно ксенотрансплантировали клетки аденокарциномы легкого A549, ингибирование роста опухоли после лечения лурбинектедином коррелирует как с деградацией РНК-полимеразы II, так и с индукцией повреждений ДНК [8].

В открытом проспективном широкопанельном исследовании типа basket-trial II фазы отобрали пациентов (n = 105) из 26 больниц в 6 европейских странах и США. Критериями включения стали возраст ≥18 лет, патологически подтвержденный диагноз МРЛ, статус работоспособности ECOG 2 или ниже, измеряемое заболевание в соответствии с критериями ответа при солидных опухолях RECIST версии 1.1, отсутствие метастазов в головной мозг, адекватное функционирование органов и не более 1 пройденной линии ХТ (минимум за 3 нед до начала исследования). Лурбинектедин вводился в дозе 3,2 мг/м^2 в виде 1-часовой внутривенной (в/в) инфузии каждые 3 нед до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой был объективный ответ (полный или частичный), который исследователи оценивали в соответствии с RECIST 1.1. Анализировали активность и безопасность препарата для всех пролеченных пациентов. Медиана периода наблюдения составила 17,1 мес (межквартильный размах 6,5–25,3 мес). Общий ответ на терапию наблюдали у 37 (35,2 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 26,2–45,2) пациентов. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени тяжести были гематологические нарушения, а именно анемия у 9 (9 %), лейкопения у 30 (29 %), нейтропения у 48 (46 %) и тромбоцитопения у 7 (7 %) пациентов. Серьезные побочные эффекты, связанные с лечением, наблюдались у 11 (10 %) пациентов, наиболее частыми из них были нейтропения и фебрильная нейтропения (у 5 (5 %) пациентов в каждом случае). Смертельных случаев, связанных с лечением, не зарегистрировано [9].

В другом исследовании результаты применения лурбинектедина в качестве терапии 2-й линии при МРЛ продемонстрировали частоту общего ответа (ЧОО) 35,2 % и медиану ОВ 9,3 мес. При использовании препарата выявлены следующие побочные эффекты: миелосупрессия (>95 %), повышение уровня печеночных ферментов (>70 %), тошнота (<80 %), рвота (54 %) и повышенная утомляемость (>50 %). При применении со средствами, воздействующими на активность CYP3A4, менялась экспозиция лурбинектедина (при одновременном применении с апрепитантом наблюдалась тяжелая панцитопения), а связывание с белками снижало его клиренс. Пациенты с сопутствующими заболеваниями сердца не были включены в опубликованные исследования лурбинектедина из-за кардиотоксичности, которая также присутствовала у его предшественника – трабектедина [10]. В связи с полученными данными лурбинектедин стал 1-м препаратом, который в 2020 г. был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США за последние 20 лет для применения во 2-й линии терапии МРЛ, однако результаты рандомизированного исследования II фазы не показали пользу от приема препарата в отношении ОВ [4].

В работе V. Subbiah и соавт. представлены результаты терапии лурбинектедином в подгруппе пациентов (n = 20) с чувствительной к платине формой МРЛ (выживаемость без прогрессирования (ВБП) после завершения 1-й линии терапии ≥180 дней в соответствии с рекомендациями NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная комплексная онкологическая сеть)). Авторы сообщили, что ЧОО составила 60 %, уровень контроля заболевания достиг 95 %, а медиана продолжительности ответа – 5,5 мес (95 % ДИ 2,9–11,2) [11].

В то же время в материалах клиники Мейо (Рочестер, США) показатели выживаемости при использовании лурбинектедина несколько уступают таковым в результатах клинических исследований. Авторы отобрали 90 пациентов, которые получали лурбинектедин в период с июня 2020 г. по июнь 2022 г. в клинике Мейо. Из них 50 – в качестве препарата 2-й линии, 11 – 3-й линии, 2 – 4-й линии и 1 – 5-й линии при распространенных стадиях МРЛ. Из исследования исключили по 10 пациентов, которые получали лурбинектедин по поводу низкодифференцированных нейроэндокринных опухолей и мелкоклеточных злокачественных новообразований мочеполовой системы. Шесть пациентов с крупноклеточными нейроэндокринными опухолями также исключены из анализа. В когорте получающих лурбинектедин больных медиана ВБП составила 2,1 мес, а медиана ОВ – 5,1 мес. У пациентов с интервалом без ХТ >90 дней ВБП и ОВ оказались выше (4,6 мес против 1,8 мес и 7,8 мес против 4,4 мес соответственно), чем у пациентов с интервалом без ХТ <90 дней, хотя результат не был статистически значимым. У больных, имевших на момент начала приема лурбинектедина метастазы в центральную нервную систему, показатель ВБП был ниже, чем у пациентов без метастатического поражения центральной нервной системы (1,6 мес против 4,4 мес; p = 0,044). Показатель ОВ

Таблица 1. *Эффективность препаратов 2-й линии терапии мелкоклеточного рака легкого в отдельных клинических испытаниях [3]*

Table 1. *Efficacy of 2nd therapy line drugs in treatment of small cell lung cancer in individual clinical studies [3]*

Источник Source	Фаза клинического испытания Clinical trial phase	Режим Regimen	*n*	Частота общего ответа, % Response rate, %	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months
Лурбинектедин Lurbinectedin						
Trigo J. et al. [9]	II	3,2 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед 3.2 mg/m² intravenously once every 3 weeks	105	35,2	3,5	9,3
Subbiah V. et al. [11]	II		45	22,2	2,6	5,0
Топотекан Topotecan						
Baize N. et al. [13]	III	Перорально Orally	81	25	2,7	7,4
Goto K. et al. [14]	III	В/в Intravenously	90	26,7	3,6	12,5
O'Brien M.E. et al. [15]	III	Орально Orally	71	7,0	Н/У N/S	6,0
Eckardt J.R. et al. [16]	III	Орально Orally	153	18,3	Н/У N/S	7,6
		В/в Intravenously	151	21,9	Н/У N/S	8,1
European Medicines Agency [17]	–	В/в Intravenously	192	Н/У N/S	Н/У N/S	4,6
Von Pawel J. et al. [18]	Н/У N/S	В/в Intravenously	107	24,3	Н/У N/S	5,8
Von Pawel J. et al. [19]	III	В/в Intravenously	213	16,9	3,5	7,8
Ardizzoni A. et al. [20]	II	1,5 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед 1.5 mg/m² intravenously once every 3 weeks	93	21,7	2,8	5,4
Реиндукция платины Platinum reinduction						
Baize N. et al. [13]	III	Эпирубицин + циклофосфамид Epirubicin + cyclophosphamide	81	49	4,7	7,5
Goto K. et al. [14]	III	Этопозид + цисплатин Etoposide + cisplatin	90	84,3	5,7	18,2
Inoue A. et al. [21]	II	Карбоплатин + этопозид или карбоплатин + иринотекан или цисплатин + иринотекан Carboplatin + etoposide or carboplatin + irinotecan or cisplatin + irinotecan	30	43	5,1	14,3
Циклофосфамид + адриамицин + винкристин Cyclophosphamide + adriamycin + vincristine						
Von Pawel J. et al. [18]	Н/У N/S	–	104	18,3	Н/У N/S	5,7

Примечание. *Н/У – не указано; в/в – внутривенно.*
Note. *N/S – not stated.*

у них также был статистически значимо снижен (4,5 мес против 9,9 мес; $p = 0,07$) [12].

На сегодняшний день ни в одном из клинических исследований не проводилось сравнение монотерапии лурбинектедином с другими препаратами у пациентов с рецидивирующим МРЛ. Однако косвенное перекрестное сравнение последних опубликованных данных о монотерапии, полученных в ходе отдельных клинических испытаний, позволяет предположить, что лурбинектедин может быть более эффективным, чем другие рекомендуемые препараты 2-й линии для лечения пациентов с заболеваниями, чувствительными к препаратам платины. В соответствии с этим метаанализ 3 рандомизированных исследований, проведенный в 2022 г., показал, что у пациентов, чувствительных к приему платины, значение ОВ статистически значимо выше при назначении лурбинектедина по сравнению с топотеканом (пероральная или в/в формы приема) и препаратами на основе платины (отношение рисков 0,42–0,43). В табл. 1 приведены результаты сравнения данных [3].

В исследовании 2SMALL изучали безопасность и эффективность в качестве 2-й линии лечения распространенного МРЛ комбинации лурбинектедина и ингибитора PD-L1 атезолизумаба. В рамках I фазы пролечены 26 пациентов, из них 14 (53,84 %) мужчин, средний возраст пациентов составил 60 лет. Пять пациентов начали получать лурбинектедин в дозе 2,5 мг/м^2 + атезолизумаб 1200 мг. Оставшимся пациентам назначили лурбинектедин в стандартной дозе 3,2 мг/м^2 + атезолизумаб 1200 мг (6 из них имели поддержку гранулоцитарного колониестимулирующего фактора). У 5 (20,83 %) из 26 пациентов развились побочные эффекты: у 2 (9,52 %) фебрильная нейтропения III степени (у 1 из них на фоне фебрильной нейтропении развилась тромбоцитопения IV степени), у 2 (9,52 %) – нейтропения IV степени, длящаяся более 72 ч, у 1 (4,76 %) – тромбоцитопения IV степени. Наиболее частыми гематологическими нежелательными явлениями II степени тяжести и выше были нейтропения (42,86 %), тромбоцитопения (28,57 %), анемия (19,05 %), лимфопения (4,76 %) и фебрильная нейтропения (4,76 %). Наиболее частым негематологическим побочным эффектом II степени тяжести и выше была астения – 30,76 %. Фатальных осложнений не отмечено. Объективный ответ наблюдали у 15 больных (ЧОО 57,7 %), в том числе полный – у 2 (7,69 %). У 6 (26,92 %) пациентов отмечена стабилизация заболевания, у 3 (11,54 %) – прогрессирование. Контроль над заболеванием составил 84,61 %. Медиана ВБП – 4,93 мес (диапазон 3,37–7,67 мес). Авторы сделали вывод, что комбинация лурбинектедина и атезолизумаба хорошо переносится без значимых проявлений токсичности. Гематологическая токсичность адекватно корректировалась редукцией доз препарата. Вторая фаза исследования 2SMALL продолжается и предоставит дополнительные данные об эффективности и безопасности схемы лечения МРЛ 2-й линии [22].

Целью открытого рандомизированного исследования III фазы ATLANTIS стало сравнение показателей выживаемости при применении лурбинектедина в комбинации с доксорубицином и стандартных режимов ХТ. В исследование включили пациентов в возрасте 18 лет и старше с МРЛ, у которых произошел рецидив после ХТ на основе платины. Больных отбирали из 135 больниц в Северной и Южной Америке, Европе и на Ближнем Востоке. Пациентов рандомизировали на 2 равные группы, в одной из которых применяли в/в лурбинектедин 2,0 мг/м^2 + доксорубицин 40,0 мг/м^2, которые вводили в 1-й день 21-дневных циклов, в другой – стандартную терапию по выбору врача (в/в топотекан 1,5 мг/м^2 в 1–5-й дни 21-дневных циклов или циклофосфамид 1000 мг/м^2, доксорубицин 45,0 мг/м^2 и винкристин 2,0 мг в 1-й день 21-дневных циклов). В данных когортах схемы терапии вводили до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Медиана ОВ составила 8,6 мес (95 % ДИ 7,1–9,4) в группе лурбинектедина и доксорубицина и 7,6 мес (95 % ДИ 6,6–8,2) в контрольной группе (стратифицированный *log-rank* критерий $p = 0,90$, отношение рисков 0,97 (95 % ДИ 0,82–1,15); $p = 0,70$)). Гематологические побочные эффекты III степени тяжести и выше встречались в группе лурбинектедина и доксорубицина реже, чем в контрольной: анемия в 19 % случаев против 38 %; нейтропения – 37 % против 69 %; тромбоцитопения – 14 % против 31 % соответственно. Частота побочных эффектов, связанных с лечением и приведших к его прекращению, была ниже в группе лурбинектедина и доксорубицина, чем в контрольной (9 % против 16 % соответственно) [7].

Биспецифические антитела и конъюгаты

Изучение эффективности конъюгатов при МРЛ началось с препарата ровалпитузумаб тизерин (Rova-T), воздействующего на рецептор дельта-подобного белка 3 (delta-like ligand 3, DLL3).

Дельта-подобный белок 3 является атипичным лигандом сигнального пути Notch, который участвует в регуляции развития клеток и является нисходящей мишенью гомолога-1 ахето-щитка (achaete-scute homolog 1, ASCL1), что объясняет его роль в нейроэндокринном опухолеобразовании. DLL3 интенсивно экспрессируется в МРЛ и других нейроэндокринных опухолях, но практически не экспрессируется в нормальных тканях или ненейроэндокринных типах опухолей. Кроме того, экспрессия DLL3, по-видимому, стабильна в опухолях МРЛ до и после ХТ. Хотя DLL3 в основном обнаруживается в аппарате Гольджи в физиологических условиях, в случае сверхэкспрессии он может достигать поверхности клетки и приводить к ингибированию Notch-сигналинга.

Ровалпитузумаб тизерин селективно связывается с DLL3 на экспрессирующих его клетках, интернализуется и при протеолитическом расщеплении высвобождает токсин – димер пирролобензодиазепина. Эти димеры затем связываются с ДНК, образуя с ней ковалентные аддукты, вызывающие остановку репликационных вилок, остановку клеточного цикла на границе фаз G_2 и M и апоптоз [23].

Доклинические исследования на ксенотрансплантатах, полученных от пациентов, и ранние исследования у больных как с локализованной, так и с распространенной стадиями МРЛ показали, что Rova-T индуцирует стойкую регрессию опухоли. Результаты 1-го исследования I фазы с Rova-T показали обнадеживающие результаты при МРЛ, при этом показатель ЧОО составил 16 % у сильно предлеченных пациентов без экспрессии DLL3. Важно отметить, что в ходе предварительного анализа у 26 (81 %) пациентов с высоким уровнем экспрессии DLL3 показатель ЧОО составил 31 %. В исследовании II фазы TRINITY оценивали эффективность Rova-T у 339 пациентов с экспрессией DLL3, ранее получавших 3 и более линий ХТ. Около 3/4 пациентов ранее прошли 2 линии лечения и имели чувствительную к ХТ форму МРЛ. В общей сложности 225 (66 %) пациентов прошли 2 цикла Rova-T, из них 20 (9 %) продолжили лечение Rova-T. После наблюдения продолжительностью 19,1 нед (медиана) ЧОО составила 20,1 % у всех пациентов, при этом медиана длительности ответа достигла 4 мес, медиана ВБП – 3,5 мес, медиана ОВ – 5,6 мес. Среди пациентов с положительной экспрессией DLL3 (≥25 % опухолевых клеток, экспрессирующих DLL3, $n = 287$) и пациентов с выраженной положительной экспрессией DLL3 (≥75 % опухолевых клеток, экспрессирующих DLL3, $n = 238$) показатели ЧОО не отличались и составили 20,6 и 21,8 % соответственно. Частота нежелательных явлений III степени тяжести и выше была равна 54 %. Особый интерес представляет плевральный выпот, который развился у 18 (5 %) пациентов, в том числе 3 с летальным исходом (в 1 случае был отказ от дальнейшего медицинского вмешательства, в 1 – пневмоторакс, возникший в результате предшествующего экстренного вмешательства при плевральном выпоте, и в 1 – двусторонний плевральный выпот в контексте прогрессирования заболевания) [23]. В последующем рандомизированном исследовании III фазы (TAHOE) сравнивали эффективность и переносимость Rova-T и топотекана в качестве 2-й линии терапии у 417 пациентов с МРЛ с высоким уровнем экспрессии DLL3. Результаты исследования были отрицательными, и регистрацию досрочно прекратили из-за отсутствия эффекта относительно ОВ (основная конечная точка): 6,3 мес против 9,6 мес (отношение рисков 1,46) соответственно [24].

Конъюгат сацитузумаб говитекан (IMMU-32) состоит из гуманизированного остатка моноклонального антитела, нацеленного на трофобластический антиген 2, который высоко экспрессируется различными типами раковых клеток, и SN-38, активного метаболита иринотекана, ингибирующего топоизомеразу I и тем самым вызывающего одиночные и двойные разрывы нитей ДНК [25].

В исследовании J.E. Gray и соавт. оценивали эффект применения IMMU-32 у пациентов с распространенным МРЛ, ранее получавших терапию, включая пациентов с резистентностью и чувствительностью к ХТ 1-й линии. При оценке непосредственной эффективности в этом исследовании у 60 % пациентов наблюдали положительную динамику, при этом контроль роста опухоли составил 34 % (в данном исследовании он определялся как полный ответ + частичный ответ + стабильное течение заболевания ≥4 мес). Медиана ОВ достигла 7,5 мес, медиана ВБП – 3,7 мес. Что касается токсичности, побочные эффекты III степени тяжести и выше включали анемию (6 %), диарею (9 %), повышенную утомляемость (13 %) и нейтропению (34 %). Различий в отношении ВБП и ОВ между химиочувствительными и химиорезистентными к лечению 1-й линии пациентами не выявлено, однако отмечено улучшение показателей контроля роста опухоли у пациентов, получающих IMMU-32 во 2-й линии, которые были чувствительны к терапии 1-й линии (50 % против 26 %). Медианы ВБП и ОВ составили 3,8 и 8,3 мес соответственно для пациентов, которые были химиочувствительны к 1-й линии, и 3,6 и 6,2 мес – для химиорезистентной группы [26].

В исследованиях DeLLphi-300 и DeLLphi-301 препарата тарлатамаба у предлеченных больных МРЛ показаны заметные результаты. Тарлатамаб – биспецифический активатор Т-клеток, обладающий двойным сродством к DLL3 на опухолевых и к CD3 на Т-клетках [27].

Молекула тарлатамаба состоит из 2 одноцепочечных вариабельных фрагментов, соединенных коротким гибким линкером, и включает стабильный, не имеющий эффекторных функций кристаллизующийся домен, увеличивающий период полувыведения вещества из сыворотки. Тарлатамаб разработан для формирования цитолитического синапса путем одновременного связывания с опухолевыми и Т-клетками. Активированные Т-клетки высвобождают порообразующие ферменты, такие как перфорин и гранзим B, которые вызывают апоптоз опухолевых клеток. Активированные Т-клетки также пролиферируют, увеличивая количество эффекторных опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и усиливая противоопухолевый эффект [27].

Тарлатамаб изучали в рамках исследования II фазы DeLLphi-300, в которое включили пациентов ($n = 141$) с МРЛ, ранее получавших 1 и более линию лечения. Максимальная переносимая доза в работе не достигнута, среди наиболее распространенных побочных

эффектов отмечены синдром высвобождения цитокинов (52 %) и синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (9 %). Важно отметить, что в исследовании зафиксировали ЧОО 23,4 % при средней продолжительности жизни 12,3 мес независимо от наличия метастазов в головном мозге [4]. Последующее исследование DeLLphi-301 представляло собой рандомизированное на 2 равные группы исследование II фазы тарлатамаба в 2 дозах (10 мг против 100 мг) у 222 сильно предлеченных больных МРЛ, которые ранее получили 2 и более линии лечения. В группе с дозировкой 10 мг показатели клинической пользы и переносимости препарата оказались выше. ЧОО составила 40 %, медиана длительности ответа – 9,7 мес, медиана ВБП – 4,9 мес, 6-месячная ОВ – 73,4 %. Медиана ОВ достигла впечатляющих 14,3 мес. Особенность препарата – побочные эффекты в виде синдромов высвобождения цитокинов и нейротоксичности, которые имели место в 51 и 8 % случаев соответственно. На основании полученных данных тарлатамаб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения больных МРЛ в качестве 2-й и последующих линий терапии [24].

Исследования тарлатамаба III фазы еще продолжаются. В 2024 г. начато исследование DeLLphi-304, в рамках которого его будут оценивать как препарат 1-й линии лечения распространенного МРЛ. Первичной конечной точкой при этом является увеличение ОВ до 4 лет, результаты ожидаются в конце июля 2027 г. (NCT05740566) [29].

Заключение

Мелкоклеточный рак – заболевание с негативным прогнозом и высоким риском быстрой генерализации процесса. Разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных агентов являются актуальной в наши дни задачей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Solta A., Ernhofer B., Boettiger K. et al. Small cells – big issues: biological implications and preclinical advancements in small cell lung cancer. Mol Cancer 2024;1(23):41. DOI: 10.1186/s12943-024-01953-9
2. Федянин М.Ю., Эльснукаева Х.Х.-М., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Некоторые аспекты иммунотерапии при раке толстой кишки. Онкологическая колопроктология 2018;8(1):19–27. DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-19-27
Fedyanin M.Yu. Elsnukaeva Kh.Kh.-M., Tryakin A.A., Tyulyandin S.A. Some aspects of immunotherapy in colon cancer. Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology 2018;1(8):19–27. DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-19-27
3. Badin F. Considerations for selecting second-line treatment in patients with progressive small cell lung cancer and the use of Lurbinectedin in this setting. Cancer Treat Res Commun 2024;39:100803. DOI: 10.1016/j.ctarc.2024.100803
4. Paz-Ares L., Champiat S., Lai W.V. et al. Tarlatamab, a first-in-class DLL3-targeted bispecific T-cell engager, in recurrent small-cell lung cancer: an open-label, phase I study. J Clin Oncol 2023;16(41):2893–903. DOI: 10.1200/JCO.22.02823
5. Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А., Якубовская М.Г. Трабектедин – лиганд узкой бороздки ДНК. Успехи молекулярной онкологии 2015;2(2):41–9. DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.2.41-49
Belitsky G.A., Kirsanov K.I., Lesovaya E.A., Yakubovskaya M.G. Trabectedin – the DNA minor groove binder. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2015;2(2):41–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.2.41-49
6. Феденко А.А., Тарарыкова А.А. Роль трабектедина в лечении сарком мягких тканей: обзор современных данных. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(3):16–27. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-16-27
Fedenko A.A., Tararykova A.A. Trabectedin in the treatment of soft tissue sarcomas: up to date data. Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2021;3(13):16–27. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-16-27
7. Farago A.F., Drapkin B.J., Lopez-Vilarino de Ramos J.A. et al. ATLANTIS: a phase III study of lurbinectedin/doxorubicin *versus* topotecan or cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine in patients with small-cell lung cancer who have failed one prior platinum-containing line. Future Oncol 2019;3(15):231–9. DOI: 10.2217/fon-2018-0597
8. Gadducci A., Cosio S. Trabectedin and lurbinectedin: mechanisms of action, clinical impact, and future perspectives in uterine and soft tissue sarcoma, ovarian carcinoma, and endometrial carcinoma. Front Oncol 2022;(12):914342. DOI: 10.3389/fonc.2022.914342
9. Trigo J., Subbiah V., Besse B. et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. Lancet Oncol 2020;5(21):645–54. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30676-8
10. Shinn L.T., Vo K.A., Reeves D.J. Lurbinectedin: a new treatment option for relapsed/refractory small-cell lung cancer. Ann Pharmacother 2021;9(55):1172–9. DOI: 10.1177/1060028020983014
11. Subbiah V., Paz-Ares L., Besse B. et al. Antitumor activity of lurbinectedin in second-line small cell lung cancer patients who are candidates for re-challenge with the first-line treatment. Lung Cancer 2020;150:90–6. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.10.003
12. Desai A., Smith C.J., Ashara Y. et al. Real-world outcomes with lurbinectedin in second-line setting and beyond for extensive stage small cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2023;8(24):689–95.e1. DOI: 10.1016/j.cllc.2023.09.001
13. Baize N., Monnet I., Greillier L. et al. Carboplatin plus etoposide *versus* topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21(9):1224–33. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30461-7
14. Goto K., Ohe Y., Shibata T. et al. Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan *versus* topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17(8):1147–57. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30104-8

15. O'Brien M.E., Ciuleanu T.E., Tsekov H. et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2006;24(34):5441–7. DOI: 10.1200/jco.2006.06.5821
16. Eckardt J.R., von Pawel J., Pujol J.L. et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007;25(15):2086–92. DOI: 10.1200/jco.2006.08.3998
17. European Medicines Agency. Scientific Discussion: Hycamtin. 2006. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/hycamtin-h-c-123-ii-0034-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf
18. Von Pawel J., Schiller J.H., Shepherd F.A. et al. Topotecan *versus* cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17(2):658–67. DOI: 10.1200/jco.1999.17.2.658
19. Von Pawel J., Jotte R., Spigel D.R. et al. Randomized phase III trial of amrubicin *versus* topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2014;32(35):4012–9. DOI: 10.1200/jco.2013.54.5392
20. Ardizzoni A., Hansen H., Dombernowsky P. et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European organization for research and treatment of cancer early clinical studies group and new drug development office, and the lung cancer cooperative group. J Clin Oncol 1997;15(5):2090–6. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.5.2090
21. Inoue A., Sugawara S., Maemondo M. et al. Randomized phase II trial comparing amrubicin with re-challenge of platinum doublet in patients with sensitive-relapsed small-cell lung cancer: north Japan lung cancer study group trial 0702. Lung Cancer 2015;89(1):61–5. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.04.012
22. Aix S.P., Navarro A., Bernabé R. et al. 464 2SMALL (NCT04253145) phase I part: lurbinectidine (LUR) in combination with atezolizumab (ATZ) for second line extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) patients (pts). J Immunother Cancer 2021;9(Suppl 2):A493. DOI: 10.1136/jitc-2021-SITC2021.464
23. Morgensztern D., Besse B., Greillier L. et al. Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine in third-line and beyond patients with DLL3-expressing, relapsed/refractory small-cell lung cancer: results from the phase II TRINITY study. Clin Cancer Res 2019;23(25):6958–66. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1133
24. Trillo Aliaga P., Del Signore E., Fuorivia V. et al. The evolving scenario of ES-SCLC management: from biology to new cancer therapeutics. Genes (Basel) 2024;15(6):701. DOI: 10.3390/genes15060701
25. Deneka A.Y., Boumber Y., Beck T., Golemis E.A. Tumor-targeted drug conjugates as an emerging novel therapeutic approach in small cell lung cancer (SCLC). Cancers 2019;9(11):1297. DOI: 10.3390/cancers11091297
26. Gray J.E., Heist R.S., Starodub A.N. et al. Therapy of small cell lung cancer (SCLC) with a topoisomerase-I-inhibiting antibody-drug conjugate (ADC) targeting Trop-2, sacituzumab govitecan. Clin Cancer Res 2017;19(23):5711–9. DOI: 10.1158/1078-0432
27. Rudin C.M., Reck M., Johnson M.L. et al. Emerging therapies targeting the delta-like ligand 3 (DLL3) in small cell lung cancer. J Hematol Oncol 2023;16(1):66. DOI: 10.1186/s13045-023-01464-y
28. Paz-Ares L.G., Felip E., Ahn M.-J. et al. Randomized phase 3 study of tarlatamab, a DLL3-targeting bispecific T-cell engager (BiTE), compared to standard of care in patients with relapsed small cell lung cancer (DeLLphi-304). J Clin Oncol 2023;41:TPS8611. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS8611

Вклад авторов. Авторы заявляют о равном вкладе в написание работы.
Authors' contributions. Authors declare an equal contribution.

ORCID авторов / ORCID of authors
А. Сейдинович / A. Seydinovich: https://orcid.org/0000-0002-5441-8424
А.Е. Кузьминов / A.E. Kuz'minov: https://orcid.org/0000-0002-1357-0956
Т.Д. Барболина / T.D. Barbolina: https://orcid.org/0000-0002-4548-1026
М.Д. Тер-Ованесов / M.D. Ter-Ovanesov: https://orcid.org/0000-0002-0042-1150
В.В. Бредер / V.V. Breder: https://orcid.org/0000-0002-6244-4294
К.К. Лактионов / K.K. Laktionov: https://orcid.org/0000-0003-4469-502X

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.10.2024. **Принята к публикации:** 03.10.2025. **Опубликована онлайн:** 25.12.2025.
Article submitted: 26.10.2024. **Accepted for publication:** 03.10.2025. **Published online:** 25.12.2025.